

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«**ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΩΟΘΗΚΩΝ:
ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ**

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΚΟΥΛΟΥΔΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2011

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Ε. ΜΕΣΣΗΝΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: Επικ. Καθηγητής κ. Κ.Νταφόπουλος

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή :
Καθηγητής Ι.Ε.Μεσσήνης
Επικ. Καθηγητής κ. Κ. Νταφόπουλος
Γ. Ανυφαντής, Εμβρυολόγος

Περιεχόμενα

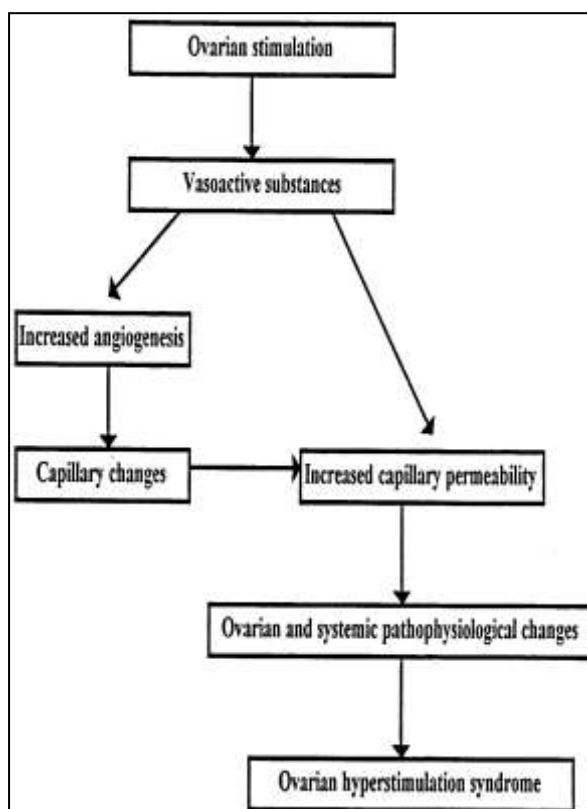
Περίληψη	2
Εισαγωγή	5
Γενικά	5
Επιδημιολογία	6
Παράγοντες κινδύνου – Πρόβλεψη του ΟΗSS	7
Ταξινόμηση του ΟΗSS	7
Κλινική ταξινόμηση	7
Πρώιμο και Όψιμο ΟΗSS	8
Ιατρογενές και Αυτόματο ΟΗSS	8
Κλινικές εκδηλώσεις του ΟΗSS	11
Παθολογική Φυσιολογία του ΟΗSS	12
Γενικά	12
Φυσιολογία του περιτοναϊκού υγρού και παθογένεση του ασκίτη	15
Σύνδρομο διαμερίσματος κοιλίας και ΟΗSS	15
Περιφερική αρτηριακή αγγειοδιαστολή και συνοδές αιμοδυναμικές μεταβολές	16
Παράγοντες υπεύθυνοι για την παθογένεση του ΟΗSS	18
Αγγειακός-ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων	18
Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης	25
Κυτοκίνες	27
Σύστημα κίνινης-καλλικρεΐνης	31
Οιστρογόνα	32
Προσταγλανδίνες	32
Ισταμίνη-σεροτονίνη	32
Προλακτίνη	33
Ινσουλίνη	33
Παράγων von Willebrand	33
Αγγειογενίνη	34
Ενδοθηλίνη-1	34
Μονοξειδίο του αζώτου	34
Μεταλλάξεις του υποδοχέα της FSH	36

Αντιμετώπιση του ΟΗSS	43
Γενικά	43
Θεραπεία του ΟΗSS	45
Θεραπεία του ήπιας βαρύτητας ΟΗSS	45
Θεραπεία του μέτριας βαρύτητας ΟΗSS	46
Θεραπεία του σοβαρού ΟΗSS	46
Διόρθωση όγκου-ηλεκτρολυτών	47
Φαρμακολογική θεραπεία	48
Παρακέντηση του ασκίτη	48
Αυτό-μετάγγιση ασκίτικου υγρού	49
GnRH ανταγωνιστές στην πρόληψη του ΟΗSS	50
Φάρμακα που στοχεύουν τον VEGF	51
SU5416	51
Αγωνιστές Ντοπαμίνης	51
Βιβλιογραφία	54

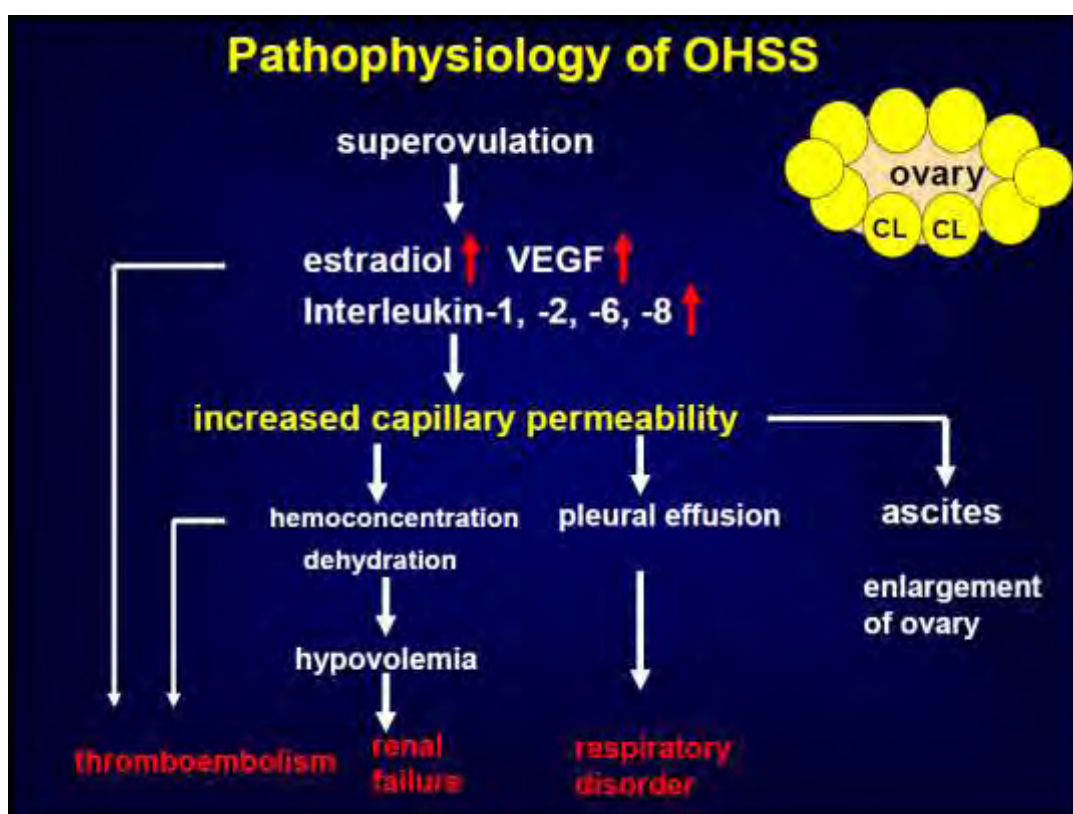
Περίληψη

Το Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών (Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS) αποτελεί ιατρογενή επιπλοκή της Ωοθηκικής Διέγερσης. Το OHSS στις σοβαρότερες μορφές του χαρακτηρίζεται από μεγάλη κυστική διόγκωση των ωοθηκών, την μαζική εξαγγείωση υγρών προς τρίτους χώρους με δημιουργία ασκίτου και πιθανόν πλευριτικής και περικαρδιακής συλλογής. Συμβαίνει κυρίως όταν η ωοθηκική διέγερση γίνεται με εξωγενή χορήγηση γοναδοτροφινών (FSH/LH) και σπανιότερα με τη χορήγηση Κιτρικής Κλομιφαίνης (CC), Εκλυτικής Ορμόνης των Γοναδοτροφινών (GnRH) ή άλλων παραγόντων χρησιμοποιούμενων γι' αυτόν τον σκοπό, καθώς και ακόλουθη έκθεση στην Ανθρώπινη Χοριακή Γοναδοτροφίνη (hCG). Το πρόωγης εμφάνισης OHSS οφείλεται στην εξωγενή χορήγηση hCG, είτε για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας είτε για την υποστήριξη της ωχρινικής φάσεως, ενώ το όψιμης εμφάνισης OHSS οφείλεται στην ενδογενή hCG που παράγεται κατά την κύηση και είναι κλινικώς σοβαρότερο. Το OHSS δύναται να έχει σοβαρό αντίκτυπο στην υγεία της ασθενούς. Το 0,1 – 2% των ασθενών θα εμφανίσουν τις σοβαρές μορφές του συνδρόμου [1], ενώ η επίπτωσή του αυξάνει λόγω της ευρείας χρήσεως των Τεχνικών Υποβοηθουμένης Αναπαραγωγής (ART). Η παθολογική φυσιολογία του συνδρόμου δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, όμως η αυξημένη

διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων των επιφανειών που καλύπτονται από μεσοθήλιο, τη δράσει της hCG, είναι η πρωταρχική μεταβολή που οδηγεί στην εμφάνιση και διατήρηση του συνδρόμου. Επομένως, οι έρευνες εστιάζουν σε αγγειοδραστικές ουσίες που αυξάνουν την τριχοειδική διαπερατότητα, με κυρίαρχη τον αγγειακό-ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF). Ο VEGF έχει βρεθεί ότι διατάρασσει την ακεραιότητα των διακυτταρικών συνδέσεων του ενδοθηλίου, επηρεάζοντας μόρια προσκόλλησης,



όπως η VE-Cadherin και η Clauin-5. Άλλοι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για το OHSS είναι το Ενδοωθητικό Σύστημα Ρενίνης–Αγγειοτενσίνης–Αλδοστερόνης (OVRAS), κυτοκίνες, όπως οι ιντερλευκίνες (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) και ο παράγων νεκρώσεως των όγκων (TNF-α), η ενθολίνη-1, τα οιστρογόνα, η ισταμίνη, η σεροτονίνη, οι προσταγλανδίνες, η ινσουλίνη, ο παράγων von Willebrand, η αγγειογενίνη, το ωθητικό σύστημα κινίνης-καλλικρεΐνης. Τέλος, για το αυτόματο OHSS που παρατηρείται κατά την κύησιν ενοχοποιούνται, αφ' ενός μεταλλάξεις του υποδοχέα της Ωοθυλακιοτρόπου Ορμόνης (FSHr) που προκαλούν αυξημένη ευαισθησία του FSHr στην hCG, αφ' ετέρου υψηλά επίπεδα hCG.



Δεδομένου ότι η παθογένεση του OHSS δεν είναι πλήρως κατανοητή, η θεραπεία του είναι κατά βάση εμπειρική και άρα υποστηρικτική. Επομένως, η πρόβλεψη – αναγνώριση παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ελεγχόμενη ωθητική διέγερση (COH) – καθώς και η πρόληψη του συνδρόμου, πρέπει να αποτελέσουν τις βασικές επιλογές στην αντιμετώπισή του. Το OHSS αποτελεί μια αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση και η ιατρική παρέμβαση αποσκοπεί στην αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, στην υποστήριξη της νεφρικής και αναπνευστικής λειτουργίας και στην πρόληψη των θρομβωτικών φαινομένων [2]. Το

OHSS ήπιας μορφής δεν απαιτεί θεραπεία, ενώ το μέτριας βαρύτητας παρακολουθείται σε εξωνοσοκομειακώς χωρίς εξειδικευμένη θεραπεία. Στο σοβαρής μορφής OHSS πρέπει να αξιολογηθούν ο αιματοκρίτης, οι ηλεκτρολύτες, η νεφρική και ηπατική λειτουργικότητα. Συνήθως, αντιμετωπίζεται συντηρητικά, με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και στενή παρακολούθηση. Εντατική θεραπεία απαιτείται σε περίπτωση ARDS, αυξημένης κρεατινίνης και σοβαρών ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Κρυσταλλοειδή διαλύματα υπό μορφήν ενδοφλεβίου ορού και κολλοειδή, όπως η αλβουμίνη ή το hydroxyethyl starch χρησιμοποιούνται για την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου. Η Ντοπαμίνη χρησιμοποιείται για βελτίωση της διούρησης, ενώ η ηπαρίνη για θρομβοπροφύλαξη. Τα διουρητικά γενικώς αντενδείκνυνται δι' ότι μπορεί να μειώσουν περαιτέρω τον ενδαγγειακό όγκο. Η διακοιλιακή ή διακολπική παρακέντηση και αναρρόφηση ασκτικού υγρού βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα, την διούρηση, βραχύνει την νοσηλεία, ενώ πιθανώς απομακρύνει τους παράγοντες εκείνους που ενέχονται στην παθογένεση του συνδρόμου.

Εισαγωγή

Γενικά

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών αποτελεί ιατρογενή επιπλοκή της ωοθηκικής διεγέρσεως, η οποία συμβαίνει κατά την ωχρινική φάση ή κατά τα αρχικά στάδια της κύσεως, ενώ δύναται να έχει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών [3]. Ειδικότερα, το OHSS είναι συνέπεια της εξωγενούς χορηγήσεως γοναδοτροφινών/κιτρικής κλομφαίνης για την πρόκληση-αποκατάσταση της ωοθυλακιορρηξίας σε ανωοθυλακιορρηκτικές ασθενείς μέσω φαρμάκων, τα οποία επάγουν την ωρίμανση δύο ή τριών ωοθυλακίων – και συχνότερα της επιθετικής ελεγχόμενης ωοθηκικής υπερδιέγερσης (COH) που χρησιμοποιείται στην ART, προκειμένου να αυξηθεί ο αριθμός των ωοθυλακίων που επιτυγχάνουν ωρίμανση σε γυναίκες με φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία [4]. Περιπτώσεις OHSS που δεν σχετίζονται με την εξωγενή χορήγηση γοναδοτροφινών, αλλά με ενδογενή ωοθηκική διέγερση, έχουν περιγραφεί από τον Rizk [5]: α) έγκυες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, οι οποίες απαντούν υπερβολικώς στις ενδογενώς παραγόμενες γοναδοτροφίνες, β) κύσεις κατά τις οποίες παρατηρούνται μη φυσιολογικώς υψηλά επίπεδα hCG, όπως στην μύλη κύηση ή στις τριπλοειδίες, είτε διανδρικού τύπου (diandric – δύο από τους τρεις απλοειδικούς γαμέτες ή ένας διπλοειδικός γαμέτης κληρονομείται από τον πατέρα) είτε διγυναιϊκού τύπου (digynic – δύο από τους τρεις απλοειδικούς γαμέτες ή ένας διπλοειδικός γαμέτης κληρονομείται από την μητέρα), γ) γυναίκες με πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό, στις οποίες εφ' όσον ο υποδοχέας της FSH είχε περιγεννητικώς εκτεθεί στην θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH), δεδομένης και της ομοιότητας των υποδοχέων των εν λόγω ορμονών, και σε συνδυασμό με ένα φαινόμενο «ορμονικής αποτυπώσεως», εμφανίζουν αυτόματη υπερδιέγερση, δ) αδένωμα των γοναδοτρόφων κυττάρων, το οποίο εκκρίνει γοναδοτροφίνες, προκαλώντας αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων και μεγέθυνση των ωοθηκών. Στην εν λόγω περίπτωση δεν ανευρέθη ασκιτική συλλογή. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις αποδεικνύεται ότι η διέγερση με γοναδοτροφίνες αποτελεί τον βασικό μηχανισμό εκδηλώσεως του OHSS. Όμως ο παράγων που πυροδοτεί το OHSS είναι η hCG είτε εξωγενώς χορηγούμενη είτε ενδογενώς (κύσις) παραγομένη. Επομένως, η hCG προάγει την απελευθέρωση

παραγόντων, οι οποίοι ασκούν συστηματικές επιδράσεις στο αγγειακό σύστημα και άρα ευθύνονται για την παθογένεση και τις κλινικές εκδηλώσεις του OHSS.

Επιδημιολογία

Η αναφερόμενη επίπτωση του OHSS διαφέρει μεταξύ των διαφόρων δημοσιεύσεων λόγω των διαφόρων συστημάτων ταξινόμησης που χρησιμοποιούνται. Επιπλέον, οι εν λόγω μελέτες συσχετίζονται με πολύ διαφορετικές κλινικές καταστάσεις, όπως ωοθηκική διέγερση με γοναδοτροφίνες ή κιτρική κλομιφαίνη, ή ωοθηκική διέγερση κατά τη διάρκεια εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) και οι οποίες είναι μη συγκρίσιμες, από την άποψη ότι δεν μπορούν να αναπτυχθούν θεραπευτικοί στόχοι και στρατηγικές [15].

Πριν από τη χρήση της IVF, η αναφερόμενη επίπτωση του OHSS με τη χρήση γοναδοτροφινών, κυμαινόταν μεταξύ 8.4 – 23% για την ήπια μορφή του συνδρόμου, για την μέτρια μορφή μεταξύ 0.005 – 7%, ενώ για τη σοβαρή μορφή μεταξύ 0.008 – 10%. [16].

Μη την χρήση της κιτρικής κλομιφαίνης, οι ίδιοι συγγραφείς αναφέρουν ποσοστό 13.5% της ήπιας μορφής του συνδρόμου σε 8029 κύκλους, ενώ σποραδικώς ήταν οι περιπτώσεις της μέτριας και σοβαρής μορφής. Σε περιπτώσεις IVF ήπιες μορφές του OHSS αναφέρονται στο 20 – 33% των κύκλων, ενώ η αναφερόμενη επίπτωση για την μέτρια μορφή εκτιμάται μεταξύ 3 – 6% και 0.1 – 2% για την σοβαρή [17, 18]. Έχει υπολογιστεί ότι τουλάχιστον 100 – 200 γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο υποφέρουν από σοβαρές μορφές του OHSS σε 100.000 κύκλους ART κατ' έτος. [19]. Σε μεγάλη μελέτη (Abramov et al., 1999), παρατηρήθηκε αύξηση στην επίπτωση του OHSS σοβαρής μορφής εξαιτίας της IVF. Ενώ ο αριθμός των περιπτώσεων OHSS σοβαρής μορφής παρέμεινε αμετάβλητος, ο αριθμός των περιστατικών μετά από IVF αυξήθηκε από 0.06 το 1987 σε 0.24% το 1996 [20]. Η ίδια παρατήρηση αναφέρεται για περιπτώσεις OHSS που χρειάστηκαν νοσηλεία με αύξηση 0.9% σε 1.8% σε ένα χρόνο (Cunha-Filho et al. 2003). Τέλος, η αναφερόμενη από την WHO επίπτωση της σοβαρής μορφής κυμαίνεται μεταξύ 0.2% - 1% σε όλους τους κύκλους διέγερσης, αν και αναφέρονται συχνότητες που φτάνουν έως το 5%. Γενικώς, η επίπτωση της σοβαρής μορφής του OHSS κυμαίνεται στο 1% με ανερχόμενες τάσεις.

Παράγοντες κινδύνου – Πρόβλεψη του OHSS

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την επίπτωση του OHSS διαχωρίζονται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς. Οι πρωτοπαθείς παράγοντες κινδύνου αναγνωρίζονται στους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας των και είναι οι εξής: α) η νεαρή ηλικία (<33 ετών), β) χαμηλός δείκτης μάζας σώματος, γ) η ύπαρξη αλλεργιών και γενικά υπερευαισθησίας του ανοσοποιητικού συστήματος, δ) Σύνδρομο Πολυκυστικών ωοθηκών, ε) υψηλά επίπεδα αντι-μυλλερίου ορμόνης (AMH), στ) προηγούμενα επεισόδια OHSS, ζ) η αιτιολογία της υπογονιμότητας. Οι δευτεροπαθείς παράγοντες κινδύνου διαπιστώνονται μέσω της ωοθηκικής απαντήσεως και είναι οι ακόλουθοι: α) υψηλά ή ταχέως αυξανόμενα επίπεδα οιστραδιόλης ορού (E2 >2500 pg/ml) [23], β) ο αριθμός των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων και ο αριθμός των ωοκυττάρων που ελήφθησαν κατά τους κύκλους ART (>14).

Ακόμη, ο κίνδυνος εμφάνισης του OHSS εξαρτάται από το είδος των χορηγούμενων φαρμάκων για ωοθηκική διέγερση – κυρίως γοναδοτροφίνες και σπανιότερα η κιτρική κλομιφαίνη, από το εάν χορηγηθούν υψηλές δόσεις γοναδοτροφινών, καθώς και από την hCG υψηλών ή επαναλαμβανόμενων δόσεων (για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή για υποστήριξη της ωχρινικής φάσης). Τέλος, η κύηση αυξάνει την πιθανότητα εκδηλώσεως OHSS, τη διάρκεια και την σοβαρότητά του.

Ταξινόμηση του OHSS

Κλινική ταξινόμηση

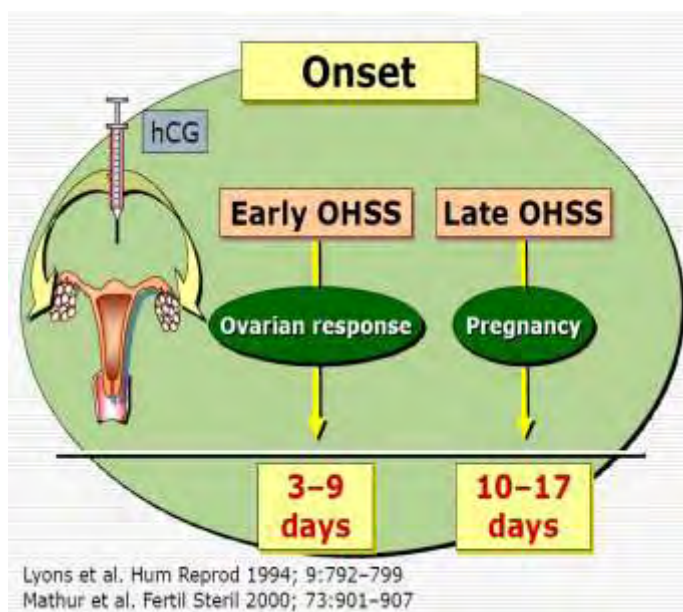
Ο σκοπός της κλινικής ταξινομήσεως του OHSS είναι διττός: α) η σύγκριση της επιπτώσεως των διαφορετικής σοβαρότητας σταδίων (stages) και διαβαθμίσεων (grades) του OHSS, προκειμένου να βελτιωθεί η ικανότης προβλέψεώς του καθώς και η πρόληψη της εμφανίσεώς του και β) η τυποποίηση (standardization) και βελτιστοποίηση (optimization) της αντιμετώπισεώς του, καθώς η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται συμφώνως προς την σοβαρότητα της καταστάσεως [28].

