

# JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

BUSSEN S, DIETL J, KÄMMERER U, STECK T, SÜTTERLIN M  
*Die Bedeutung des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) für  
die Entstehung des ovariellen Hyperstimulationssyndroms*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (2) (Ausgabe  
für Schweiz), 7-13*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (2) (Ausgabe  
für Österreich), 7-13*

**Homepage:**

**[www.kup.at/fertilitaet](http://www.kup.at/fertilitaet)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# DIE BEDEUTUNG DES VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) FÜR DIE ENTSTEHUNG DES OVARIELLEN ÜBERSTIMULATIONSSYNDROMS

## Summary

*In the present study, we found significantly elevated serum concentrations of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in patients with a severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) after in-vitro fertilization and embryo transfer when compared to patients in whom the same reproductive techniques were applied but did not develop this syndrome. Furthermo-*

*re, we could demonstrate a correlation between serum levels of VEGF and estradiol as well as between VEGF and parameters of increased vascular permeability and haemocoagulation such as haematocrit values and leucocyte concentrations. Hence, we conclude that VEGF may play an important role in the etiology and development of OHSS symptoms.*

in bezug auf Endothelzellen [5, 6]. Eine Expression von VEGF konnte u. a. in aktivierten Makrophagen, Endothelzellen, glatter Muskulatur und embryonalen Fibroblasten nachgewiesen werden. Der Nachweis von VEGF in der Aszitesflüssigkeit von Patientinnen mit einem OHSS ergaben erste Hinweise für eine Beteiligung dieses Wachstumsfaktors in der Entstehung dieses Krankheitsbildes [7]. Nur einige Arbeitsgruppen beschäftigten sich bisher mit dem Verlauf der VEGF-Konzentrationen im Serum von an OHSS erkrankten Patientinnen [8–12]. In einigen Studien wurde jedoch auf Untersuchungen von Kontrollkollektiven verzichtet [9–12] oder die Untersuchungen auf sehr kleine Kollektive von zehn oder weniger Patientinnen beschränkt (Abramov et al., 1997 [8]: n = 7; Lee et al., 1997 [9]: n = 1; Ludwig et al., 1998 [10]: n = 10).

Ziel dieser Studie war es, die bereits vorliegenden Erkenntnisse durch weitere Untersuchungen zu ergänzen, indem die VEGF-Serumkonzentrationen von Patientinnen mit einer ovariellen Überstimulation mit den Werten einer sorgfältig ausgewählten Kontrollgruppe verglichen und der Zusammenhang mit bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms untersucht wurden.

## PATIENTINNEN UND METHODEN

### Studienpatientinnen

Zwischen 1. 1. 1996 und 1. 11. 1998 wurden insgesamt 30 Patientinnen zwischen 24 und 38 Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung: 28,1  $\pm$  3,2 Jahre) zur Behandlung eines mittelschweren bis schweren OHSS in der Universitäts-Frauenklinik aufgenommen. Die Einteilung in die unterschiedlichen Schweregrade des

## ZUSAMMENFASSUNG

Die durchgeführten Untersuchungen konnten signifikant erhöhte VEGF-Serumspiegel bei Patientinnen in der akuten Phase eines ovariellen Überstimulationssyndroms im Vergleich zu Patientinnen ohne OHSS nach derselben Vorbehandlung nachweisen. Es konnte zudem eine signifikante Korrelation zwischen der VEGF-Serumkonzentration und indirekten Parametern der gesteigerten Gefäßpermeabilität und Hämokonzentration wie Hämatokritwert und Leukozyten- bzw. Thrombozytenkonzentration beim manifesten OHSS dargestellt werden. Ebenso konnte ein Zusammenhang zwischen der Östradiol-Serumkonzentration und der VEGF-Konzentration bei den Patientinnen mit einem OHSS zu beobachten werden. Somit ergibt sich als Schlußfolgerung, daß VEGF offensichtlich eine bedeutende Rolle in der Entstehung und im Verlauf eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms nach Gonadotropin-Stimulation des Ovars mit nachfolgender Ovulationsinduktion mittels HCG spielt.

