

Störungen der Ovulation

Teil 1*: Luteinized-Unruptured-Follicle-Syndrom

Als Ursache eines unerfüllten Kinderwunsches spielen Ovulationsstörungen eine wesentliche Rolle. Meist wird eine Anovulation infolge einer gestörten Follikulogenese genannt. Möglich sind aber auch Ovulationsstörungen trotz Bildung eines sprungreifen Follikels. Aus der konservativen Kinderwunschtherapie sowie aus der In-vitro-Fertilisation lassen sich Pathologien der Ovulation ableiten, die auch für Spontanzyklen von Relevanz sind. Die folgende Artikelserie soll dem Leser die drei wichtigsten Ovulationsstörungen näherbringen.

JESSICA LAUE, MICHAEL VON WOLFF



Jessica Laue

In diesem ersten Beitrag wird das Luteinized-Unruptured-Follicle-(LUF-)Syndrom dargestellt, im zweiten Beitrag das Empty-Follicle-(EF-)Syndrom und im dritten Beitrag das Luteal-out-of-Phase-(LOOP-)Syndrom.

Das LUF-Syndrom

Definition

Als *Luteinized-Unruptured-Follicle-Syndrom* (LUF-Syndrom) wird die ausbleibende Freisetzung einer Eizelle im Rahmen der Ovulation, das heisst die fehlende Ruptur des Follikels bezeichnet. Trotz fehlender Ovulation kommt es unter dem Einfluss des luteinisierenden Hormons (LH) zu einer Luteinisierung des Follikels mit darauf folgendem Progesteron-Anstieg. Entsprechend können bei einem LUF normale Progesteron-Konzentrationen und eine normale Lutealphase vorliegen. Man unterscheidet zwischen einem partiellen (nur ein Teil der Follikel rupturiert) und einem kompletten LUF-Syndrom (kein Follikel rupturiert) (1).

* Die Teile 2 und 3 erscheinen in den Folgeausgaben der GYNÄKOLOGIE 2021 bzw. unter www.ch-gynaekologie.ch.

Merkmale

- **Das LUF-Syndrom ist** eine mögliche Ursache einer Subfertilität.
- **Bei einem LUF-Syndrom können** normale Progesteron-Werte sowie eine normal lange Lutealphase vorliegen.
- **Das sonografische Monitoring mit einer Hormonanalytik ist** die diagnostische Methode der Wahl.
- **Bei einem LUF-Syndrom unter Clomifen-Stimulation sollte** eine andere Stimulationsmedikation gewählt werden.
- **NSAID sind** eher zu vermeiden.
- **Ein experimenteller Therapieansatz** ist die Gabe von **G-CSF** vor der Ovulationsinduktion.

Prävalenz

Das LUF-Syndrom konnte bisher nicht nur bei Patientinnen mit Subfertilität, sondern auch bei 10,7% fertiler Frauen festgestellt werden (2). In Spontanzyklen bei Kinderwunschpatientinnen hingegen wurde eine Häufigkeit von 6 bis 11,8% (3, 4), unter Clomifencitrat-Stimulation eine Häufigkeit von 20 bis 25% angegeben (3, 5).

LUF in Spontanzyklen

Die Arbeit von Bashir und Kollegen (6) untersuchte in unstimulierten Zyklen das spontane Auftreten eines LUF-Syndroms. Die Inzidenz des LUF-Syndroms in dieser Studie betrug 12,5%.

LUF zeigten im Vergleich zu später ovulierenden Follikeln eine höhere Wachstumsrate, einen grösseren Follikeldurchmesser zum Zeitpunkt der Selektion des Leitfollikels sowie einen höheren Maximaldurchmesser (6).

Die Lutealphasen ovulatorischer sowie anovulatorischer Zyklen unterschieden sich jedoch nicht (6).

LUF unter Clomifen-Stimulation

Unter einer Clomifen-Stimulation ist das Risiko für ein LUF-Syndrom generell erhöht.

Besonders hoch ist es nach einem bereits erfolgten LUF. In intrauterinen Inseminationszyklen mit einer Stimulation von 50 bis 150 mg Clomifen zeigte sich, trotz einer Ovulationsinduktion mit HCG, eine zunehmende Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv nach jedem LUF-Zyklus. So betrug bei der zweiten Stimulation das Wiederholungsrisiko 78,6% und im dritten Stimulationszyklus 90% (5, 6).

