

University of Groningen

## Female reproductive ageing

Haadsma, Maaïke Laura

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Haadsma, M. L. (2010). *Female reproductive ageing: the clinical relation between oocyte quantity and oocyte quality*. s.n.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

---

## **Nederlandse samenvatting**



### **Uitstel van ouderschap**

De positie van de vrouw in de westerse maatschappij is de laatste tientallen jaren fundamenteel veranderd. Vrouwen zijn hoger opgeleid dan vroeger en werken vaker buitenshuis. De introductie van 'de pil' in de jaren zestig heeft een sleutelrol gespeeld in de emancipatie van vrouwen: seksualiteit en voortplanting waren niet langer vanzelfsprekend aan elkaar gekoppeld en moederschap werd een keuze. Twee belangrijke consequenties van deze veranderingen zijn een bewuste daling in het aantal kinderen per gezin en uitstel van ouderschap. In Nederland is de gemiddelde leeftijd waarop vrouwen voor het eerst moeder worden gestegen van ruim 24 jaar in de jaren zeventig tot ruim 29 jaar nu. Maar de trend om het moederschap uit te stellen heeft een prijs. Naarmate de leeftijd van de vrouw stijgt, wordt de maandelijkse kans op een zwangerschap kleiner en wordt de kans op een miskraam groter. Dit fenomeen wordt 'reproductieve veroudering' genoemd. Het effect van een hogere leeftijd van de vader op de voortplanting is zeer klein ten opzichte van het effect van een hogere leeftijd van de moeder. Er wordt aangenomen dat de trend om het moederschap uit te stellen leidt tot een toename van vruchtbaarheidsproblemen, ongewenste kinderloosheid of een kleiner gezin dan gewenst.

### **Reproductieve veroudering bij de vrouw**

Reproductieve veroudering bij de vrouw wordt veroorzaakt door een afname van het aantal eicellen en een afname van de kwaliteit van de eicellen. In tegenstelling tot mannen, die in de loop van hun leven steeds nieuwe zaadcellen aanmaken, worden vrouwen geboren met de totale voorraad eicellen voor de rest van hun leven. Het aantal eicellen dat een vrouw heeft neemt in de loop van de jaren gestaag af. Als er vrijwel geen eicellen meer over zijn, komt de vrouw in de overgang (menopauze). De leeftijd waarop een vrouw in de overgang komt is gemiddeld 51 jaar, maar varieert per vrouw. Sommige vrouwen komen pas na hun 60<sup>e</sup> in de overgang; waarschijnlijk zijn zij geboren met een grotere voorraad eicellen of nam de voorraad langzamer af. Bij andere vrouwen is de voorraad eicellen juist sneller op; zij komen vroeger in de overgang, soms al voor het 40<sup>e</sup> jaar.

Het is vanzelfsprekend dat een vrouw niet meer zwanger kan worden als ze geen eicellen meer over heeft. Maar al jaren voordat de vrouw in de overgang komt, is haar vruchtbaarheid afgenomen. Vanaf de leeftijd van gemiddeld 31 jaar daalt de vruchtbaarheid van de vrouw geleidelijk en in samenlevingen waarin geen anticonceptie wordt gebruikt is de gemiddelde leeftijd waarop vrouwen uiteindelijk hun laatste kind krijgen 41 jaar. Het einde van de vruchtbaarheid van een vrouw ligt daarmee gemiddeld 10 jaar voor het moment van menopauze. De genoemde leeftijden zijn gemiddelden: bij sommige vrouwen treedt het eind van de vruchtbaarheid eerder of later op. Het is niet bekend of vrouwen die op latere leeftijd nog kinderen kunnen krijgen ook op latere leeftijd in de overgang komen en andersom.

De kans dat een vrouw zwanger wordt neemt dus af met de leeftijd, maar de kans op een miskraam neemt juist toe. Dit wordt veroorzaakt door een toename van het aantal zwangerschappen van een vrucht met een afwijkend aantal chromosomen (de dragers van ons erfelijk materiaal). In de meeste gevallen eindigt een dergelijke zwangerschap in een miskraam, maar soms ook in de geboorte van een kind. Het bekendste voorbeeld hiervan is downsyndroom. Bij personen met downsyndroom is drie keer in plaats van twee keer het chromosoom 21 aanwezig (trisomie 21). Met het stijgen van de leeftijd van de vrouw neemt de kans op een kind met downsyndroom of andere trisomie toe.