## EINLEITUNG

Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) ist die häufigste und gefährlichste Komplikation der assistierten Reproduktion. Seit Schenker und Weinstein (1978) den Begriff definierten und eine Einteilung in drei Schweregrade vorschlugen, hat das Problem infolge einer Intensivierung der ovariellen Stimulationsbehandlungen durch den Einsatz von GnRH-Analoga und einer weltweiten Zunahme der Therapiezyklen an klinischer Bedeutung gewonnen [1–4]. Während das klinische Bild des OHSS eindeutig ist, ist die Diskussion über seine Pathogenese noch nicht abgeschlossen. Pleuraergüsse und Aszites entstehen vermutlich sowohl durch Neoangiogenese als auch durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität. Dabei kommt sowohl der Follikel-, als auch der Peritonealflüssigkeit eine wichtige Rolle zu. Ergebnisse kürzlich publizierter Studien lassen eine Rolle des Vascular Endothelial Growth Factors in der Pathophysiologie des ovariellen Überstimulationssyndroms vermuten. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ist ein Heparin-bindendes Glykoprotein von 40–45 kDa mit potenten angiogenetischen, mitogenen und die Gefäßpermeabilität erhöhenden Eigenschaften, speziell

OHSS erfolgte entsprechend der von Navot et al. (1992) [13] definierten Einteilung. Bei 18 Patientinnen wurde ein OHSS II. Grades, bei den übrigen 12 ein OHSS III. Grades diagnostiziert. Das Zeitintervall zwischen Eizellentnahme und Manifestation des OHSS betrug zwischen 6 und 13 Tagen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung:  $10,1 \pm 3,4$  d). Die Blutentnahme erfolgte am Tag der stationären Aufnahme. Es wurde ein kleines Blutbild angefertigt und die Östradiolkonzentration im Serum mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Radioimmunoassays nach den Anweisungen des Herstellers (Fa. Biermann, Bad Nauheim) gemessen.

Alle Patientinnen der Studiengruppe befanden sich zur Behandlung einer andrologischen ( $n = 11$ ), tubaren ( $n = 2$ ) oder idiopathischen Sterilität ( $n = 7$ ) in dem IVF-Programm der hiesigen Abteilung für Assistierte Reproduktion und Gynäkologische Endokrinologie. Nach hypophysärer Suppression mit einem GnRH-Analogen (Decapeptyl Depot<sup>®</sup>, Fa. Ferring, Kiel) wurde bei den Patientinnen im Sinne eines „long protocols“ eine routinemäßige Ovarstimulation mit FSH (Fertinorm<sup>®</sup>, Fa. Ferring, Gonal F<sup>®</sup>, Fa. Serono, Puregon<sup>®</sup>, Fa. Organon, Oberschleißheim) durchgeführt. Bei vaginalsonographischem Nachweis eines adäquaten Follikelwachstums und einem mittleren Durchmesser des Leitfollikels von 16 bis 18 mm sowie einer Östradiol-Serumkonzentration  $> 1500$  pg/ml erfolgte die Ovulationsinduktion mit 10.000 IE HCG i. m. (Choragon 5000<sup>®</sup>, Fa. Ferring). 30 bis 34 h später wurde eine ultraschallkontrollierte, vaginale Follikelpunktion durchgeführt. Nach Durchführung einer konventionellen in vitro-Fertilisation [14] oder Anwendung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion [15] erfolgte 44 bis 46 Stunden nach der Eizellentnahme der Embryotransfer im 2- bis 8-Zell-Stadium. Die Lutealphase wurde mit Progesteron Vaginaltabletten (Utrogestan<sup>®</sup>, Besins, Frankreich) 400–600 mg/d über 14 Tage sowie

zumindest einer intramuskulären Injektion von weiteren 5.000 IE HCG am Tag des Embryotransfers bzw. 7 Tage später unterstützt.