Das Risiko für ein LUF-Syndrom ist auch bei kleinen Follikeln erhöht. In der Studie von Coetsier (7) zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen Follikeldurchmesser und Ovulation. So kam es bei Zyklen unter Stimulation mit 100 mg Clomifen und HMG so-

Tabelle:

LUF-Wahrscheinlichkeiten nach einer Gabe von Clomifen und HMG oder Letrozol und HMG sowie Ovulationsinduktion mit HCG in Abhängigkeit vom Follikeldurchmesser (8)

Follikeldurchmesser, gemessen 12 Stunden vor HCG-Gabe	Komplettes LUF-Syndrom (kein Follikel ovuliert) in %
18–19,9 mm	28%
20–21,9 mm	21%
≥ 22 mm	48%

wie einer Ovulationsinduktion mit 10 000 IE HCG, 45 Stunden nach der HCG-Gabe nur bei gesamthaft 48,6% aller untersuchten Follikel zu einer Ovulation. Bei einem Follikeldurchmesser < 12 mm konnte in 6%, bei einem Durchmesser von 14 bis 15 mm in gut 50% und bei einem Durchmesser von 18 bis 19 mm in knapp 90% der Fälle eine Ovulation festgestellt werden (7).

Auch bei grossen Follikeln ist das Risiko für ein LUF-Syndrom erhöht. Gemäss Azmoodeh und Kollegen (8) ist die Wahrscheinlichkeit für eine Ovulation nach HCG-Gabe im Rahmen einer Stimulation mit 100 mg Clomifen und HMG oder 5 mg Letrozol und HMG niedriger, wenn der Follikel ≥ 22 mm im Durchmesser beträgt (Tabelle).

Ursachen

Die genaue Pathophysiologie des LUF-Syndroms ist noch nicht geklärt. Es besteht ein Zusammenhang zur idiopathischen Sterilität. Ein zu früher oder zu niedriger LH-Peak wird als möglicher Grund für eine gestörte Follikelruptur postuliert (7, 9, 10).

Des Weiteren wurden folgende Ursachen beschrieben:

- mechanische Ursachen wie Adhäsionen nach Adnexitis (10) oder im Rahmen einer Endometriose (8, 11)
- endokrinologische Faktoren wie eine Hyperprolaktinämie (12)
- Medikamente (nicht steroidale Entzündungshemmer, NSAID) (13)
- psychogene Faktoren (14).

NSAID führen zur Hemmung der für die Prostaglandinsynthese und somit für den Ovulationsprozess essenziellen Zyklooxygenase 2 (COX-2). In der Studie von Tomioka und Kollegen (13) zeigte sich, dass bei jungen Patientinnen mit juveniler Arthritis eine Behandlung mit NSAID die Entwicklung eines LUF-Syndroms begünstigt. Dies bildete sich nach Absetzen der Medikation zurück. Bei kurzzeitiger Anwendung sowie Einnahme während der ersten Woche des Menstruationszyklus manifestierte sich kein LUF-Syndrom.

Im Tiermodell liessen sich des Weiteren mehrere für die Ovulation wichtige Schnittstellen feststellen (z. B. cAMP/Proteinkinase A – EGF-like-factors-RAS-Kas-

kade mit Aktivierung von extrazellulär regulierten Kinasen, ERK1/2), welche womöglich einen relevanten Ansatzpunkt in der Erklärung wie auch der Therapie des LUF-Syndroms darstellen könnten (15).

Zudem konnte in einer Studie mit einer kleinen Fallzahl von 5 Frauen mit idiopathischer Sterilität bei der Patientin mit LUF-Syndrom eine geringere LH-Rezeptor-Konzentration nachgewiesen werden (16). Dem widerspricht die Arbeitshypothese von Bashir und Kollegen (6). In seiner Arbeit über LUF in unstimulierten Zyklen hielt er tiefere LH-Werte in frühen Follikelentwicklungsstadien fest. So postulierte er eine dadurch bedingte mögliche Hochregulierung von LH-Rezeptoren. Der weitere LH-Anstieg durch das zunehmende Follikelwachstum würde durch die erhöhte LH-Empfindlichkeit in LUF-Zyklen zu einer verfrühten Luteinisierung des Follikels und einem Ausbleiben der Ovulation führen sowie im Vergleich zu ovulatorischen Zyklen tiefere LH-Parameter aufweisen.

Diagnostik

Gemäss Literaturangaben ist das Ultraschallmonitoring mit gleichzeitiger Hormonanalytik die Methode der Wahl. Eine einmalige sonografische Kontrolle in der Lutealphase ist zur Diagnosestellung eines LUF-Syndroms nicht ausreichend (7, 16). In der Studie von Coetsier (7) wurden Follikel 12 Stunden vor, 35 und 42 sowie 168 Stunden nach HCG-Verabreichung beurteilt. Man ging von einer Ovulation bei einer Abnahme des Follikeldurchmessers von mindestens 3 mm aus. Zeigte sich keine Durchmesserreduktion bei ansteigenden Progesteron-Werten, wurde ein LUF-Zyklus postuliert.

