

Στρες και έκβαση εξωσωματικής γονιμοποίησης

Κλαίρη Γουρουντή, PhD
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής,
ΠΑΔΑ
Συντονίστρια μαθήματος «Συμβουλευτική στην
Υπογονιμότητα»

Ενδοκρινολογία του στρες

Σε καταστάσεις σωματικού ή ψυχολογικού στρες γίνεται:

- ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- φλοιού και μυελού των επινεφριδίων και αυτό έχει ως αποτέλεσμα
- την απελευθέρωση της **εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH) από τον υποθάλαμο,**
- εν συνεχεία την **έκκριση της φλοιεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) από την υπόφυση**
- και τελικά την **παραγωγή κατεχολαμινών (αδρεναλίνης, νοραδρεναλίνης, ντοπαμίνης) από τον μυελό των επινεφριδίων και κορτικοστεροειδών από τον φλοιό των επινεφριδίων (ως αντίδραση στον ερεθισμό του υποθαλάμου).**
- Φαίνεται βέβαια ότι για την έκκριση των κορτικοστεροειδών απαιτούνται **μεγαλύτερης έντασης ερεθίσματα ή έκθεση σε χρόνιο στρες** (Morrison and Bennett, 2006).

Ενδοκρινολογία του στρες

- Η έκκριση των κορτικοστεροειδών ελέγχεται από την ACTH του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης με ένα ρυθμιστικό μηχανισμό αρνητικής ανάδρασης, η οποία πάλι (ACTH) βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο της CRH του υποθαλάμου με τον αντίστοιχο μηχανισμό αρνητικής ανάδρασης.
- Στα πλαίσια αυτού του μηχανισμού της αρνητικής ανάδρασης, τα **αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στο αίμα αναστέλλουν την παραγωγή ACTH και CRH.**
- Σε κατάσταση έντονου ή χρόνιου στρες, ο μηχανισμός αρνητικής ανάδρασης της κορτιζόλης με σκοπό την μείωση της CRH και της ACTH δεν μπορεί να ενεργοποιηθεί όπως θα ήταν **αναμενόμενο.**
(Torpy and Chrousos, 1996)
- Η μη ενεργοποίηση του μηχανισμού ανάδρασης οφείλεται στο γεγονός ότι σε κατάσταση στρες **αυξάνεται η ευαισθησία των επινεφριδιακών κυττάρων στην ACTH και μειώνεται η ευαισθησία των κυττάρων της υπόφυσης (απευαισθητοποίηση) στα γλυκοκορτικοειδή.**

Στρες και υπογονιμότητα

- Η ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων ασκεί ανασταλτική δράση στην λειτουργία του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-ωοθηκών (Kalantaridou et al., 2004).
- Η CRH αναστέλλει την απελευθέρωση της GnRH από τον υποθάλαμο (Vrekoussis et al., 2010), ενώ οι κατεχολαμίνες (ντοπαμίνη) και τα οπιοειδή του εγκεφάλου ασκούν κατασταλτική δράση στην έκκριση της GnRH.
- Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν την έκκριση των γοναδοτροφινών LH και FSH από την υπόφυση, την παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες καθώς και την παραγωγή προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο (Rabin et al., 1988, Rabin et al., 1990, Sakakura et al., 1975).
- Η ανασταλτική δράση του υποθάλαμο-υποφυσιακού-νεφριδιακού άξονα στον αντίστοιχο άξονα των ωοθηκών είναι υπεύθυνη για την **‘υποθαλαμική’ αμηνόρροια του στρες** που παρατηρείται σε περιόδους έντονου άγχους, κατάθλιψης, διατροφικών διαταραχών, έντονης φυσικής δραστηριότητας και υπογοναδισμού στην περίπτωση του συνδρόμου Cushing (Vrekoussis et al., 2010).