#### Kontrollpatientinnen

Als Kontrollkollektiv dienten 30 Patientinnen vergleichbaren Alters (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung:  $30,4 \pm 4,1$  Jahre; Streubreite:  $23 \pm 39$  Jahre), die sich in demselben Zeitraum aus denselben Indikationen ebenfalls in unserem IVF-Behandlungsprogramm befanden. Sie unterschieden sich weder in der Art der Stimulationsbehandlung, Ovulationsinduktion, Durchführung der Eizellentnahme, in-vitro-Fertilisation, noch der Lutealphasenunterstützung von den Studienpatientinnen. Bei einer routinemäßigen Kontrolluntersuchung zur Festlegung der optimalen Lutealphasenunterstützung wurden sie sorgfältig auf mögliche Symptome eines Überstimulationssyndrom befragt. Zusätzlich wurde zum Ausschluß eines OHSS ein Vaginalsonogramm zum Ausschluß freier intraabdomineller Flüssigkeit und zur Bestimmung der Größe der Ovarien durchgeführt, sowie ein Blutbild angefertigt und die Serum-Östradiolkonzentration bestimmt.

Weder die Studien- noch die Kontrollpatientinnen erhielten eine prophylaktische Behandlung mit Humanalbumin- oder Hydroxyäthylstärke-Infusionen.

Die Entnahme von 10 ml venösem Blut erfolgte bei allen Studien- und Kontrollpatientinnen zwischen 8.00 und 10.00 Uhr im Liegen. Die Blutproben wurden bei  $1000 \times g$  10 Minuten zentrifugiert und das Serum bei  $-70^\circ\text{C}$  bis zur Durchführung der Messungen gelagert. Die Bestimmung der VEGF-Serumkonzentrationen erfolgte mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen quantitativen Sandwich-Enzymimmunoassays (Quantikine<sup>®</sup>, R&D Systems GmbH, Wiesbaden). Der verwendete monoklonale Antikörper richtet sich gegen rekombinant

hergestelltes VEGF<sub>165</sub>. Der Test wurde entsprechend den Anweisungen des Herstellers durchgeführt. Die untere Nachweisgrenze des verwendeten Nachweisverfahrens im Serum liegt bei 0,5 pg/ml. Der Intra-Assay-Variationskoeffizient wird mit 4,5%, der Inter-Assay-Variationskoeffizient wird mit 7,0% angegeben.

#### Statistische Auswertung

Für alle VEGF-Konzentrationsbestimmungen wurden Doppelmessungen durchgeführt und der jeweilige Mittelwert errechnet. Die so ermittelten Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Bei den statistischen Signifikanzanalysen fanden der U-Test nach Mann-Whitney sowie der Fisher's Test Anwendung. Die Bestimmung von Korrelationskoeffizienten erfolgte unter Verwendung der Spearman'schen Rangkorrelation. P-Werte  $< 0,05$  wurden als signifikant gewertet. Zur Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS/PC-Package, Version for Windows 95, benutzt.

## ERGEBNISSE

Die Patientinnen mit einem OHSS wiesen signifikant höhere VEGF-Serumspiegel auf als die Patientinnen der Kontrollgruppe (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung: Studiengruppe:  $404 \pm 319$  pg/ml; Kontrollgruppe:  $174 \pm 101$  pg/ml; U-Test:  $p < 0,001$ ). Die VEGF-Konzentrationen im Serum zeigten im Studienkollektiv Werte zwischen 102 und 954 pg/ml, im Kontrollkollektiv betrug die Streubreite 11 bis 323 pg/ml. Die Östradiol-Serumkonzentration der Patientinnen mit einem OHSS lag signifikant höher als die der Kontrollpatientinnen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung: Studiengruppe:  $3788 \pm 517$  pg/ml; Kontrollgruppe:  $1548 \pm 491$  pg/ml; U-Test:  $p < 0,05$ ). Zudem ließ sich bei den Patientinnen des Studienkollektivs, nicht jedoch bei denen des Kontrollkollektivs, ein signifikan-

ter Zusammenhang zwischen der Östradiol-Serumkonzentration und der VEGF-Konzentration darstellen (Abb. 1).

Die Tabelle 1 zeigt die Leukozyten- bzw. Thrombozytenkonzentrationen sowie die Hämatokritwerte bei den Patientinnen mit einem OHSS bzw. den Kontrollpatientinnen. Es ließen sich zwischen den beiden Kollektiven signifikante Unterschiede beobachten. In der Studiengruppe, nicht jedoch in der Kontrollgruppe, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den VEGF-Serumspiegeln und der Leukozytenkonzentration ( $r = 0,959$ ,  $p < 0,05$ ) bzw. den Hämatokritwerten ( $r = 0,839$ ,  $p < 0,01$ ) nachgewiesen werden (Abb. 2 und 3).

