

A NŐI FUNKCIONÁLIS MEDDŐSÉG EVOLÚCIÓS ÉRTELMEZÉSE

SZENDI GÁBOR*

Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest

(Beérkezett: 2006. november 19.; elfogadva: 2007. január 12.)

A meddőség világméretű probléma, a házaspárok 10–15%-át érinti. A biomedikális szemlélet a meddőséget biológiai zavarnak tekinti. A meddőség igen nagy százaléka azonban pszichés faktorokra, mint stresszre, depresszióra, traumatizáltságra, rejtett házastársi konfliktusokra vezethető vissza. Evolúciós megközelítésben ezeket a meddő eseteket adaptív reprodukciós kudarcnak tekinthetjük, s sikeres kezelésük csakis megfelelő – olykor evolúciós szempontokat is tartalmazó – pszichoterápiás segítséggel oldható meg. A szerző áttekinti a vonatkozó szakirodalmat és a terápiás lehetőségeket.

Kulcsszavak: meddőség, evolúció, táplálkozás, stressz, depresszió, immunitás kötődési elmélet

Meddőségről, pontosabban nehezített teherbe esésről akkor beszélünk, ha a nőnél egyévi védekezés nélküli nemi élet után sem következik be fogamzás, vagy a nő nem képes kihordani az ez idő alatt bekövetkezett terhességet. A meddőség a házasságok kb. 14–15%-ában fordul elő (Templeton és mtsai 1991; Wasser és mtsai 1993), 35 év felett azonban már 25%-os az arány (Eugster és Vingerhoets 1999). Amerikában a heteroszexuális párok közt 5 millióra becsülik a meddő párok számát (Kennedy és mtsai 1998).

A meddőségnek sok oka lehet mind a férfi, mind a nő részéről. Mi a továbbiakban a női meddőség kérdéseire koncentrálnunk. A biomedikális

* Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
E-mail: szengab@net.sote.hu

megközelítés szerint a meddőség egy biológiai funkciózavar, amelynek biológiai oka kell hogy legyen. A meddőségi esetek egy része valóban organikus elváltozásokra vezethető vissza, mint pl. méhkiürtszűkület, vagy a méh betegségei. Ezt szokás elsődleges meddőségnek is nevezni. Az ún. meg nem magyarázott meddőség hátterében azonban orvosi eszközökkel elváltozást, rendellenességet nem lehet kimutatni – ez a meddő párok 8%-ára jellemző (Thonneau és mtsai 1991), de más becslések szerint ez a meddő esetek 25%-át is kiteszi (Cahill és Wardle 2002). Ha azonban ehhez hozzávesszük az anovulációs problémák miatt meddő nők számát, ami 25–32% körül mozog (Cahill és Wardle 2002; Thonneau és mtsai 1991), akkor a meddőségi esetek minimum 40%-a valószínűleg olyan problémákra vezethető vissza, melyek *evolúciós értelmezési keretben nem megmagyarázhatlan, hanem indokolt meddőségek*. Jones és Toner (1993) a meddőségi esetek felét tekinti másodlagos meddőségnek. Ezt jelzi az a tény is, hogy bár a legmodernebb beavatkozásokkal ma már azt el lehet érni, hogy a hormonálisan előkészített méhnek csupán be kellene fogadnia a nő saját, megtermékenyített petesejtjét, az esetek döntő többségében ez sem sikerül – vagy ha mégis, akkor minden orvosi felügyelet ellenére igen nagy számban fordulnak elő vetélések, egyéb terhességi problémák, koraszülések és alacsony súllyal születések (Pandian és mtsai 2001). A funkcionális meddőnek minősíthető nők későbbi terhessége szignifikánsan nagyobb valószínűséggel végződik koraszüléssel. Egy dán, 55 000 terhesség és szülés adatait feldolgozó vizsgálatban azt találták, hogy a minimum egy évi sikertelen próbálkozás után kialakult terhesség esetén a primipara és multipara nők közt a 34 hétre való szülemegindulás esélye 1,64, illetve 1,7, és a 37. hétben bekövetkező szülés gyakorisága pedig 1,46, illetve 1,93 (Basso és Baird 2003).