Στρες και υπογονιμότητα

- Υποδοχείς της CRH, μέσω των οποίων ασκεί την δράση της, βρίσκονται στους ιστούς των περισσότερων οργάνων του αναπαραγωγικού συστήματος (ωοθήκες, ενδομήτριο, σάλπιγγα, πλακούντας).
- Φαίνεται επίσης ότι η δράση της CRH είναι **οιστρογονοεξαρτώμενη** εφόσον τα οιστρογόνα μπορούν να επηρεάζουν την λειτουργία και να διεγείρουν την έκφραση του CRH γονιδίου (Vamvakopoulos and Chrousos, 1993).

Στρες και έκβαση IVF

Μπορεί το στρες να επιδράσει δυσμενώς στην έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης εφόσον γίνει έλεγχος των βιολογικών παραγόντων που επιδρούν στην έκβαση της IVF;



Βιολογικοί παράγοντες και έκβαση εξωσωματικής γονιμοποίησης

Οι βιολογικοί παράγοντες που έχουν προγνωστική αξία για την έκβαση της IVF:

- Ηλικία της γυναίκας
- Διάρκεια, τύπος (πρωτοπαθής/δευτεροπαθής) και αιτιολογία της υπογονιμότητας
- Αριθμός προηγούμενων κύκλων IVF
- Αριθμός ληφθέντων ωαριών, αριθμός και ποιότητα εμβρύων προς μεταφορά
- Ορμονικοί δείκτες (οιστραδιόλη, FSH)

(Lintsen et al., 2007, Matalliotakis et al, 2008, Wang et al, 2008, van Loendersloot et al, 2010)

Συνολική προγνωστική αξία του μοντέλου των βιολογικών παραγόντων είναι μέτρια (c index 0.53-0.67).

(Templeton et al, 1996, Strandell et al., 2000, Lintsen et al., 2007, Matalliotakis et al, 2008, Wang et al, 2008, van Loendersloot et al, 2010)



Θα μπορούσε το
ψυχολογικό στρες να
μειώσει τα ποσοστά
επιτυχίας της IVF?

Study	Sample size	Dependent variable	Association
Gourounti et al., 2011	160	Infertility related stress, anxiety, depression	Negative
Karlidere et al, 2008	104	Anxiety, depression	Negative
Smeenck et al, 2005	168	Anxiety, depression	Negative
Boivin and Schmidt 2005	818	Infertility related stress	Negative
Verhaak et al, 2005	219	Anxiety, depression	Negative
Lancastle and Boivin, 2005	97	Anxiety	Negative
Smeenck et al, 2001b	291	Anxiety, mood, depression	Negative for depression
Verhaak et al, 2001	207	Anxiety, mood, depression	Negative for depression (no assoc with anxiety)
Galinelli et al, 2001	135	Anxiety	Negative
Koryntona et al, 2001	66	Anxiety, depression	Negative

The Relation of Psychological Stress to Pregnancy Outcome Among Women Undergoing In-Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection

KLEANTHI GOUROUTI, PhD Candidate

Elena Benizelou Hospital, Department of Midwifery, Technological Educational Institution of Athens, Athens, Greece

FOTIOS ANAGNOSTOPOULOS, PhD

Department of Psychology, Panteion University, Athens, Greece

GRIGORIOS VASLAMATZIS, PhD

Department of Psychoanalytic Psychotherapy, Medical School of University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