Υφίσταται ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων βάσει των οποίων ταξινομείται και διαβαθμίζεται η σοβαρότης του συνδρόμου. Ο Rabau et al. (1967) πρότεινε ένα σύστημα ταξινομήσεως βάσει της κλινικής εικόνας και των εργαστηριακών ευρημάτων, το οποίο αναγνωρίστηκε από τους Schenker και Weinstein (1978). Το

σύνδρομο ταξινομήθηκε σε τρεις κατηγορίες (ήπιο-mild, μέτριο-moderate, σοβαρό-severe) και σε έξι διαβαθμίσεις (grades) σοβαρότητας. Η κλινική ταξινόμηση που προτάθηκε από τον Golan (1989) προσέθεσε το υπερηχογράφημα για τον έλεγχο του ασκτικού υγρού καθώς και του μεγέθους των ωοθηκών. Ο Navot (1992) διαχώρισε τη σοβαρή μορφή σε δύο υποκατηγορίες: σοβαρή και κρίσιμη. Οι Rizk και Aboulghar (1999) πρότειναν μια νέα ταξινόμηση που παρέλειπε την ήπια μορφή καθώς θεωρήθηκε ότι δεν παρουσίαζε επιπλοκές και δεν απαιτούσε ειδική θεραπεία. Επιπλέον, διεχώρισαν την σοβαρή μορφή του συνδρόμου σε τρεις διαβαθμίσεις: A, B, C. Μόνον οι B και C ασθενείς απαιτούν ενδονοσοκομειακή νοσηλεία και εντατική θεραπεία. Στον Πίνακα της επόμενης σελίδος φαίνονται συγκεντρωμένες οι παραπάνω ταξινομήσεις σε συνδυασμό με την κλινική τους εικόνα [31].

Πρώιμο και όψιμο OHSS

Μια διαφορετική ταξινόμηση του OHSS στηρίζεται στη χρονική στιγμή της εμφάνισης των συμπτωμάτων του συνδρόμου σε σχέση με την ωοληγία και την χορήγηση της hCG [33, 34]. Το πρώιμο OHSS συσχετίζεται με αυξημένη ωοθηκική απάντηση στις γοναδοτροφίνες και είναι αποτέλεσμα της εξωγενούς χορηγήσεως hCG, ενώ



συμβαίνει 3 με 7 ημέρες μετά την χορήγησή της. Το όψιμο εμφανίζεται 12 με 17 ημέρες μετά την πρόκληση της ωοθυλακιορρηξίας και οφείλεται στην ενδογενή hCG που παράγεται κατά την κύηση ή στην χορήγηση hCG για την υποστήριξη της ωχρινικής φάσης, ενώ είναι κλινικώς σοβαρότερο από το πρώιμο [35].

Ιατρογενές και Αυτόματο OHSS

Το αυτόματο OHSS θεωρείται σπάνιο και παρατηρείται σε συγκεκριμένες καταστάσεις, όπως πολύδυμον κύηση, τροφοβλαστική νόσο της κύησης και

μεταλλάξεις του υποδοχέα της FSH. Στις δύο πρώτες περιπτώσεις, το OHSS συμβαίνει λόγω των υψηλών επιπέδων της hCG, ενώ στην τελευταία περίπτωση παρατηρείται αυξημένη ευαισθησία του FSHr στην hCG. Το αυτόματο OHSS παρατηρείται μεταξύ 8ης και 14ης εβδομάδος της κύησης, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις και κατά το 2ο και πολύ σπάνια το 3ο τρίμηνο.

Ταξινόμηση Συνδρόμου Υπερδιέγερσης Ωοθηκών. Aboulghar & Mansour, Hum Reprod Update 2003

Study	Mild	Moderate	Severe	
Rabau <i>et al.</i> (1967)	Grade 1: estrogen >150 µg and pregnanediol >10 mg 24 h Grade 2: + enlarged ovaries and possibly palpable cysts Grade 1 and 2 were not included under the title of mild OHSS	Grade 3: grade 2 + confirmed palpable cysts and distended abdomen Grade 4: grade 3 + vomiting and possibly diarrhoea	Grade 5: grade 4 + ascites and possibly hydrothorax	Grade 6: grade 5 + changes in blood volume, viscosity and coagulation, time
Schenker and Weinstein (1978)	Grade 1: estrogen >150 µg/24 h and pregnanediol >10 mg 24 h Grade 2: grade 1+ enlarged ovaries, sometimes small cysts	Grade 3: grade 2 + abdominal distension Grade 4: grade 3 + nausea, vomiting and/or diarrhoea	Grade 5: grade 4 + large ovarian cysts, ascites and/or hydrothorax	Grade 6: marked haemoconcentration + increased blood viscosity and possibly coagulation abnormalities
Golan <i>et al.</i> (1989)	Grade 1: abdominal distension and discomfort Grade 2: grade 1 + nausea, vomiting and/or diarrhoea, enlarged ovaries 5–12 cm	Grade 3: grade 2 + ultrasound evidence of ascites	Grade 4: grade 3 + clinical evidence of ascites and/or hydrothorax and breathing difficulties	Grade 5: grade 4 + haemoconcentration, increase blood viscosity, coagulation abnormality and diminished renal perfusion
Navot <i>et al.</i> (1992)			Severe OHSS: variable enlarged ovary; massive ascites ± hydrothorax; Hct >45%; WBC >15 000; oliguria; creatinine 1.0–1.5; creatinine clearance ≥50 ml/min; liver dysfunction; anasarca	Critical OHSS: variable enlarged ovary; tense ascites ± hydrothorax; Hct >55%; WBC ≥25 000; oliguria; creatinine ≥1.6; creatinine clearance <50 ml/min; renal failure; thromboembolic phenomena; ARDS
Rizk and Aboulghar (1999)		Discomfort, pain, nausea, distension, ultrasonic evidence of ascites and enlarged ovaries, normal haematological and biological profiles	Grade A: Dyspnoea, oliguria, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, clinical evidence of ascites, marked distension of abdomen or hydrothorax, US showing large ovaries and marked ascites, normal biochemical profile	Grade B: Grade A plus massive tension ascites, markedly enlarged ovaries, severe dyspnoea and marked oliguria, increased haematocrit, elevated serum creatinine and liver dysfunction Grade C: Complications as respiratory distress syndrome, renal shut-down or venous thrombosis

ARDS = acute respiratory distress syndrome; Hct = haematocrit; US = ultrasound; WBC = white blood cells.

Κλινικές εκδηλώσεις του OHSS

Μπορούμε να περιγράψουμε την κλινική εικόνα του OHSS με βάση τα συμπτώματα, τα σημεία και τα εργαστηριακά ευρήματα [37]. Επίσης, οι κλινικές εκδηλώσεις συνήθως χαρακτηρίζονται ως μέτριας και σοβαρής μορφής [25]. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας του κυκλοφορικού συστήματος, λόγω της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας και της αρτηριακής διαστολής που οδηγούν στην διαφυγή υγρών προς τον εξωαγγειακό χώρο. Τα συχνότερα συμπτώματα είναι η δυσφορία στην κάτω κοιλία, ναυτία, έμετος, διάρροια, δύσπνοια/αναπνευστική δυσχέρεια, γρήγορη αύξηση του βάρους, oligouria/ανουρία. Τα σημεία του συνδρόμου είναι οι μεγεθυμένες ωοθήκες, ο ασκίτης, η πλευριτική συλλογή (κυρίως δεξιά), η περικαρδιακή συλλογή, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Τα εργαστηριακά/βιολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν: ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπονατρίαμια, υπερκαλιαιμία, οξέωση), υποβολαιμία, αιμοσυμπύκνωση (αιματοκρίτης >45%), λευκοκυττάρωση (λευκά >15000), χαμηλή κάθαρση κρεατινίνης, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, υπερπηκτικότητα, υπολευκωματιναιμία. Σοβαρές για τη ζωή επιπλοκές αποτελούν το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων, η νεφρική και πολυοργανική ανεπάρκεια, η αιμορραγία λόγω ρήξεως των ωοθηκών και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε αρτηρίες και σε φλέβες (άνω κοίλη φλεβ, έσω σφαγίτις, υποκλείδιος φλεβ, αγγεία άνω άκρων, εγκεφάλου, καρδιάς, κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς) [32, 39].

Ταξινόμηση και Συμπτωματολογία του OHSS. RCOG. 2006

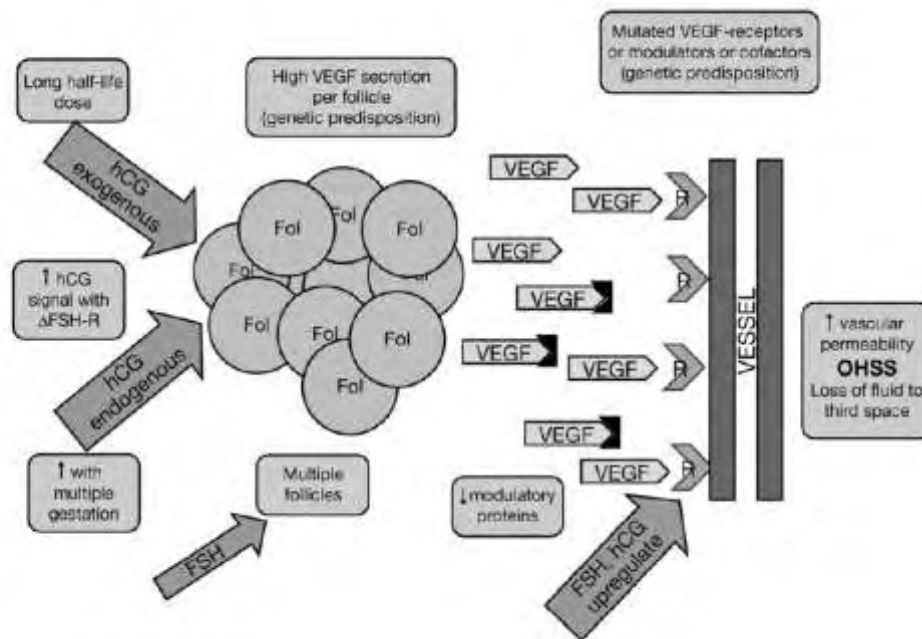
Grade	Symptoms
Mild OHSS	Abdominal bloating Mild abdominal pain Ovarian size usually <8 cm*
Moderate OHSS	Moderate abdominal pain Nausea ± vomiting Ultrasound evidence of ascites Ovarian size usually 8–12 cm*
Severe OHSS	Clinical ascites (occasionally hydrothorax) Oliguria Haemoconcentration haematocrit >45% Hypoproteinaemia Ovarian size usually >12 cm*
Critical OHSS	Tense ascites or large hydrothorax Haematocrit >55% White cell count >25 000/ml Oligo/anuria Thromboembolism Acute respiratory distress syndrome

Παθολογική Φυσιολογία του Συνδρόμου Υπερδιέγερσης Ωοθηκών

Γενικά

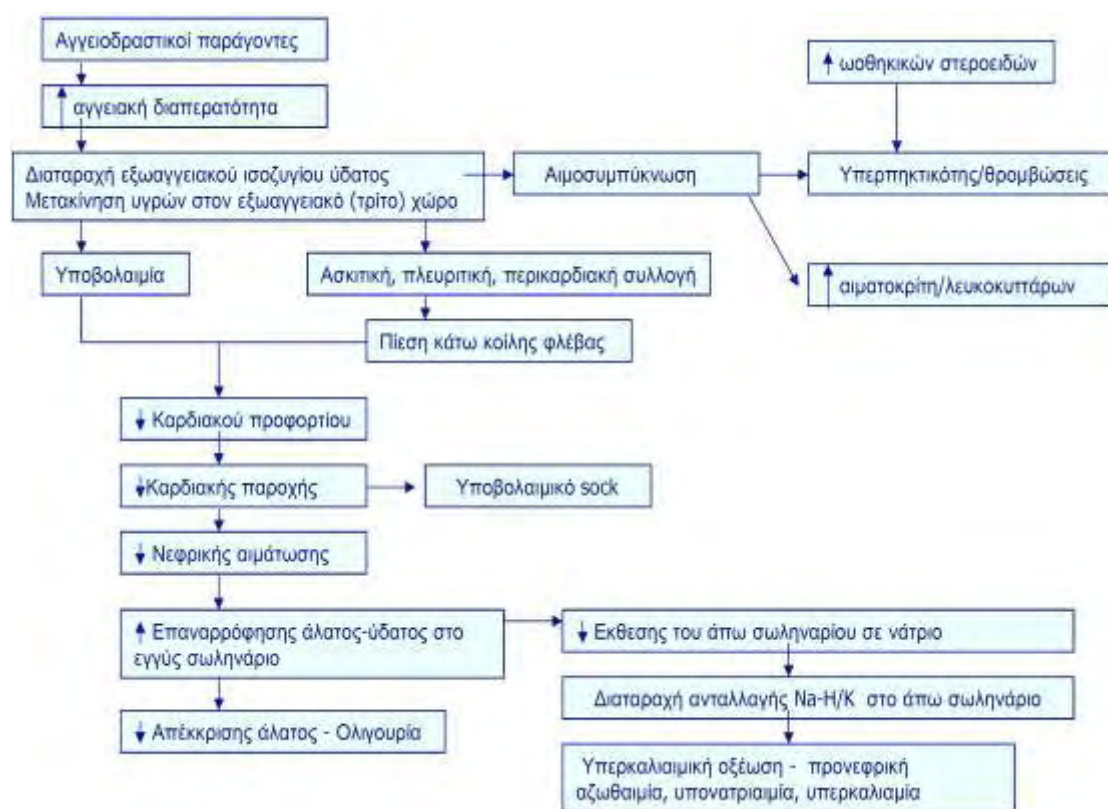
Η παθολογική φυσιολογία του συνδρόμου δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροφίνη (hCG) θεωρείται ότι κατέχει ουσιώδη ρόλο στην ανάπτυξη του OHSS, καθώς οι σοβαρές μορφές παρατηρούνται σε κύκλους με αυξημένα επίπεδα hCG είτε λόγω εξωγενούς χορηγήσεως (για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή για υποστήριξη της ωχρινικής φάσεως), είτε λόγω κύσεως. Δύο καταστάσεις εμφανίζονται ως προϋπόθεση για την ανάπτυξη του συνδρόμου: πολλαπλή ωοθυλακική ανάπτυξη και ωχρινοποίηση αυτών των ωοθυλακίων. Το OHSS συμβαίνει αποκλειστικώς μετά από την ωοθυλακιορρηξία και η μετατόπιση υγρού πλουσίου σε πρωτεΐνη προς εξωαγγειακούς χώρους είναι επακόλουθο της αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας των αγγείων της ωοθήκης, καθώς και των επιφανειών που καλύπτονται από μεσοθήλιο, τη δράσει πολλαπλών αγγειοδραστικών ουσιών – μεταξύ των οποίων ο αγγειακός-ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων (VEGF) – οι οποίες παράγονται κατά τη διάρκεια του σχηματισμού των πολλαπλών ωχρών σωματίων. Η απελευθέρωση των εν λόγω αγγειοδραστικών παραγόντων πυροδοτείται από την hCG, η οποία δεν έχει απ' ευθείας δράση επί του ενδοθηλίου.

The pathogenesis of OHSS.



Himmler. Prevention strategies for OHSS. Fertil Steril 2010.

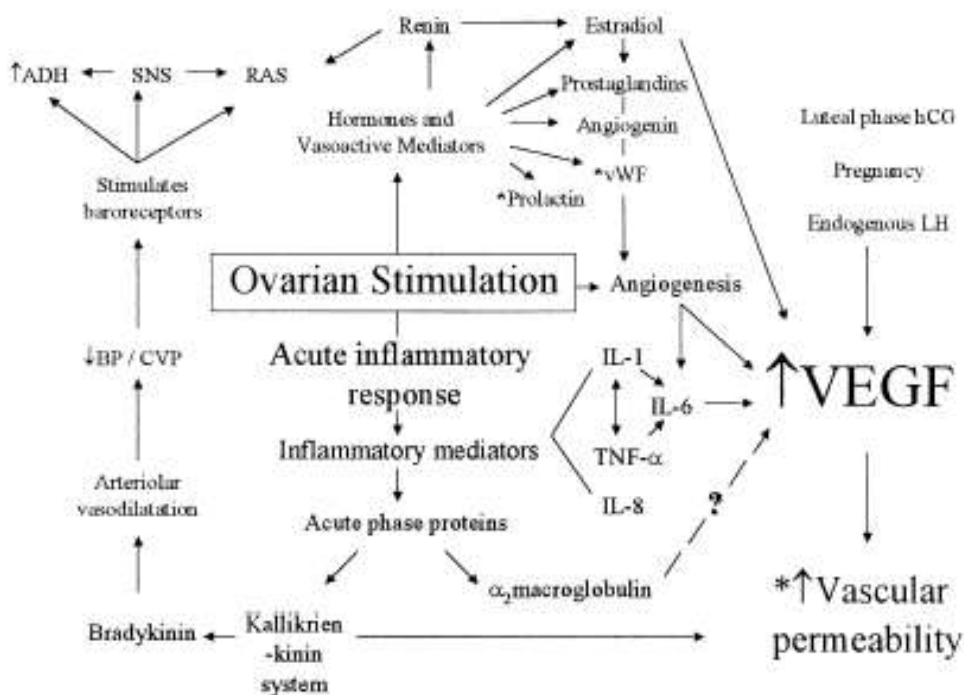
Η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα οδηγεί σε δύο ομάδες κλινικών εκδηλώσεων: α) συσσώρευση υγρού στο περιτόναιο ή/και άλλες κοιλότητες (πλευριτικής ή/και περικαρδιακής συλλογής), καθώς και προς το διάμεσο χώρο. Η διαφυγή του πλουσίου αυτού σε πρωτεΐνη υγρού προς την περιτοναϊκή κοιλότητα προκαλεί αίσθημα δυσφορίας και αναπνευστικής δυσχέρειας, λόγω της μειωμένης κινητικότητας του διαφράγματος. Επίσης, επιδεινώνει το άλγος της κάτω κοιλίας, το οποίο προϋπάρχει λόγω της ωθητικής διογκώσεως. β) αιμοσυμπύκνωση, απώλεια ενδαγγειακού όγκου και ελαττωμένη αιματική παροχή προς τους ιστούς και τα ζωτικά όργανα. Η υποβολαιμία/υποογκαιμία οδηγεί σε αιμοδυναμικές μεταβολές, όπως υπόταση, ταχυκαρδία, ελαττωμένη κεντρική φλεβική πίεση. Παρατηρείται αύξηση του αιματοκρίτη και των λευκοκυττάρων, ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπονατρίαμια, υπερκαλιαιμία), αζωθαιμία, μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης, ολιγουρία έως ανουρία, νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική δυσλειτουργία με αυξημένες αμινοτρανσφεράσες. Η αιμοσυμπύκνωση αυξάνει την πιθανότητα αρτηριακών και φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Στις πολύ σοβαρές περιπτώσεις η νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και η μειωμένη αιματική παροχή προς την καρδιά και τον εγκέφαλο, δυνατόν να οδηγήσει σε κώμα και θάνατο.



Ο μηχανισμός διά του οποίου η hCG αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα σε γυναίκες των οποίων οι ωοθήκες έχουν διεγερθεί με γοναδοτροφίνες δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Σε μοριακό επίπεδο θεωρείται ότι η hCG προάγει την απελευθέρωση διαμεσολαβητικών ουσιών, οι οποίες έχουν ισχυρή δράση επί του αγγειακού συστήματος και ευθύνονται για την παθογένεση του OHSS. Από όλους αυτούς τους παράγοντες, ο VEGF θεωρείται σημαντικότερος.

Παράγοντες που πιθανόν ενέχονται στην παθογένεση του OHSS

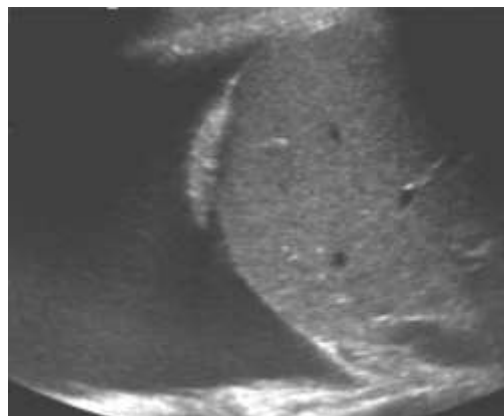
- Οιστραδιόλη [Haning et al. (1983); Asch et al. (1991)]
- Προγεστερόνη [Ujioka et al. (1997)]
- Κυτοκίνες [Bergh, Navot 1992]
 - Ιντερλευκίνες (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18)
 - TNFα [Rizk, Aboulghar et al. (1997)]
- VEGF [McClure et al. (1994)]
- Αγγειογενίνη [Aboulghar et al. (1998)]
- Ενδοθηλίνη [Balasch et al. (1995)]
- Προσταγλανδίνες [Katz et al. (1984); Simon et al. (1998)]
- Ωθητικό σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης [Navot et al. (1987)]
- Ωθητικό σύστημα κινίνης - καλλικρεΐνης [Kobayashi et al. (1998); Ujioka et al. (1998)]
- Ινσουλίνη [Garcia-Velasco et al. 2003]
- Παράγων von Willebrand [Garcia-Velasco et al. 2003]
- Ισταμίνη / σεροτονίνη [Bergh, Navot 1992]
- Μόρια προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων [Garcia-Velasco et al. 2003]
- Μονοξειδίο του αζώτου (NO) [Simon et al. 1998]



Παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεση του OHSS.

Φυσιολογία του περιτοναϊκού υγρού και παθογένεση του ασκίτη

Σε γυναίκες με φυσιολογικό καταμήνιο κύκλο και απουσία ωθηκικής διεγέρσεως, παρατηρούνται μεταβολές στον όγκο του περιτοναϊκού υγρού (που φυσιολογικά ευρίσκεται εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας) και οι οποίες συσχετίζονται με την ωθηκική δραστηριότητα κατά την διάρκεια του κύκλου. Οι κυριότερες



μεταβολές συμβαίνουν περί την ωοθυλακιορρηξία. Σε γυναίκες με φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία, ο όγκος του περιτοναϊκού υγρού ήταν ελάχιστος κατά την έναρξη της ωοθυλακικής φάσης και αυξήθηκε ανεπαίσθητα μέχρι την ωοθυλακιορρηξία. Μετά απ' αυτήν, υπήρξε μία ξαφνική αύξηση στον όγκο του υγρού, η οποία παρέμεινε καθ' όλη την ωχρινική φάση και ελαττώθηκε στην αρχή της εμμηνορρυσίας [40]. Η παρουσία του περιτοναϊκού υγρού ήταν ανεξάρτητη της υπάρξεως μήτρας ή ωαγωγών, συνεπώς η προέλευσή του θεωρήθηκε ότι ήταν ωθηκική ή περιτοναϊκή. Επιπλέον, μετά την ωοθυλακιορρηξία, στο περιτοναϊκό υγρό ανευρέθησαν υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης απ' ότι στο πλάσμα. Αρχικά, θεωρήθηκε ότι πριν από την νεοαγγειογένεση στο ωχρό σωματίο, υπάρχει αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα των τριχοειδών της θήκης και του στρώματος της ωοθήκης, μέσω των οποίων οι εκκρίσεις του πρωίμου ωχρού σωματίου κατευθύνονται επιλεκτικώς προς την περιτοναϊκή κοιλότητα[41,42].. Όμως, διαπιστώθηκε ότι ακόμη και μετά από ωθηκεκτομή (σε ζώα), δημιουργείται ασκίτικη συλλογή και επομένως, θεωρήθηκε ότι η ανάπτυξη του ασκίτου ήταν δευτεροπαθής, τη δράσει παραγόντων που αυξάνουν την διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων της περιτοναϊκής κοιλότητας και πιθανόν του υπεζωκότος [43].