Koraszülés vagy alacsony súllyal születés mesterséges megtermékenyítés (in vitro fertilization, továbbiakban IVF) után 30–36%-ban történik (FIVNAT és Institut National 1995), amit szintén az evolúciós védőmechanizmusok sikertelen áttörési kísérletének tekinthetünk (Wasser 1999). A sikeresség mérőszáma az IVF-ben klinikánként változó, kezelésként 10–20% közt mozog (Eugster és Vingerhoets 1999), ám ebben a sikerességben benne foglaltatnak azok a nagyszámú esetek is, ahol a meddőség oka valóban „csak” organikus, ahol az IVF sokkal sikereesebb, mert a megtermékenyülésnek a kezelésig valójában csak fizikai akadályai voltak. Bernstein és mtsai (1979) 11 év eredményeit áttekintve azt találták, hogy az organikus esetekben a kezelés hatására 73%-os volt a sikeres terhesség, míg az ismeretlen eredetű meddő nőknél mindössze 6,6%-os volt ez az arány. Templeton és mtsai (1996) 36 961 IVF ciklus hatékonyságát elemezték, és a sikerességet 13,9%-osnak találták. A sikerarányt tovább csök-

kenti, hogy igen komoly, 10–20%-os placebohatás figyelhető meg a meddőségi kezelések során (Kupka és mtsai 2003). Stolwijk és mtsai (2000) 1315 elsődleges és másodlagos meddőségben szenvedő, meddőségi kezelésen (IVF és inszemináció) részt vett nő adatait elemezte, és 54%-os kumulatív valószínűség mutatkozott a kihordható terhesség kialakulására 5 kezelés után.

A fertilitás és meddőség evolúciós és rendszerszemléletű megközelítése a következő tézisben fogalmazható meg: a tökéletes fertilitás és a meddőség mindkét nemből két szélső állapota *egy folytonos dimenzió*nak, mely dimenzió belül adott egyén az idők során folytonosan változtatja pozícióját számos külső és belső változó hatására. Mi itt most csak néhány tényezőre koncentrálnunk, de fontos leszögezni, hogy a fogamzóképeség-meddőség legelhangyaltabb tényezőinek egyike a házasság, mint rendszer. Mivel a monogám fajoknál, így az embernél is, az egyik legfontosabb adaptív tényező az utódnevelés szempontjából a hím/férfi befektetési hajlandósága, vagyis a párkapcsolat minősége és biztonsága, pontosabban ennek észlelése/szubjektív megélése, ezért mindez döntő faktor lehet a női másodlagos meddőség megítélésében. A terhességre gyakorolt evolúciós szelekciós nyomás rendkívül erős, ezt jelzi az a tény, hogy kifinomult vizsgálatokkal kimutatható, hogy a teherbeesések 40–50%-a vezet spontán vetéléshez (Peacock 1990; Wasser 1999). Ezek többsége még a nők számára is rejtve marad.

EVOLÚCIÓ ÉS SZAPORODÁS

Minden organizmus eredendő célja önmaga minél nagyobb számú reprodukciója. Emlősöknél alapvetően két szaporodási stratégiát szoktunk megkülönböztetni, az R stratégiát, amely sok utód létrehozását jelenti, kis szülői ráfordítással (pl. rágcsálók) és a K stratégiát, amely szerint kevés utód születik, de nagy a szülői ráfordítás. A gazdaságilag fejlett országokban, illetve a felsőbb osztályokban általában a K stratégia szerint történik az utódvállalás, azonban az alacsonyabb osztályokban, illetve a gazdaságilag elmaradott országokban általában az R szaporodási stratégia az uralkodó, ami összefügg a nagyfokú gyermekhalandósággal. Akármelyik stratégiát nézzük azonban, a szülői ráfordításnak arányban kell lennie a várható evolúciós nyereséggel (Barash 1980), ugyanis az utódvállalás kockázatos dolog. Az ún. inkluzív fitnessz (összesített rátermetség) tulajdonképpen az egyed sikerességét méri azzal, hogy génjei milyen mértékben elterjedtek a következő generáció egy adott populációjában.