De daling van de kans op zwangerschap en de toename van het aantal chromosomaal afwijkende zwangerschappen wordt toegeschreven aan een afname van de kwaliteit van de eicellen. Zo worden met het stijgen van de leeftijd meer fouten gemaakt bij de deling van de eicellen (meiotische non-disjunctie), waardoor eicellen ontstaan met een chromosoom te veel of te weinig.

### **De relatie tussen eicelkwantiteit en eicelkwaliteit**

Het is niet duidelijk of de afname van de hoeveelheid eicellen van een vrouw (de eicelkwantiteit) gerelateerd is aan de afname van de eicelkwaliteit. Als eicelkwantiteit geassocieerd is met eicelkwaliteit, dan kan een schatting van het aantal eicellen van een vrouw wellicht haar vruchtbaarheid en haar kans op een kind met een trisomie voorspellen. Dit is relevant omdat de hoeveelheid eicellen sterk kan verschillen tussen vrouwen van dezelfde leeftijd. Het is niet goed mogelijk om eicelkwantiteit en -kwaliteit bij een vrouw rechtstreeks te meten. Om deze relatie te bestuderen kunnen wel afgeleiden van eicelkwantiteit en -kwaliteit worden gebruikt, die beschikbaar zijn in de dagelijkse klinische praktijk.

De best beschikbare maat voor eicelkwantiteit is de menopauze; dit is het moment dat er vrijwel geen eicellen meer over zijn, maar deze maat is vanzelfsprekend alleen achteraf te gebruiken. Voor het schatten van de eicelkwantiteit bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn 'ovariële reservetesten' ontwikkeld. Dit zijn hormoonwaarden in het bloed of echoscopische testen van de eierstokken, die een schatting geven van de totale eicelvoorraad ('reserve') aan de hand van de mate van activiteit van de eierstokken (ovaria). Een derde maat is de reactie van de eierstokken op hormoonstimulatie bij IVF-behandeling: hoe groter de voorraad eicellen in de eierstok, des te meer eicellen rijpen uit bij hormoonstimulatie. Ten slotte kan een daling van de eicelkwantiteit worden veroorzaakt door medisch ingrijpen, bijvoorbeeld door een operatie, waarbij (een deel van) een eierstok wordt verwijderd. Wel of geen eierstokoperatie kan daarmee ook worden gezien als een maat voor de eicelvoorraad.

Afgeleiden van eicelkwaliteit zijn de geboorte van een (chromosomaal normaal) kind, het optreden van een miskraam, het optreden van een trisomie-zwangerschap en de kwaliteit van embryo's, die te beoordelen is bij IVF-behandeling.

**Doel van dit proefschrift**

In de medische literatuur is er geen overeenstemming of eicelkwantiteit en eicelkwaliteit wel of niet aan elkaar gerelateerd zijn. Het doel van dit proefschrift was om te beoordelen of een relatie tussen eicelkwantiteit en -kwaliteit bestaat en zo ja, of afgeleiden van eicelkwantiteit kunnen worden gebruikt als voorspellers voor (toekomstige) vruchtbaarheid en de kans op een trisomie zwangerschap.

**Hoofdstuk 2**

Dit hoofdstuk geeft achtergrondinformatie over de relatie tussen verschillende ovariële reservetesten onderling. In een groep van 474 vooraf geselecteerde paren met vruchtbaarheidsproblemen werden meerdere hormoonbepalingen en een antrale follikeltelling uitgevoerd. Bij deze laatste test wordt met een inwendige echo bij de vrouw beoordeeld hoeveel eiblaasjes (eicellen omgeven door vocht) zichtbaar zijn in de eierstokken. We vonden dat het aantal kleinere eiblaasjes (antrale follikels) van 2-6 mm afnam met de leeftijd, maar het aantal grotere antrale follikels (van 7-10 mm) niet. Los van de leeftijd was het aantal kleine antrale follikels ook gerelateerd aan alle hormonale ovariële reservetesten die we hadden uitgevoerd, te weten het follikel stimulerend hormoon (FSH), inhibine B en de clomifeen citraat belastingstest. Het aantal grotere follikels was alleen gerelateerd aan de hoogte van inhibine B. Deze uitkomsten suggereren dat antrale follikels van 2-6 mm de eicelvoorraad het beste weergeven.