Σύνδρομο διαμερίσματος κοιλίας και OHSS

Η περιτοναϊκή κοιλότης αποτελεί ένα κλειστό διαμέρισμα, τα τοιχώματα του οποίου μαζί με τα περιεχόμενα της κοιλίας καθορίζουν την Ενδοκοιλιακή Πίεση (Intra-Abdominal Pressure, IAP). Η IAP επηρεάζεται από τον όγκο των οργάνων και την παρουσία υγρού ή τραυμάτων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, καθώς και από την

αναπνευστική λειτουργία. Φυσιολογική θεωρείται η IAP <5mmHg, ενώ αυξημένη ≥ 12 mmHg. Το σύνδρομο διαμερίσματος κοιλίας (Abdominal Compartment Syndrome – ACS) ορίζεται ως IAP >20mmHg σε συνδυασμό με οργανική δυσλειτουργία. Το πρωτοπαθές ACS οφείλεται σε αίτια από την κοιλία ή την πύελο, ενώ το δευτεροπαθές σε διαφορετικές καταστάσεις, μεταξύ των οποίων τα σύνδρομα αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας. Δεδομένου ότι η παθοφυσιολογία και η κλινική εικόνα (οργανική δυσλειτουργία και αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση) που παρατηρείται στο ACS προσομοιάζει στο OHSS, θα μπορούσαμε να θεωρήσουμε το OHSS ως μία μορφή δευτεροπαθούς ACS. Αρκετά δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι το OHSS αποτελεί σύνδρομο διαμερίσματος, ακόμη και στις ήπιες μορφές του, ενώ οι σοβαρότερες περιπτώσεις παριστούν ACS χαρακτηριζόμενο από αυξημένη IAP και οργανική ανεπάρκεια [39]. Η αύξηση της IAP στο OHSS οφείλεται στη μεγέθυνση των ωοθηκών και στον ασκίτη. Η υπόθεση ότι το OHSS αποτελεί ένα δευτεροπαθές ACS ενισχύεται, καθώς η βασική τριάδα των συμπτωμάτων του ACS σχεδόν ταυτίζεται με αυτά του OHSS. Η βασική κλινική τριάδα του ACS συνίσταται σε: α) αναπνευστική δυσχέρεια, καθώς λόγω της αυξημένης IAP ανυψώνεται το διάφραγμα. Ομοίως και στο OHSS, ο ασκίτης προκαλεί αύξηση της IAP με επακόλουθη δύσπνοια. β) μειωμένη φλεβική επιστροφή, καθώς λόγω της αυξημένης IAP συμπιέζεται η κάτω κοίλη φλέψ. γ) εντερική απόφραξη. Η αυξημένη IAP προκαλεί συμπίεση των ενδοπεριτοναϊκών αγγείων και σπλάχνων, οδηγώντας αφ' ενός σε οίδημα του εντερικού τοιχώματος (ναυτία, έμετος, διάρροια) και εντερική απόφραξη, αφ' ετέρου σε ηπατική δυσλειτουργία. Επιπλέον, συμπιέζονται και τα οπισθοπεριτοναϊκά αγγεία με επακόλουθη πτώση της νεφρικής αιματώσεως και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Επομένως, η σοβαρότητα του OHSS και τα συνοδά συμπτώματα, συμβαίνουν όταν η IAP αυξηθεί σε επίπεδα τέτοια που παρατηρούνται στο ACS.

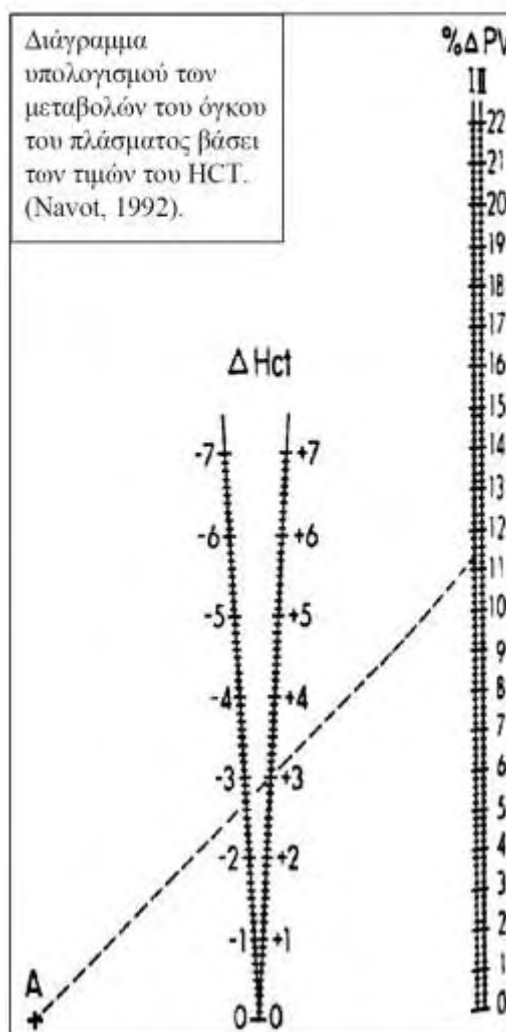
Περιφερική αρτηριακή αγγειοδιαστολή και συνοδές αιμοδυναμικές μεταβολές

Οι Balasch et al θεώρησαν ότι οι αιμοδυναμικές μεταβολές (υπόταση, ταχυκαρδία, αυξημένη καρδιακή παροχή, χαμηλές περιφερικές αντιστάσεις) στο σοβαρής μορφής OHSS δεν μπορούν να εξηγηθούν μόνο με βάση την αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα και την επακόλουθη υποογκαιμία. Θεώρησαν ότι στο σοβαρό OHSS

υφίσταται σοβαρή κυκλοφορική δυσλειτουργία, οφειλόμενη σε περιφερική αρτηριακή αγγειοδιαστολή, η οποία οδηγεί σε ελαττωμένη πλήρωση των αρτηριολίων (και άρα υπόταση, αύξηση της καρδιακής συχνότητας και υπερδυναμική κυκλοφορία) [44-46]. Η αρτηριακή αγγειοδιαστολή προκαλεί επίσης ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς και παραγωγή αντιδιουρητικής ορμόνης.

Για να παρακολουθήσουμε τις αιμοδυναμικές μεταβολές που παρατηρούνται στο OHSS, αρκεί να παρακολουθήσουμε τις μεταβολές στον όγκο του πλάσματος σε σχέση με τον αιματοκρίτη (HCT) [47]. Είναι αποδεκτό ότι παρουσία σταθερού όγκου ερυθροκυττάρων (Red Cell Volume-RCV), αύξηση του HCT ισοδυναμεί με πτώση στον όγκο του πλάσματος, η οποία όμως δεν είναι ισόποση. Το ποσοστό μεταβολής του όγκου του πλάσματος υπολογίζεται σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο (ΔP =μεταβολή όγκου πλάσματος, H_1 =αρχικός HCT, H_2 =τελικός HCT). Δεδομένου ότι, εξ ορισμού ο HCT ισούται με τον λόγο του RCV και του ολικού όγκου του αίματος (RCV+όγκος πλάσματος), η μεταβολή στον όγκο του πλάσματος είναι πάντοτε μεγαλύτερη από την αλλαγή που αντανακλάται στον HCT. Επομένως, μια αλλαγή δύο μονάδων στον HCT από 45 σε 47% αντανακλά τετραπλάσια περίπου πτώση στον όγκο του πλάσματος ($\approx 8\%$). Άρα κατά την θεραπεία των ασθενών με OHSS πρέπει να γνωρίζουμε ότι ακόμη και όταν ο HCT κυμαίνεται μεταξύ 40-45%, υποκρύπτεται μεγαλύτερη πτώση του όγκου του πλάσματος και επομένως επιδείνωση της κατάστασης της ασθενούς. Από την άλλη μικρή πτώση του HCT μπορεί να υποδηλώνει σημαντική βελτίωση στον όγκο του πλάσματος. [1,43, 48, 49].

$$\% \Delta P = \frac{100}{(100 - H_1)} \times \frac{100(H_1 - H_2)}{H_2} \%$$



Παράγοντες υπεύθυνοι για την παθογένεση του OHSS

Αγγειακός-ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων (VEGF)

Ο ρόλος του VEGF στην νεοαγγειογένεση και στην αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα

Οι συνεχείς κυκλικές μεταβολές που συμβαίνουν στην ωοθήκη, όπως η ανάπτυξη και ωρίμανση των ωοθυλακίων, η ωοθυλακιορρηξία και ο σχηματισμός του ωχρού σωματίου, συνοδεύονται από σχηματισμό νέων αγγείων (νεοαγγειογένεση) και συνοδό αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα [1]. Ειδικότερα, κατά τον σχηματισμό του ωχρού σωματίου, αναπτύσσεται ένα σύστημα διακυτταρικής επικοινωνίας μεταξύ των ωχρινικών στερεοειδο-γεννητικών κυττάρων και του ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται μεγάλες αλλαγές στην τριχοειδική διαπερατότητα, νεοαγγειογένεση, διείσδυση αγγείων στην κοκκώδη στιβάδα και γρήγορη απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων προγεστερόνης στην κυκλοφορία από το αναπτυσσόμενο ωχρό σωματίο. Στον σχηματισμό των νέων αυτών αγγείων, ενέχονται κυρίως τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά και κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, όπως τα περικύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά υπό την επίδραση αγγειοκινητικών ουσιών, μεταναστεύουν και πολλαπλασιάζονται προς σχηματισμό νέων αγγείων. Η νεοαγγειογένεση είναι μια αυστηρώς ελεγχόμενη διαδικασία που επιτυγχάνεται χάρις στην ισορροπία ανάμεσα σε μια πληθώρα αγγειογενετικών και αντι-αγγειογενετικών παραγόντων. Οι κυριότεροι αγγειογενετικοί παράγοντες είναι ο αγγειακός-ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων A (VEGFA), αλλά και άλλοι όπως ο αυξητικός παράγων των ινοβλαστών 2 (FGF2), ο παραγόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγων (PDGF) και η αγγειοποιητίνη (ANGPT) [59]. Επίσης, σ' αυτές τις διαδικασίες ρύθμισης της απελευθέρωσης των αγγειογενετικών παραγόντων και άρα της αγγειακής διαπερατότητας, θεμελιώδης είναι ο ρόλος της LH και της hCG. Το mRNA του VEGF, εκτός από τις LH και hCG, αυξάνεται από την FSH, από την υποξία (HIF-1), το cAMP, τις κυτοκίνες (IL-1, IL-6), αυξητικούς παράγοντες (IGF-1, EGF, TGF- α and - β , PDGF, bFGF).

Ειδικότερα, ο VEGF δρά επί του ενδοθηλίου προκαλώντας πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, σχηματισμό νέων αγγείων, ενώ είναι ισχυρός διαμεσολαβητής της αγγειακής διαπερατότητας. Ρυθμίζει σε σημαντικό βαθμό τις διαδικασίες αγγειογένεσης: α) σε ταχέως πολλαπλασιαζόμενους ιστούς, όπως το ενδομήτριο, β) κατά τον σχηματισμό του ωχρού σωματίου, γ) κατά την ογκογένεση,

δ) ανάπτυξη του αγγειακού συστήματος του εμβρύου. Αυξημένες συγκεντρώσεις VEGF βρέθηκαν στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση [43].

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ hCG, VEGF και VEGFR στην ωοθήκη και το ενδοθήλιο

Στον άνθρωπο έχουν βρεθεί 5 διαφορετικές isoμορφές του VEGF: VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189 και VEGF206. Οι isoμορφές VEGF121 και VEGF165 χαρακτηρίζονται ως VEGFA και αποτελούν φυσιολογικά παράγωγα της ωοθήκης [50]. Ακόμη, έχουν κωδικοποιηθεί δύο υποδοχείς για τον VEGF: ο VEGF-1 και ο VEGF-2. Οι υποδοχείς αυτοί ανήκουν στην οικογένεια υποδοχέων της τυροσινικής κινάσης και ευρίσκονται κυρίως στο ενδοθήλιο, αλλά και στα ωοθυλάκια.

Είναι γνωστό ότι τα ωοθηκικά επίπεδα του VEGF mRNA καθώς και η αγγειακή διαπερατότητα αυξάνονται κατά τη διέγερση με γοναδοτροφίνες και ενώ έχει προηγηθεί η χορήγηση hCG [50]. Έτσι, τόσο η παρουσία δραστηριότητας όμοιας με της LH, όσο και η λειτουργία των ωοθηκών (η οποία αντιπροσωπεύεται από την παρουσία ωχρού σωματίου ή/και ωοθυλακίων με άντρο), συνιστούν προϋπόθεση της αναπτύξεως του OHSS. Έχει μάλιστα βρεθεί, ότι στο ωοθυλακικό υγρό γυναικών στις οποίες έχει γίνει COH, τα επίπεδα του VEGF συσχετίζονται με τον αριθμό των ληφθέντων κατά την ωοληψία ωοθυλακίων και ότι η ικανότητα του εν λόγω ωοθυλακικού υγρού να προκαλεί αύξηση της ενδοθηλιακής διαπερατότητας, θα μπορούσε να αντιστραφεί με αντίσωμα έναντι του VEGF [54]. Επιπλέον, το OHSS δεν αναπτύσσεται επί ωοθηκεκτομής ή επί μη χορηγήσεως hCG στο τέλος της COH με γοναδοτροφίνες [31,51]. Επίσης, η όλη διακύμανση των συμπτωμάτων εξαρτάται από την παρουσία του ωχρού σωματίου, καθώς αυτά παρέρχονται αυτόματα με την έναρξη της εμμηνορρυσίας, ή εάν υπάρξει κύησης, μετά την 6η εβδομάδα, όπου και η κορυφή της hCG (η δραστηριότης του ωχρού σωματίου φθίνει ήδη από την 5η εβδομάδα) [14].

Ο VEGF, όπως έχει ήδη αναφερθεί, έχει ισχυρή αγγειογενετική δραστηριότητα στην ωοθήκη και αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα με την πρόσδεσή του στον VEGFR [52,53]. Ο VEGF εκφράζεται στα κοκκώδη κύτταρα και τα κύτταρα της θήκης προς το τέλος της ωοθυλακικής ανάπτυξης, πριν την χορήγηση της hCG. Ακόμη, έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση της hCG αυξάνει την έκφραση του VEGF και του VEGFR-2 στα κοκκώδη-ωχρινικά κύτταρα, κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για

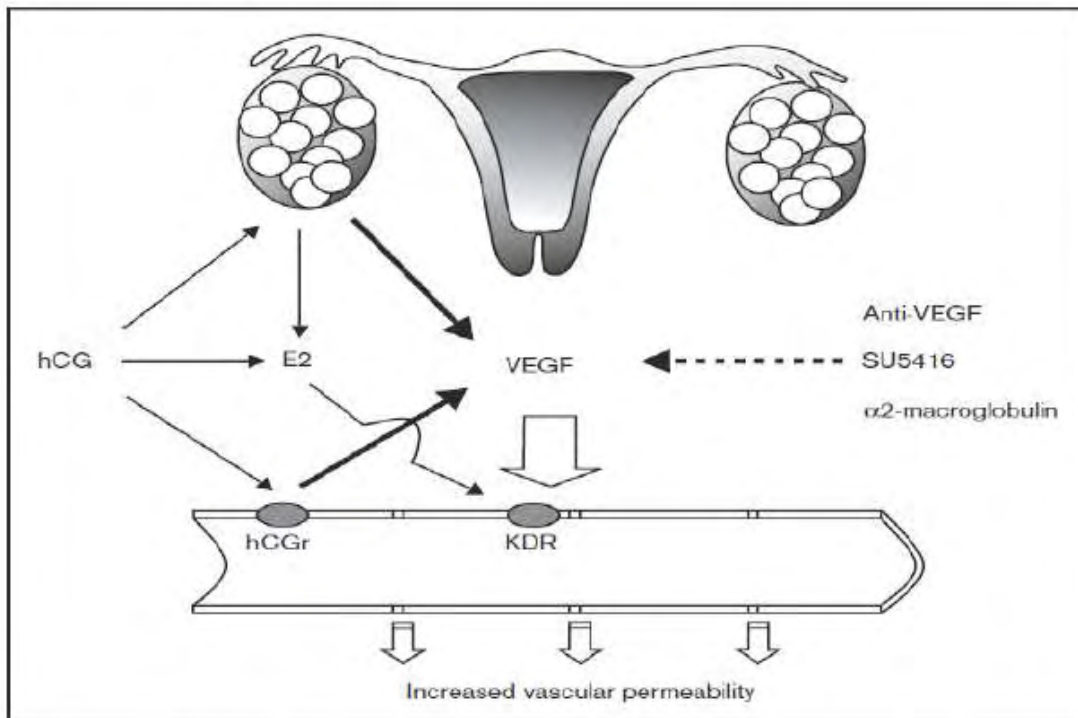
OHSS εξαιτίας της ηυξημένης ωοθηκικής απαντήσεως [55-57]. Επιπλέον, η επαγωγή της έκφρασης του VEGF mRNA στα ωχρινικά κύτταρα από την hCG, εξαρτάται από την δόση της, καθώς και από τον χρόνο χορηγήσεώς της, με μέγιστη αύξηση του VEGF στην 1 IU hCG/ml. Μεγαλύτερες δόσεις hCG δεν αυξάνουν την έκφραση του VEGF, ενώ τα μέγιστα επίπεδα έκφρασής του επιτυγχάνονται στις 3 ώρες, χωρίς περαιτέρω αύξηση στην συνέχεια [43,63].

Επίσης, έχει βρεθεί ότι και το ενδοθήλιο διαθέτει υποδοχείς για την hCG και απαντά σ' αυτήν με αύξηση της έκφρασης του VEGFR-2 στην κυτταρική επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και πιθανόν με απελευθέρωση VEGF, καταδεικνύοντας και τη συμμετοχή του ενδοθηλίου στην παθογένεση του OHSS [58]. Όμως, η κύρια πηγή του VEGF και των λοιπών αγγειοδραστικών παραγόντων είναι η ωοθήκη [60,61], παρ' όλο που όλοι οι ιστοί έχουν την δυνατότητα να παράξουν VEGF. Ως εκ τούτου, τόσο τα παθοφυσιολογικά φαινόμενα που παρατηρούνται κατά την ανάπτυξη του συνδρόμου, όσο και τα επίπεδα έκφρασης του VEGF συσχετίζονται με τις ωοθήκες και τις παραμέτρους της ωοθηκικής δραστηριότητας (επίπεδα E2 και αριθμός ωοθυλακίων κατά την ωοληψία) [62]. Ειδικότερα, σε ασθενείς που ανέπτυξαν σοβαρής μορφής OHSS και στους οποίους τα επίπεδα του VEGF στον ορό ήταν σημαντικά υψηλά, 21 ωοθυλάκια ήταν κατά μέσον όρο παρόντα πριν την χορήγηση hCG.

Ακόμη, μεταξύ ασθενών υψηλού κινδύνου για OHSS, τα επίπεδα του VEGF στον ορό, στο περιτοναϊκό και στο ωοθυλακικό υγρό βρέθηκαν υψηλότερα σε ασθενείς που τελικά ανέπτυξαν το σύνδρομο [64]. Μάλιστα, η συγκέντρωση του VEGF στο ωοθυλακικό υγρό ήταν 100 φορές περίπου υψηλότερη απ' ότι στον ορό ή το περιτοναϊκό υγρό 36 ώρες μετά την χορήγηση hCG.

Υψηλά επίπεδα VEGF βρέθηκαν στο πλάσμα ασθενών που ανέπτυξαν σοβαρής μορφής OHSS εν συγκρίσει με ασθενείς που είχαν λάβει παρόμοια αγωγή ωοθηκικής διέγερσης και δεν ανέπτυξαν το σύνδρομο [65]. Τα επίπεδά του όμως μειώνονταν κατά την βελτίωση των ασθενών, για να ελαχιστοποιηθούν με την ίαση. Μια στατιστικώς σημαντική συσχέτιση έχει βρεθεί ανάμεσα στα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα και σε συγκεκριμένα βιολογικά χαρακτηριστικά του OHSS, όπως η τριχοειδική διαπερατότης και η λευκοκυττάρωση, τα οποία αυξάνονται με την αύξηση των επιπέδων του VEGF.

Μηχανισμοί δια των οποίων ο VEGF ενέχεται στην παθογένεση του OHSS.
(Garcia-Velasco, 2003).



hCG, human chorionic gonadotropin; E2, estradiol; VEGF, vascular endothelial growth factor; hCGr, hCG, human chorionic gonadotropin receptor; KDR, kinase insert domain (KDR)-containing receptor.

Υποδοχέας sVEGFR-1 και $\alpha 2$ -macroglobulin

Το γεγονός ότι μεταξύ των γυναικών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη OHSS, μόνον μερικές θα εκδηλώσουν το σύνδρομο, πιθανώς να σχετίζεται με τις πρωτεΐνες που δεσμεύουν τον VEGF.

Εν αντιθέσει με τον VEGFR-2, μια φυσιολογική διαλυτή μορφή του VEGFR-1 (sVEGFR-1) παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, από διαφορετικό μάτισμα του flt-1 γονιδίου [79]. Ο διαλυτός υποδοχέας sVEGFR-1 του VEGF δρα ως ρυθμιστής της δραστηριότητός του, καθώς ανταγωνίζεται την πρόσδεσή του στον VEGFR και άρα ρυθμίζει την αγγειακή διαπερατότητα [66,67]. Υψηλές συγκεντρώσεις του sVEGFR στο ωοθυλακικό υγρό σχετίζονται με πτωχή ωοθηκική απάντηση [69].

Μια άλλη ουσία, η $\alpha 2$ -macroglobulin ($\alpha 2$ M), αποτελεί κύρια δεσμευτική πρωτεΐνη του ορού, η οποία ανιχνεύεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο ωοθυλακικό υγρό [71]. Το mRNA της $\alpha 2$ M είναι χαμηλό στα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια, αυξάνεται κατά τη στιγμή της ωοθυλακιορρηξίας και η μέγιστη έκφρασή του παρατηρείται στο ωχρό

σωμάτιο [72]. Η αύξηση στη συγκέντρωση του mRNA της $\alpha 2M$, συμβαίνει σε απάντηση της αιχμής της LH, της χορηγήσεως hCG και της προλακτίνης, παρατηρείται στα προωοθυλακιορρηκτικά ωοθυλάκια και στην αρχή της ωχρινικής φάσεως, ενώ σχετίζεται με την αναδιαμόρφωση ιστού κατά την διάρκεια της ωοθυλακιορρηξίας και την διατήρηση του ωχρού σωματίου. Θεωρείται ότι η $\alpha 2$ -macroglobulin καθορίζει την διαθεσιμότητα του ελεύθερου VEGF, δεσμευόντάς τον και αποτρέποντας την πρόσδεσή του στον VEGFR-2 των ενδοθηλιακών κυττάρων [73]. Επομένως, τα επίπεδα της $\alpha 2$ -macroglobulin στον ορό, πιθανόν ελαττώνουν τα επίπεδα του ελεύθερου VEGF, και σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης OHSS [74].

