

# The postmenopausal ovary : functional and morphological aspects

Citation for published version (APA):

Sluijmer, A. V. (1999). *The postmenopausal ovary : functional and morphological aspects*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19990702as>

## Document status and date:

Published: 01/01/1999

## DOI:

[10.26481/dis.19990702as](https://doi.org/10.26481/dis.19990702as)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

In this study the function of the postmenopausal ovary was investigated. To this end, peripheral vein blood samples were taken from postmenopausal women who, for various reasons, had to undergo surgery. The samples were taken two weeks before, during and after surgery. During surgery, also ovarian vein blood samples were collected. To attain pituitary down-regulation, a single dose of a GnRH agonist (3.75 mg triptoreline IM as a depot-dose) was administered to a number of randomly selected patients.

In **chapter 2, section I** a description is given of how ovarian vein blood was sampled during surgery. To determine the selectivity of the procedure, the peripheral and ovarian vein levels of androstenedione in 32 patients were compared. The results confirm the validity of the test. In virtually all cases, the method to obtain utero-ovarian blood samples was successful and without complications.

The clinical relevance of the sampling method, described in **chapter 2, section II** was accidentally established in the case of a patient with a small granulosa cell carcinoma in the right ovary. After comparing the peripheral and ovarian vein levels of inhibin, the former appeared to be in the premenopausal range. In contrast with the left ovarian vein, the inhibin levels in the right ovarian vein were increased substantially. This finding made us conclude that inhibin is a potential early marker for granulosa-cell tumours. The more so since, although the peripheral serum inhibin levels in this patient had obviously changed, this was accompanied by an increase in oestradiol. We were able to locate the specific site of inhibin production, i.e. the granulosa-cell tumour.

There is practically no literature on the effects of GnRH $\alpha$  (gonadotropin releasing hormone agonist) administration to postmenopausal women. **Chapter 3** details the results of an investigation among seventeen patients into the effects of GnRH $\alpha$  administration to postmenopausal women. Two weeks after administration, the serum gonadotrophin levels were suppressed to premenopausal levels. Despite their upward trend, eight weeks after administering a single depot-dose of the GnRH $\alpha$ , the LH and FSH serum levels were still substantially lower than before.

**Chapter 4, section I** explores the endocrine activity of the postmenopausal ovary and the effect of down-regulation of gonadotrophin secretion. These were studied in a group of 35 postmenopausal women, to fifteen of whom a single depot-dose of GnRH $\alpha$  was administered two weeks before surgery. The remaining twenty women served as controls. The investigation revealed that the postmenopausal ovary produces considerable amounts of androstenedione (A) and testosterone (T), although oophorectomy was observed to have a major effect on peripheral serum levels of T only. The high levels of circulating gonadotrophins are to some degree accountable for the stimulation of T production although pituitary down-regulation does not altogether eliminate androgenic activity.

**Chapter 4, section II** considers the effects of chronological age and time after menopause on ovarian vein androgen levels. These were examined in (a small group of) 20 postmenopausal patients. On the basis of the results, however, it is not possible to relate pelvic androstenedione and testosterone levels to either chronological age or time after menopause.

In 18 postmenopausal women a possible correlation was studied between the concentrations of oestrogens and androgens in the ovarian vein, and the ovarian degree of stromal hyperplasia. In **chapter 5** details of the study are given revealing a connection between the amount of stromal hyperplasia in postmenopausal ovaries and the production of androstenedione and testosterone. A higher degree of stromal hyperplasia is accompanied by an increase in androstenedione and testosterone concentrations in the ovarian veins. No relation was found between the concentration of oestrone/oestradiol and the amount of stromal hyperplasia. It is suggested that morphological characteristics of the menopausal ovary determine the local endocrine status and may play a role in the etiology of carcinoma of the endometrium.

The presence of LH, FSH, and GnRH receptors was studied in postmenopausal ovaries (**chapter 6**). In ten postmenopausal ovaries no LH or FSH receptors were found by autoradiographic detection using  $^{125}\text{I}$ -labeled hormones. In seven other postmenopausal ovaries using the RNase protection method, expression of full length FSH and GnRH receptor mRNA was found. Only expression of splice variants of LH receptor mRNA were present. It was postulated that GnRH and GnRH $\alpha$  not only have an indirect effect on postmenopausal ovarian function (via LH and FSH) but also may have a direct effect on postmenopausal ovarian hormone production.



## SAMENVATTING

Bij dit onderzoek stond de functie van het postmenopauzaal ovarium centraal. Om deze te meten werden bij postmenopauzale vrouwen, die om uiteenlopende redenen een operatie moesten ondergaan, perifere veneuze bloedmonsters afgenomen, namelijk twee weken voor, tijdens en na de operatie. Ook werden tijdens de operatie ovariële veneuze bloedmonsters afgenomen. Met het oog op down-regulatie van de hypofyse kreeg een aantal -at random gekozen- patiënten eenmalig een GnRH agonist toegediend.

