

# Ultrasonographical aspects of follicle growth

## Citation for published version (APA):

Wetzels, L. C. G. (1983). *Ultrasonographical aspects of follicle growth*. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19830520lw>

## Document status and date:

Published: 01/01/1983

## DOI:

[10.26481/dis.19830520lw](https://doi.org/10.26481/dis.19830520lw)

## 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

The growth pattern of ovarian follicles during the last period before their rupture was the subject of a prospective, standardized study, applying ultrasound visualization. A careful description of the ultrasound changes was the first aim. Simultaneous determination of hormonal parameters was expected to reveal temporal and other quantitative relations between structural changes in the ovary and endocrinological aspects of the cycle. By serial observation of cycles in most of the individuals, it was hoped to detect individual characteristics in either follicular growth pattern or hormonal events or both.

In chapter I, a review was given of recent developments in the ultrasound investigation of the preovulatory follicle. The application fields were defined as : detection and prediction of the ovulation, cycle research and monitoring of ovulation induction.

The current opinions in these fields and the recent contributions of ultrasound studies were summarized. Incidentally, the possible adverse effects of diagnostic ultrasound on the development of the follicle and the oocyte were mentioned. Reviewing the recent reports on follicle growth, the results showed a variability to such an extent, that careful standardization of measurements appeared to be necessary.

An inventory was given of the potential sources of error, based upon reports about fetal crown-rump length and fetal bladder volume measurements, and extended with elements specific to the ultrasound measurements of follicles.

In chapter II the composition of the groups of 43 subjects and 178 cycles, the distribution of individual series of cycles, the schedule of observations and the technical specifications of the equipment were presented. Attention was paid to the standardization of methods and equipment settings, on the basis of the inventory of error sources, made in chapter I. Specific practical problems in the detection and measurement of follicles were illustrated. By performing a series of phantom measurements *in vitro* and standardization measurements *in vivo*, an effort was made to quantify the effect of error sources. The most striking conclusions were:

- The B mode compound scanning method achieved significantly better results than the B mode sector scanning facility of the present equipment.
- The errors, expressed as volume errors, were considerable, especially because of the wide spread. However, the result appeared reasonable, taking into account that a two-dimensional method was applied to estimate volumes.
- In view of the large spread of results it would be safe not to overvalue the accuracy of the ultrasound method in the measurement of small objects like follicles.
- In spite of all efforts to eliminate systematic errors, they remained demonstrable.

Chapter III dealt with the ultrasonographical signs of follicle rupture. Three types of post rupture appearance were distinguished. Of them the solid type was the most frequent, accounting for approximately 50%. The spongy and transonic types occurred less frequently but were significantly related to larger preovulatory follicles sizes. A role for the so called "cumulus oophorus" in ovulation prediction was denied. "Cumulus"-like structure appeared, starting from day 5 before follicle rupture, in daily increasing frequency. Furthermore, the "cumulus oophorus" showed more differentiation in shape and size than

formerly reported. An unexplained preference for ovulations on the right side was found in the present series of cycles. The individual sequences of ovulation showed no recognizable pattern with respect to the side.

Follicle growth pattern was reviewed in chapter IV. For the management of the data two statistical procedures were described, resulting in different characteristics of follicle growth: mean growth curves and growth rate per cycle. The results of these procedures demonstrated wide variation of follicular growth throughout the distinguished groups. Statistically significant differences were only found in the mean growth curves of groups, not between growth rates or preovulatory diameters.

Although not significant, the results suggested a typical growth pattern, irrespective of growth rate or ultimate diameter. Preovulatory growth seemed to start between day 6 and day 4 before UOT in all cycles and to be linear after day 4 before UOT.

Predictability of the day of follicle rupture on the basis of follicle growth was retrospectively studied within subjects who had large series of cycles investigated. The predictability seemed reasonable in some of the subjects. Practical results of ovulation prediction looked promising.

In chapter V, time relationships between hormonal events of the cycle and UOT were considered. Problems in defining the hormone peaks were discussed.

