

Störungen der Ovulation

Teil 2*: Empty-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

Als Empty-Follicle-Syndrom (EFS) wird ein Syndrom bezeichnet, bei dem aus normal entwickelten Follikeln im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation-(IVF-)Therapie keine Oozyten aspiriert werden können. Das EFS wurde bisher in natürlichen sowie stimulierten Zyklen beobachtet (1).

Das EFS ist zwar ein Syndrom der IVF-Therapie, tritt wahrscheinlich aber auch bei Spontanzyklen auf.

Prävalenz

In der Literatur finden sich EFS-Prävalenzen von 0,1 bis 7% aller IVF-Zyklen (2). Zreik und Kollegen (3) zeigten auf, dass die Prävalenz für ein wiederholtes EFS bei Frauen im Alter von 35 bis 39 Jahren bei 27% liegt und bei über 40-Jährigen 57% erreicht.

Ursachen

Während der Follikulogenese ist die heranwachsende Eizelle von Cumuluszellen umgeben. Diese

sind an Granulosazellen der Follikelwand gebunden. Der Verbund aus Eizelle und den die Eizelle umgebenden Granulosazellen wird als Cumulus-Oophorus-Komplex (COC) bezeichnet. Durch den natürlichen oder induzierten mittzyklischen LH-Peak mittels Gabe von humanem Choriongonadotropin (HCG) wird eine Lösung der interzellulären Verbindungen der Cumuluszellen bewirkt, wodurch sich der COC kurz vor der Ruptur von der Follikelwand ablöst und frei in der Follikelflüssigkeit schwimmt.

Bei einigen Patientinnen zeigen sich wiederholt Zyklen ohne eine Eizellgewinnung trotz Wechsel des Stimulationsprotokolls, des Ovulationstriggers und des Zeitpunkts der Follikelpunktion. Aufgrund dessen geht man davon aus, dass für ein solches rezidivierendes EFS prädisponierende Faktoren bestehen. Darunter zählen das Alter der Frau, eine reduzierte ovarielle Reserve, eine ovarielle Resistenz gegenüber dem ovariellen Stimulus sowie Übergewicht. Diese Gegebenheiten erklären jedoch nicht alle Fälle des EFS.

Es wird ebenfalls eine genetische Veranlagung diskutiert, welche eine gestörte Follikulogenese oder ausbleibende Ablösung des COC von der Follikelwand bedingt (2). In der Literatur wurden wiederholte EFS-Zyklen bei zwei Schwestern beschrieben (4), bei welchen eine Mutation im LH/Choriongonadotropin-Rezeptor (LHCGR) gefunden wurde (5). Vujisic und Kollegen (6) deckten des Weiteren eine perizentrische Inversion auf Chromosom 2 bei einer Patientin mit rezidivierendem EFS auf. Auf dem genannten Chromosom befinden sich einige für die Follikulogenese relevante Gene. Weiter wurde in der Literatur ein Fall beschrieben, in welchem Granulosazellen einer Patientin vermehrt apoptotische Gene exprimierten und eine Down-Regulation der Mitogen-Activated-Protein-Kinase (MAPK3), des Insulin-like-Growth-Factor-Binding-Proteins (IGFBP) sowie des

*Teil 1: Luteinized-Unruptured-Follicle-(LUF-)Syndrom, siehe GYNÄKOLOGIE 2021; 2: 28–30
www.ch-gynaekologie.ch – Ausgabe 2.2021
Teil 3: Luteal-out-of-Phase-(LOOP-)Syndrom, vorgesehen für GYNÄKOLOGIE 4.2021

Merkpunkte

- **Ein Empty-Follicle-Syndrom (EFS)** kann sowohl in spontanen als auch in stimulierten Zyklen auftreten.
- **Je älter die Patientin**, desto höher die Prävalenz.
- **Frauen mit wiederholtem EFS** haben eine geringere Schwangerschaftsrate pro Zyklus. Man vermutet jedoch keine Reduktion der Gesamtfertilität.
- **Um ein falsches EFS zu diagnostizieren**, kann zum Zeitpunkt der Follikelpunktion β -HCG im Urin bestimmt und ggf. eine zusätzliche HCG-Gabe (Rescue-HCG) oder zusätzlich ein GnRH-Agonist verabreicht werden.
- **Ein weiterer Therapieansatz** stellt das Dual-Triggering dar.
- **Wird in Spontanzyklen** mit einer Ovulationsinduktion mit HCG ein EFS vermutet, kann die gleiche Therapie wie bei IVF-Zyklen erwogen werden.