Nicht rupturierte Follikel entwickeln sich entweder zu einer homogenen, hypoechogenen, zystischen Struktur oder zu einer netzartig organisierten Zyste. Eine sonografisch zystische Struktur in der Lutealphase lässt jedoch nicht automatisch auf einen ausgebliebenen Eisprung schliessen, da es sich auch um eine Corpus-luteum-Zyste handeln kann.

In nur 57,9% der Fälle konnten mitluteal nach erfolgter Ruptur sonografisch Strukturen identifiziert werden, die auf eine erfolgte Ovulation hinwiesen (7). Entweder kam es zu einem totalen Kollaps oder zu keiner sonografisch feststellbaren Bildung eines Corpus luteum. In nur 20% der Fälle liess sich ein typi-

scher solider Gelbkörper (sonografisch dichter Saum mit unregelmässigem hypoechogenem Kern) feststellen (7). Der Rest wies eine zystische oder zystisch organisierte Struktur auf.

Gemäss Coetsier kam es in 20% der Zyklen zu einem kompletten LUF-Syndrom mit erniedrigten Progesteron-Werten in der mittleren zweiten Zyklushälfte.

Laut der Studie von Azmoodeh und Kollegen (8) verkürzt sich die Lutealphase bei einem kompletten LUF-Syndrom. Diese war mit $13,1 \pm 1,8$ Tagen zirka 3 Tage kürzer als diejenige eines Non-LUF-Zyklus mit einer Lutealphase von $16,3 \pm 12,5$ Tagen.

Bei der Bewertung dieser Daten ist zu berücksichtigen, dass die Grösse der untersuchten Patientenkohle eher gering war.

Therapie

Gemäss Azmoodeh und Kollegen (8) beträgt das Risiko für ein LUF-Syndrom bei einer Clomifen-Stimulation trotz der Ovulationsinduktion mit HCG 35,6%, dies im Vergleich zu 18,9% bei einer Stimulation mit Letrozol. Laut Ghanem und Kollegen (17) beträgt das LUF-Risiko bei einer Clomifenstimulation 15,1% im Vergleich zu 5,2% bei einer HMG-Stimulation. Somit stellt der Wechsel des Stimulationsprotokolls eine therapeutische Option bei einem LUF unter einer Clomifenstimulation dar.

Bei Patientinnen unter NSAID-Therapie sollte im Rahmen einer Sterilitätsabklärung die Möglichkeit eines LUF-Syndroms beachtet und die Dosierung ggf. reduziert werden. Es kommen der transiente Einsatz von nicht selektiven COX-Hemmern (unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils), Paracetamol oder – je nach Diagnose – die Therapie mit sogenannten Disease-Modifying Antirheumatic Drugs wie Sulfasalazin oder die Anwendung von Glukokortikoiden infrage.

In Anlehnung an die Pathogenese von NSAID wurde die Therapie mit Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF (100 µg Lenograstim) getestet (18). Da NSAID zu einem LUF-Syndrom durch eine Entzündungshemmung führen, postulierten Shibata und Kollegen, dass G-CSF als Induktor einer Entzündungsreaktion ein LUF-Syndrom verhindern könnte. Frauen, bei denen bereits ein LUF-Syndrom diagnostiziert worden war, wurden mit Clomifen oder Gonadotropinen stimuliert. In einem Folgezyklus erhielten sie zusätzlich G-CSF (24–48 Stunden vor der Gabe von 5000 IE HCG). Ohne G-CSF betrug die LUF-Rate 19,1%, mit G-CSF 4,4%. Kontraindikationen einer G-CSF-Gabe waren eine Leukozytenzahl $\geq 10\,000$ pro Mikroliter, eine schwere Einschränkung der Leber-, der Nieren- oder der Herzfunktion sowie eine allergische Prädisposition. Es konnten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet werden.

Bei rezidivierenden LUF-Zyklen ist eine IVF in Betracht zu ziehen. ■

Dr. med. Jessica Laue
(Erstautorin, Korrespondenzadresse)
E-Mail: jessica.laue@insel.ch

Prof. Dr. med. Michael von Wolff

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital
3010 Bern

Quellen:

1. Katz E.: The luteinized unruptured follicle and other ovulatory dysfunctions. *Fertil Steril.* 1988; 50(6): 839-850. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60359-x. PMID: 3060378.
2. Killick S, Elstein M.: Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril.* 1987; 47(5): 773-777. doi: 10.1016/s0015-0282(16)59163-8. PMID: 3552753.
3. Luciano AA, Peluso J, Koch El, Maier D, Kuslis S, Davison E.: Temporal relationship and reliability of the clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women. *Obstet Gynecol.* 1990;75(3 Pt 1): 412-416. PMID: 2406661.
4. Temmerman M, Devroey P, Naaktgeboren N, Amy JJ, Van Steirteghem AC.: Incidence, recurrence and treatment of the luteinized unruptured follicle syndrome. *Acta Eur Fertil.* 1984; 15(3): 179-813. PMID: 6237540.
5. Qublan H, Amarin Z, Nawasreh M, Diab F, Malkawi S, Al-Ahmad N, Balawneh M.: Luteinized unruptured follicle syndrome: incidence and recurrence rate in infertile women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 2006; 21(8): 2110-2113. doi: 10.1093/humrep/del113. Epub 2006 Apr 13. PMID: 16613885.
6. Bashir ST, Baerwald AR, Gastal MO, Pierson RA, Gastal EL.: Follicle growth and endocrine dynamics in women with spontaneous luteinized unruptured follicles versus ovulation. *Hum Reprod.* 2018; 33(6): 1130-1140. doi: 10.1093/humrep/dey082. PMID: 29659847.
7. Coetsier T, Dhont M.: Complete and partial luteinized unruptured follicle syndrome after ovarian stimulation with clomiphene citrate/human menopausal gonadotrophin/human chorionic gonadotrophin. *Hum Reprod.* 1996; 11(3): 583-587. doi: 10.1093/humrep/11.3.583. PMID: 8671271.
8. Azmoodeh A, Pejman Manesh M, Akbari Asbagh F, Ghaseminejad A, Hamzehgardschi Z.: Effects of letrozole-HMG and clomiphene-HMG on incidence of luteinized unruptured follicle syndrome in infertile women undergoing induction ovulation and intrauterine insemination: a randomised trial. *Glob J Health Sci.* 2015; 8(4): 244-252. doi: 10.5539/gjhs.v8n4p244. PMID: 26573024; PMCID: PMC4873591.
9. Hamori M, Stuckensen JA, Rumpf D, Kniewald T, Kniewald A, Kurz CS.: Premature luteinization of follicles during ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1987; 2(8): 639-643. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136607. PMID: 3125211.
10. Hamilton CJ, Wetzels LC, Evers JL, Hoogland HJ, Muijtjens A, de Haan J.: Follicle growth curves and hormonal patterns in patients with the luteinized unruptured follicle syndrome. *Fertil Steril.* 1985; 43(4): 541-548. doi: 10.1016/s0015-0282(16)48494-3. PMID: 3921410.
11. Brosens I, Koninckx P, Boeckx W.: Endometriosis. *Clin Obstet Gynaecol.* 1981; 8(3): 639-651. PMID: 7318302.
12. Kugu K, Taketani Y, Kohda K, Mizuno M.: Exaggerated prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in infertile women with the luteinized unruptured follicle syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 1991; 249(1): 27-31. doi: 10.1007/BF02390704. PMID: 1909855.
13. Tomioka RB, Ferreira GRV, Aikawa NE, et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drug induces luteinized unruptured follicle syndrome in young female juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(10): 2869-2873. doi: 10.1007/s10067-018-4208-x. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30003441.
14. Koninckx PR, Brosens IA.: Clinical significance of the luteinized unruptured follicle syndrome as a cause of infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1982; 13(6): 355-368. doi: 10.1016/0028-2243(82)90071-5. PMID: 6813156.
15. Fan HY, Liu Z, Shimada M, Sterneck E, Johnson PF, Hedrick SM, Richards JS.: MAPK3/1 (ERK1/2) in ovarian granulosa cells are essential for female fertility. *Science.* 2009; 324(5929): 938-941. doi: 10.1126/science.1171396. PMID: 19443782; PMCID: PM.
16. Koskimies AI, Liukkonen S, Tenhunen A, Huhtaniemi I.: Low LH receptor content in corpora lutea in luteinized unruptured follicle (LUF) syndrome. *Hum Reprod.* 1987; 2(5): 367-369. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136552. PMID: 3654926.
17. Ghanem MES, Sadek EM, Helal AS, et al.: Effect of stimulation protocol on the risk of luteinized unruptured follicle (LUF) in polycystic ovarian syndrome (PCOS): does LUF affect luteal phase profile? *Fertility and Sterility.* 2009; 92(3): 229-233. PMID: PM.
18. Shibata T, Makinoda S, Waseda T, Tomizawa H, Fujii R, Utsunomiya T.: Granulocyte colony-stimulating factor as a potential inducer of ovulation in infertile women with luteinized unruptured follicle syndrome. *Transl Res.* 2016; 171: 63-70. doi:10.1016/j.trsl.2015.10.003