VE-cadherin

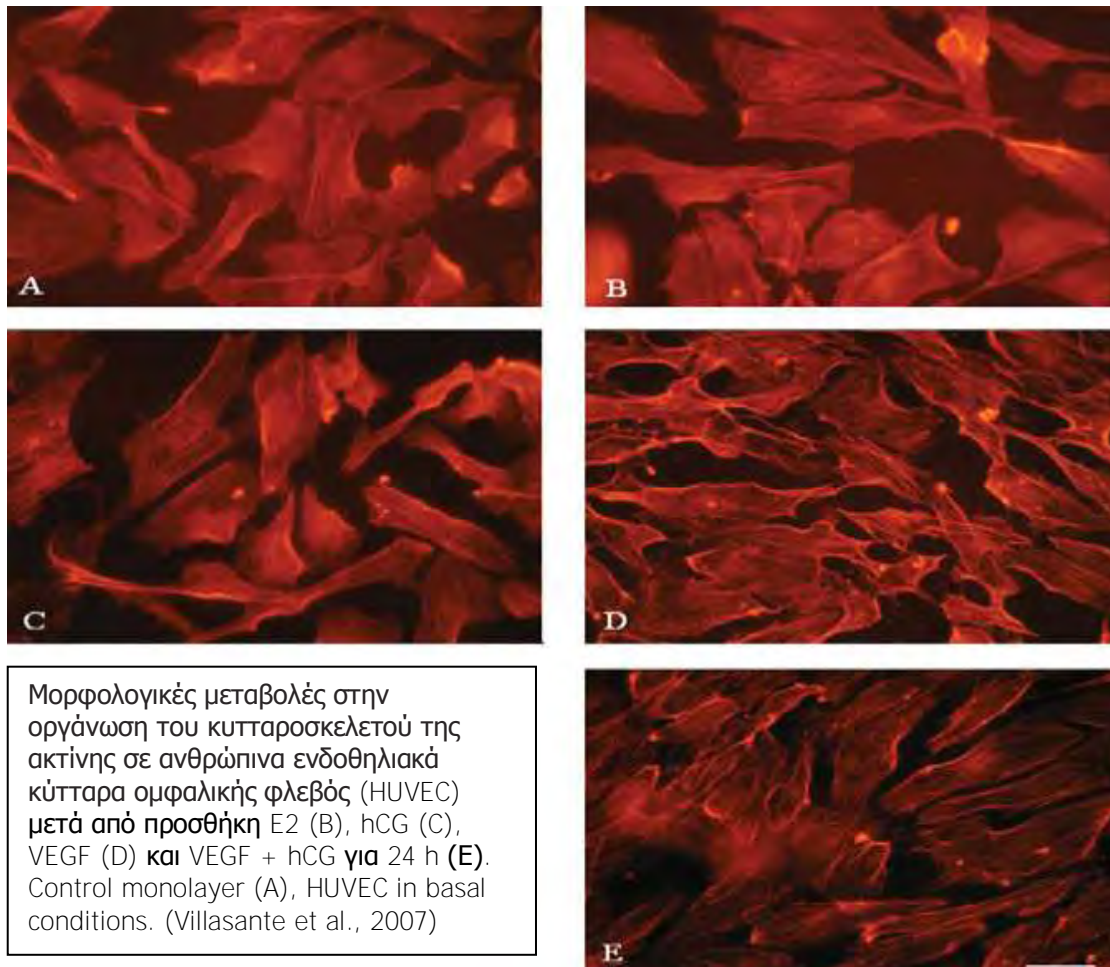
Σε μελέτη (Villasante et al., 2007) ελέγχθηκε η υπόθεση ότι το ενδοθήλιο και οι διακυτταρικές συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και ειδικότερα, η VE-cadherin (vascular endothelial cadherin), αποτελούν στόχο του VEGF, ο οποίος προάγει την προς τα κάτω ρύθμισή τους και άρα την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα.

Η VE-cadherin είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, η οποία εκφράζεται στο ενδοθήλιο και συμμετέχει στον σχηματισμό των διακυτταρικών συνδέσεων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα εξωκυτταρικά τμήματά της σχηματίζουν μεταξύ τους ομοιοπολικούς δεσμούς, ενώ τα ενδοκυττάρια τμήματά της συνδέονται με ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες (catenins) του κυτταροσκελετού, για να σταθεροποιήσουν το εν λόγω σύμπλεγμα συνδέσεων και κατ' επέκταση την κυτταρική διαπερατότητα του ενδοθηλίου [75].

Η VE-cadherin έχει μορφογενετικό ρόλο κατά την αγγειακή ανάπτυξη, καθώς είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική οργάνωση του αγγειακού συστήματος του εμβρύου. Επίσης, ρυθμίζει την διαπερατότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων, την μετανάστευσή τους και τον σχηματισμό νέων αγγείων.

Προκειμένου να ελεγχθεί η υπόθεση της μελέτης, για την προς τα κάτω ρύθμιση της VE-cadherin από τον VEGF, χρησιμοποιήθηκαν καλλιέργειες ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων από ομφαλικές φλέβες (HUVEC) και διερευνήθηκε η επίδραση της E2, της hCG, του VEGF και αντισωμάτων έναντι του VEGF σ' αυτά. Τα συμπεράσματα της εν λόγω μελέτης ήσαν τά εξής: α) η ωοθηλική διέγερση με

γοναδοτροφίνες αυξάνει τα επίπεδα της E2, αλλά μόνον μετά την χορήγηση της hCG αυξάνονται σημαντικά τα επίπεδα του VEGF. Ακόμη, η E2 δεν αύξησε από μόνης τα επίπεδα της VE-cadherin, άρα δεν σχετίζεται ευθέως με την παθογένεση του OHSS, β) η χορήγηση της hCG προκάλεσε αύξηση των επιπέδων της VE-cadherin στα HUVEC, ενώ προηγουμένως είχε αποδειχθεί ότι αυξάνει την έκκριση του VEGF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, γ) ο συνδυασμός hCG και VEGF αυξάνει τα επίπεδα της VE-cadherin (άρα ο VEGF δρά αυτοκρινικώς επί των διακυτταρικών συνδέσεων). Επομένως, προκαλεί μεταβολές στα ινίδια της ακτίνης του κυτταροσκελετού και αποδιοργάνωση των πρωτεϊνών σύνδεσης του ενδοθηλίου, μεταβολή του σχήματος και της αρχιτεκτονικής των ενδοθηλιακών κυττάρων, σχηματισμό κενών μεταξύ τους και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, δ) τα αντισώματα έναντι του VEGF απέτρεψαν την αύξηση της VE-cadherin, ενώ ο VEGF προκαλεί αύξησή της εντός 12 περίπου ωρών. Τα μόρια προσκόλλησης ενδοθηλίου-λευκοκυττάρων, μεταξύ των οποίων και η VE-cadherin, πιθανόν να συμμετέχουν στην εξέλιξη του OHSS.



Ακόμη, η VE-cadherin συμβάλλει στην προσκόλληση, εξαγγείωση, στρατολόγηση και ενεργοποίηση λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων, στην έκλυση μέσω αυτών τοπικής και συστηματικής φλεγμονώδους αντιδράσεως, και ως εκ τούτου αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας [75].

Συμπερασματικά, οι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στις διακυτταρικές συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, αποτελούν μαζί με την ωοθήκη, πρωταρχικό στόχο της hCG, η οποία προκαλεί την έκκριση του VEGF με συνέπεια αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα και μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτό επιτυγχάνεται τουλάχιστον κατά ένα μέρος μέσω διαμορφώσεως της λειτουργίας της VE-cadherin.

Claudin 5

Η claudin-5 είναι πρωτεΐνη που εκφράζεται κυρίως στο ενδοθήλιο και συμμετέχει στον σχηματισμό στενών διακυτταρικών συνδέσεων σε ιστούς, όπου απαιτείται δημιουργία φραγμού που διαχωρίζει τον ιστό από την αιματική κυκλοφορία. Εκφράζεται στα αγγεία του ωχρού σωματίου και ελαττώνεται με την χορήγηση hCG, πιθανόν δευτεροπαθώς λόγω της αύξησης του VEGF στα ωχρινικά κύτταρα. Η αναστολή του VEGF κατά την μέση ωχρινική φάση οδηγεί σε μείωση: α) της προγεστερόνης και β) της ενδοθηλιακής διαπερατότητας. Η τελευταία πιθανόν να επιτυγχάνεται και μέσω αύξησης της έκφρασης της claudin-5 στο ωχρό σωματίο[81].

Οι Villasante et al. (2007), υπέδειξαν ότι η hCG έχει άμεση επίδραση επί της ενδοθηλιακής διαπερατότητας και στην έκφραση της VE-cadherin. Όμως, η επίδραση της hCG στην ενδοθηλιακή διαπερατότητα και στην μείωση της έκφρασης της claudin-5, βρέθηκε σε μελέτη του Rodewald et al (2009) ότι είναι έμμεση, καθώς συνέβη μόνο παρουσία ωχρινοποιημένων κοκκωδών κυττάρων (luteinized granulosa cells-LGC). Επομένως, η hCG επιδρά στην διαπερατότητα του ενδοθηλίου, μέσω ρύθμισης παραγόντων που εκκρίνονται από τα LGC και δρουν συνεργικά επί του ενδοθηλίου επηρεάζοντας τις πρωτεΐνες προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως την claudin-5. Η έκφραση όμως της claudin-5, δεν ρυθμίζεται μόνον από τον VEGF, καθώς στο ωοθυλακικό υγρό έχουν ταυτοποιηθεί αρκετοί αγγειογενετικοί παράγοντες με πιθανή αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση.

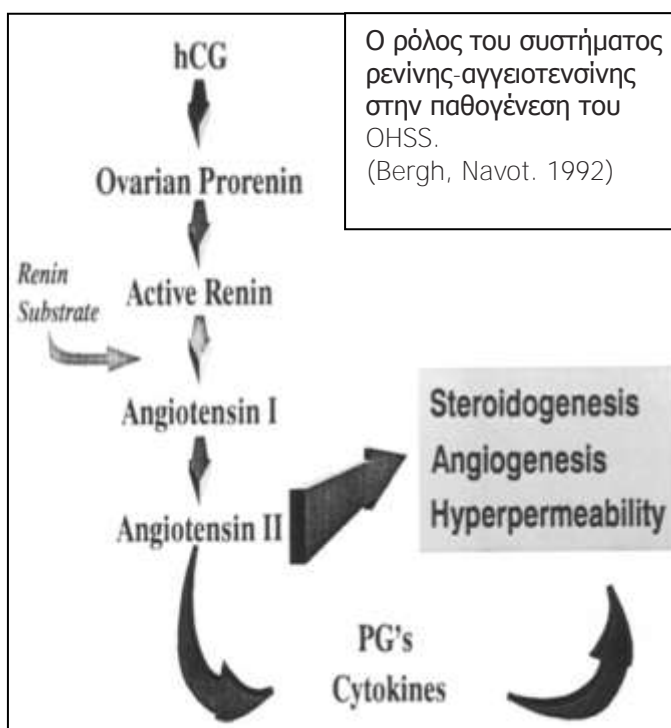
Άρα, έχει βρεθεί άμεση σχέση ανάμεσα στην hCG, τον VEGF, την claudin-5 και την ενδοθηλιακή διαπερατότητα. Η παρακρινική επίδραση της hCG, η οποία ρυθμίζει

προς τα κάτω την δεσμευμένη στην ενδοθηλιακή μεμβράνη πρωτεΐνη προσκόλλησης claudin-5, συσχετίζεται με αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα, και ως εκ τούτου με την παθογένεση του OHSS [81,82].

Ενδοωθηλιακό σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης (RAS)

Το ωθηλιακό σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) συμμετέχει φυσιολογικά στην διαδικασίες αγγειογένεσης στις ωοθήκες και κυρίως κατά τον σχηματισμό του ωχρού σωματίου. Το ωοθυλακικό υγρό, μεταξύ των άλλων συστατικών του, περιέχει ρενίνη, στην ανενεργό της μορφή (προρενίνη), τα επίπεδα της οποίας υφίστανται περιοδικές μεταβολές κατά τον καταμήνιο κύκλο. Κυρίως επηρεάζονται από την LH και την προγεστερόνη, με αποτέλεσμα η προρενίνη να ενεργοποιείται κατά το μέσον του κύκλου και να προκαλεί μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτενσίνη I. Η αγγειοτενσίνη I θα μετατραπεί σε αγγειοτενσίνη II στα μικρά αγγεία με τη δράση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE). Η αγγειοτενσίνη II (AT2) συμμετέχει στην ρύθμιση της στερεοειδογένεσης κατά τις διαδικασίες της ωοθυλακιογένεσης, της ωοθυλακικής ωρίμανσης, της ωοθυλακιορρηξίας και της ατρησίας. Ακόμη ενέχεται στις διαδικασίες της αγγειογένεσης, της αύξησης της αγγειακής διαπερατότητας και της απελευθέρωσης προσταγλανδινών [40,84].

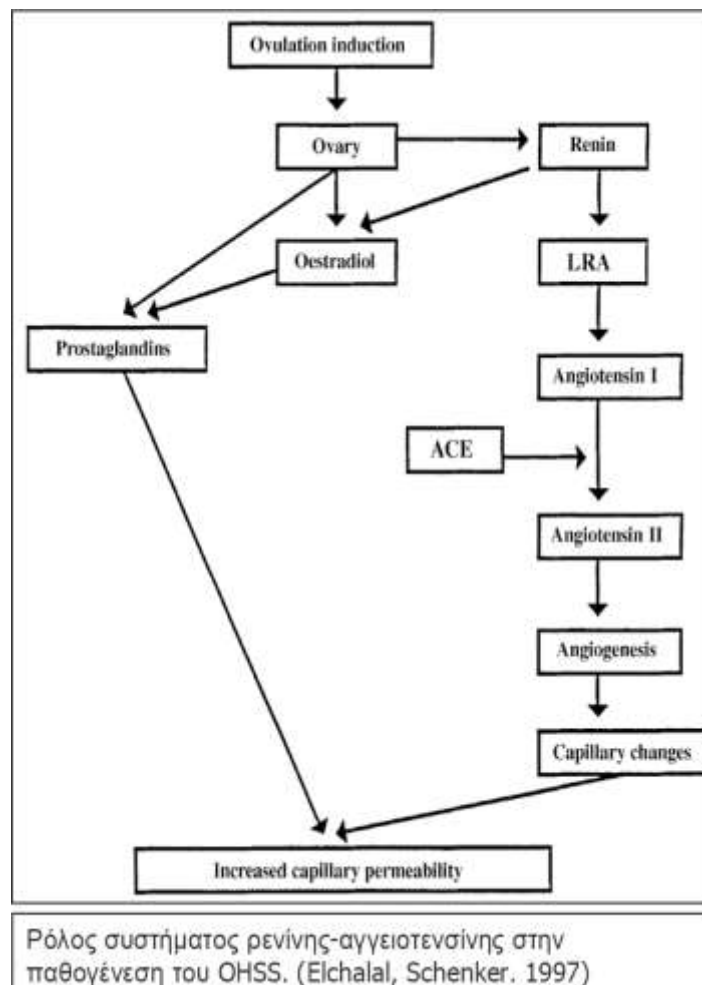
Τα επίπεδα της προρενίνης στο ωοθυλακικό υγρό πριν την ωοθυλακιορρηξία βρέθηκαν έως και 12 φορές υψηλότερα απ' ότι στο πλάσμα μετά από διέγερση με γοναδοτροφίνες [88]. Το μέγεθος της μεσοκυκλίου αυξήσεως της προρενίνης μετά από χορήγηση hCG εξαρτάται από τον αριθμό των ωοθυλακίων κατά την ωοληψία. Η αύξηση της προρενίνης ξεκινά 36h ώρες μετά την χορήγηση της hCG



και φθάνει στο peak της 4-6 ημέρες αργότερα. Το ωχρό σωματίο πιθανόν εκκρίνει προρενίνη σε απάντηση της δράσεως της hCG, ενώ τα επίπεδά της μειώνονται την 3η-5η ημέρα μετά την εμβρυομεταφορά και αυξάνονται περί την 8η-12η λόγω της hCG της κύησης. Ακόμη, τα επίπεδα της προρενίνης μετά την χορήγηση της hCG συσχετίζονται με τα επίπεδα της E2. Αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης έχει παρατηρηθεί στο ωοθυλακικό υγρό και το πλάσμα ασθενών με OHSS. Μάλιστα, το RAS θεωρείται ένας από τους κύριους διαμεσολαβητές της αγγειογένεσης και της τριχοειδικής διαπερατότητας, και ως εκ τούτου της διογκώσεως των ωοθηκών και της εξαγγείωσης υγρών που παρατηρούνται κατά το OHSS [85]. Υψηλά επίπεδα ρενίνης και αγγειοτενσίνης II έχουν επίσης βρεθεί στο ασκικό υγρό ασθενών με OHSS. Άρα, η υπερδιέγερση των ωοθηκών οδηγεί σε ενεργοποίηση του ωοθηκικού RAS με συνέπεια την αύξηση της αγγειοτενσίνης II, η οποία έχει βρεθεί ότι αυξάνει το VEGF mRNA [89], ενώ τόσο η έκφραση του VEGF mRNA, όσο και η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα αναστέλλονται με τη χορήγηση αναστολέα του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης. Επομένως, η ενεργοποίηση του ωοθηκικού RAS πιθανόν να

πυροδοτεί την ανάπτυξη OHSS μέσω αύξησης του VEGF, ενώ λόγω της υποβολαιμίας, αυξάνονται τα επίπεδα αλδοστερόνης εξ αιτίας της δευτεροπαθούς ενεργοποίησης του νεφρικού RAS. Πάντως τόσο το ενδοωθηκικό, όσο και το νεφρικό RAS συμβάλλουν στην παθογένεση του συνδρόμου.

Η χορήγηση αναστολέων του ACE κατά την ωοθηκική διέγερση με γοναδοτροφίνες, ελάττωσε τόσο την επίπτωση όσο και την σοβαρότητα του OHSS σε κουνέλια. Η



χορήγησή τους όμως αντενδείκνυται λόγω τερατογόνου δράσης [87]. Επομένως, το RAS μπορεί να ανασταλεί με ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέα ACE (μείωση παραγωγής AT2) και με αναστολέα των υποδοχέων AT2 (μείωση παραγωγής VEGF λόγω αυξημένων επιπέδων AT2) [92, 93].

Κυτοκίνες

Η αλληλεπίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος και των ωοθηκών ενέχεται στην παθογένεση του OHSS, κυρίως μέσω της παραγωγής κυτοκινών. Οι κυτοκίνες αποτελούν πολυπεπίδια που παράγονται από ενεργοποιημένα ανοσοποιητικά και μεσεγχυματικά κύτταρα και δρουν αυτοκρινικώς, παρακρινικώς και ενδοκρινικώς. Οι κυτοκίνες και κυρίως οι ιντερλευκίνες, συμμετέχουν στη ρύθμιση της ωοθυλακικής ανάπτυξης, της ωοθυλακιορρηξίας και το σχηματισμό του ωχρού σωματίου. Ειδικότερα, η αιχμή της LH ακολουθείται από μετανάστευση T-λεμφοκυττάρων και φαγοκυττάρων, ενώ το ωοθυλακικό υγρό γυναικών από IVF περιέχει μακροφάγα και μονοκύτταρα σε ποσοστό 5-15% [94]. Η παραγωγή κυτοκινών στην ωοθήκη δεν εξαρτάται μόνο από την διήθησή της από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς στην παραγωγή τους συμβάλλει και η ίδια η ωοθήκη. Κυτοκίνες παράγονται και κατά τα πρώιμα στάδια της εμβρυικής ανάπτυξης [43].

Είναι γνωστό ότι η διαδικασία της ωοθυλακιορρηξίας, αποτελεί μια διαδικασία κατά την οποία απελευθερώνονται παράγοντες φλεγμονής, όπως κυτοκίνες, ισταμίνη, κινίνες, και οι οποίοι οδηγούν σε ρήξη του ωοθυλακίου. Η αποδιοργάνωση όμως, αυτής της αυστηρά ελεγχόμενης διαδικασίας, οδηγεί στην ανάπτυξη του OHSS. Έτσι, παρατηρείται υπερπαραγωγή παραγόντων φλεγμονής, με δευτεροπαθή αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και επομένως μεταφορά αυτών των ουσιών σε άλλα διαμερίσματα. Όλες αυτές οι διαδικασίες, πυροδοτούνται από την μεσοκύκλιο αιχμή της LH, ενώ περιορίζονται μόνον στο προωοθυλακιόρρηκτικό ωοθυλάκιο. Σε περιπτώσεις COH για IVF, αναπτύσσονται περισσότερα ωοθυλάκια, τα οποία με τη δράση της χορηγούμενης hCG απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες των εν λόγω διαμεσολαβητικών παραγόντων.

Ιντερλευκίνη-1 (IL-1)

Η IL-1, η οποία εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, υπάρχει σε δύο ισομορφές την IL-1α και την IL-1β, ενώ υπάρχει και ο υψηλής συγγένειας

ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 (IL-1RA). Οι ιντερλευκίνες IL-1α και IL-1β δεσμεύονται επί του ιδίου υποδοχέα και αναστέλλονται από τον IL-1RA. Η IL-1 ενέχεται στην εκδήλωση τοπικών και συστηματικών φαινομένων, όπως την αυξημένη τριχοειδική διαφυγή. Επίσης, συμμετέχει στη ρύθμιση της ωοθυλακικής ωρίμανσης, καθώς και στην ωοθυλακιορρηξία. Η IL-1β ανευρίσκεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο ασκитικό υγρό ασθενών με σοβαρής μορφής OHSS, ενώ η IL-1α στο ασκитικό υγρό ασθενών που δεν ανέπτυξαν το σύνδρομο. Επίσης, τα επίπεδα της IL-1 στον ορό ήταν αυξημένα σε ασθενείς που εκδήλωσαν OHSS, ενώ μειώθηκαν με την ύφεση των συμπτωμάτων [95]. Ακόμη, η IL-1 συσχετίζεται με τον αιματοκρίτη και τις συγκεντρώσεις της E2 στο πλάσμα. Άρα, πιθανόν η IL-1 να συμμετέχει στην παθογένεση του OHSS εκκρινόμενη στην συστηματική κυκλοφορία και προκαλώντας, κατά ένα μέρος τουλάχιστον, αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, αιμοσυμπύκνωση και άλλες αντιδράσεις οξείας φάσεως [6].

Ιντερλευκίνη-2 (IL-2)

Ο ρόλος της IL-2 στην παθογένεση του OHSS δεν έχει εξακριβωθεί, πιθανολογείται όμως η συμμετοχή της, καθώς έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα IL-2 στο ωοθυλακικό υγρό ασθενών με σοβαρό OHSS [96]. Η παραγωγή της IL-2 από τα κοκκώδη κύτταρα, διεγείρεται από την hCG με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Επιπλέον, η IL-2 που παράγεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις λόγω της διέγερσης των ωοθηκών, μεταφέρεται από το ωοθυλακικό υγρό στην κυκλοφορία, προκαλώντας συστηματικά φαινόμενα εξαγγείωσης υγρών, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ασκίτη και υπεζωκοτικής συλλογής. Η IL-2 ενδεχομένως προκαλεί αυτές τις συστηματικές εκδηλώσεις μέσω της διέγερσης της παραγωγής και άλλων κυτοκινών, οι οποίες επιδρούν επί του ενδοθηλίου, αυξάνοντας την αγγειακή διαπερατότητα [43].

Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Η IL-6 συμμετέχει στις αντιδράσεις οξείας φλεγμονής μαζί με την IL-1 και τον TNFα, προκαλώντας λευκοκυττάρωση και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Παράγεται κυρίως από τα T και B λεμφοκύτταρα. Ο ρόλος της IL-6 στην ανάπτυξη του OHSS συμπεραίνεται λόγω της αυξημένης σύνθεσης του mRNA της IL-6, κατά τη διάρκεια της αγγειογένεσης που παρατηρείται κατά την ωοθυλακική ανάπτυξη [95]. Ακόμη, η IL-6 αναφέρεται ότι αυξάνει την έκφραση του VEGF [97]. Τα επίπεδα

της IL-6 βρέθηκαν αυξημένα στον ορό και το ασκίτικό υγρό ασθενών με OHSS, ενώ μειώθηκαν με την βελτίωση των ασθενών.