**Hoofdstuk 2, sectie I** beschrijft de methode waarmee tijdens de operatie ovarieel bloed werd afgenomen. Om de selectiviteit van de procedure vast te stellen, werden de perifere en ovariële serum spiegels van androsteendion bij 32 patiënten met elkaar vergeleken. De validiteit van de test werd bevestigd. De methode werd in nagenoeg alle gevallen met succes uitgevoerd en er traden geen complicaties op.

De klinische relevantie van deze methode van sampling wordt geïllustreerd aan een patiënte met een granulosa-carcinoom in het rechter ovarium, bij wie de perifere en ovariële metingen van inhibine met elkaar werden vergeleken (**Hoofdstuk 2, sectie II**). De perifere concentratie van inhibine bevond zich in de premenopauzale range. In serum uit de rechter ovariële plexus waren de waarden van inhibine echter significant hoger dan die in de linker ovariële veneuze plexus. Op grond van deze bevinding werd vastgesteld dat inhibine al mogelijk in een vroeg stadium kan duiden op de aanwezigheid van een granulosa-tumor, met name omdat het bij deze patiënte ging om een waarneembare verandering (t.o.v. de postmenopauzale normaalwaarden) van de concentratie van inhibine in perifere bloed zonder dat dit gepaard ging met een verhoogd oestradiol. De plek waar inhibine werd aangemaakt, namelijk een kleine granulosa-tumor, werd precies gelokaliseerd.

Er is nog zeer weinig onderzoek gedaan naar de effecten van toediening van een GnRH agonist aan postmenopauzale patiënten. **Hoofdstuk 3** belicht de resultaten van een onderzoek hiernaar onder 17 postmenopauzale patiënten. De patiënten kregen eenmalig een GnRH agonist (GnRHa) in de vorm van een depot-preparaat toegediend. Twee weken na toediening werden de effecten gemeten. Hierbij bleek dat de gonadotropinewaarde in het bloed gedaald was en zich in de premenopauzale range bevond. Acht weken na toediening van de GnRHa vertoonden de LH- en FSH-spiegels in het bloed weliswaar wederom een stijgende lijn, maar waren zij nog steeds significant lager dan de waarden vóór toediening van de agonist.

**Hoofdstuk 4, sectie I** beschrijft een deelonderzoek bij 35 postmenopauzale vrouwen naar de endocriene werking van het postmenopauzaal ovarium en de invloed van down-regulatie van de hypofyse. Van de deelnemers kregen vijftien vrouwen twee weken voor hun operatie een eenmalige depot-dosis GnRHa. De overige twintig vrouwen fungeerden als controlegroep. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat het postmenopauzaal ovarium aanzienlijke hoeveelheden androsteendion (A) en testosteron (T) secreteert, ofschoon alleen T een significante bijdrage levert aan de T waarden in perifere bloed. De productie van dergelijke hoeveelheden T door het postmenopauzaal ovarium wordt gestimuleerd door de hoge gonadotropinen spiegels in de circulatie hoewel down-regulatie van de hypofyse de T productie niet volledig onderdrukt.

**Hoofdstuk 4, sectie II** brengt de resultaten in kaart van een studie bij 20 postmenopauzale patiënten. Hierbij werd gekeken naar de invloed van leeftijd en tijd na de menopauze op de androgene waarden in ovarieel bloed. Er kon (in deze kleine groep) geen verband tussen deze twee grootheden en de androsteendion- en testosteronwaarden in het bekken worden aangetoond.

In **hoofdstuk 5** wordt een onderzoek beschreven naar een eventueel verband tussen de concentraties van oestrogenen en androgenen in het ovariele bloed en de mate van stroma hyperplasie van het ovarium. Het onderzoek werd uitgevoerd bij achttien postmenopauzale vrouwen. Geconcludeerd werd dat de mate van stroma hyperplasie in het postmenopauzaal ovarium gelijke tred houdt met de productie van androsteendion en testosteron: hoe meer stroma hyperplasie, des te hoger de concentraties androsteendion en testosteron in het ovariele bloed. Er werd geen relatie aangetroffen tussen de oestron of oestradiol concentraties en de mate van stromale hyperplasie. Er wordt gesuggereerd dat morfologische karakteristieken van het postmenopauzaal ovarium het lokale endocriene milieu beïnvloeden en dat zij een rol spelen in de etiologie van het endometriumcarcinoom.

Een studie naar de aanwezigheid van LH, FSH en GnRH receptoren in postmenopauzale ovaria is beschreven in **hoofdstuk 6**. Met het gebruiken van <sup>125</sup>I gelabelde hormonen werden geen LH en FSH receptoren aangetoond in tien postmenopauzale ovaria. In zeven andere postmenopauzale ovaria werd met behulp van de RNase protection methode expressie van 'full length' FSH receptor mRNA en van GnRH receptor mRNA aangetoond. Van het LH receptor mRNA werden alleen 'splice variants' aangetroffen. Mogelijk hebben GnRH of GnRH $\alpha$  niet alleen een indirect effect op de functie van het postmenopauzaal ovarium (via LH en FSH), maar hebben zij ook een direct effect op de hormoonproductie van het postmenopauzaal ovarium via deze GnRH receptoren.