**Hoofdstuk 3**

In dit hoofdstuk hebben we binnen dezelfde groep van 474 paren met vruchtbaarheidsproblemen beoordeeld of de ovariële reservetesten, zoals hierboven omschreven, een voorspellende waarde hebben voor de kans op een spontane zwangerschap, leidend tot de geboorte van een levend kind. Er zijn al meerdere factoren bekend, die een voorspellende waarde hebben voor de kans op spontane zwangerschap, zoals de leeftijd van de vrouw en de kwaliteit van het zaad. Als de uitkomst van de ovariële reservetesten werd toegevoegd aan deze bekende factoren, dan hadden FSH en de antrale follikeltelling statistisch gezien een toegevoegde waarde: de kans op een zwangerschap werd iets beter voorspeld. Echter, voor veruit de meeste paren bleef de voorspelde kans op zwangerschap vrijwel gelijk. Dit betekent dat toevoeging van ovariële reservetesten aan de bekende voorspellende factoren voor spontane zwangerschap in de praktijk maar weinig waarde heeft.

**Hoofdstuk 4**

Het doel van hoofdstuk 4 was te beoordelen of ovariële reservetesten een voorspellende waarde hebben voor de kans op een miskraam. Hiervoor selecteerden we uit de paren met vruchtbaarheidsproblemen, zoals beschreven in hoofdstuk 2 en 3, alle paren die een doorgaande zwangerschap hadden (233 paren) en vergeleken hen met de paren die een miskraam kregen (72

paren). De resultaten van de ovariële reservetesten, dezelfde als uitgevoerd in hoofdstuk 2 en 3, verschilden niet tussen de paren met en zonder miskraam. Deze resultaten suggereren dat ovariële reservetesten geen voorspellende waarde hebben voor de kans op een miskraam.

### **Hoofdstuk 5**

In dit hoofdstuk maakten wij gebruik van een database met gegevens van alle vrouwen die zich tussen 1983 en 1995 hadden aangemeld bij één van de IVF-klinieken in Nederland. In tegenstelling tot de vorige studie zijn deze gegevens achteraf verzameld, doorgaans nadat de vrouwen hun behandeling hadden voltooid. Het doel van deze studie was te beoordelen of vrouwen die zwanger worden na een lage eicelopbrengst bij IVF-behandeling een grotere kans hebben op een miskraam dan hun leeftijdsgenoten met een normale eicelopbrengst. Hiervoor vergeleken wij alle vrouwen met een doorgaande zwangerschap na hun eerste IVF-behandeling (1468 vrouwen) met alle vrouwen die een miskraam hadden na hun eerste IVF-behandeling (357 vrouwen). Vrouwen met een lage eicelopbrengst (minder dan 4 verkregen eicellen) hadden twee keer zoveel kans op een miskraam dan vrouwen met een normale eicelopbrengst. Hoe ouder de vrouw was, des te duidelijker werd dit verband tussen een lage eicelopbrengst en een miskraam.

### **Hoofdstuk 6**

In dezelfde nationale database als beschreven in hoofdstuk 5 hebben we een studie uitgevoerd om te bepalen of vrouwen met een trisomie zwangerschap vaker tekenen hadden van een beperkte eicelvoorraad. Hiervoor gebruikten we drie afgeleiden: een eierstokoperatie in het verleden, een lage eicelopbrengst bij IVF-behandeling en op jongere leeftijd al tekenen van de overgang. In de database vonden we 28 vrouwen met een trisomie zwangerschap en vergeleken hen met vrouwen van dezelfde leeftijd met een levendgeboren kind zonder trisomie. De vrouwen met een trisomie zwangerschap hadden vaker een eierstokoperatie gehad en hadden vaker een lage eicelopbrengst bij IVF-behandeling dan de vrouwen zonder trisomie zwangerschap. Aan het einde van de studieperiode hadden vrouwen met een trisomie zwangerschap vaker verschijnselen van de overgang.

### **Hoofdstuk 7**

In dit hoofdstuk wordt een studie beschreven, uitgevoerd bij 294 vooraf geselecteerde vrouwen van 35 tot 41 jaar die hun eerste IVF-behandeling ondergingen. Het doel van de studie was te beoordelen of de eicelvoorraad van een vrouw gerelateerd is aan de kwaliteit van de embryo's bij IVF-behandeling. Als afgeleiden van de eicelvoorraad gebruikten we hormonale ovariële reservetesten (FSH, inhibine B en antimüllers hormoon), de antrale follikeltelling en de eicelopbrengst bij IVF-behandeling. De groei van een embryo kan onder de microscoop worden gevolgd. Een embryo dat zich volgens microscopische beoordeling perfect ontwikkelde, beschouwden wij als een kwalitatief 'topembryo'. De afgeleiden van de eicelvoorraad waren niet gerelateerd aan het percentage

topembryo's per vrouw. Daarom was de kans dat een vrouw tenminste één topembryo had hoger naarmate de eicelopbrengst bij IVF hoger was. Ook vrouwen met een hoge antrale follikeltelling of hoge waarde van het antimüllers hormoon hadden vaker tenminste één topembryo.