Η IL-6 εκφράζεται στα κύτταρα του ωχρού σωματίου, στα κύτταρα της θήκης μεγάλων κοιλοτικών ωοθυλακίων, καθώς και στα ωχρινοποιημένα κοκκώδη κύτταρα μετά από διέγερση με γοναδοτροφίνες [98]. Άρα, η έκκριση της IL-6 μάλλον εξαρτάται από την LH και την hCG. Έτσι, η IL-6 που εκκρίνεται από τις ωοθήκες ασθενών με OHSS πιθανόν δρα επηρεάζοντας την αγγειογένεση, την τριχοειδική διαπερατότητα και την παραγωγή προσταγλανδινών. Όμως, η IL-6 δρά συνεργικά με την IL-1 και τον TNFα όσον αφορά την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και την υποβολαιμία. Η IL-6 συμμετέχει ακόμη και στην παθογένεση του ασκίτη, αυξάνοντας την περαιτέρω διαφυγή υγρών και παραγόντων φλεγμονής από την συστηματική κυκλοφορία και τις ωοθήκες, προς την περιτοναϊκή κοιλότητα [6].

Ιντερλευκίνη-8 (IL-8)

Η IL-8 δρα ως παράγων αγγειογένεσης και χημειοταξίας των ουδετεροφίλων, ενώ παράγεται από τα μονοκύτταρα, το ενδοθήλιο, τις ινοβλάστες και από τα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου [43]. Η έκφραση της IL-8 ρυθμίζεται από άλλες κυτοκίνες, όπως την IL-1 και τον TNFα που παράγονται από τα περιτοναϊκά μακροφάγα ή το ωοθυλακικό υγρό. Σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση IL-8 βρέθηκε στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με OHSS, ενώ δεν διέφεραν οι συγκεντρώσεις της στον ορό. Έτσι, η IL-8 πιθανόν να εκκρίνεται απ' ευθείας από τις ωοθήκες στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Επίσης, η IL-8 συμμετέχει κυρίως στην παθογένεση του ασκίτη που παρατηρείται στο OHSS, καθώς προκαλεί μετανάστευση ουδετεροφίλων στην περιτοναϊκή κοιλότητα [6]. Η IL-8 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενεργοποιεί τον VEGFR-2. Τόσο ο VEGF όσο και η IL-8 του ωοθυλακικού υγρού, αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα μέσω του VEGFR-2 και ακόλουθη φωσφορυλίωση της VE-cadherin, με αποτέλεσμα το άνοιγμα των διακυτταρικών συνδέσεων του ενδοθηλίου [148].

Ιντερλευκίνη-10 (IL-10)

Εκτός από τις κυτοκίνες που πυροδοτούν την φλεγμονή, υπάρχουν κι άλλες, όπως η IL-10, που την διατηρούν μέσα σε ελεγχόμενα πλαίσια. Έτσι, η IL-10 μειώνει την παραγωγή των IL-1, IL-6 και TNFα που ενέχονται στις διαδικασίες της ωρίμανσης

του ωοθυλακίου, της ωοθυλακιορρηξίας και του σχηματισμού του ωχρού σωματίου. Έχουν βρεθεί χαμηλότερα επίπεδα IL-10 κατά τα αρχικά στάδια της διέγερσης με γοναδοτροφίνες, με αποτέλεσμα την επικράτηση των κυτοκινών της οξείας φλεγμονής και την ανάπτυξη OHSS. Η αύξηση στα επίπεδα της IL-10 μετά την εκδήλωση του OHSS, ερμηνεύεται ως μια προσπάθεια του οργανισμού να περιορίσει αυτά τα φαινόμενα οξείας φάσης. Επίσης, στους ασθενείς αυτούς έχει βρεθεί αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της IL-10 και τον αριθμό των ληφθέντων ωοθυλακίων κατά των ωοληψία [99].

Ιντερλευκίνη-18 (IL-18)

Η IL-18 είναι μια προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη, η οποία ανακαλύφθηκε ως ουσία που διεγείρει την παραγωγή IFN-gamma. Είναι δομικώς όμοια με την IL-1, επιδρά στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, ενώ αυξάνει την σύνθεση των TNF, IL-1 και αρκετών χημειοκινών. Η IL-18 εκφράζεται στα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα της ωοθήκης και πιθανόν να εμπλέκεται στην ωοθυλακιορρηξία και την παθογένεση του OHSS. Σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις IL-18 παρατηρήθηκαν στον ορό, το ασκτικό και το πλευριτικό υγρό ασθενών με σοβαρό OHSS. Επίσης, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα IL-18 του ορού και στα ακόλουθα χαρακτηριστικά του συνδρόμου: αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα (αριθμός λευκοκυττάρων και αιματοκρίτης), E2 ορού, επίπεδα IL-6. Ακόμη, τα επίπεδα της IL-18 στο ωοθυλακικό υγρό και στον ορό συσχετίζονται με τον αριθμό των ωοθυλακίων κατά την ωοληψία [101-104].

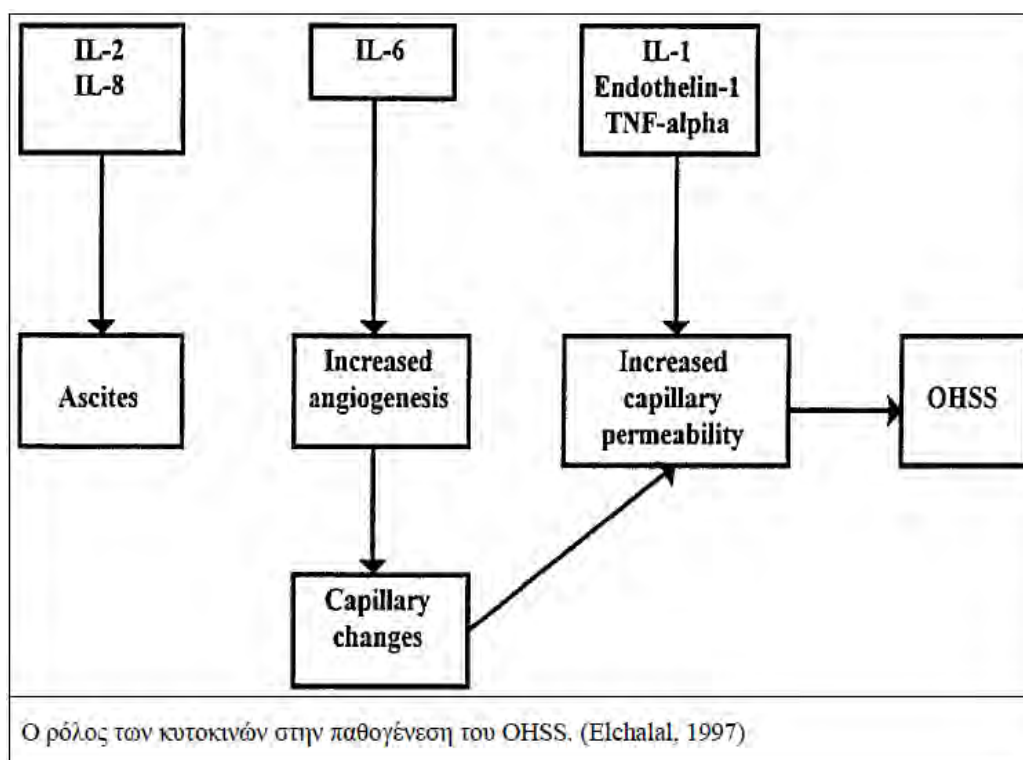
Παράγων Νεκρώσεως των Όγκων-α (TNFα)

Ο TNFα είναι πολυπεπίδιο που παράγεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα. Αποτελεί ισχυρό διαμεσολαβητή της αγγειακής διαπερατότητας, ενώ σε επίπεδο ωοθήκης συμμετέχει στην ρύθμιση της ωοθυλακικής ανάπτυξης, της ατρησίας και της ωχρινόλυσης. Η ωοθήκη αποτελεί στόχο, αλλά και τόπο παραγωγής του TNFα [95]. Η παραγωγή του TNFα στην ωοθήκη διεγείρεται από τις γοναδοτροφίνες, ενώ έχει βρεθεί υποδοχέας του στα κοκκώδη κύτταρα. Υψηλά επίπεδα TNFα έχουν βρεθεί στο ασκτικό υγρό και στον ορό ασθενών με OHSS, ενώ μείωση της συγκέντρωσής παρατηρείται του με την βελτίωση της κλινικής εικόνας [6, 65, 105].

Οι αιμοδυναμικές μεταβολές κατά τη διάρκεια του OHSS που περιγράφονται από τους Balash et al. (1991), πιθανόν να οφείλονται στον TNFα και σε άλλες κυτοκίνες. Ειδικότερα, ο TNFα που παράγεται στην ωοθήκη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία, όπου προκαλεί αντιδράσεις οξείας φάσεως, όπως αγγειοδιαστολή και αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα, και συνακόλουθη κυκλοφορική δυσλειτουργία, υποογκαιμία, υπόταση, ταχυκαρδία και κινητοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης [6]

Lysophosphatidic acid (LPA)

Το LPA ανιχνεύθηκε πρόσφατα σε αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις στο ωοθυλακικό υγρό προωθυλακιωρρηκτικών ωοθυλακίων. Πρόσφατα, βρέθηκε ότι το LPA ρυθμίζει τα επίπεδα της IL-8 και της IL-6 στα κοκκώδη-ωχρινικά κύτταρα, αυξάνοντας την έκφραση των εν λόγω κυτοκινών μέσω LPA υποδοχέων [106]. Στη συνέχεια, οι IL-8 και IL-6 αυξάνουν την τριχοειδική διαπερατότητα. Παρ' όλα αυτά, η αλληλουχία του σήματος που οδηγεί σε όλες αυτές τις μεταβολές κατά το OHSS δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.



Ωοθηκικό σύστημα κίνινης-καλλικρεΐνης

Σε μελέτη (Kobayashi et al. 1998) αποδείχθηκε ότι το ασκτικό υγρό ασθενών με OHSS, μπορούσε να αυξήσει την αγγειακή διαπερατότητα μέσω ενεργοποίησης του συστήματος κίνινης-καλλικρεΐνης. Ειδικότερα, το εν λόγω ασκτικό υγρό ενεργοποιεί και διεγείρει την έκκριση καλλικρεΐνης από τις ωοθήκες και επομένως την απελευθέρωση κίνινης [107]. Επιπλέον, η χορήγηση Trasylol (αναστολέας της σύνθεσης βραδυκίνινης) ανέστειλε τα παραπάνω φαινόμενα. Επίσης, το ωοθηκικό σύστημα κίνινης-καλλικρεΐνης λειτουργεί ως διαμεσολαβητής στην διεγερόμενη από την προγεστερόνη, αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας σε ποντικούς [3].

Οιστρογόνα

Καθώς η E2, αλλά και άλλα στεροειδή, βρέθηκαν σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό και το ασκτικό υγρό ασθενών με OHSS, σε κύκλους πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας με γοναδοτροφίνες και hCG, θεωρήθηκε ότι τα οιστρογόνα ευθύνονται για την αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα στο OHSS. Παρ' όλο που τα οιστρογόνα αυξάνουν την διαπερατότητα των αγγείων της μήτρας και της ωοθήκης, χωρίς τη χορήγηση hCG δεν μπορεί να υπάρξει κλινική εικόνα OHSS [3]. Από την άλλη, σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων, λόγω ελλείψεως της 17,20 δεσμολάσης ή λόγω συγγενούς υπερπλασίας του φλοιού των επινεφριδίων όψιμης εμφάνισης, παρατηρήθηκε OHSS με ασκτική συλλογή [95,108,109]. Επομένως, συμπεραίνεται ότι άλλοι παράγοντες που εκκρίνονται από τις ωοθήκες προκαλούν την παθογένεση του συνδρόμου, ενώ αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων (>2500 pg/ml), ή επίπεδα E2 ταχέως αυξανόμενα, μπορούν να θεωρηθούν ως παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση του OHSS [27].

Προσταγλανδίνες (PGs)

Ο ρόλος των προσταγλανδινών στην παθογένεση του OHSS δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Οι PGs παράγονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις από τις μεγεθυμένες ωοθήκες, καθώς τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και αγγειοτενσίνης II διεγείρουν την παραγωγή τους σε ασθενείς με OHSS [3]. Επομένως, θεωρούνται ως πιθανοί διαμεσολαβητές του συνδρόμου. Από την άλλη, η ινδομεθακίνη (αναστολέας της συνθετάσης των PGs), δεν απέτρεψε τις κλινικές εκδηλώσεις του OHSS (μεγέθυνση

ωοθηκών και ασκίτη), αν και σε παλαιότερες μελέτες τις είχε, εν μέρει τουλάχιστον αποτρέψει [111,112].

Ισταμίνη και Σεροτονίνη

Η ισταμίνη, θεωρήθηκε ένας από τους πιθανούς υπεύθυνους παράγοντες για την εκδήλωση του OHSS, λόγω της δράσεως της επί της αγγειακής διαπερατότητας. Σε παλαιότερες μελέτες σε ζώα, όπου έγινε χρήση φαρμάκων που μπλόκαραν τον υποδοχέα της ισταμίνης (H1), παρατηρήθηκε μείωση της ασκίτικης συλλογής και του μεγέθους των ωοθηκών [110]. Σε άλλη μελέτη, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα ισταμίνης ορού ανάμεσα σε ομάδα κουνελιών με OHSS και στους μάρτυρες, αποδεικνύοντας ότι η ισταμίνη δεν εμπλέκεται στην παθογένεση του συνδρόμου [113]. Ακόμη, η σεροτονίνη βρέθηκε ότι δεν εμπλέκεται στην παθογένεση του OHSS, σε έρευνα όπου χρησιμοποιήθηκαν δυο διαφορετικοί αποκλειστές των H1 υποδοχέων [114].

Προλακτίνη

Σημαντική αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης παρατηρείται κατά τον χρόνο της έναρξης των συμπτωμάτων του OHSS και της συνοδού ανόδου της συγκέντρωσης των οιστρογόνων στο πλάσμα, σε ασθενείς με σοβαρό OHSS [49]. Τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων στο OHSS πιθανόν να είναι η αιτία της αυξημένης προλακτίνης, λόγω της επιδράσεώς των στην υπόφυση. Η υπερπρολακτιναιμία σε συνδυασμό με τις αυξημένες συγκεντρώσεις οιστρογόνων και προγεστερόνης, θεωρήθηκε ότι έχει κάποιον ρόλο στη δημιουργία του ασκίτη, αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία βελτίωση όσον αφορά στην ασκίτικη συλλογή με τη χορήγηση βρωμοκρυπτίνης, σε κουνέλια [115].

Ινσουλίνη

Ο ρόλος της ινσουλίνης στο OHSS, πιθανολογήθηκε από την παρατήρηση ότι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και υπερινσουλιναίμια, παρουσίαζαν αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου [116]. Σε άλλη μελέτη, διερευνήθηκε η πιθανότητα να εμφανίσουν αντίσταση στην ινσουλίνη, γυναίκες που ανέπτυξαν OHSS. Όμως, δεν αποδείχθηκε ότι σε γυναίκες με ιστορικό OHSS θα παρουσιαστεί

αυξημένη επίπτωση ινσουλινοαντίστασης. Επομένως, ο ρόλος της ινсуλίνης στην παθογένεση του συνδρόμου αμφισβητείται [117].

Παράγων von Willebrand (vWF)

Η υπερπηκτικότητα και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αποτελούν επιπλοκές του σοβαρού OHSS. Επιπλέον, τα επίπεδα του vWF στον ορό αυξάνονται, πριν από την έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων του OHSS, σε ασθενείς που ανέπτυξαν την σοβαρή μορφή του συνδρόμου, αλλά όχι σε αυτούς με την ήπια μορφή [118]. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την έγκαιρη χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής [3].

Αγγειογενίνη

Η αγγειογενίνη είναι ένα πολυπεπίδιο που συμμετέχει στην διαδικασία της αγγειογένεσης κατά την ανάπτυξη του αγγειακού συστήματος του εμβρύου, αλλά και κατά την επούλωση του τραύματος [3]. Τα επίπεδα αγγειογενίνης σε γυναίκες με OHSS, βρέθηκαν 40 φορές υψηλότερα στον ορό και 10 φορές υψηλότερα στο ασκитικό υγρό. Επομένως, πιθανώς η αγγειογενίνη να παίζει κάποιο ρόλο στην αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας [120].

Ενδοθηλίνη-1

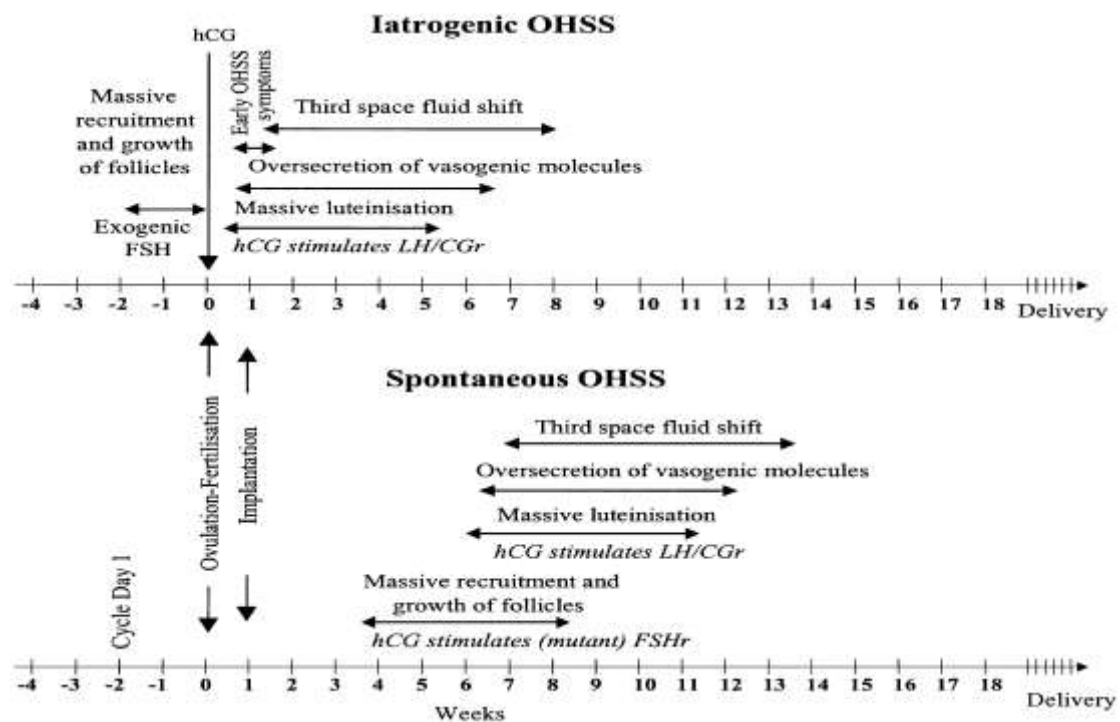
Η ενδοθηλίνη-1 είναι πεπίδιο που παράγεται από το ενδοθήλιο, προκαλεί αγγειοσύσπαση και αύξηση της τριχοειδικής διαπερατότητας σε αρκετούς ιστούς [3]. Υψηλές συγκεντρώσεις ενδοθηλίνης-1 βρέθηκαν στο ωοθυλακικό υγρό ασθενών που υποβάλλονταν σε πρόκληση ωοθυλακιόρρηξίας. Επίσης, τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 στο ωοθυλακικό υγρό βρέθηκαν 100-300 φορές υψηλότερα απ' ότι στο πλάσμα, ενώ υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ενδοθηλίνη-1 και τη συγκέντρωση της FSH στο ωοθυλακικό υγρό [6]. Τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 στο πλάσμα αυξάνονται παράλληλα με άλλους αγγειοδραστικούς παράγοντες, όπως η νορεπινεφρίνη, η αντιδιουρητική ορμόνη, το νατριουρητικό πεπίδιο, η ρενίνη και η αγγειοτενσίνη [121].

Μονοξειδίο του αζώτου (NO)

Το ωοθηκικό σύστημα NO συμμετέχει στην διαδικασία της ωοθυλακιορρηξίας, ενώ έχει αποδειχθεί η παρουσία της συνθετάσης του NO σε ωοθυλακικά κύτταρα που ελήφθησαν από γυναίκες υπό IVF [122]. Επίσης, είναι πιθανό ότι το NO ρυθμίζει τη δράση των κυτοκινών σε διάφορους ιστούς, μεταξύ των οποίων και η ωοθήκη [123]. Το NO αποτελεί ισχυρή αγγειοδιασταλτική ουσία που ρυθμίζει την αγγειακή διαπερατότητα και πιθανόν να συμμετέχει στην παθογένεση του OHSS. Ακόμη, εξουδετερώνει τα προϊόντα των οξειδωτικών αντιδράσεων (ρίζες οξυγόνου, υπεροξειδία) και επομένως προστατεύει την ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Στο ασκитικό υγρό ασθενών με OHSS βρέθηκαν ελάχιστα επίπεδα μεταβολιτών του NO [124]. Άρα, συμπεραίνεται ότι το NO στο περιτοναϊκό υγρό, πιθανόν να συμμετέχει στην πρόκληση αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας και ως εκ τούτου στην ανάπτυξη του OHSS [95].

Μεταλλάξεις του υποδοχέα της FSH (FSHr) και παθοφυσιολογία ιατρογενούς και αυτόματου OHSS

Ανεξαρτήτως του διαχωρισμού μεταξύ ιατρογενούς και αυτόματου OHSS, και οι δύο αυτές κλινικές οντότητες χαρακτηρίζονται από κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό: μαζική στρατολόγηση και ανάπτυξη ωοθυλακίων, ωχρινοποίηση αυτών από την hCG, και υπερέκκριση αγγειογενετικών ουσιών από τα πολλαπλά ωχρά σωματίδια. Η διαφορά τους έγκειται στον χρόνο εκδήλωσής τους: στην ιατρογενή μορφή, η στρατολόγηση των ωοθυλακίων και η διόγκωση των ωοθηκών συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ωοθηκικής διέγερσης με εξωγενή FSH, ενώ στην αυτόματη μορφή, η στρατολόγηση των ωοθυλακίων συμβαίνει αργότερα λόγω της διέγερσης του FSHr από την hCG της κνήσεως. Ακόμη, η ταυτοποίηση των μεταλλάξεων του FSHr που οδηγούν στην αυξημένη διέγερσή του από την hCG και άρα στην εκδήλωση αυτόματου OHSS, έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη κατανόηση της παθογένεσής του.