In der Studiengruppe wurden zwischen 6 und 22 Oozyten aspiriert (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung:  $12,7 \pm 4,6$  Oozyten), bei den Kontrollpatientinnen zwischen 4 und 14 Eizellen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung:  $8,4 \pm 3,1$  Oozyten). Diese Differenz war statistisch signifikant (U-Test:  $p < 0,05$ ). Bei den Patientinnen beider Kollektive konnte ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der entnommenen Eizellen und

Tabelle 1: Mittlere Leukozyten- bzw. Thrombozytenkonzentrationen sowie die Hämatokrit-Werte bei Patientinnen mit einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom ( $n = 30$ ) und Kontrollpatientinnen ( $n = 30$ ) (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; Streubreite)

	Studien-Patientinnen	Kontroll-Patientinnen	U-Test (p-Wert)
Leukozyten ( $\mu\text{l}^{-1}$ )	$9117 \pm 4064$ 4200 – 18000	$5438 \pm 1748$ 3400 – 8600	$p < 0,05$
Thrombozyten ( $\mu\text{l}^{-1}$ )	$279653 \pm 75970$ 147000 – 501000	$236859 \pm 63960$ 152000 – 416000	$p > 0,05$
Hämatokrit (%)	$45,8 \pm 15,6$ 38,5 – 54,2	$37,1 \pm 12,5$ 35,8 – 45,1	$p > 0,05$

der VEGF-Serumkonzentration dargestellt werden (Abb. 4 und 5).

Das Zeitintervall zwischen Eizellentnahme und Manifestation des OHSS rangierte zwischen 6 und 13 Tagen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung:  $10,3 \pm 3,4$  Tage). Es ließ sich keine Korrelation zwischen early- und late-onset OHSS (Krankheitsbeginn  $<$  bzw.  $>$  7 Tage nach Embryotransfer) und der VEGF-Serumkonzentration beobachten (early-onset OHSS:  $n = 5$ ,  $389 \pm 322$  pg/ml, late-onset OHSS  $n = 25$ ;  $423 \pm 302$  pg/ml; U-Test:  $p > 0,05$ ).

Die durchschnittliche Fertilisierungsrate der entnommenen Eizellen von

$74,8 \pm 18,9\%$  in der Studiengruppe unterschied sich nicht von der in der Kontrollgruppe mit  $69,6 \pm 23,5\%$  (U-Test:  $p > 0,05$ ).

Die Streubreite der transferierten Embryonen lag bei Studien- und Kontrollpatientinnen zwischen einem und drei Embryonen. Die Mittelwerte beider Kollektive waren nahezu identisch (Studiengruppe:  $2,8 \pm 0,9$  Embryonen; Kontrollgruppe:  $2,4 \pm 1,2$  Embryonen; U-Test  $> 0,05$ ). Die VEGF-Serumspiegel waren in beiden Kollektiven unabhängig von der Befruchtungsquote (Studienkollektiv:  $r = 0,264$ ,  $p > 0,05$ ; Kontrollkollektiv:  $r = 0,382$ ,  $p > 0,05$ ).

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen der VEGF-Serumkonzentration in pg/ml und der Serum-Östradiolkonzentration in pg/ml bei Patientinnen mit einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom ( $n = 30$ ) (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $r = 0,897$ ,  $p < 0,01$ )