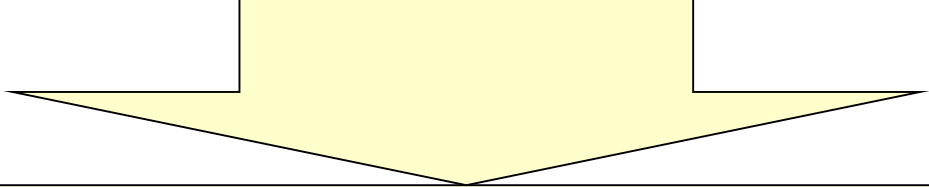
A considerable literature has been accumulated regarding the relation of psychological factors to in-vitro fertilization outcome. However, study findings have been inconsistent, and the association between psychological stress and in-vitro fertilization outcomes is still unclear. The aim of the authors in this study was to examine the relation of infertility-related stress, anxiety, and depressive symptoms to in-vitro fertilization outcome. The sample consisted of 160 women with fertility problems undergoing fertility treatment in a public hospital in Athens, Greece between November 2008 and July 2009. The relation of infertility-related stress, anxiety, and depressive symptoms to in-vitro fertilization outcome was assessed by using hierarchical, sequential logistic regression, while controlling for the effects of relevant biomedical factors. After the embryo transfer, 41 women (26%) had a positive pregnancy outcome. Logistic regression analyses revealed that, controlling for biomedical factors (age, number of oocytes retrieved, and embryos transferred) infertility-specific stress (OR = 0.964, $p = .011$) and nonspecific anxiety (OR = 0.889, $p = .006$)

Study	Sample size	Dependent variable	Association
Lintsen et al., 2009	421	Anxiety, depression	No significant association
Kakatsaki et al., 2009	81	Anxiety, depression, alexithymia*	No significant association
Panagopoulou et al., 2006	342	Anxiety, depression, infertility related strain*	No significant association
Anderheim et al., 2005	139	Psychological General Well Being	No significant association
Lovely et al., 2003	42	Anxiety*	No significant association
* Binary analysis			

Ο αναδυόμενος τομέας της ψυχονευροενδοκρινολογίας μπορεί να προσφέρει κάποια εξήγηση για τους βιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται και συνδέουν το ψυχολογικό στρες με τη σωματική υγεία και ασθένεια, συμπεριλαμβανομένης της υπογονιμότητας και της αρνητικής έκβασης της εξωσωματικής γονιμοποίησης (Cwikel et al., 2004).

Μηχανισμός επίδρασης του στρες στην υπογονιμότητα

- Ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων και παραγωγή κατεχολαμινών από τον μυελό των επινεφριδίων και κορτικοστεροειδών από τον φλοιό των επινεφριδίων.
- Υπερπρολακτιναιμία.

- 
- Αναστολή ή μείωση της έκκρισης γοναδοτροπινών (FSH, LH) και τελικά μη ανάπτυξη των ωοθυλακίων και αναστολή της ωορρηξίας (υποθαλαμική αμηνόρροια).

(Tsigos & Chrousos, 2002, Cwikel et al, 2004)

- Ωστόσο, στην εξωσωματική γονιμοποίηση η επίδραση του στρες είναι απίθανο να συμβαίνει μέσω αυτής της οδού, λόγω της εξωγενούς χορήγησης των γοναδοτροπινών σε συνδυασμό με GnRH αγωνιστή ή ανταγωνιστή.
- Το αποτέλεσμα της κορτιζόλης στον άξονα των ωοθηκών φαίνεται ότι εξαρτάται από τα επίπεδα οιστρογόνων.

Σε μελέτη του Χiao και συνεργατών (1996) παρατηρήθηκε ότι η επίδραση του στρες στην έκκριση της LH εξαρτάται από την φάση του εμμηνορυσιακού κύκλου και από τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο αίμα.

- Παρατηρήθηκε ότι σε μαϊμούδες που είχε προηγηθεί χειρουργική αφαίρεση των ωθηκών και δεν βρίσκονταν υπό θεραπεία ορμονικής (οιστρογονικής) υποκατάστασης, η επίδραση ανοσολογικού στρες (μέσω χορήγησης ιντερλευκίνης -1α) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της CRH και την ανάλογη μείωση της LH.
- Παρατηρήθηκε όμως, ότι σε μαϊμούδες που είχε προηγηθεί χειρουργική αφαίρεση των ωθηκών και βρίσκονταν υπό θεραπεία ορμονικής (οιστρογονικής) υποκατάστασης ή/και σε μαϊμούδες που δεν είχαν υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση ωθηκών η επίδραση του ανοσολογικού στρες, στο μέσο της ωθηλακικής φάσης του κύκλου, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της LH.