Χρονολογική διάκριση αυτόματου-ιατρογενούς OHSS. Στο ιατρογενές OHSS, η στρατολόγηση και ανάπτυξη των ωοθυλακίων συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της χορήγησης εξωγενούς FSH. Στην αυτόματη μορφή, συμβαίνουν αργότερα είτε λόγω της διεγέρσεως ενός μεταλλαγμένου FSHr από την hCG της κνήσεως, είτε λόγω ενός wild-type FSHr παρουσία υψηλών επιπέδων hCG ή TSH. Και στις δύο περιπτώσεις η μαζική ωχρινοποίηση των ωοθυλακίων, οδηγεί στην απελευθέρωση αγγειοδραστικών ουσιών και στην εκδήλωση των συμπτωμάτων του OHSS. (Delbaere et al. 2004)

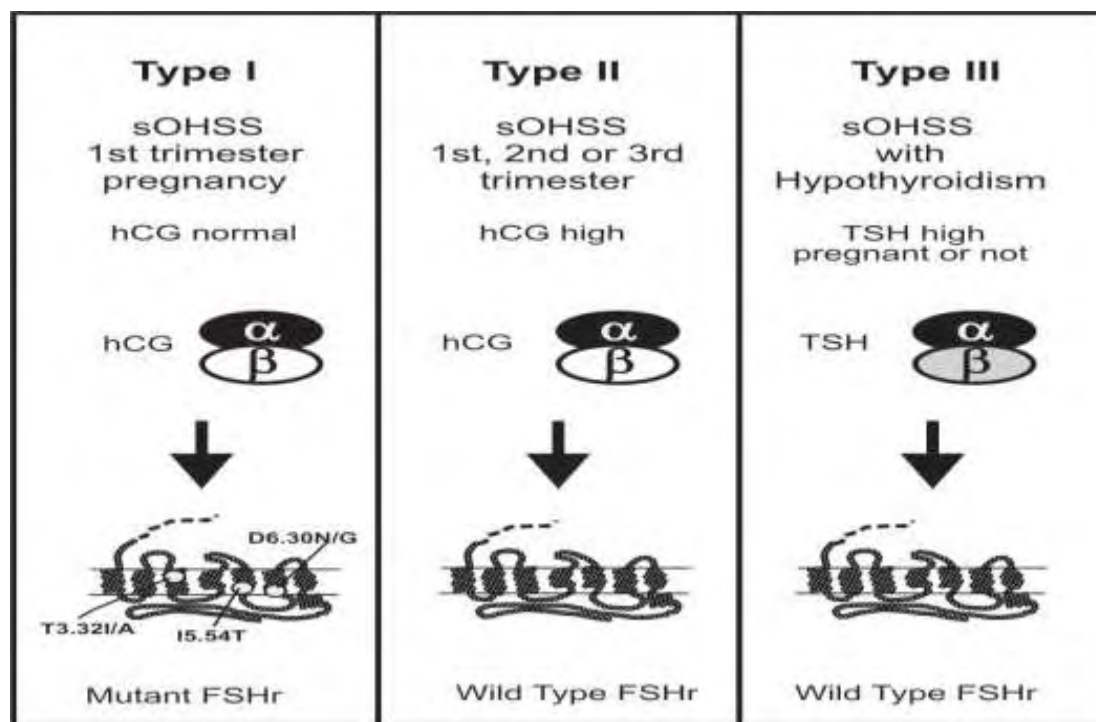
Οι αυτόματες μορφές του OHSS είναι πολύ σπάνιες και παρατηρούνται κατά την κύησιν. Έχουν περιγραφεί τρεις μορφές: α) περιπτώσεις που σχετίζονται με μεταλλάξεις του FSHr, β) περιπτώσεις κύησης με πολύ αυξημένα επίπεδα hCG (πολύδυμες κύσεις, μύλη κύσης), γ) περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού, όπου η αυξημένη TSH διεγείρει τον FSHr.

Έχουν περιγραφεί πέντε διαφορετικές μεταλλάξεις του γονιδίου του FSHr που έχουν ως αποτέλεσμα την εκδήλωση αυτόματου OHSS προς το τέλος του πρώτου τριμήνου της κύησης. Οι μεταλλαγμένοι υποδοχείς παρουσιάζουν αυξημένη βασική δραστηριότητα και ευαισθησία στην hCG, ενώ οι τρεις εξ αυτών εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία και στην TSH.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι FSHr δεν διεγείρονται κατά την κύησιν, καθώς οι γοναδοτροφίνες ευρίσκονται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, λόγω των στερεοειδών του πλακούντος [125]. Όμως, οι μεταλλαγμένοι FSHr που εκφράζονται στα ωοθυλάκια, λόγω των δομικών μεταβολών που εμφανίζουν, υπερδιεγείρονται από την hCG της κύησης. Ακολούθως, τα ωοθυλάκια αναπτύσσονται και τα κοκκώδη κύτταρα αποκτούν υποδοχείς LH, οι οποίοι διεγείρονται από την hCG, ωχρινοποιούνται και εκκρίνουν αγγειοδραστικούς παράγοντες που οδηγούν στο OHSS. Επομένως, η αλληλεπίδραση μεταξύ της hCG και του FSHr αποτελεί προϋπόθεση της ανάπτυξης αυτόματου OHSS και εξηγεί την εμφάνιση της κλινικής του εικόνας αργότερα από το ιατρογενές. Είναι πιθανόν, ότι η διέγερση του μεταλλαγμένου FSHr συμβαίνει μόνο εάν τα επίπεδα της hCG ξεπεράσουν ένα συγκεκριμένο όριο, το οποίον ποικίλλει αναλόγως του τύπου της μεταλλάξεως. Τα επίπεδα της hCG φθάνουν στα μέγιστα επίπεδά τους μεταξύ 8ης και 10ης εβδομάδος της κύησης, άρα πυροδοτεί την έναρξη της ωοθυλακικής ανάπτυξης περί την 6η-10η εβδομάδα από την έναρξη της αμηνόρροιας. Επομένως, δεδομένου ότι τα ωοθυλάκια απαιτούν περί τις 2 εβδομάδες μέχρι να ωχρινοποιηθούν, η εκδήλωση του OHSS αναμένεται μεταξύ 8ης και 12ης εβδομάδος από την αμηνόρροια [125].

Δεν σχετίζονται όμως όλες οι περιπτώσεις αυτομάτου OHSS με μεταλλάξεις του γονιδίου του FSHr. Η hCG όταν ευρίσκεται σε πολύ υψηλά επίπεδα δύναται να ενεργοποιεί wild-type υποδοχείς της FSH και της TSH [128,129]. Η ενεργοποίηση του FSHr οδηγεί με όμοιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό σε αυτόματο OHSS, σε όλα τα τρίμηνα της κύησης. Επίσης, η διέγερση του TSHr από την hCG οδηγεί σε υπερθυρεοειδισμό της κύησης [130].

Σε περιπτώσεις αυτόματου OHSS σε έγκυες με υποθυρεοειδισμό δεν βρέθηκαν μεταλλάξεις του FSHr. Επομένως, ο FSHr ενεργοποιείται από τα υψηλά επίπεδα της TSH, λόγω του υποθυρεοειδισμού [126].



Οι τρεις τύποι του αυτόματου OHSS. (De Leener et al. 2006)

Όσον αφορά στο ιατρογενές OHSS, έχει αναφερθεί συσχέτιση ανάμεσα στο γονότυπο του FSHr και του πολυμορφισμούς που αυτός παρουσιάζει, και στην ωθητική απάντηση στη διέγερση με FSH [14]. Πάντως, αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε άλλες εργασίες [127].

Επιπλέον, τόσο στο αυτόματο όσο και στο ιατρογενές, η ανάπτυξη του OHSS οφείλεται στον σχηματισμό πολλαπλών ωχρών σωματίων και στην συνοδό αγγειογένεση και αύξηση της τριχοειδικής διαπερατότητας, εξ αιτίας της παραγωγής αγγειοδραστικών ουσιών. Όταν η απελευθέρωση των εν λόγω ουσιών ξεπεράσει κάποιο επίπεδο, πέρα από το οποίο ο οργανισμός δεν μπορεί να τις αντιροπήσει, εκδηλώνεται η κλινική συμπτωματολογία του OHSS.

Η κλινική εικόνα συσχετίζεται με το χρόνο ημιζωής του ωχρού σωματίου. Στο ιατρογενές OHSS, απουσία κνήσεως, τα συμπτώματα βελτιώνονται με την έναρξη της εμμήνου ρύσεως, ενώ επί κνήσεως βελτιώνονται μετά την έκτη εβδομάδα, όταν

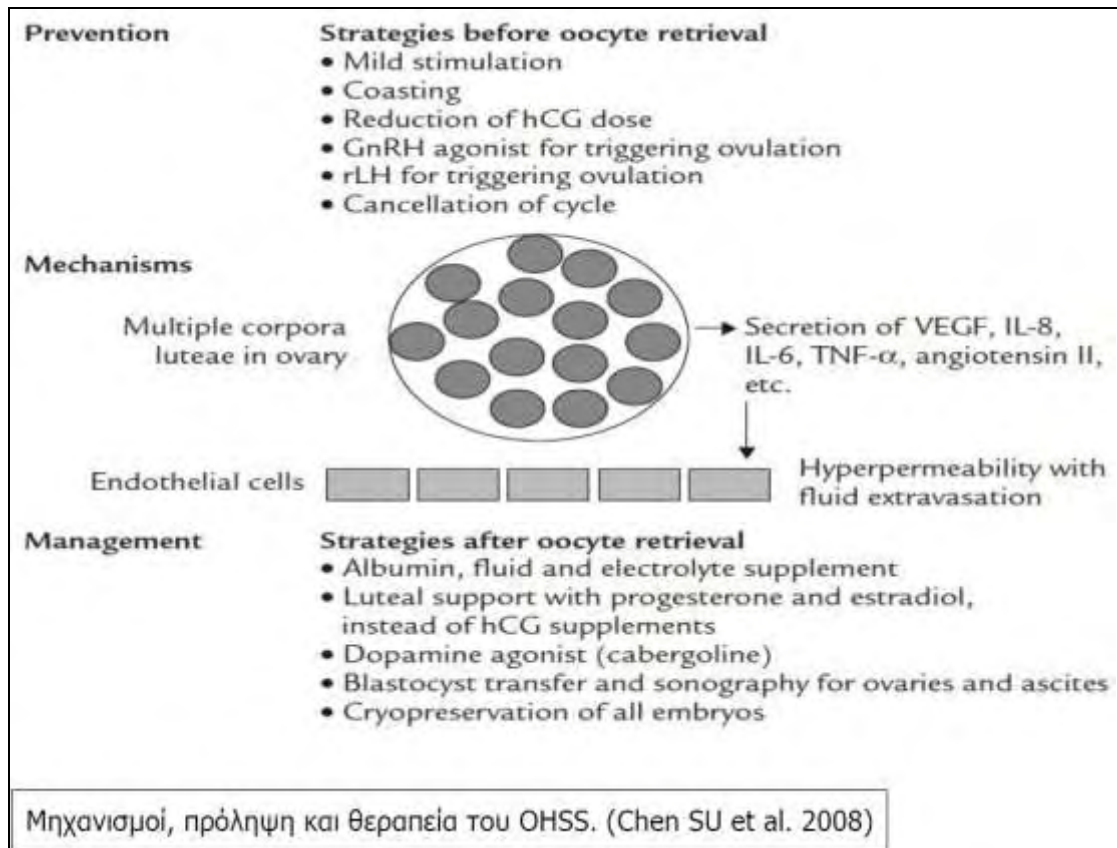
αρχίζει η έκπτωση της λειτουργίας του ωχρού σωματίου [125]. Να σημειωθεί ότι στο αυτόματο OHSS δεν ευθύνεται το ωχρό σωματίο της κύησης για την ανάπτυξη του συνδρόμου, αλλά τα πολλαπλά ωχρά σωματία, που προέρχονται από την ωχρινοποίηση των ωοθυλακίων που στρατολογήθηκαν λόγω των μεταλλαγμένων FSHr. Το αυτόματο OHSS συνήθως παρατηρείται μεταξύ 8ης και 14ης εβδομάδος της κύησης, ενώ σπανιότερες είναι οι περιπτώσεις 2ου και 3ου τριμήνου. Η κλινική εικόνα του αυτομάτου OHSS δεν διαφέρει από αυτήν του ιατρογενούς OHSS και η θεραπεία στοχεύει τόσο στο πιθανό υποκείμενο αίτιο (υποθυρεοειδισμό), όσο και στα υποστηρικτικά μέτρα [2].

Αντιμετώπιση του Συνδρόμου Υπερδιέγερσης Ωοθηκών

Γενικά

Δεδομένου ότι δεν έχουν αναπτυχθεί πλήρως αποτελεσματικές θεραπείες για το OHSS, η πιο αποτελεσματική θεραπεία εξακολουθεί να παραμένει η πρόληψη. Όμως, η πλήρης πρόληψη του συνδρόμου δεν είναι εφικτή σε όλους τους ασθενείς [112, 131].

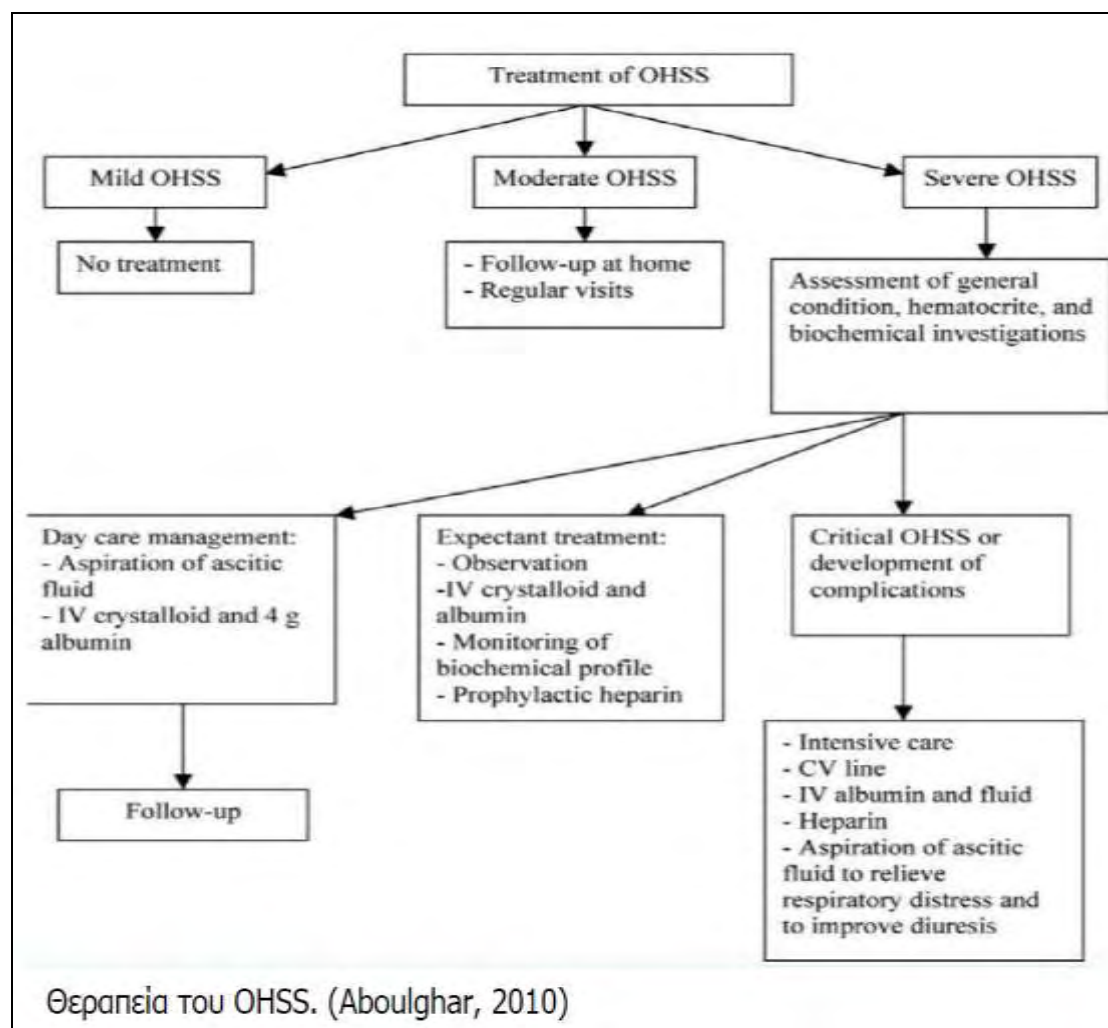
Έχουν αναπτυχθεί πολλαπλά μέτρα πρόληψης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος του OHSS, αν και η πλήρης πρόληψη είναι αδύνατη. Με τις στρατηγικές πρόληψης είναι δυνατόν να εξατομικεύσουμε το πρωτόκολλο διέγερσης αναλόγως των παραγόντων κινδύνου που έχουν διαπιστωθεί, ενώ μπορούμε να αντιμετωπίσουμε τους παράγοντες κινδύνου που ανακύπτουν από αυξημένη την απάντηση στην ωοθηκική διέγερση. Έτσι πρίν την ωοληψία η πρόληψη συνίσταται σε: ταυτοποίηση των ασθενών υψηλού κινδύνου βάσει των παραγόντων κινδύνου, μείωση της έκθεσης στις γοναδοτροφίνες (μείωση της δόσης σε κύκλους IUI/IVF/ICSI), χορήγηση ευαισθητοποιητών ινσουλίνης (μετφορμίνη), πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή, coasting (παύση της χορηγήσεως γοναδοτροφινών και καθυστέρηση της χορηγήσεως hCG μέχρι τα επίπεδα της E2 να ελαττωθούν σημαντικά), αναρρόφηση ωοθυλακίων, χαμηλές δόσεις hCG, εναλλακτικοί παράγοντες για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (ανασυνδυσμένη LH, GnRH αγωνιστές – δυνατή μόνον σε κύκλους GnRH ανταγωνιστών), ακύρωση του κύκλου, In Vitro Maturation. Μετά την ωοληψία τα μέτρα πρόληψης του OHSS είναι τα ακόλουθα: χορήγηση αλβουμίνης, χορήγηση hydroxyethyl starch, αποφυγή της hCG για υποστήριξη της ωχρινικής φάσεως (προγεστερόνη), χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης (καβεργολίνη), κρυοσυντήρηση όλων των εμβρύων, εφ' όσον έχει χορηγηθεί GnRH αγωνιστής για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας επί πρωτοκόλλου GnRH ανταγωνιστή, γίνεται επιλεκτική κρυοσυντήρηση με υαλινοποίηση (vitrification) όλων των ωοκυττάρων με δυο προπυρήνες (2PN), εμβryoμεταφορά ενός μόνον εμβρύου. Τέλος, αναφέρεται η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή blocker του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης καθώς και η χορήγηση μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ασπιρίνη, μελοξικάνη). Τα τελευταία βρέθηκε ότι σε χαμηλές δόσεις μειώνουν την επίπτωση του OHSS [27].



Οι ήπιες μορφές του OHSS δεν απαιτούν θεραπεία. Το μέτριας βαρύτητας OHSS πρέπει να παρακολουθείται σε εξωνοσοκομειακή βάση, χωρίς εξειδικευμένη θεραπεία. Το σοβαρό OHSS, απαιτεί ορθή αξιολόγηση, με προσδιορισμό του αιματοκρίτη, των ηλεκτρολυτών, της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας. Ακολουθείται συντηρητική θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και στενή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Εντατική θεραπεία ενδείκνυται σε περιπτώσεις ARDS ή σοβαρών ηλεκτρολυτικών διαταραχών και αζωθαιμίας. Ακόμη, προκειμένου να διατηρηθεί ο ενδαγγειακός όγκος, χορηγούνται κρυσταλλοειδή διαλύματα ενδοφλεβίως, καθώς και κολλοειδή, όπως η αλβουμίνη ή το hydroxyethyl starch. Η ντοπαμίνη χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της διούρησης, ενώ η ηπαρίνη για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Τα διουρητικά αντενδείκνυται καθώς μπορεί να επιδεινώσουν την υποβολαιμία. Η διακοιλιακή ή διακολπική παρακέντηση του ασκτικού υγρού βελτιώνει τα συμπτώματα, την διούρηση και βραχύνει την ενδονοσοκομειακή νοσηλεία.

Θεραπεία του OHSS

Το OHSS αποτελεί μια αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση και δεν υπάρχει εξειδικευμένη θεραπεία. Βάσει της σοβαρότητας της κατάστασης του ασθενούς, η θεραπεία είτε εντός είτε εκτός νοσοκομείου, περιλαμβάνει προσεκτική παρακολούθηση και υποστηρικτικά μέτρα. Η νοσηλεία στο νοσοκομείο εξαρτάται από την βαρύτητα των συμπτωμάτων και τις αιμοδυναμικές μεταβολές.



Θεραπεία του ήπιου OHSS

Το ήπιος μορφής OHSS εμφανίζεται κατά το μάλλον ή ήττον στις περισσότερες ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα για ωοθηκική διέγερση. Δεν εμφανίζει επιπλοκές και δεν απαιτεί εξειδικευμένη θεραπεία, εκτός από την από του στόματος λήψη υγρών. Πλήρης ανάρρωση επιτυγχάνεται εντός περίπου 10 ημερών.

Θεραπεία του μέτριας βαρύτητας ΟΗSS

Το μέτριας βαρύτητας ΟΗSS χαρακτηρίζεται από αίσθημα δυσχέρειας, πόνο, ναυτία, κοιλιακή διάταση και υπερηχογραφική παρουσία ασκίτου και μεγεθυμένων ωοθηκών. Συνήθως ο αιματοκρίτης και οι βιοχημικοί δείκτες είναι φυσιολογικοί, αλλά απαιτούν διαρκή αξιολόγηση. Κριτήρια για την είσοδο στο νοσοκομείο αποτελούν τα εξής: ναυτία που διαταράσσει την ισορροπία των υγρών, ασκίτης υπό τάση, ή εργαστηριακοί δείκτες που υποδηλώνουν την μετάπτωση προς σοβαρό ΟΗSS. Διαφορετικά δεν απαιτείται νοσηλεία και η ασθενής θα πρέπει να αποφεύγει την έντονη δραστηριότητα για την αποφυγή ρήξεως των ωοθηκών. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τουλάχιστον 1 λίτρο υγρών ανά ημέρα, καθώς και να μετρούν τα προσλαμβανόμενα υγρά και τα αποβαλλόμενα ούρα προκειμένου να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία. Επίσης, απαιτείται καθημερινή μέτρηση του βάρους, επικοινωνία με τον ιατρό, ενώ απαιτείται συχνή υπερηχογραφική εκτίμηση και εργαστηριακός έλεγχος.

Τα φάρμακα που χορηγούνται σ' αυτές τις δύο μορφές του συνδρόμου είναι κυρίως αναλγητικά και αντιεμετικά.

Θεραπεία του σοβαρού ΟΗSS

Η σοβαρή μορφή του ΟΗSS χαρακτηρίζεται από αναπνευστική δυσχέρεια, oligουρία (<600mL σε 24h), ναυτία, εμέτους, διάρροιες, κοιλιακό άλγος, ασκίτη και κοιλιακή διάταση, υδροθώρακα, περικαρδιακή συλλογή και πιθανόν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Από τους βιοχημικούς δείκτες συνήθως διαπιστώνεται αύξηση του αιματοκρίτη (45%), λευκοκυττάρωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία, αυξημένη κρεατινίνη (>1mg/dl) και ουρία, διαταραγμένη ηπατική βιοχημεία.

Στις περισσότερες περιπτώσεις σοβαρού ΟΗSS ακολουθείται συντηρητική θεραπεία, καθώς το σύνδρομο αυτοπεριορίζεται, λόγω της έκπτωσης της λειτουργικότητας των πολλαπλών ωχρών σωματίων και άρα της παραγωγής αγγειοδραστικών ουσιών. Συνήθως, η συμπτωματολογία λύεται εντός περίπου 2 εβδομάδων απουσία κήσεως, ενώ η βελτίωση της κλινικής εικόνας συσχετίζεται με την μείωση των επιπέδων της hCG που έχει χορηγηθεί για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας. Η ύπαρξη κήσεως

και ως εκ τούτου η περαιτέρω άνοδος των επιπέδων της hCG, δυνατόν να παρατείνει το OHSS.