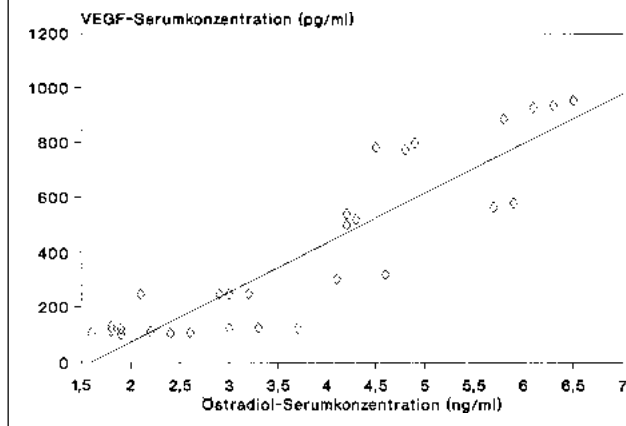
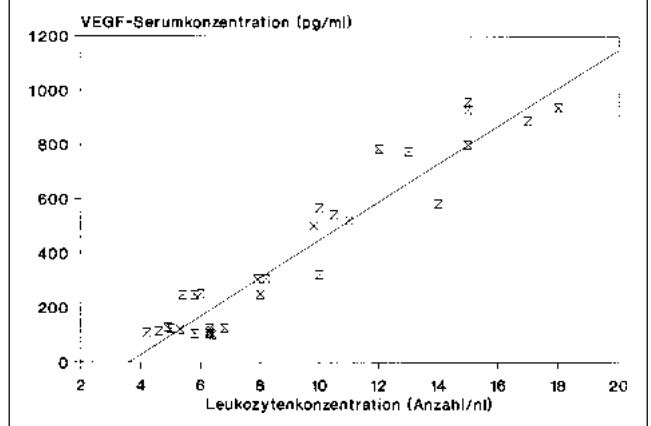


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen der VEGF-Serumkonzentration in pg/ml und der Leukozytenkonzentration (Anzahl/nl) bei Patientinnen mit einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom ( $n = 30$ ) (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $r = 0,959$ ,  $p < 0,05$ )



## DISKUSSION

In der Pathogenese des ovariellen Überstimulationssyndroms spielt die Neoangiogenese eine zentrale Rolle. Daher wird der überschießenden Produktion des Endothel-spezifischen Wachstumsfaktors VEGF nach Gonadotropin-induzierter Follikelreifung eine pathogenetische Bedeutung beim ovariellen Überstimulations-syndrom beigemessen. Die durchgeführten Untersuchungen konnten signifikant erhöhte VEGF-Serumspiegel bei Patientinnen in der akuten Phase eines ovariellen Überstimulations-syndroms nachweisen. Damit lassen sich die Beobachtungen von Agrawal et al. (1998) [11] bestätigen, die bei 20 Patientinnen mit einem OHSS nach einer IVF-Behandlung im Vergleich zu 87 Patientinnen ohne OHSS nach derselben Vorbehandlung signifikant höhere VEGF-Serumspiegel demonstrieren konnten. Zusätzlich können mit den vorgestellten Resultaten die vorläufigen Ergebnisse von Abramov et al. (1997) [8] und Lee et al. (1997) [9] untermauert werden, die nach Untersuchungen sehr kleiner Studienkollektive publi-

ziert wurden. Der in der vorgestellten Untersuchung nachweisbare Zusammenhang zwischen der Östradiol-Serumkonzentration und der VEGF-Konzentration bei den Patientinnen mit einem OHSS, unterstützt die bereits veröffentlichten Resultate von Ludwig et al. (1998) [10] und Agrawal et al. (1999) [16]. Damit konnten verschiedene *in vitro*-Untersuchungen

*in vivo* bestätigt werden. Die Arbeitsgruppen Hyder et al. [17] und Karas et al. [18] wiesen bereits 1996 eine vermehrte Expression von VEGF-mRNA in Myometrium-Zellkulturen unter dem Einfluß von 17- $\beta$ -Östradiol nach. McLaren et al. (1996) [19] konnten *in vitro* zeigen, daß 17- $\beta$ -Östradiol die VEGF-Produktion von Makrophagen in Peritonealflüssigkeit

Abbildung 3: Zusammenhang zwischen der VEGF-Serumkonzentration in pg/ml und den Hämatokrit-Werten (%) bei Patientinnen mit einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom (n = 30) (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $r = 0,839$ ,  $p < 0,01$ )