The temporal relations of the LH surge, LH peak and oestradiol-17-beta peak with UOT were in accordance with current opinions. This led to the conclusion that ultrasound evidence of follicle rupture was closely related to ovulation. Based upon the wide variation in peak-UOT intervals and the evident influence of the sampling rhythm on the distribution, accurate detection of the ovulation by 24 hour samples in individual cycles appeared to be impossible. In spite of considerable methodological variation it could be concluded that there was a biologic variation in the LH surge-UOT interval. Progesterone at the moment of UOT showed such a wide variation that it appeared to be useless for ovulation detection. The variation was intercycle, rather than between individuals. Anti-oestrogen induced cycles showed a significantly elevated progesterone at the moment of UOT, compared to spontaneous cycles. This was apparently related to the significantly higher preovulatory oestradiol level as also a good linear correlation was found between mean preovulatory oestradiol and preovulatory progesterone levels in induced cycles.

Progesterone levels in the luteal phase, determined at a well defined time distance from UOT were widely spread. The usefulness of single progesterone determinations for diagnosing luteal phase deficiency was doubted.

The duration of the cycle and of luteal and follicular phases was calculated. A wide variation in luteal phase duration was found in agreement with earlier reports. A significant prolongation of cycle duration in anti-oestrogen induced cycles, appeared to be mainly caused by the prolongation of the follicular phase.

The search for linear correlations between preovulatory and postovulatory parameters and the duration of cycle phases was in general not successful. Noteworthy were the weak correlations between progesterone at UOT and peak-UOT intervals in both types of cycles, suggesting that the start of luteinization and follicle rupture were two independent phenomena. Also the total lack of correlation between luteal phase duration and midluteal progesterone levels was striking.

Midpain occurred in 31.4% of all cycles, but was significantly more frequent in induced cycles. It was mainly a preovulatory symptom at a variable distance from UOT. Its occurrence was not related to follicle size.

The estimation of the day of ovulation by BBT had only a poor correlation with the ultrasound observations, leading to the conclusion that the BBT is a doubtful tool for the accurate detection of the day of ovulation.

In chapter VI two types of presumably aberrant cycles were described, which were encountered in the course of the study.

Type I was tentatively defined by the features early LH peak, possibly aberrant follicle growth and early luteinization. Only the latter feature was significant in comparison with "normal" cycles. Furthermore these cycles showed significantly lowered luteal progesterone levels and shortened luteal phases.

Type II was characterized by failure of the follicle to rupture. Instead, it grew out to impressive sizes, which persisted throughout the luteal phase. The cycle parameters LH peak, luteal progesterone production, cycle duration and BBT showed no obvious abnormalities.

Possible relationships with the laparoscopically diagnosed LUF syndrome were discussed.

A trial to time the HCG injection for the achievement of predictable ovulations was presented in chapter VII. Based upon the experience in earlier cycles, an individual follicle diameter was chosen for the administration of HCG. Apart from 6 failures in 38 cycles (14 subjects), the time of follicle rupture was within narrow limits around 36 hours after HCG. Luteal phase parameters in the HCG treated cycles were not different from those in comparable cycles without HCG.



# Samenvatting

Het onderwerp van het in dit proefschrift beschreven prospectieve, gestandaardiseerde onderzoek was het vervolgen van het groeipatroon van de follikel door middel van echoscopie in de laatste 5 dagen vóór de ovulatie.

Het eerste doel was een zorgvuldige beschrijving van de follikelgroei. Verder werden gelijktijdig met de echoscopische waarnemingen hormonale parameters bepaald teneinde relaties, met name in de tijd, te beschrijven tussen structurele verandering in de ovaria en endocrinologische aspecten van de cyclus.

Bij het merendeel van de onderzochte personen werden longitudinaal series van menstruele cycli vervolgd in de hoop individuele kenmerken in follikelgroei, hormonale parameters of beide te ontdekken.

In hoofdstuk I werden de recente ontwikkelingen op het gebied van echoscopisch onderzoek van de preovulatoire follikel besproken. Als toepassingsgebieden van deze onderzoeksmethoden werden onderscheiden: detectie en predictie van de ovulatie, onderzoek van de cyclus en het bewaken van ovulatie inductie. De bestaande opvattingen over deze onderwerpen en de bijdrage die echoscopie tot op heden heeft geleverd werden samengevat. Zijdelings werden de mogelijke ongewenste effecten van echoscopische diagnostiek op de ontwikkeling van de follikel en de oocyt besproken.

Op grond van de grote spreiding in de resultaten van recente onderzoeken betreffende follikelgroei, leek zorgvuldige standaardisatie van de meetprocedure noodzakelijk.