E tekintetben tehát a szaporodáson túl növeli egy szülő összesített rátermettségét az is, ha utódai szintén sikeresen szaporodnak, de az is – és itt lép be a képbe a meddőség –, ha a szülők csak optimális körülmények között hoznak létre utódokat. A szülőnek ugyanis sok időt és energiát kell az utódra fordítania, s olykor még komoly veszélyekkel is meg kell küzdenie utódja érdekében. Egy rosszul időzített utód evolúciós szempontból többszörösen fölösleges kockázat: mostoha körülmények közt a magzat vagy az utód előbb-utóbb elpusztulhat, vagy a terhesség alatti stressz miatt kevésbé lesz életképes, s bár felnevelése sok energiát fog követelni, esetleg nem lesz sikeres a szaporodásban.

A cél tehát az összesített rátermettség növelése, ennek egyik legfőbb eszköze az utódvállalás és gondozás. Az emlős szervezet egész felépítése, a humán emocionális-fiziológiai berendezkedésünk (Porges 1998) e cél szolgálatába van állítva. A női meddőség elemzése szempontjából számunkra két fontos rendszert kell megvizsgálnunk, amely alapvetően meghatározza a szaporodási sikerességet:

1. Az egyik igen fontos szempont a szaporodáshoz szükséges környezeti feltételek teljesülésének, ezek fiziológiai közvetítő mechanizmusainak vizsgálata.

2. A másik, bár elhanyagoltabb kutatási terület az ún. kötődési viselkedés és a szaporodási sikeresség kapcsolatának vizsgálata.

(Egy harmadik – itt nem tárgyalt – szempont a tetszés és reprodukív sikeresség közti közvetítő fizikai jegyek, mint a szimmetrikusság, a derék/csípő arány nőknél és a váll/csípő arány férfiaknál, továbbá az arc nőies és férfias jegyei, melyek mind a női és férfi nemihormon-szintekről „tudósítanak”.)

A REPRODUKTÍV SZŰRÉSI MODELL

A modell értelmében az evolúció során a szelekciós nyomás hatására olyan pszichobiológiai mechanizmusok alakultak ki, melyek az életképes utód létrehozásához kedvezőtlen környezeti ingerek hatását közvetítve képesek meggátolni a szaporodást, többféle mechanizmuson keresztül (Wasser és mtsai 1993). A természetben, és sajnos a szegény országokban az egyik legkomolyabb ilyen tényező a táplálékhiány.

Táplálék és reprodukció

A táplálékhiány az egyik legfontosabb gátló tényezője a szaporodásnak, hiszen a szervezet „úgy értesül” az éhezés neuroendokrin jelzéseiből, hogy az utód kihordásához, illetve felneveléséhez nem áll rendelkezésre elegendő táplálék. Az I. és II. világháborúban folytatott vizsgálatok szerint az élelmezési korlátozások bevezetését a másodlagos amenorrhéa esetek felszaporodása követte, amelyek az élelmezési megszorítások feloldásával rendeződtek (Judd 1992). Hasonlóan a népesség szaporodásának erős csökkenését eredményezték a középkori nagy éhínségek.

A menstruáció többéves késését a fejlődő országok hiányosan táplált populációinál figyelték meg (Peacock 1990). A fejlett országokban is ismert az a jelenség, hogy intenzíven sportolóknál és balett-táncosoknál, főleg olyan nőknél, akik az első havi vérzés beállta előtt kezdték el a rendszeres tréningeket, a menstruáció 2-3 évet késhet (Gray 1992; Genazzani és mtsai 1992). Gyakori a másodlagos amenorrhéa intenzíven sportoló nők között is, ilyenkor anovulációt és egyéb zavarokat lehet kimutatni a gonádikus tengely működésében. A gyakoriság 4-66%, sportágtól függően, leggyakoribb futóknál (Maffulli és mtsai 2002b). A zavarok legenyhébb formája a luteális fázis zavara, amikor a menstruáció még látszólag normális, ám terhesség már csak kis valószínűséggel jöhet létre, a megrövidült peteérési szakasz és a rendellenes ovulációs szakasz miatt. Másik gyakori következmény az oligomenorrhéa, amikor a menstruációs ciklus hossza meghaladja a 35 napot (Maffulli és mtsai 2002b), s végül az amenorrhéa. Mérések szerint edzések után csökken a Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) pulzáló aktivitása, aminek következtében csökken a Folliculus Stimuláló Hormon (FSH), és a Luteinizáló hormon (LH) szintje (Maffulli és Arena 2002), minek egyik következménye az alacsony ösztrogénszint.