Tabelle 1:

Charakteristika des echten und des falschen Empty-Follicle-Syndroms (EFS)

Echtes EFS	Falsches EFS
<ul style="list-style-type: none"> - Seltene Entität. - Trotz korrekter Applikation des HCG-Triggers, optimaler Follikelentwicklung, normaler Östradiol-Konzentrationen im Serum sowie definitiv zirkulierenden HCG im Blut können keine Oozyten bei einer Punktion im Rahmen einer IVF gewonnen werden. - Über die genaue Pathophysiologie ist noch wenig bekannt. Vermutet werden genetische Faktoren. - Bisher konnten keine HCG-Mindestkonzentrationen im Blut zur Vermeidung eines EFS nach einer Ovulationsauslösung mit HCG definiert werden. 	<ul style="list-style-type: none"> - Häufigere Entität. - Eine fehlerhafte Ovulationsauslösung und zu tiefe HCG-Blutkonzentrationen werden als Ursache angesehen. - Eine fehlerhafte HCG-Injektion, ein falscher Injektionszeitpunkt, Herstellungsfehler oder eine falsche Lagerung der Injektionslösung sind meist nachweisbar. - Im weiteren Sinne zählen auch technische Probleme während der Follikelpunktion, wie z. B. ein zu niedriger Aspirationsdruck, sowie eine unvollständige Follikelaspiration durch unerfahrene Operateure zu den Ursachen.

Pregnancy-Associated-Plasma-Proteins A (PAPP-A) zeigten. Diese sind u. a. mitverantwortlich für ein normales Follikelwachstum (7).

Echtes und falsches EFS

Man unterscheidet zwischen 2 Formen des EFS: das echte sowie das falsche EFS. Das echte EFS ist selten, das falsche EFS tritt hingegen häufiger auf und wird in der Regel durch eine Fehltherapie verursacht (Tabelle 1).

Diagnostik

Bisher konnte nicht definiert werden, welche HCG-Mindestkonzentrationen im Serum erforderlich sind, um ein EFS zu vermeiden. Von verschiedenen Autoren wurden Mindestkonzentrationen zwischen 5 und 160 IE/l HCG im Zeitraum von 36 Stunden nach der HCG-Applikation beschrieben.

Die uneinheitliche Definition der HCG-Schwelle reflektiert die oben genannte weite Spanne der Prävalenz.

Frauen mit wiederholtem EFS haben eine gesamt- sehr niedrige Wahrscheinlichkeit eines Schwangerschaftseintritts pro Folgezyklus von 0 bis 6,3% (5, 8, 9). Stevenson und Lashen (10) geben jedoch an, dass in den meisten Fällen ein erstes Auftreten eines EFS nicht mit einem verminderten Fertilitätspotenzial in künftigen IVF-Zyklen einhergeht.

Um das Risiko eines EFS abzuschätzen, kann nach Ovulationsinduktion mit HCG dessen Bestimmung

im Urin oder im Serum erfolgen. Eine HCG-Bestimmung ist auch möglich, um nach einer Follikelaspiration ohne Nachweis von Oozyten ein echtes von einem falschen EFS zu unterscheiden.

Eine genetische Abklärung ist wenig sinnvoll.

Therapie

Als Therapie eines falschen EFS kann eine Rescue-Verabreichung von HCG erwogen werden, wenn nach Aspiration von einigen Follikeln keine Oozyten gefunden werden und somit der V. a. ein falsches EFS erhoben wird. In mehreren Studien wurden mit dieser Methode Erfolge mit Lebendgeburten beschrieben (11, 12).

Reichman und Kollegen (13) beschreiben 41 Frauen, denen 24 Stunden nach der ersten HCG-Gabe eine HCG-Rescue-Injektion verabreicht wurde. Sie erzielten eine Lebendgeburtenrate von 39%. Es wurden HCG-Konzentrationsbestimmungen am Folgetag der intramuskulären HCG-Verabreichung durchgeführt. Eine Rescue-Dosis der i.m. HCG-Applikation erfolgte bei einem Serum-HCG-Wert von < 5 mIU/ml. Die Dosierung wurde entsprechend den Östradiol-Konzentrationen und dem Risiko eines Hyperstimulationssyndroms gewählt und lag zwischen 3300 und 10000 IE (Tabelle 2).