Εάν όμως η κλινική κατάσταση της ασθενούς χαρακτηρίζεται από την πλήρη ανάπτυξη της προαναφερθείσης συμπτωματολογίας του σοβαρού OHSS σε συνδυασμό με τα διαταραγμένα εργαστηριακά ευρήματα, τότε έχουμε ισχυρή ένδειξη ενδονοσοκομειακής νοσηλείας και πιθανόν εισόδου στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Επομένως, στη σοβαρή μορφή του OHSS απαιτείται εντατική, καθημερινή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων, του βάρους, των προσλαμβανομένων υγρών, των ούρων, της αιμοδυναμικής κατάστασης της ασθενούς, των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας, του αιματοκρίτη, των D-διμερών, της νεφρικής και ηπατικής λειτουργικότητας, καθώς και υπερηχογραφική εκτίμηση του μεγέθους των ωοθηκών και του ασκίτη, και πιθανόν παρακέντηση. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο αιματοκρίτης αποτελεί τον δείκτη που συσχετίζεται καλύτερα με τη σοβαρότητα του συνδρόμου, καθώς και με την ανταπόκριση στη θεραπεία (Fabregues et al. 1998).

Διόρθωση του ενδοαγγειακού όγκου και των ηλεκτρολυτών

Βασικός στόχος της θεραπείας του σοβαρού OHSS είναι η διόρθωση της υποβολαιμίας και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου προλαμβάνει τη νεφρική ανεπάρκεια και μπορεί να επιτευχθεί με κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή διαλύματα.

Τα κρυσταλλοειδή διαλύματα χορηγούνται ενδοφλεβίως σε ποσότητα 4-5L ανά 24h. Αυτά που συνήθως χορηγούνται είναι 5% dextrose και lactated Ringer's, καθώς και το normal saline.

Αποτελεσματικότερα στη διατήρηση του ενδοαγγειακού όγκου θεωρούνται τα κολλοειδή διαλύματα. Τόσο η αλβουμίνη όσο και το hydroxyethyl starch (HES) έχουν ευρεία χρήση στη θεραπεία του OHSS. Σε μελέτες όπου συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα των δύο διαλυμάτων, βρέθηκε ότι το HES συσχετίζεται με καλύτερη διούρηση, μικρότερη συχνότητα διακοιλιακής παρακέντησης και μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο [157]. Όμως, το HES έχει συσχετισθεί με επιμένουσα πλευριτική συλλογή και διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού [159].

Οι Balash et al. (1996) θεράπευσαν 25 ασθενείς με σοβαρό OHSS με αυστηρό κλινοστατισμό, IV αλβουμίνη 50g/ day, δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο

και 20mg φουροσεμίδης ανά 12h. Μετά από 2 ημέρες βελτιώθηκε τόσο η διούρηση όσο και η κλινική συμπτωματολογία των ασθενών.

Η υπερκαλιαιμία πρέπει να διορθώνεται αμέσως, διότι μπορεί να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες. Για την αντιμετώπισή της χορηγείται ινσουλίνη και γλυκόζη προκειμένου το κάλιο να μετακινηθεί ενδοκυτταρίως, καθώς και γλυκονικό ασβέστιο στις σοβαρότερες περιπτώσεις.

Φαρμακολογική θεραπεία

Εκτός από τα αντιεμετικά και αναλγητικά που έχουν ήδη αναφερθεί, αρκετά φάρμακα έχουν θέση στη θεραπεία του σοβαρού OHSS. Η ενδοφλέβια χορήγηση ντομαπίνης, βελτιώνει την αιματική ροή προς τους νεφρούς, χωρίς να επηρεάζει την αρτηριακή πίεση, ενώ βελτιώνει σταδιακά και τον ασκίτη [161, 162]. Οι αγωνιστές ντοπαμίνης περιγράφονται παρακάτω.

Η προφυλακτική χορήγηση ηπαρίνης συνιστάται για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Σε πολλές περιπτώσεις, θρομβώσεις εμφανίστηκαν ακόμη και μετά από την υποχώρηση του ασκίτη, ενώ έχουν αναφερθεί ακόμη και κατά την 20η εβδομάδα της κύησης, κάτι που επιβάλλει την χορήγηση ηπαρίνης για τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες [166-168].

Η χορήγηση διουρητικών (φουροσεμίδη, 20mg IV) μπορεί να γίνει μόνον αφού αποκατασταθεί ο ενδοαγγειακός όγκος (HCT<45%) [25]. Διαφορετικά, τα διουρητικά επιδεινώνουν την υποβολαιμία και αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοτικών επεισοδίων. Ακόμη, τα διουρητικά εκτός από την αιμοσυμπύκνωση αντενδείκνυται επί υποτάσεως ή υπονατριάμιας [131].

Προφυλακτική αντιβίωση ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρό OHSS, λόγω των επεμβατικών πράξεων στις οποίες υποβάλλονται, όπως καθετηριασμοί ή παρακεντήσεις. Από την άλλη, τα μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη αντενδείκνυται, διότι αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγλανδινών, οι οποίες συνεισφέρουν στη διατήρηση της νεφρικής αιματικής ροής [45].

Παρακέντηση του ασκίτου

Η παρακέντηση του ασκίτη υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή κοιλιακή δυσφορία ή κοιλιακό άλγος, αναπνευστική δυσχέρεια (ταχύπνοια, υποξία, υδροθώρακα), ή ολιγουρία/ανουρία που δεν βελτιώνεται με τη

χορήγηση υγρών. Η παρακέντηση δυνατόν να είναι διακοιλιακή ή διακολπική. Ο όγκος του υγρού που θα πρέπει να απομακρύνεται δεν έχει πλήρως καθορισθεί. Μπορεί να απαιτηθούν περισσότερες παρακεντήσεις προκειμένου να βελτιωθεί η νεφρική και πνευμονική λειτουργικότητα. Ο σοβαρός ασκίτης πιθανόν συσχετίζεται με υδροθώρακα, κυρίως δεξιά, λόγω της μεταφοράς ασκίτικου υγρού μέσω του θωρακικού πόρου και η παρακέντησή του, μπορεί να είναι αποτελεσματική, όσον αφορά στην υποχώρηση του υδροθώρακα. Επιμένουσες πλευριτικές συλλογές μπορεί να χρειαστούν παρακέντηση του θώρακος.

Η παρακέντηση μειώνει την ενδοκοιλιακή πίεση, αυξάνει τη φλεβική επιστροφή και την καρδιακή πλήρωση. Ακόμη, βελτιώνεται η νεφρική λειτουργικότητα, καθώς μειώνονται οι αντιστάσεις της νεφρικής αρτηρίας, αυξάνεται ο GFR και η παραγωγή ούρων. Επίσης, βελτιώνεται η συμπτωματολογία εκ του αναπνευστικού συστήματος και η αιμοσυμπύκνωση.

Αυτό-μετάγγιση του ασκίτικού υγρού

Το μειονέκτημα της αναρροφήσεως ασκίτικου υγρού είναι η απώλεια υγρού πλουσίου σε πρωτεΐνες του πλάσματος, με αποτέλεσμα την υποπρωτεϊναιμία. Αυτή η κατάσταση αποκτά ιδιαίτερη σημασία σε περίπτωση που η ασθενής είναι έγκυος, με αποτέλεσμα στα αρχικά στάδια της κύσεως να παρατηρείται έλλειμμα στο ισοζύγιο των πρωτεϊνών. Οι Aboulghar et al.(1992) χορήγησαν ενδοφλεβίως το ασκίτικό υγρό που αναρρόφησαν από κάθε ασθενή, 48h μετά από την αναρρόφηση. Μ' αυτόν τον τρόπο, μεταγγίζονται στον ασθενή πρωτεΐνες που παρήχθησαν ενδογενώς. Οι ασθενείς εμφάνισαν βελτίωση της γενικής τους κατάστασης και της παραγωγής ούρων, αλλά παρατηρήθηκαν διαταραχές του ηπατικού μηχανισμού [171]. Ένα άλλο μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι επανεισέρχονται στην κυκλοφορία οι αγγειοδραστικές ουσίες που εμπεριέχοντο στο ασκίτικό υγρό και που πιθανώς αυξάνουν την τριχοειδική διαπερατότητα.

GnRH αγωνιστής για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας για πρόληψη του OHSS

Αν και η hCG χρησιμοποιείται επιτυχώς για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, ο υψηλός χρόνος ημιζωής της και η ισχυρή δέσμευσή της στον υποδοχέα της LH, έχει ως αποτέλεσμα παρατεταμένη ωχρινοτρόφο δράση, ανάπτυξη πολλαπλών ωχρών σωματίων, καθώς και πολύ υψηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης κατά την ωχρινική φάση [149]. Αυξάνεται έτσι ο κίνδυνος εκδήλωσης OHSS, ο οποίος προκειμένου να προληφθεί, αναπτύχθηκαν εναλλακτικές μέθοδοι τελικής ωοθυλακικής ανάπτυξης και πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας. Μια τέτοια μέθοδος είναι και η χρήση GnRH αγωνιστή για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, σε πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή.

Η χορήγηση bolus GnRH αγωνιστή μόνον σε κύκλους με GnRH ανταγωνιστή, έχει ως αποτέλεσμα την άνοδο των επιπέδων των γοναδοτροφινών (flare up) λόγω της απελευθέρωσής τους από την υπόφυσιν. Η απελευθέρωση της FSH και της LH μιμείται την μεσοκύκλιο εκκριτική αιχμή των γοναδοτροφινών και διεγείρει την τελική ωοθυλακική ωρίμανση και την ωοθυλακιορρηξία. Στη συνέχεια, ο GnRH αγωνιστής προκαλεί απευαισθητοποίηση της υποφύσεως μέσω της προς τα κάτω ρύθμισης (down regulation) των υποδοχέων της GnRH στην υπόφυσιν. Επίσης, ο GnRH αγωνιστής συσχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα VEGF σε σχέση με την hCG. Η εν λόγω μέθοδος σχεδόν εξαλείφει την επίπτωση του OHSS. Σύμφωνα με μελέτη, ασθενείς που έλαβαν hCG είχαν 3.79 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης OHSS, οποιασδήποτε μορφής και 1.35 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης μετρίου ή σοβαρού OHSS, σε σχέση με αυτούς που έλαβαν GnRH αγωνιστή για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας [150].

Παρ' όλα αυτά η εν λόγω μέθοδος συσχετίζεται με πτωχά αποτελέσματα στην επίτευξη κήσεως, κυρίως όταν ο GnRH αγωνιστής χρησιμοποιείται για τελική ωοθυλακική ωρίμανση. Τα χαμηλά αναπαραγωγικά αποτελέσματα, αποδίδονται στην ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσεως, λόγω των χαμηλών επιπέδων της ενδογενούς LH (απευαισθητοποίηση της υποφύσεως). Όταν γίνει υποστήριξη της ωχρινικής φάσης με hCG μετά την χορήγηση του GnRH αγωνιστή, βελτιώνονται σημαντικά τα ποσοστά κήσεως [26, 153].

Μια μετα-ανάλυση των Griesinger et al. (2006) έδειξε ότι η χρήση των GnRH αγωνιστών για την πρόκληση τελικής ωοθυλακικής ωρίμανσης σε IVF, αποδίδει αριθμό ωοθυλακίων για γονιμοποίηση και ακόλουθη αυλακωτική διαίρεση, όμοιο με αυτόν που επιτυγχάνεται με την hCG. Όμως, τα ποσοστά κύησης με χρήση GnRH αγωνιστή σε σχέση με την hCG και σ' αυτήν την μελέτη ήσαν χαμηλότερα.

Φάρμακα που στοχεύουν τον VEGF

To SU5416

Το SU5416 (Z-3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidene]-2-indolinone) είναι ένα μικρό συνθετικό μόριο τυροσινικής κινάσης, το οποίο αναστέλλει την αγγειογένεση σε διαφορετικές μορφές καρκίνου. Εμποδίζει την αρχική, εξαρτώμενη από τον VEGF φωσφορυλίωση του VEGFR-2 και ακόλουθη προς τα κάτω ρύθμιση της αλληλουχίας σήματος. Το SU5416 δεν επηρεάζει την επιφανειακή έκφραση του υποδοχέα και την συγγενεία του προς τον VEGF [50]. Σε ποντίκια, όταν χορηγήθηκε σε ενέσιμο μορφή κάθε 48 ώρες (ή σε δύο ενέσεις μετά την χορήγηση της hCG), ανέστειλε την εξαρτώμενη από την hCG αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα μετά από ωοθηκική διέγερση [70]. Επίσης, όταν οι ενέσεις SU5416 χορηγούνται καθημερινώς κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου ωοθηκικής διέγερσης, αλλά σταματήσουν όταν χορηγηθεί η hCG, δεν προλαμβάνουν το OHSS [132].

Το SU5416 δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία του OHSS σε ανθρώπους, λόγω των επιπλοκών του. Προκαλεί θρομβοεμβολικά επεισόδια και εμέτους [133,134], ενώ επηρεάζει τα αρχικά στάδια της κύησης, μέσω αναστολής της αγγειογένεσης που παρατηρείται στις ωοθήκες και στην μήτρα κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης.

Αγωνιστές Ντοπαμίνης

Κατά την διάρκεια της ανάπτυξης του OHSS, παρατηρείται μεταβολή στην έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων. Ειδικότερα, αυξάνεται η έκφραση γονιδίων που ενέχονται στην σύνθεση της χοληστερόλης, στην αντίδραση οξειδωτικού στρες, στη μετάδοση του σήματος του VEGF, στη σύνθεση προσταγλανδινών και στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Από την άλλη, παρατηρήθηκε προς τα κάτω ρύθμιση οκτώ

γονιδίων, μεταξύ των οποίων το γονίδιο του ενζύμου τυροσινική υδροξυλάση (TH), το οποίο είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση της ντοπαμίνης. Η υψηλή έκφραση του VEGF στο OHSS, συσχετίστηκε με μειωμένη παραγωγή Dp [141, 142].

Έτσι, η παρέμβαση στην έκφραση των εν λόγω γονιδίων, θα μπορούσε να χρησιμεύσει στην αντιμετώπιση του OHSS. Όμως, η στόχευση γονιδίων, των οποίων η έκφραση αυξάνεται κατά το OHSS, θα μπορούσε να επηρεάσει βασικές φυσιολογικές διαδικασίες, όπως την παραγωγή E2 και P4 ή την ωοθυλακιορρηξία. Έτσι, μελετήθηκαν κυρίως γονίδια των οποίων η έκφραση μειώνεται, καθώς θα μπορούσαν να δράσουν ανταγωνιστικά με τα προηγούμενα, δεδομένου ότι φυσιολογικώς αναστέλλουν την διαδικασία της αγγειογένεσης. Έτσι, η μειωμένη έκφραση του γονιδίου της TH, υποδεικνύει ότι η ντοπαμίνη πιθανόν δρά ως αντι-αγγειογενετικός παράγων στην ωοθήκη.

Η ντοπαμίνη (Dp) και ο υποδοχέας-2 της ντοπαμίνης (Dp-r2) εμπλέκονται στην ρύθμιση της αγγειογένεσης. Ειδικότερα, η πρόσδεση της Dp στον Dp-r2 οδηγεί σε δοσοεξαρτώμενη αναστολή των σημάτων του VEGFR-2, τα οποία ρυθμίζουν την αγγειογένεση και την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας στα ενδοθηλιακά κύτταρα [138].

Σε περιπτώσεις ογκολογικών θεραπειών σε ποντίκια με καρκίνο, η χορήγηση υψηλών δόσεων αγωνιστών ντοπαμίνης παρεμπόδισε την σχετιζόμενη με τον όγκο αγγειογένεση και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας αλληλεπιδρώντας με τον VEGF/ VEGFR- 2. Ειδικότερα, έγινε η υπόθεση ότι η ενεργοποίηση του Dp-r2 από υψηλές δόσεις αγωνιστών ντοπαμίνης, προκάλεσε εσωτερίκευση του VEGFR-2 [143]. Έτσι, ο υποδοχέας δεν ήταν διαθέσιμος για τον VEGF και αυτό οδήγησε σε αναστολή του VEGF/ VEGFR-2 και άρα της αγγειογένεσης και της αύξησης της αγγειακής διαπερατότητας.

Οι χαμηλές δόσεις αγωνιστών ντοπαμίνης δεν εμφανίζουν αντι-αγγειογενετική δράση, με αποτέλεσμα να μην επηρεάζεται η εξαρτώμενη από τον VEGFR-2 αγγειογένεση, όπως κατά τον σχηματισμό του ωχρού σωματίου ή κατά την ανάπτυξη της κυήσεως. Η υπόθεση ότι οι χαμηλές δόσεις αγωνιστών ντοπαμίνης μειώνουν την αγγειακή διαπερατότητα, χωρίς να επηρεάζουν την αγγειογένεση, έχει ελεγχθεί στα πλαίσια του OHSS σε ανθρώπους και ποντίκια [50]. Ειδικότερα, οι χαμηλές δόσεις καβεργολίνης Cb2 (αγωνιστής ντοπαμίνης) όταν χορηγήθηκαν σε ποντίκια, αντέστρεψαν την εξαρτώμενη από τον VEGFR-2 αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, χωρίς να επιδράσουν στην αγγειογένεση στο ωχρό σωματίο [138]. Επιπλέον, η Cb2

δεν επηρέασε τα ωοθηκικά επίπεδα του VEGF/ VEGFR-2 mRNA, αλλά ελάττωσε την φωσφορυλίωση του VEGFR-2. Πάντως, δεν είναι πιθανό η δράση των χαμηλών δόσεων αγωνιστών ντοπαμίνης να επιτυγχάνεται με εσωτερίκευση του υποδοχέα, όπως συμβαίνει με τις υψηλές δόσεις, διότι τότε θα εμποδιζόταν και η αγγειογένεση. Η Cb2 μειώνει την φωσφορυλίωση ενός ή περισσότερων θέσεων τυροσίνης, είναι σημαντική για την ρύθμιση της ενεργοποίησης του VEGFR-2, ενώ ασκεί διαφορετική επίδραση στις διαδικασίες της αγγειακής διαπερατότητας και της αγγειογένεσης [50].

Στον άνθρωπο έχει αποδειχθεί η παρουσία Dp-r2 στα κοκκώδη-ωχρινικά κύτταρα. Η προφυλακτική χορήγηση Cb2 συσχετίζεται με σημαντική μείωση της επίπτωσης των συμπτωμάτων του ήπιου και σοβαρού OHSS [139]. Ειδικότερα μειώνουν την αιμοσυμπύκνωση, βελτιώνουν τη διούρηση και τον ασκίτη, καθώς το τριχοειδικό τοίχωμα είναι λιγότερο ευάλωτο με την δράση της Cb2. Σε μελέτη με ασθενείς με υποφυσιακό αδένωμα που παρήγαγε FSH, η χορήγηση Cb2 απέτρεψε την μεγέθυνση των ωοθηκών και την άνοδο της E2 [145].

Ακόμη, η χορήγηση Cb2 κατά την ωοθηκική διέγερση σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και υπερπρολακτιναιμία, βρέθηκε ότι μειώνει την επίπτωση του OHSS [144]. Οι γυναίκες υψηλού κινδύνου για OHSS που έλαβαν Cb2, δεν είχαν επιπτώσεις στην γονιμοποίηση, την εμφύτευση, και τα ποσοστά κύησης [140].

Η quinagolide (αγωνιστής ντοπαμίνης) εμφανίζεται να προλαμβάνει τις ήπιες και σοβαρές μορφές του πρώιμου OHSS (Busso et al. 2010). Ειδικότερα, η χορήγηση quinagolide ξεκίνησε την ημέρα της χορηγήσεως της hCG και συνεχίστηκε για 17-21 ημέρες (200 μg/day). Στις ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε quinagolide, η επίπτωση της ασκίτικης συλλογής σε περιπτώσεις χωρίς κύηση μειώθηκε σημαντικά, ενώ δεν υπήρχε διαφορά σε περίπτωση κύησης. Σύμφωνα με τις προηγούμενες μελέτες η Cb μειώνει την επίπτωση του OHSS ή την υπερηχογραφική παρουσία ασκίτη. Στην περίπτωση της quinagolide αυτό γίνεται με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε μη έγκυες ασθενείς [146].

Ακόμη, η quinagolide δεν μειώνει την επίπτωση ήπιων και σοβαρών μορφών όψιμου OHSS, πιθανόν λόγω του διαφορετικού παθοφυσιολογικού μηχανισμού του. Τα ποσοστά εμφύτευσης και η κύηση δεν επηρεάζονται από την quinagolide, ενώ δεν έχει αναφερθεί τοξικότητα ή τερατογόνος επίδραση. Έχουν όμως παρατηρηθεί επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα (βαλβιδοπάθειες) σε ασθενείς με νόσο Parkinson [147].

Βιβλιογραφία

1. Navot D., Bergh P.A., Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment *Fertility and Sterility* (1992), 58, 249–61.
2. Vlahos NF, Gregoriou O. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Dec;1092:247-64. Review.
3. Garcia-Velasco JA, Pellicer A. New concepts in the understanding of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003 Jun;15(3):251-6.
4. Botros R.M.B.Rizk, Juan A. Garcia-Velasco, Hassan N. Sallam, Antonis Makrigiannakis. *Infertility and Assisted Reproduction.* Cambridge University Press. 2008:243
5. Rizk B. Epidemiology of ovarian hyperstimulation syndrome: iatrogenic and spontaneous. In Rizk B., (Ed.), *Ovarian Hyperstimulation Syndrome.* Cambridge, New York: Cambridge University Press (2006), Chapter 2, pp. 10–42.
6. Elchalal, U. and Schenker, J.G. (1997) The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome ± views and ideas. *Hum. Reprod.*, 12, 1129± 1137.
7. Zalel Y., Orvieto R., Ben-Rafael Z., Homburg R., Fisher O., Insler V. Recurrent spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome associated with polycystic ovary syndrome. *Gynecologic Endocrinology*, (1995) 9, 313–5.
8. Cappa F., Pasqua C., Tobia M., Ventura T. Ascites and hydrothorax due to endogenous hyperstimulation of H.C.G. in a case of hydatidiform mole destruens with secondary irreversible kidney insufficiency due to disseminated intravascular coagulation. *Rivista Italiana di Ginecologia*, (1976) 56, 363–8.
9. Guvenal F., Guvenal T., Timuroglu Y., Timuroglu T., Cetin M. Spontaneous ovarian hyperstimulation-like reaction caused by primary hypothyroidism. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, (2006) 85, 124–5.
10. Smits G., Olatunbosun O., Delbaere A., Pierson R., Vassart G., Costagliola S. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. *New England Journal of Medicine*, (2003) 21, 760–6.
11. Vasseur C., Rodien P., Beau I., Desroches A., Gerard C., de Poncheville L., Chaplot S., Savagner F., Croue A., Mathieu E., Lahlou N., Descamps P., Misrahi M. A chorionic gonadotropin sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone

receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *New England Journal of Medicine*, (2003) 21, 753–9.

12. Montanelli L., Delbaere A., Di Carlo C., Nappi C., Smits G., Vassart G., Costagliola S. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, (2004a)89, 1255–8.

13. Montanelli L., Van Durme J.J., Smits G., Bonomi M., Rodien P., Devor E.J., Moffat-Wilson K., Pardo L., Vassart G., Costagliola S. Modulation of ligand selectivity associated with activation of the transmembrane region of the human follitropin receptor. *Molecular Endocrinology*, (2004b)18, 2061–73.

14. Delbaere A., Smits G., De Leener A., Costagliola S., Vassart G. Understanding ovarian hyperstimulation syndrome. *Endocrine*, (2005) 26, 285–90.

15. Delvigne, A., & Rozenberg, S. (2002a). Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Human Reproduction Update*, 8, 559 – 577.