Σε μελέτη των Puder και συνεργατών (2000) διερευνήθηκε η επίδραση της πρόκλησης ήπιου ανοσολογικού στρες (μέσω χορήγησης ενδοτοξίνης και μέσω χορήγησης ACTH), στα επίπεδα της LH εμμηνοπαυσιακών γυναικών με ή χωρίς οιστρογονική υποκατάσταση.

- Παρατηρήθηκε ότι στις **εμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς θεραπεία οιστρογονικής υποκατάστασης** η χορήγηση ενδοτοξίνης ή ACTH **δεν προκάλεσε αύξηση της LH.**
- Παρατηρήθηκε όμως, ότι στις **εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που βρίσκονταν υπό θεραπεία οιστρογονικής υποκατάστασης** η χορήγηση ενδοτοξίνης ή ACTH είχε ως αποτέλεσμα την **αύξηση της LH.** Και στις δύο ομάδες γυναικών παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης και της προγεστερόνης.

Στην παρουσία έντονου οιστρογονικού περιβάλλοντος, όπως αυτού που υπάρχει κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης, **η ενεργοποίηση του άξονα των επινεφριδίων** μπορεί να οδηγήσει σε **διέγερση της υπόφυσης και σε πρόωμη απελευθέρωση της LH** (Puder et al., 2000, Neromnaschy et al., 2007), η οποία μπορεί να επηρεάσει την ωρίμανση και τον αριθμό των ωοθυλακίων καθώς και την χρονική στιγμή της ωοθυλακιορρηξίας.

(Humaidan et al., 2002)

Συζήτηση-Συστάσεις -στρες και έκβαση IVF-

- Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ψυχολογικές παρεμβάσεις και η ψυχοθεραπεία οδήγησαν σε μείωση του στρες, καθώς και σε αύξηση των ποσοστών σύλληψης.

(de Liz and Strauss, 2005,
Hammerli et al., 2009)



Επιπτώσεις της υπογονιμότητας

Το στρες που προκαλεί η υπογονιμότητα συνδέεται με διάφορους παράγοντες, όπως είναι:

- η παρεμπόδιση ή αναβολή ενός σημαντικού στόχου ζωής (της απόκτησης παιδιού),
- η συζυγική και σεξουαλική δυσαρμονία που συνδέεται με την υπογονιμότητα,
- η κυκλική φύση της θεραπείας,
- οι παρενέργειες των φαρμάκων και
- η απογοήτευση όταν τα ποσοστά επιτυχίας της θεραπείας δεν συμβαδίζουν με τις προσδοκίες του ασθενούς (Klock, 2006).

Υπογονιμότητα και απώλεια

Η διάγνωση της υπογονιμότητας σχετίζεται επιπρόσθετα με το αίσθημα απώλειας που μπορεί να αφορά

- τους κεντρικούς στόχους ζωής,
- την θηλυκότητα/ανδρισμό και σεξουαλικότητα που αρκετές φορές ταυτίζεται με την γονιμότητα,
- το κοινωνικό γόητρο και τέλος την ιδιωτικότητα.

Στρες και υπογονιμότητα

Έχουν να αντιμετωπίσουν δύο ειδών στρες:

- α) το **οξύ στρες** που οφείλεται στη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης (π.χ. λήψη φαρμάκων, ωοληψία υπό αναισθησία) και
- β) το **χρόνιο στρες** που οφείλεται στην ενδεχόμενη αποτυχία της θεραπείας, στο ενδεχόμενο της μη απόκτησης παιδιού και στην αίσθηση της απώλειας της γονεϊκότητας που προκαλούν θλίψη.