Die Follikelaspiration wurde 35 Stunden nach verabreichter Rescue-Injektion durchgeführt. Es fanden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede in der Eizellgewinnungs- und der Fertilisationsrate (13).

Die Therapie eines echten EFS ist weitgehend empirischer Art und umfasst nur wenige Fallbeispiele. Eine HCG-Rescue-Applikation war in nur wenigen Fällen wirksam. In der Studie von Lok und Kollegen (14) liessen sich in diesen Fällen nach einer zusätzlichen Verabreichung eines GnRH-Agonisten reife Eizellen aspirieren.

Ein ähnlicher Therapieansatz stellt das Dual-Triggern mit HCG und einem GnRH-Agonisten dar. Mit dem Dual-Triggern wird zum einen durch die HCG-Gabe eine hohe und lang andauernde HCG-Konzen-

Tabelle 2:

Rescue-HCG-Dosen bei Verdacht auf ein falsches EFS und bei niedrigem Risiko für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (13)

E2 im Serum, in pg/ml	Rescue-HCG-Dosen i.m.
< 1500 pg/ml	10000 IE
1,501–2,500 pg/ml	5000 IE
2,501–3,000 pg/ml	4000 IE
> 3,001 pg/ml	3300 IE

tration erzielt und zum anderen durch die GnRH-Agonisten-Gabe ein zusätzlicher FSH-Peak induziert. Es konnte festgestellt werden, dass sich darunter die mRNA-Expression von Amphiregulin und Epregegin erhöht. Die beiden transmembranösen Glykoproteine sind für die Übermittlung des LH-Signals in Granulosazellen und für die Eizellreifung relevant (15). Haas und Kollegen (16) testeten das Dual-Triggering in einer randomisierten kontrollierten Studie bei Frauen mit einer normalen ovariellen Response. 10 000 IE HCG s.c. wurden gleichzeitig mit Buserelin 0,5 mg s.c. im Zeitraum von 36 Stunden vor der Follikelpunktion verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt nur HCG.

Die Lebendgeburtenrate lag in der Gruppe mit einem Dual-Triggering bei 36,2%, im Vergleich zu 22% in der Kontrollgruppe.

In der randomisierten Studie von Ahmed und Kollegen (17) wurde das Outcome des Dual-Triggerings bei Low Respondern mit geringer ovarieller Antwort im Rahmen einer IVF-/ICSI-Therapie mit GnRH-Antagonisten-Protokoll untersucht. Als Low Responder wurde eine Patientin entsprechend den Bologna-Kriterien des ESHRE-Konsensus (18) wie folgt definiert:

- Alter \geq 40 Jahre
- Anwesenheit eines Risikofaktors für eine geringe ovarielle Antwort
- Ausbeute von 3 oder weniger Oozyten in einem IVF-Vorzyklus
- verminderte ovarielle Reserve («antral follicle count» von 5 bis 7 Follikeln oder AMH von 0,5 bis 1,1 ng/mL)

In dieser Arbeit wurden als Dual-Trigger 10 000 IE HCG s.c. mit 0,2 mg Triptorelin s.c. kombiniert. Die Follikelpunktion erfolgte 34 Stunden später mit einem Embryotransfer an Tag 3.

Gesamthaft zeigte sich eine höhere Eizellausbeute, eine höhere Rate an Metaphase-II-Oozyten sowie eine höhere Rate an biochemischen (25% vs. 11,3%) sowie klinischen Schwangerschaften (22,5% vs. 8,8%) als in der Kontrollgruppe mit einem Single-Trigger (10 000 IE HCG). ■

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
Inselsspital
3010 Bern

Quellen:

1. Ben-Shlomo I, Schiff E, Levran D, Ben-Rafael Z, Mashiach S, Dor J.: Failure of oocyte retrieval during in vitro fertilization: a sporadic event rather than a syndrome. *Fertil Steril.* 1991;55(2):324-327. doi:10.1016/s0015-0282(16)51424-7.
2. Revelli A, Carosso A, Grassi G, Gennarelli G, Canosa S, Benedetto C.: Empty follicle syndrome revisited: definition, incidence, aetiology, early diagnosis and treatment. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(2):132-138. doi:10.1016/j.rbmo.2017.04.012.
3. Zreik TG, Garcia-Velasco JA, Vergara TM, Arici A, Olive D, Jones EE.: Empty follicle syndrome: evidence for recurrence. *Hum Reprod.* 2000;15(5):999-1002. doi:10.1093/humrep/15.5.999.
4. Onalan G, Pabuçcu R, Onalan R, Ceylaner S, Selam B.: Empty follicle syndrome in two sisters with three cycles: case report. *Hum Reprod.* 2003;18(9):1864-1867. doi:10.1093/humrep/deg371.
5. Yariz KO, Walsh T, Uzak A, et al.: Inherited mutation of the luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor (LHCGR) in empty follicle syndrome. *Fertil Steril.* 2011;96(2):e125-e130. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.05.057.
6. Vujsic S, Stipoljev F, Bauman R, Dmitrovic R, Jezek D.: Pericentric inversion of chromosome 2 in a patient with the empty follicle syndrome: case report. *Hum Reprod.* 2005;20(9):2552-2555. doi:10.1093/humrep/dei083.
7. Inan MS, Al-Hassan S, Ozand P, Coskun S.: Transcriptional profiling of granulosa cells from a patient with recurrent empty follicle syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2006;13(4):481-491. doi:10.1016/s1472-6483(10)60634-7.
8. Coskun S, Madan S, Bukhari I, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, Awartani K.: Poor prognosis in cycles following «genuine» empty follicle syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(2):157-159. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.02.013.
9. Uygur D, Alkan RN, Batuoglu S.: Recurrent empty follicle syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20(9):390-392. doi:10.1023/a:1025489313497.
10. Stevenson TL, Lashen H.: Empty follicle syndrome: the reality of a controversial syndrome, a systematic review. *Fertil Steril.* 2008;90(3):691-698. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.07.1312.
11. Quintans CJ, Donaldson MJ, Blanco LA, Pasqualini RS.: Empty follicle syndrome due to human errors: its occurrence in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod.* 1998;13(10):2703-2705. doi:10.1093/humrep/13.10.2703.
12. Snaifer E, Hugues JN, Poncelet C, Sifer C, Pasquier M, Cedrin-Durnerin I.: «Empty follicle syndrome» after human error: pregnancy obtained after repeated oocyte retrieval in a gonadotropin-releasing hormone antagonist cycle. *Fertil Steril.* 2008;90(3): 850.e13-5. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.08.008.
13. Reichman DE, Greenwood E, Meyer L, Klignan I, Rosenwaks Z.: Can in vitro fertilization cycles be salvaged by repeat administration of intramuscular human chorionic gonadotropin the day after failed injection? *Fertil Steril.* 2012;98(3):671-674. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.050.
14. Lok F, Pritchard J, Lashen H.: Successful treatment of empty follicle syndrome by triggering endogenous LH surge using GnRH agonist in an antagonist down-regulated IVF cycle. *Hum Reprod.* 2003;18(10):2079-2081. doi:10.1093/humrep/deg421.
15. Haas J, Ophir L, Barzilay E, et al.: Standard human chorionic gonadotropin versus double trigger for final oocyte maturation results in different granulosa cells gene expressions: a pilot study. *Fertil Steril.* 2016;106(3):653-659.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.06.002.
16. Haas J, Basil R, Samara N, Zilberberg E, Mehta C, Orvieto R, Casper RF.: GnRH agonist and hCG (dual trigger) versus hCG trigger for final follicular maturation: a double-blinded, randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2020 Jul 1;35(7):1648-1654. doi: 10.1093/humrep/deaa107. PMID: 32563188.
17. Maged AM, Ragab MA, Shohayeb A, Saber W, Ekladios S, Hussein EA, El-Mazny A, Hany A.: Comparative study between single versus dual trigger for poor responders in GnRH-antagonist ICSI cycles: A randomized controlled study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Oct 4. doi: 10.1002/ijgo.13405. Epub ahead of print. PMID: 33011968.
18. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L (ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition): ESHRE consensus on the definition of «poor response» to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011 Jul;26(7):1616-24. doi: 10.1093/humrep/der092. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21505041.