Potentiële foutenbronnen bij de echoscopische meting van follikels werden geïnventariseerd, analoog aan literatuurgegevens omtrent de nauwkeurigheid van foetale kop-stuit lengte metingen en aangevuld met aspecten die specifiek geacht werden voor de meting van follikels.

Hoofdstuk II geeft een overzicht van de samenstelling van de groep van 43 onderzochte personen en 178 onderzochte cycli, de verdeling van het aantal cycli per individu, het onderzoekschema en de technische specificaties van de gebruikte apparatuur. De standaardisatie van de methode en de afstelling van de apparatuur, gebaseerd op de potentiële foutenbronnen, werden uitvoerig besproken.

Praktische problemen, specifiek voor het detecteren en meten van follikels werden toegelicht.

Er werd getracht door middel van fantoommetingen in vitro en standaardisatie metingen in vivo, de omvang van de meetfouten te kwantificeren. De belangrijke conclusies waren:

- de metingen met de onderhavige B-mode compound scanner waren significant nauwkeuriger dan die, uitgevoerd met behulp van de B-mode sector scanner, behorend bij de gebruikte apparatuur;
- de meetfouten, uitgedrukt in volume eenheden waren aanzienlijk. Met name de spreiding van de afwijkingen was groot. Rekening houdend met het feit dat deze volumina gemeten werden met behulp van een twee-dimensionele methode, leken de resultaten echter acceptabel;
- met het oog op de grote spreiding in de procentuele afwijkingen dient de nauwkeurigheid van de echoscopische volumemeting van objecten ter grootte van de preovulatoire

follikel niet overschat te worden;

- ondanks de pogingen systematische fouten te elimineren, bleven deze aanwezig.

In hoofdstuk III werden de echoscopische tekenen van follikel ruptuur ingedeeld in drie typen. Het solide type was in de onderzochte groep het meest frequent: 50%. Het sponsachtige en het transsone type traden minder frequent op, doch werden significant vaker gezien bij grote follikel diameters.

Het bleek onmogelijk aan de hand van het optreden van de zogenaamde "cumulus oophorus" de dag van follikel ruptuur te voorspellen. Structuren, overeenkomend met de "cumulus" werden tot 5 dagen voor de ruptuur van de follikel gezien en de incidentie steeg in de daaropvolgende dagen. De vorm en de afmetingen van de "cumulus oophorus" bleken meer variabel dan tot nu toe beschreven. Er werd een voorkeur gevonden voor rechtszijdige ovulaties. Een verklaring hiervoor ontbreekt. In series van ovulaties binnen een individu bleek er geen herkenbaar links-rechts patroon te bestaan.

In hoofdstuk IV werd het groeipatroon van de follikel beschouwd. De meetresultaten werden volgens twee methoden bewerkt: per groep werden gemiddelde groeicurven bepaald; per cyclus werd de groeisnelheid berekend. Er bleek een grote spreiding te bestaan in follikel groei in de onderscheiden groepen van cycli. Statistisch significant verschillen tussen groepen cycli bestonden met betrekking tot de gemiddelde groeicurven. Groeisnelheden en preovulatoire diameters verschilden niet significant. Binnen zekere grenzen leken enkele aspecten van follikelgroei, ongeacht groeisnelheid en uiteindelijke follikeldiameter, constant. De preovulatoire groeifase leek te beginnen tussen 6 en 4 dagen vóór UOT, en de gemiddelde groei vanaf dag 4 vóór UOT leek lineair.

Retrospectief werd de voorspelbaarheid van de dag van follikel ruptuur op basis van follikelgroei onderzocht. Bij een gedeelte van de personen met grote series onderzochte cycli bleek deze voorspelbaarheid redelijk. De praktische resultaten van ovulatievoorspelling op basis van follikelgroei leken veelbelovend.

Hoofdstuk V behandelde de tijdsrelaties tussen hormonale gebeurtenissen in de cyclus en UOT. Problemen bij het definiëren van hormoonpieken werden besproken. De gevonden tijdsrelaties tussen LH surge, LH piek en 17-beta-oestradiol piek enerzijds en UOT anderzijds kwamen overeen met bestaande opvattingen. Geconcludeerd werd dat echoscopische tekenen van follikel ruptuur in de tijd nauw samenhangen met de ovulatie. Ten gevolge van de grote spreiding in de piek-UOT intervallen en de duidelijke invloed van het discontinue karakter van de observaties op de resultaten, leek nauwkeurige ovulatie detectie met behulp van een 24-uurs bepaling van LH onmogelijk. Ondanks de aanzienlijke methodologische spreiding kon een biologische spreiding in de LH surge-UOT intervallen aangetoond worden.