### **Interpretatie van de resultaten**

Het doel van dit proefschrift was om te beoordelen of er een relatie tussen eicelkwantiteit en – kwaliteit bestaat en zo ja, of afgeleiden van eicelkwantiteit kunnen worden gebruikt als voorspellers voor (toekomstige) vruchtbaarheid en de kans op een trisomie zwangerschap.

Onze resultaten laten zien dat verschillende hormonale en echoscopische ovariële reservetesten geen duidelijk voorspellende waarde hebben voor de kans op een spontane zwangerschap of een miskraam bij paren met vruchtbaarheidsproblemen. In de medische literatuur zijn overzichtsstudies beschikbaar, die aangeven dat deze testen ook geen voorspellende waarde hebben voor de kans op een doorgaande zwangerschap na IVF-behandeling. Deze resultaten suggereren dat er geen relatie is tussen eicelkwantiteit en eicelkwaliteit.

In tegenstelling tot de ovariële reservetesten heeft volgens de medische literatuur de eicelopbrengst bij IVF-behandeling wel een voorspellende waarde voor de kans op zwangerschap na IVF. Uit dit proefschrift blijkt dat de eicelopbrengst bij IVF-behandeling ook voorspellende waarde heeft voor de kans op een miskraam en een trisomie zwangerschap. Deze resultaten suggereren dat er juist wel een relatie is tussen eicelkwantiteit en eicelkwaliteit. Mogelijk is het zo dat ovariële reservetesten de totale eicelvoorraad bij een vrouw toch minder goed weergeven dan de eicelopbrengst bij IVF. De bevinding dat een eierstokoperatie in het verleden en het vroeg optreden van tekenen van de overgang ook zijn geassocieerd met trisomie zwangerschap wijst ook op het bestaan van een relatie tussen eicelkwantiteit en eicelkwaliteit.

Hoofdstuk 5 laat zien dat de associatie tussen een lage eicelopbrengst bij IVF en de kans op een miskraam sterker wordt naarmate de vrouw ouder is. In de medische literatuur is er een vergelijkbaar voorbeeld beschikbaar: vrouwen met een lagere eicelopbrengst worden minder vaak zwanger na IVF, maar dit effect wordt sterker naarmate de vrouw ouder is. Deze bevindingen suggereren dat niet alleen eicelkwantiteit, maar ook leeftijd een belangrijke rol speelt bij het bepalen van eicelkwaliteit. Uit het laatste hoofdstuk blijkt dat het percentage eicellen dat per vrouw uitgroeit tot een topembryo bij IVF-behandeling los staat van de eicelvoorraad van de vrouw. Dit betekent dat hoe meer eicellen beschikbaar zijn bij IVF-behandeling, des te groter is de kans dat er ten minste één eikel uitgroeit tot een kwalitatief topembryo. De kans dat er een goede eikel beschikbaar is, lijkt dus lager te worden als er minder eicellen zijn om uit te kiezen.

Samenvattend hebben ovariële reservetesten geen duidelijk voorspellende waarde voor eicelkwaliteit, maar de eicelopbrengst bij IVF-behandeling heeft dat wel. Los van eicelkwantiteit



speelt leeftijd een belangrijke rol bij het bepalen van eicelkwaliteit.

Dit proefschrift heeft geen algemeen bruikbare voorspellers voor (toekomstige) vruchtbaarheid en de kans op een trisomie zwangerschap aangetoond. De eicelopbrengst na IVF-behandeling heeft voorspellende waarde voor de kans op een doorgaande zwangerschap en een trisomie zwangerschap, maar is alleen bruikbaar voor vrouwen die IVF-behandeling ondergaan. Hetzelfde geldt voor een verleden van een eierstokoperatie: wellicht is er dan een hogere kans op een trisomie zwangerschap, maar dit is alleen relevant voor een beperkt aantal vrouwen.

### **Ten slotte**

Er is nog veel onderzoek mogelijk naar de relatie tussen eicelkwantiteit en -kwaliteit. In hoofdstuk 8 staat een aantal voorstellen beschreven voor aanvullend klinisch onderzoek. Als we het proces van reproductieve veroudering bij de vrouw uiteindelijk goed begrijpen en kunnen voorspellen, dan kunnen die vrouwen die al jong verminderd vruchtbaar zijn op tijd worden herkend en gewaarschuwd. Om deze reden alleen al is verder onderzoek naar reproductieve veroudering waardevol en noodzakelijk.