16. Schenker JG, Weinstein D: Ovarian hyperstimulation syndrome: A current survey. *Fertil Steril* 1978; 30:255–268

17. Brinsden, P.R., Wada, I., Tan, S.L., Balen, A. and Jacobs, H.S. (1995). Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 102, 767±772.

18. Serour, G.I., Aboulghar, M., Mansour, R., Sattar, M.A., Amin, Y. and Aboulghar, H. (1998) Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. *Fertil. Steril.*, 70, 638±642.

19. Schenker, J.G. and Ezra, Y. (1994) Complications of assisted reproductive techniques. *Fertil. Steril.*, 61, 411±422.

20. Abramov, Y., Elchalal, U. and Schenker, J.G. (1999) Severe OHSS. An 'epidemic' of severe OHSS: a price to pay? *Hum. Reprod.*, 14, 2181± 2185.

21. Cunha-Filho JS, Samama M, Fanchin R et al. 2003 Clinical and laboratory evaluation of hospitalized patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Reproductive BioMedicine Online* 6, 448–451.

22. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Complications of IVF and ovulation induction. *Hum Reprod*. 2005 Dec;20(12):3293-300. Epub 2005 Aug 26

23. Delvigne, A., Symposium: Update on prediction and management of OHSS. *Epidemiology of OHSS. Reprod Biomed Online*. 2009 Jul;19(1):8-13. Review.

24. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil and Steril* 2004; 82:S81–S86
25. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S188-93.
26. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):389-400. Epub 2010 Apr 22.
27. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Feb;27(2-3):121-8. Epub 2010 Feb 6.
28. Golan A, Weissman A., Symposium: Update on prediction and management of OHSS. A modern classification of OHSS., *Reprod Biomed Online*. 2009 Jul;19(1):28-32. Review.
29. Rabau E, David A, Serr DM et al. 1967 Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. Results of 7 years of treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 98,92–98.
30. Schenker JG, Weinstein D 1978 Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertility and Sterility* 30, 255–268.
31. Aboulghar MA & Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update* 2003; 9(3): 275–289.
32. Vloeberghs V, Peeraer K, Pexsters A, D'Hooghe T., Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART., *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Oct;23(5):691-709. Epub 2009 Jul 25.
33. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Green-top Guideline* 2006; 5: 1–11.
34. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73(5):901–907
35. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DB, Haning RV Jr. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. *Hum Reprod* 1994;9(5):792–799
36. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, et al: Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:901–907.

37. European Society of Human Reproduction (ESHRE). Special Interest Group (SIG) guidelines on ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Available from: <http://www.eshre.com/emc>; 2005.
38. Zivi E, Simon A, Laufer N., Ovarian hyperstimulation syndrome: definition, incidence, and classification., *Semin Reprod Med.* 2010 Nov;28(6):441-7. Epub 2010 Nov 16.
39. Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson MD, Segars JH., The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome, *Fertil Steril.* 2010 Sep;94(4):1392-8.
40. Bergh PA, Navot D., Ovarian hyperstimulation syndrome: a review of pathophysiology., *J Assist Reprod Genet.* 1992 Oct;9(5):429-38. Review
41. Koninckx PR, Heyns W, Verhoeven G, et al.: Biochemical characterization of peritoneal fluid in women during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1239-2344
42. Koninckx PR, Renaer M, Brosens IA: Origin of peritoneal fluid in women. An ovarian exudation product. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:177-183
43. Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Updat.* 1997;3:255–66.
44. Balasch, J., Arroyo, V., Carmona, F. et al. (1991) Severe ovarian hyperstimulation syndrome the role of peripheral vasodilation. *Fertil. Steril.*, 56, 1077–1083.
45. Balasch J, Arroyo V, Fa´bregues F et al. Neurohormonal and hemodynamic changes in severe cases of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Ann Intern Med* 1994; 121: 27–33.
46. Balasch J, Fabregues F & Arroyo V. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a new insight into the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13(10): 2718–2730.
47. Van Beaumont, W. (1972) Evaluation of hemoconcentration from hematocrit measurements. *J. Appl. Physiol.*, 5, 712–713.
48. Rizk, B. and Aboulghar, M. (1991) Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum. Reprod.*, 6, 1082–1087.
49. Rizk, B. (1993) Ovarian hyperstimulation syndrome. In Studd, J. (ed.), *Progress in Obstetrics and Gynecology*, vol. II. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 311–349.

50. Soares SR, Gómez R, Simón C, García-Velasco JA, Pellicer A., Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome., *Hum Reprod Update*. 2008 Jul-Aug;14(4):321-33. Epub 2008 Apr 2.
51. Schenker JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 1993;8:653–659.
52. Phillips HS, Hains J, Leung DW, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is expressed in rat corpus luteum. *Endocrinology* 1990;127:965–967.
53. Yamamoto S, Konishi I, Tsuruta Y, Nanbu K, Mandai M, Kuroda H, Matsushita K, Hamid AA, Yura Y, Mori T. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) during folliculogenesis and corpus luteum formation in the human ovary. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:371–381.
54. Levin ER, Rosen GF, Cassidenti DL, et al. Role of vascular endothelial cell growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Invest* 1998; 102:1978–1985.
55. Wang TH, Horng SG, Chang CL, Wu HM, Tsai YJ, Wang HS, Soong YK. Human chorionic gonadotrophin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with upregulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3300–3308.
56. Yamamoto S, Konishi I, Tsuruta Y, Nanbu K, Mandai M, Kuroda H, Matsushita K, Hamid AA, Yura Y, Mori T. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) during folliculogenesis and corpus luteum formation in the human ovary. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:371–381.
57. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1beta, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 1999;71:482–489.
58. Albert C, Garrido N, Mercader A, Rao CV, Remohi J, Simón C, Pellicer A. The role of endothelial cells in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Hum Reprod* 2002;8:409–418.
59. Robinson RS, Woad KJ, Hammond AJ, Laird M, Hunter MG, Mann GE., Angiogenesis and vascular function in the ovary., *Reproduction*. 2009 Dec;138(6):869-81. Epub 2009 Sep 28.
60. Rizk B, Smitz J. Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation for IVF and related procedures. *Hum Reprod* 1992;7:320–327.

61. Schenker JG. Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Gynecol Reprod Biol* 1999;85:13–20.
62. Blumenfeld Z, Shabadash V, Shen-Or Z, Arnon R, Israeli E, Makler A. The origin of ascites in the ovarian hyperstimulation syndrome is mainly ovarian in humans. In: Program and Abstracts of the Annual Meeting of the Society for Gynecological Investigation, San Diego, CA. *J Soc Gynecol Invest* 1997;(Suppl 4). Abstract 123.
63. Neulen, J., Yan, Z., Raczek, S. et al. (1995a) Ovarian hyperstimulation syndrome: vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor from luteinized granulosa cells is the pathophysiological principle. In Abstracts of the 11th Annual Meeting of ESHRE, Hamburg, June 1995. *Hum. Reprod.*, 10 (Abst. Bk. 2), p. 3.
64. Krasnow, J.J., Berga, S.L., Guzick, D.S. et al. (1996) Vascular permeability factor and vascular endothelial growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.*, 65, 552–555.
65. Abramov, Y., Schenker, J.G., Lewin, A. et al. (1996) Plasma inflammatory cytokines correlate to the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum.Reprod.*, 11, 1381–1386.
66. Horning C, Behn T, Bartsch W, Yayon A, Weich HA. Detection and quantification of complexed and free soluble human vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) by ELISA. *J Immunol Methods* 1999;226:169–177.
67. Roeckle W, Hecht D, Sztajer H, Waltenberger J, Yayon A, Weich HA. Differential binding characteristics and cellular inhibition by soluble VEGF receptor 1 and 2. *Exp Cell Res* 1998;241:161–170.
68. McElhinney B, Ardill J, Caldwell C, Lloyd F, McClure N. Ovarian hyperstimulation syndrome and assisted reproductive technologies: why some and not others? *Hum Reprod* 2002;17:1548–1553.
69. Neulen J, Wenzel D, Hornig C, Wunsch E, Weissenborn U, Grunwald K, Buttner R, Weich H. Poor responder-high responder: the importance of soluble vascular endothelial growth factor. *Hum Reprod* 2001;16:621–626.
70. Go´mez R, Simo´n C, Remohr´ J, Pellicer A 2002 Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade. *Endocrinology* 143: 4339–4348
71. Curry TE Jr, Mann JS, Estes RS, Jones PB., Alpha 2-macroglobulin and tissue inhibitor of metalloproteinases: collagenase inhibitors in human preovulatory ovaries., *Endocrinology*. 1990 Jul;127(1):63-8.

72. Gaddy-Kurten D, Hickey GJ, Fey GH, Gauldie J, Richards JS., Hormonal regulation and tissue-specific localization of alpha 2-macroglobulin in rat ovarian follicles and corpora lutea., *Endocrinology*. 1989 Dec;125(6):2985-95.
73. Soker S, Svahn CM, Neufeld G., Vascular endothelial growth factor is inactivated by binding to alpha 2-macroglobulin and the binding is inhibited by heparin., *J Biol Chem*. 1993 Apr 15;268(11):7685-91.
74. McElhinney B, Ardill J, Caldwell C, Lloyd F, McClure N., Ovarian hyperstimulation syndrome and assisted reproductive technologies: why some and not others?, *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1548-53.
75. Villasante A, Pacheco A, Ruiz A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Vascular endothelial cadherin regulates vascular permeability: Implications for ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:314–321.
76. Groten T, Fraser HM, Duncan WC, Konrad R, Kreienberg R, Wulff C. Cell junctional proteins in the human corpus luteum: changes during the normal cycle and after HCG treatment. *Hum Reprod* 2006; 21:3096–3102.
77. Neulen J, Yan ZP, Raczek S, Weindel K, Keck C, Weich HA, Marme D, Breckwoldt M. Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1967–1971.
78. Neulen J, Raczek S, Pogorzelski M, Grunwald K, Yeo TK, Dvorak HF, Weich HA, Breckwoldt M. Secretion of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor from human luteinized granulosa cells is human chorionic gonadotrophin dependent. *Mol Hum Reprod* 1998;4:203–206.
79. Esser S, Lampugnani MG, Corada M, Dejana E, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. *J Cell Sci* 1998a;111:1853–1865.
80. Fraser HM, Wilson H, Wulff C, Rudge JS, Wiegand SJ. Administration of vascular endothelial growth factor Trap during the ‘post-angiogenic’ period of the luteal phase causes rapid functional luteolysis and selective endothelial cell death in the marmoset. *Reproduction* 2006;132: 589–600.
81. Rodewald M, Herr D, Duncan WC, Fraser HM, Hack G, Konrad R, Gagsteiger F, Kreienberg R, Wulff C, Molecular mechanisms of ovarian hyperstimulation syndrome: paracrine reduction of endothelial claudin 5 by hCG in vitro is associated

with increased endothelial permeability., *Hum Reprod.* 2009 May;24(5):1191-9. Epub 2009 Jan 24.

82. Kitajima Y, Endo T, Nagasawa K, Manase K, Honnma H, Baba T, Hayashi T, Chiba H, Sawada N, Saito T., Hyperstimulation and a gonadotropin-releasing hormone agonist modulate ovarian vascular permeability by altering expression of the tight junction protein claudin-5., *Endocrinology.* 2006 Feb;147(2):694-9. Epub 2005 Nov 3.

83. Hornig C, Behn T, Bartsch W, Yayon A, Weich HA., Detection and quantification of complexed and free soluble human vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) by ELISA., *J Immunol Methods.* 1999 Jun 24;226(1-2):169-77.

84. Delbaere A, Bergmann PJM, Gervy-Decoster C et al. Increased angiotensin II in ascites during severe ovarian hyperstimulation syndrome: role of early pregnancy and ovarian gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1997; 67(6): 1038–1045.

85. Navot D, Margalioth EJ, Laufer N et al. Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1987; 48(1): 57–61.

86. Teruel MJ & Garcí'a IH. Renin-angiotensin system in the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. In Gerris J, Olivennes F & Delvigne A (eds.). *Ovarian hyperstimulation syndrome.* UK: Informa Healthcare, 2006, pp. 97–106.

87. Teruel MJ, Carbonell LF, Teruel MG et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on renal function in ovarian hyperstimulation syndrome in the rabbit. *Fertil Steril* 2001; 76(6): 1232–1237.

88. Fernandez, L.A., Tarlatzis, B.C., Rzasz, P.J. et al. (1985) Renin-like activity on ovarian follicular fluid. *Fertil. Steril.*, 44, 219–223.

89. Williams B, Baker AQ, Gallacher B, Lodwick D. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995;25:913–7.

90. Hernandez I, Carbonell LF, Quesada T, Fenoy FJ. Role of angiotensin II in modulating the hemodynamic effects of nitric oxide synthesis inhibition. *Am J Physiol* 1999;277(1 Pt 2):R104–11.

91. Teruel MJ, Garcia IH. The renin-angiotensin system in the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. In: Gerris J, Delvigne A, Olivennes F, eds. *Ovarian hyperstimulation syndrome.* London: Informa Healthcare, 2006:97–106.

92. Gomez R, Zimmermann R, Garcia-Velasco JA, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Potential new treatment implications derived from recent molecular developments in ovarian hyperstimulation syndrome. In: Gerris J, Delvigne A, Olivennes F, eds. Ovarian hyperstimulation syndrome. London: Informa Healthcare, 2006:131–47.
93. Ando H, Furugori K, Shibata D, Harata T, Murata Y, Mizutani S. Dual renin-angiotensin blockade therapy in patients at high risk of early ovarian hyperstimulation syndrome receiving IVF and elective embryo cryopreservation: a case series. *Hum Reprod* 2003;18:1219–22.
94. Loukides, J.A., Loy, R.A., Edwards, R. et al. (1990) Human follicular fluids contain tissue macrophages. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 71, 1363–1367
95. Simon A, Revel A, Hurwitz A, Laufer N., The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: a continuing enigma., *J Assist Reprod Genet.* 1998 Apr;15(4):202-9.
96. Orvieto R, Ben-Rafael Z., The role of the immune system in severe ovarian hyperstimulation syndrome., *Med Hypotheses.* 1995 Sep;45(3):231-4.
97. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ: Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996;271:736-741
98. Loret de Mola JR, Flores JP, Baumgardner GP, Goldfarb JM, Gindlesperger V, Friedlander MA: Elevated interleukin-6 levels in the ovarian hyperstimulation syndrome: Ovarian immunohistochemical localization of interleukin-6 signal. *Obstet Gynecol* 1996;87:581-587
99. Enskog A, Nilsson L, Brännström M., Low peripheral blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin 10 (IL-10) at the start of gonadotrophin stimulation indicates increased risk for development of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)., *J Reprod Immunol.* 2001 Jan;49(1):71-85.
100. Enskog A, Nilsson L, Brännström M., Plasma levels of free vascular endothelial growth factor(165) (VEGF(165)) are not elevated during gonadotropin stimulation in in vitro fertilization (IVF) patients developing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): results of a prospective cohort study with matched controls., *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Jun;96(2):196-201.
101. Dinarello CA., Interleukin-18., *Methods.* 1999 Sep;19(1):121-32.
102. Kohka H, Yoshino T, Iwagaki H, Sakuma I, Tanimoto T, Matsuo Y, Kurimoto M, Orita K, Akagi T, Tanaka N., Interleukin-18/interferon-gamma-inducing factor, a

novel cytokine, up-regulates ICAM-1 (CD54) expression in KG-1 cells., *J Leukoc Biol.* 1998 Oct;64(4):519-27.

103. Dinarello CA, Novick D, Puren AJ, Fantuzzi G, Shapiro L, Mühl H, Yoon DY, Reznikov LL, Kim SH, Rubinstein M., Overview of interleukin-18: more than an interferon-gamma inducing factor., *J Leukoc Biol.* 1998 Jun;63(6):658-64.

104. Wang ZY, Gaggero A, Rubartelli A, Rosso O, Miotti S, Mezzanzanica D, Canevari S, Ferrini S., Expression of interleukin-18 in human ovarian carcinoma and normal ovarian epithelium: evidence for defective processing in tumor cells., *Int J Cancer.* 2002 Apr 20;98(6):873-8.

105. Revel A, Barak V, Lavy Y, Anteby E, Amit A, Finci-Yeheskel Z, et al: Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with severe ovarian

106. Chen SU, Chen CD, Yang YS., Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): new strategies of prevention and treatment., *J Formos Med Assoc.* 2008 Jul;107(7):509-12.

107. Kobayashi H, Okada Y, Asahina T, Gotoh J, Terao T., The kallikrein-kinin system, but not vascular endothelial growth factor, plays a role in the increased vascular permeability associated with ovarian hyperstimulation syndrome., *J Mol Endocrinol.* 1998 Jun;20(3):363-74.

108. Pellicer A, Miro F, Sampaio M, Gomez E, Bonilla-Musoles FM: In vitro fertilization as a diagnostic and therapeutic tool in a patient with partial 17,20-desmolase deficiency. *Fertil Steril* 1990;55:970-975

109. Meirow D, Schenker JG, Rosier A: Ovarian hyperstimulation syndrome with low estradiol in non classic 17alpha-hydroxylase, 17,20-lyase deficiency: What is the role of oestrogens? *Hum Reprod* 1996;11:2119-2121

110. Knox GE: Antihistamine blockage of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:992-999

111. Katz Z, Lancet M, Borenstein R, Chemke J: Absence of teratogenicity of indomethacin in ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Fertil* 1984;29:186-188

112. Borenstein R, Elhalal U, Lunenfeld B, Schwartz ZS: Severe ovarian hyperstimulation syndrome: A re-evaluated therapeutic approach. *Fertil Steril* 1989;51:791-795

113. Erlik Y, Naot Y, Friedman M, Ben-David E, Paldi E: Histamine levels in ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet Gynecol* 1979;53:580-582

114. Zaides, I., Friedman, M., Lindenbaum, E.S. et al. (1983) Serotonin and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*,15, 55–61.
115. Pride, S.M., James, C. and Ho Yuen, B.H. (1990) The ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin. Reprod. Endocrinol.*, 8, 247–260.
116. Fulghesu A, Villa P, Pavone V, et al. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:644–648.
117. Delvigne A, Kostyla K, De Leener A, et al. Metabolic characteristics of women who developed ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2002; 17:1994–1996.
118. Ogawa S, Minakami H, Araki S, et al. A rise of the serum level of von Willebrand factor occurs before clinical manifestation of the severe form of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18:114–119.
119. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Elevated levels of angiogenin in serum and ascitic fluid from patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13:2068–2071.
120. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Elevated levels of angiogenin in serum and ascitic fluid from patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13:2068–2071.
121. Balasch, J., Arroyo, V., Fabregues, F. et al. (1995) Immunoreactive endothelin plasma levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.*, 64, 65–68.
122. Van Voorhis BJ, Dunn MS, Snyder GD, Weiner CP: Nitric oxide: An autocrine regulator of human granulosa-luteal cell steroidogenesis. *Endocrinology* 1994;135:1799-1806
123. Ben Shlomo I, Kokia E, Jackson MJ, Adashi EY, Payne DW: Interleukin-1 beta stimulates nitrite production in the rat ovary: Evidence for heterologous cell-cell interaction and for insulinmediated regulation of the inducible isoform of nitric oxide synthase. *Biol Reprod* 1994;51:310-318
124. Revel A, Barak V, Lavy Y, Anteby E, Amit A, Finci-Yeheskel Z, et al: Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1996;66:66-71
125. Delbaere A, Smits G, Olatunbosun O, Pierson R, Vassart G, Costagliola S 2004 New insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. *What*

makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome? *Hum Reprod* 19:486–489

126. De Leener A, Montanelli L, Van Durme J, Chae H, Smits G, Vassart G, Costagliola S, Presence and absence of follicle-stimulating hormone receptor mutations provide some insights into spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome physiopathology., *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):555-62. Epub 2005 Nov 8.

127. Laven, J. S., Mulders, A. G., Suryandari, D. A., et al. (2003)., Follicle-stimulating hormone receptor polymorphisms in women with normogonadotropic anovulatory infertility., *Fertil. Steril*. 80, 986–992.

128. Schubert RL, Narayan P and Puett D (2003) Specificity of cognate ligand-receptor interactions: fusion proteins of human chorionic gonadotropin and the heptahelical receptors for human luteinizing hormone, thyroid-stimulating hormone, and follicle-stimulating hormone. *Endocrinology* 144,129±137.

129. Vischer HF, Granneman JC, Noordam MJ, Mosselman S and Bogerd J (2003) Ligand selectivity of gonadotropin receptors. Role of the beta-strands of extracellular leucine-rich repeats 3 and 6 of the human luteinizing hormone receptor. *J Biol Chem* 278,15505±15513.

130. Glinoe D (1997) The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 18,404±433.

131. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003;9(1):77–96

132. Go´mez R, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade. *Endocrinology* 2002;143:4339–4348.

133. Glade-Bender J, Kandel JJ, Yamashiro DJ. VEGF blocking therapy in the treatment of cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:263–276.

134. Kuenen BC, Tabernero J, Baselga J, Cavalli F, Pfanner E, Conte PF, Seeber S, Madhusudan S, Deplanque G, Huisman H et al. Efficacy and toxicity of the angiogenesis inhibitor SU5416 as a single agent in patients with advanced renal cell carcinoma, melanoma, and soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:1648–1655.

135. Wulff C, Wilson H, Rudge JS, Wiegand SJ, Lunn SF, Fraser HM. Luteal angiogenesis: prevention and intervention by treatment with vascular endothelial growth factor trap (A40). *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3377–3386.

136. Pauli SA, Tang H, Wang J, Bohlen P, Posser R, Hartman T, Sauer MV, Kitajewski J, Zimmermann RC. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor 2 pathway is critical for blood vessel survival in corpora lutea of pregnancy in the rodent. *Endocrinology* 2005;146:1301–1311.
137. Heryanto B, Lipson KE, Rogers PA. Effect of angiogenesis inhibitors on oestrogen-mediated endometrial endothelial cell proliferation in the ovariectomized mouse. *Reproduction* 2003;125:337–346.
138. Go´mez R, Gonza´lez-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J, Remohi´ J, Simo´n C, Pellicer A. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. *Endocrinology* 2006;147:5400–5411.
139. A´lvarez C, Marti´-Bonmati´ L, Novella-Maestre E, Sanz R, Go´mez R, Ferna´ndez-Sa´nchez M, Simon C, Pellicer A. Dopamine agonist cabergoline reduces haemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007a;92:2931–2937.
140. A´lvarez C, Alonso-Muriel I, Garcı´a G, Crespo J, Bellver J, Simo´n C, Pellicer. Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist Cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in women undergoing ART. A pilot study. *Hum Reprod* 2007b;22:3210–3214.
141. Go´mez R., Simo´n C., Remohi J., Pellicer A. Administration of moderate and high doses of gonadotropins to female rats increases ovarian vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-2 expression that is associated to vascular hyperpermeability. *Biology of Reproduction*, (2003) 68, 2164–71.
142. Go´mez R, Gonza´lez M, Simo´n C, Remohi J, Pellicer A. Tyroxine hydroxylase (TH) downregulation in hyperstimulated ovaries reveals the dopamine agonist bromocriptine (Br2) as an effective and specific method to block increased vascular permeability (VP) in OHSS. *Fertil Steril* 2003b;80(Suppl 3):43–44.
143. Basu S, Nagy JA, Pal S, Vasile E, Eckelhoefer IA, Bliss VS, Manseau EJ, Dasgupta PS, Dvorak HF, Mukhopadhyay D. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2001;7:569–574.