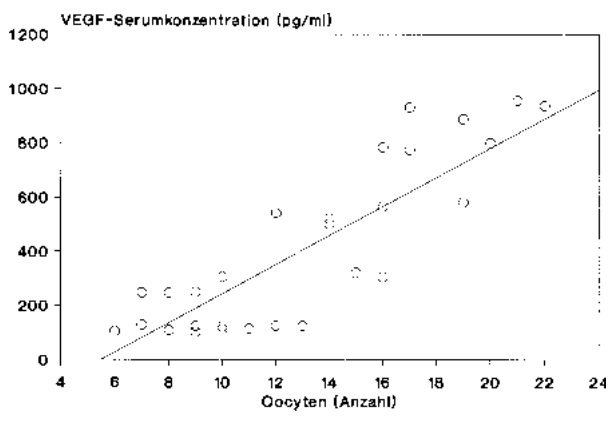


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen der VEGF-Serumkonzentration in pg/ml und der Anzahl aspirierter Oozyten bei Patientinnen mit einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom (n = 30) (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $r = 0,866$ ,  $p < 0,01$ )

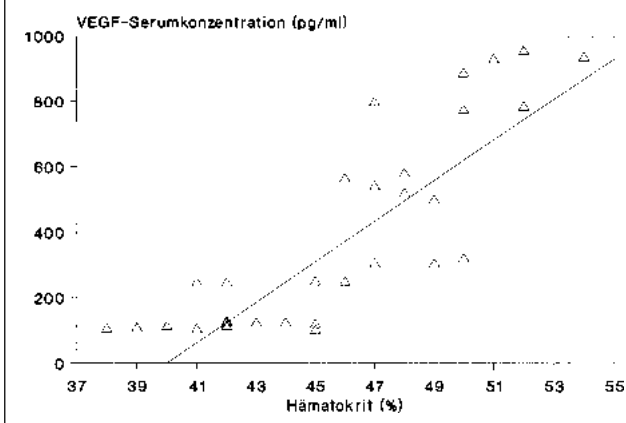
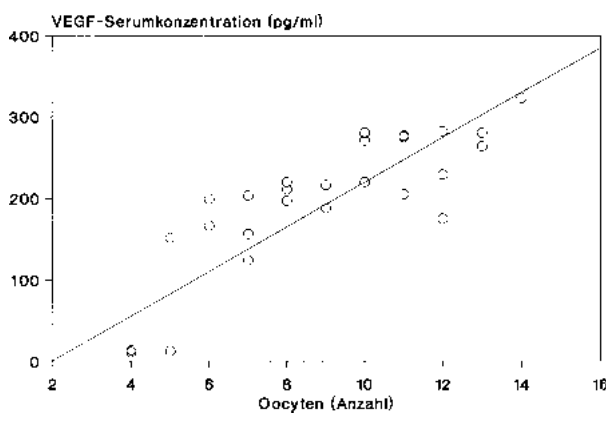


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen der VEGF-Serumkonzentration in pg/ml und der Anzahl aspirierter Oozyten bei Kontrollpatientinnen (n = 30) (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $r = 0,861$ ,  $p < 0,01$ )



stimulieren kann. Im Gegensatz dazu fanden Pellicer et al. (1999) [20] einen reziproken Zusammenhang zwischen VEGF- und Östradiol-Serumkonzentrationen bei Patientinnen mit polycystischen Ovarien, bei denen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines OHSS bestand.

In der vorgestellten Untersuchung wurde eine signifikante Korrelation zwischen der VEGF-Serumkonzentration und indirekten Parametern der gesteigerten Gefäßpermeabilität und Hämokonzentration wie Hämatokritwert und Leukozyten- bzw. Thrombozytenkonzentration beim manifesten OHSS nachgewiesen. Dies entspricht den von Pellicer et al. (1999) [20] publizierten Ergebnissen bei Untersuchungen von Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung eines OHSS. Ludwig et al. (1998) [10] konnten bei Untersuchungen eines deutlich kleineren Kollektivs von nur 10 Patientinnen mit einem OHSS diesen Zusammenhang nicht nachvollziehen. Ergänzend dazu beschrieben Chen et al. (1999) [21] eine Beziehung zwischen Hämatokrit bzw. Leukozytenzahl und der VEGF-Konzentration in der Peritonealflüssigkeit von Patientinnen mit einem OHSS.

Mit den vorgestellten Untersuchungen konnte eine Korrelation zwischen der Anzahl der entnommenen Eizellen und der VEGF-Serumkonzentration nach Entwicklung des OHSS dargelegt werden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der von Pellicer et al. (1999) [20] publizierten Studie, in der ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Anzahl der aspirierten Oozyten und der VEGF-Serumkonzentration beschrieben wurde. Inwieweit es sich jedoch um einen kausalen Zusammenhang handelt, ist nicht abschließend zu beurteilen.