Θεωρίες που μπορούν να εφαρμοστούν στην υπογονιμότητα

- Η ψυχολογία του εαυτού (Cohut)
- Η θεωρία του στίγματος
- Η θεωρία ψυχοκοινωνικής ανάπτυξης του Erickson
- Η θεωρία του πένθους και της απώλειας
- Η θεωρία των οικογενειακών συστημάτων
- Το μοντέλο του στρες των Lazarus και Folkman

Η ψυχολογία του εαυτού του Cohut

- Βασίζεται στην ψυχαναλυτική θεωρία και θεωρεί τη σταθερή αντίληψη του εαυτού καθοριστική για την ευτυχία και ευημερία.
- Όταν μια απώλεια είναι καθοριστική για την αντίληψη του ατόμου για τον εαυτό του, προκαλείται αισθητή απώλεια αυτοαντίληψης, απελπισία, κατάθλιψη και αίσθηση ντροπής.
- Οι υπογόνιμες γυναίκες αισθάνονται ελλιπείς και ανεπαρκείς εφόσον αποτυγχάνουν την εκπλήρωση προσωπικών και κοινωνικών ρόλων
- Οι υπογόνιμοι άνδρες αισθάνονται αισθήματα κατωτερότητας, ντροπής και θυμού.

Θεωρία του στίγματος

- Η έννοια του στίγματος των υπογόνιμων και άτεκνων ανδρών και γυναικών περιέχει μια αυτοάντιληψη απώλειας, αποτυχίας του ρόλου, και μειωμένης αυτοεκτίμησης.
- Το στίγμα επηρεάζει την κοινωνική ταυτότητα του ολοκληρωμένου ανθρώπου, παραγκωνίζοντας έτσι τα άλλα επιτεύγματα αυτών των ανθρώπων.
- Τα άτεκνα άτομα συχνά εκφράζουν αισθήματα ανεπάρκειας, κατωτερότητας, αναξιοσύνης και ενοχής.

Θεωρία της ψυχοκοινωνικής ανάπτυξης του Erickson

- Ο Erickson πρότεινε ένα μοντέλο 8 σταδίων ψυχοκοινωνικής ανάπτυξης από την βρεφική έως την ενήλικη ζωή.
- Τα πρώτα 8 χρόνια συνεπάγονται με τη δημιουργία στενών και χρόνιων διαπροσωπικών σχέσεων. Αποτυχία σε αυτό το στάδιο σημαίνει απομόνωση.
- Κατά τη μέση ηλικία, το ενδιαφέρον στρέφεται στην δημιουργία οικογένειας και στην καθοδήγηση της επόμενης γενιάς. Αποτυχία σε αυτό το στάδιο σημαίνει απορρόφηση στον εαυτό, μη ωρίμανση και μη επίτευξη αναπτυξιακού έργου

Θεωρία του πένθους και της απώλειας του Kubler-Ross

Τα πέντε στάδια σύμφωνα με τον Kubler-Ross για το πένθος μετά από θάνατο είναι:

- Ταραχή-άρνηση
- Θυμός
- Διαπραγμάτευση
- Θλίψη
- Αποδοχή

Υπογονιμότητα και απώλεια

Η Menning (1980) εφαρμόζοντας το μοντέλο του πένθους και της απώλειας στην υπογονιμότητα περιγράφει ότι οι πιθανές απώλειες που μπορεί να βιωθούν στην υπογονιμότητα, είναι η απώλεια:

- των ελπίδων και των ονείρων,
- των σχεδίων για το μέλλον,
- της ικανοποίησης από το γάμο,
- της αυτοεκτίμησης,
- της αίσθησης ελέγχου,
- της πίστης στο δίκαιο της ζωής,
- της υγείας και της ευημερίας