Er was een zodanig grote spreiding in progesteron spiegels op het moment van UOT, dat deze hormoonspiegel ongeschikt leek voor ovulatie detectie. De verschillen in progesteron spiegels bestonden hoofdzakelijk tussen cycli en waren in mindere mate interindividueel. In anti-oestrogeen geïnduceerde cycli was het progesteron niveau op het moment van UOT significant hoger dan in spontane cycli. Dit leek gerelateerd aan een eveneens significante verhoging van de gemiddelde preovulatoire 17-beta-oestradiol spiegels. Een grote spreiding werd gevonden in de progesteron spiegels, bepaald binnen een scherp

omschreven periode na UOT. De bruikbaarheid van enkelvoudige progesteron bepalingen voor het vaststellen van de kwaliteit van de luteale fase werd in twijfel getrokken.

De lengte van de cyclus en de luteale en folliculaire fasen werd berekend. Er bleek een grote spreiding te bestaan in de lengte van de luteale fase. Een significante verlenging van de cyclus in anti-oestrogeen geïnduceerde cycli, vergeleken met spontane cycli berustte grotendeels op een verlenging van de folliculaire fase.

Lineaire correlaties tussen preovulatoire en postovulatoire parameters van de cyclus waren op enkele uitzonderingen na afwezig. Opmerkelijk waren de zwakke lineaire correlaties tussen progesteron op het moment van UOT enerzijds en de intervallen tussen de LH en 17 beta oestradiol pieken en UOT anderzijds. Dit suggereerde dat het begin van de luteïnisatie en de ovulatie twee in de tijd onafhankelijke fenomenen zijn. Ook het ontbreken van een correlatie tussen de hoogte van de luteale progesteron spiegel en de duur van de luteale fase was opvallend.

Middenpijn werd aangegeven in 31.4% van de cycli. De incidentie was significant hoger in geïnduceerde cycli. In de meeste gevallen was middenpijn een preovulatoir symptoom. Het tijdsinterval tussen middenpijn en UOT was variabel. Het optreden van middenpijn was niet gerelateerd aan de grootte van de follikel.

De detectie van de dag van ovulatie door middel van basale temperatuur curven correleerde slecht met echoscopische bevindingen. Dit leidde tot de conclusie dat de waarde van de basale temperatuur curve voor nauwkeurige ovulatie-detectie twijfelachtig is.

In hoofdstuk VI werden twee typen van kennelijk afwijkende cycli beschreven.

Type I was moeilijk af te grenzen van "normale" cycli. De kenmerken van deze afwijkingen waren: een vroege LH piek, mogelijk afwijkende follikelgroei en vroege luteïnisatie. Alleen het laatste kenmerk verschilde significant van "normaal". Bovendien waren de luteale progesteron spiegels significant verlaagd en de luteale fase significant verkort in de afwijkende cycli.

Type II werd gekenmerkt door het uitblijven van follikelruptuur. In plaats hiervan trad er een sterke groei op, waarna de ontstane cysten gedurende de luteale fase persisteerden. De parameters LH piek, luteale progesteron spiegels, cycluslengte en Basale Temperatuurcurve waren niet duidelijk afwijkend in deze cycli.

Mogelijke relaties van deze afwijkingen met het LUF syndroom, gediagnostiseerd door middel van laparoscopie, werden besproken.

In hoofdstuk VII werd een poging beschreven om de optimale tijd voor HCG injecties te bepalen, teneinde een voorspelbare ovulatie te verkrijgen. Op basis van de ervaringen in voorafgaande cycli werd per individu de optimale follikeldiameter bepaald, waarbij HCG injectie plaats diende te vinden. Afgezien van een zestal mislukkingen in 38 cycli (14 personen), lag het moment van follikelruptuur binnen nauwe grenzen rond 36 uur na de HCG-injectie. De luteale fase parameters in de met HCG behandelde cycli verschilden niet van die in vergelijkbare groepen cycli zonder HCG.