Die prognostische Aussagekraft von VEGF-Konzentrationen im Serum, Follikel- oder Peritonealflüssigkeit bezüglich der Entwicklung oder des Verlaufs eines OHSS kann aufgrund

der zu diesem Thema bislang publizierten Studien noch nicht bewertet werden. Pellicer et al. (1999) [20] ordneten der VEGF-Konzentration in der Follikelflüssigkeit zum Zeitpunkt der Eizellentnahme die größte Vorhersagekraft bezüglich der Entwicklung eines OHSS zu und wiesen eine Korrelation zwischen VEGF-Plasmakonzentrationen und klinischer Symptomatik nach, die jedoch von den Arbeitsgruppen Ludwig et al. (1998) [10] und Geva et al. (1999) [12] nicht nachvollzogen werden konnte. Agrawal et al. (1999) [16] kamen aufgrund ihrer Untersuchungen zu der Schlußfolgerung, daß durch den Anstieg der VEGF-Serumkonzentration zwischen HCG-Gabe und Eizellentnahme 40% aller OHSS-Fälle vorhergesagt werden könnten. Chen et al. (1999) [21] fanden eine Korrelation zwischen der VEGF-Konzentration in Aszitesflüssigkeit und dem klinischen Verlauf des OHSS.

Neben der Neoangiogenese spielt die Veränderung der Gefäßpermeabilität eine weitere bedeutsame Rolle in der Pathogenese des ovariellen Überstimulationssyndroms. Goldman et al. (1995) [22] konnten *in vivo* bei bovinen Endothelzellen aus der Aorta nach Inkubation mit Follikel- oder Peritonealflüssigkeit von Patientinnen mit einem OHSS eine Zunahme der Gefäßpermeabilität nachweisen. Diese Beobachtung läßt vermuten, daß die für den weiteren Verlauf des OHSS verantwortlichen Faktoren im Ovar gebildet werden. McClure et al. (1994) [7] gelang der tierexperimentelle Nachweis, daß VEGF entscheidend für diese Zunahme der Kapillarpermeabilität im Rahmen eines OHSS verantwortlich ist.

Prophylaktische Behandlung von Patientinnen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines OHSS mit Humanalbumin oder Hydroxyäthylstärkelösungen werden noch kontrovers diskutiert und haben bislang keine klinische Verbreitung gefunden [23–26]. Eine kürzlich von Doldi et al. (1999) [27] publizierte Studie, in der nachgewiesen werden konnte,

daß Humanalbumin in der Lage ist, in Granulosazellkulturen die Expression von VEGF-mRNA zu stimulieren, bestätigte Zweifel am Nutzen dieser Behandlungskonzepte.

#### Literatur:

1. Bauer O, Diedrich K. Komplikationen der assistierten Reproduktion. Gynäkologe 1996; 29: 464–73.
2. Felberbaum R, Knuth U, van der Veen (Hrsg). DIR-Deutsches IVF-Register-Jahrbuch 1998. Ärztekammer Schleswig-Holstein 1998; Bad Segeberg, 6–11.
3. Grudzinkas JG, Egbase PE. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: novel strategies. Hum Reprod 1998; 13: 2051–3.
4. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization. Fertil Steril 1999; 71: 808–14.
5. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding factor specific for vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 1989; 161: 851–8.
6. Ferrara N, Chen H, Davis-Smyth T, Gerber HP, Nguyen TN, Peers D, Christolm V, Hillan KJ, Schall RH. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. Nat Med 1998; 4: 336–40.
7. McClure N, Healy DL, Rogers PA, Sullivan J, Beaton L, Haning RV, Connolly DT, Robertson DM. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. Lancet 1994; 34: 235–36.
8. Abramov Y, Barak V, Nisman B. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1997; 67: 261–5.
9. Lee A, Christenson LK, Stouffer RL, Burry KA, Patton PE. Vascular endothelial growth factor levels in serum and follicular fluid of patients undergoing in-vitro fertilization. Fertil Steril 1997; 68: 305–11.
10. Ludwig M, Bauer O, Lopens A. Serum concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) is no predictive parameter for the course of a severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 1998; 13: 30–2.
11. Agrawal R, Conway G, Sladkevicius P, Tan SL, Engmann L, Payne N, Bekis J, Campell S, Jacobs H. Serum vascular endothelial growth factor and Doppler blood flow velocities in in-vitro fertilization: relevance to ovarian hyperstimulation syndrome and polycystic ovaries. Fertil Steril 1998; 70: 551–8.
12. Geva E, Amit A, Lessing JB, Lerner-Geva L, Daniel Y, Yovel I, Azem F, Barak V.