Απώλεια του παιδιού που πάντα ονειρευόμουν

- *As far back as I can remember, I've always put myself in the motherhood role. I used to play with dolls, I watched my younger brothers and sisters, and I babysat for most of the families in the neighborhood.*
- *I was just like most girls growing up. I've had the names for my children picked out since grade school, and all I ever wanted was to get married and have children and live a normal life. I met my husband when I was 19 and knew I would marry him. When we got married I was 25 and he was 27. It was so ideal. Soon after we married we found out that nothing is ever ideal.*
- *Το παιδί είναι ένα σύμβολο αγάπης, ενότητας, καλής σχέσης του ζευγαριού και του κοινού μέλλοντος*

Θεωρία των οικογενειακών συστημάτων

- Το μοντέλο σταδίων οικογενειακής ζωής ορίζει την γονεϊκότητα ως ένα σημαντικό στάδιο της οικογενειακής ζωής που αντιπροσωπεύει την εδραίωση της οικογένειας.
- Η αποτυχία της απόκτησης απόγονων καθλώνει τα ζευγάρια στο “στάδιο του ζευγαριού”, οδηγεί σε σύγχυση ταυτότητας, κρίση στο ζευγάρι και θολά όρια τόσο στη σχέση του ζευγαριού όσο και στις σχέσεις του με τους άλλους και την υπόλοιπη οικογένεια (επειδή δεν καταφέρνει να διαφοροποιηθεί αποτελεσματικά).

Θεωρία που αφορά το γένος

- Οι γυναίκες έχουν ανάγκη για κοινωνικές σχέσεις ενώ οι άνδρες για αυτονομία
- Διαφορές των δύο φύλλων για την έκφραση του πόνου και του πένθους
- Οι γυναίκες εξωτερικεύουν το πόνο ενώ οι άνδρες καταπιέζουν τα συναισθήματά τους για να φανούν πιο δυνατοί και αρρενωποί.

Εφαρμογή της θεωρίας του στρες στην υπογονιμότητα

Η εφαρμογή της θεμελιώδους θεωρίας του στρες και της αντιμετώπισης του στην υπογονιμότητα μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση:

- των συνθηκών υπό των οποίων η υπογονιμότητα και η θεραπεία γονιμότητας μπορεί να προκαλέσει έντονο στρες και,
- των ρυθμιστικών εκείνων παραγόντων που μπορεί να διευκολύνουν ή να εμποδίσουν την προσαρμογή του ατόμου στο στρες της υπογονιμότητας και να επηρεάσουν την συναισθηματική του αντίδραση.

Ευρήματα ανασκόπησης

-Παράγοντες κινδύνου-

Οι παράγοντες κινδύνου που καθιστούν περισσότερο ευάλωτες τις υπογόνιμες γυναίκες στο στρες είναι :

- Χαρακτηριστικά προσωπικότητας όπως ο νευρωτισμός, η εσωστρέφεια, η απαισιοδοξία
- Γνωστική εκτίμηση της υπογονιμότητας ως γεγονός που σηματοδοτεί απώλεια ή απειλή
- Χαμηλή αντίληψη ελέγχου όσον αφορά την θεραπεία της υπογονιμότητας και την έκβαση της IVF
- Υιοθέτηση δυσπροσαρμοστικών στρατηγικών αντιμετώπισης του στρες
- Χαμηλή ικανοποίηση από την παρεχόμενη κοινωνική και συζυγική υποστήριξη



Συχνά συνυπάρχει ένα σύνολο παραγόντων που καθιστά κάποιες γυναίκες ιδιαίτερα ευάλωτες στο στρες.

Μια γυναίκα με έντονο νευρωτισμό που τείνει να αντιλαμβάνεται ότι η υπογονιμότητα είναι ένα πολύ απειλητικό γεγονός για την ζωή της, νιώθει ότι δεν μπορεί να ασκήσει έλεγχο πουθενά, υιοθετεί στρατηγικές αντιμετώπισης που εστιάζονται στην αποφυγή και στην άρνηση της κατάστασης και αποφεύγει την αναζήτηση υποστήριξης από το κοινωνικό δίκτυο.



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