Follicular fluid levels of vascular endothelial growth factor. *J Reprod Med* 1999; 44: 91–6.

13. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive techniques: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992; 58: 249–61.

14. Bussen S, Schleyer M, Zimmermann M, Steck T. Relationship of bacteriological characteristics to semen indices and its influence on fertilization and pregnancy rates. *Acta Scand Obstet Gynecol* 1997; 76: 964–8.

15. Bussen S, Mulfinger L, Sütterlin M, Schleyer M, Kress W, Steck T. Dicyotic twin pregnancy after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) of 1-day-old unfertilized oocytes. *Hum Reprod* 1997; 12: 2560–2.

16. Agrawal R, Tan SL, Wild S, Sladkevicius P, Engmann L, Payne N, Bekis J, Campbell S, Conway R, Jacobs H. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in in-vitro fertilization cycles predict the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71: 287–93.

17. Hyder SH, Stancel GM, Chiappetta C, Murthy L, Boettger-Tong HL, Makela S. Uterine expression of vascular endothelial growth factor is increased by estradiol and tamoxifen. *Cancer Research* 1996; 56: 3954–60.

18. Karas RH, Bieber HE, Bauer WE. Estrogen enhances vascular endothelial growth factor (VEGF) gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1996; 94: 3483–4.

19. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Millican SA, Müller KH, Sharkey AM, Smith SK. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest* 1996; 98: 482–9.

20. Pellicer A, Albert C, Mercarder A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in-vivo studies investigating the



**PD Dr. med. Stefanie Bussen**

*Geboren 1965 in Braunschweig. Von 1984 bis 1991 Studium der Humanmedizin, Universität Würzburg und FU Berlin, 1992–1993 Ärztin im Praktikum, Universitäts-Frauenklinik Würzburg, 1993–1999 Assistenzärztin Universitäts-Frauenklinik Würzburg, seit 1999 Oberärztin Universitäts-Frauenklinik*

*Würzburg, Anerkennung für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie.*

**Korrespondenzadresse:**

*PD Dr. med. Stefanie Bussen  
Universitäts-Frauenklinik  
D-97080 Würzburg, Josef-Schneider- Str. 4*

role of interleukin-1, interleukin-6 and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 1999; 71: 482–9.

21. Chen CD, Wu MY, Chen HF, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Prognostic importance of serial cytokine changes in ascites and pleural effusion in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 286–92.

22. Goldsman MP, Pedram A, Dominguez CE, Ciuffardi I, Levin E, Ash RH. Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 268–72.

23. Graf MA, Fischer R, Naether OG. Reduced incidence of ovarian hyperstimulation syndrome by prophylactic infusion of a hydroxyethyl starch solution in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1997; 12: 2599–602.

24. Nduwke G, Thornton S, Fisher S. Severe

hyperstimulation syndrome: is it really preventable by prophylactic intravenous albumin? *Fertil Steril* 1997; 68: 851–4.

25. König E, Bussen S, Sütterlin M, Steck T. Prophylactic intravenous hydroxyethyl starch solution prevents moderate-severe ovarian hyperstimulation in in-vitro fertilization patients: a prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled study. *Hum Reprod* 1998; 13: 2421–4.

26. Ben-Rafael Z, Orvieto R. The role of Interleukin-2 in ovarian hyperstimulation syndrome. IXth World Congress on Human Reproduction 1996; Philadelphia, Abstract p 271.

27. Doldi N, Destafani A, Gessi A, Grossi D, Ferrari A. Human albumin enhances expression of vascular endothelial growth factor in cultured human luteinizing granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 1157–9.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)