Szintén tapasztalat, hogy az edzések elmaradásával a problémák spon-tán rendeződnek. Van der Spuy (1985) összefoglalója szerint a női testnek kb. 22% zsírt kell tartalmaznia a pubertás beindulásához, illetve a normális menstruációs ciklus fenntartásához. Frisch és McArthur (1974) 17%-ra becsülte a test zsírszövet-százalékát, amely szükséges az első menstruáció megjelenéséhez, és álláspontjuk szerint 22%-os szint szükséges a ciklus fenntartásához. E megfigyeléseket foglalja össze Frisch (1990) a „kritikus zsírtartalom” modellbe, mely szerint a nők arra szelektálódtak, hogy csak akkor termékenyülhessenek meg, ha testük tartalmazza a magzat növekedéséhez szükséges megfelelő mennyiségű tápanyagot. Mások a zsírszövet fontosságát cáfolják, illetve úgy vélik, egyé-

nenként változó a zsírszövet/testtömeg optimális aránya (Maffulli és mtsai 2002a). Cunnane (2005) sok más szerzővel összhangban mutat rá arra, hogy a kb. 2 millió évvel ezelőtt megindult drasztikus agyméret-növekedés csak azáltal vált lehetségessé, hogy folyamatosan megfelelő táplálék állt a nő rendelkezésére. Ezt a vízparti élet tette lehetővé, melyre a Homo sapiens nagy omega-3 zsírsav- és jódigénye is utal. A magzat fejlődése utolsó heteiben kb. 500 g zsírt halmoz fel, és az emlősök közt szokatlan módon az embergyerek elhízottan jön világra. A csecsemő zsírtartaléka folyamatos agynövekedéséhez szükséges, s valóban, a születési súly szoros korrelációt mutat a későbbi intelligenciával (Shenkin és mtsai 2001; Gale és mtsai 2004).

A táplálkozási zavarok szintén szoros összefüggést mutatnak a meddőség kérdésével, az anorexia nervosa diagnosztikus kritériumainak egyike a menstruáció legalább három hónapos kimaradása. Az anovuláció egyértelműen az alultápláltság következménye (Kalucy 1992), de sokszor a normális testsúly elérése után is visszamaradhat amenorrhoea vagy meddőség, ami az energiadeficiten túl további endokrin elváltozásokra utal. Misra és mtsai (2006) gyógyuló anorexiásoknál a menstruáció-visszatérés legjobb prediktorának a testzsírarány növekedését találták. Jacoangeli és mtsai (2006) a megfelelő testsúlyt elért, de amenorrhoeás anorexiásokat hasonlítottak össze eumenorrhoeásá vált anorexiásokkal. Az amenorrhoeás gyógyult anorexiásoknál szignifikánsan magasabb volt a vizeletben a szabad kortizolszint, és intenzívebb fizikai aktivitást végeztek, mint az eumenorrhoeások.

Nem meglepő módon a fogyókúra szintén vezethet amenorrhoeához (Pirke és mtsai 1989; Genazzani és mtsai 1992). Lager és Ellison (1987) vizsgálatában azon esetekben, ahol a nők egy hónap alatt legalább 3 kg-ot veszítettek testsúlyukból, függetlenül a kiindulási testtömegtől, anovuláció jelent meg.

A zsírszöveteknek kettős a funkciója: energiaforrást jelentenek az anyának és a magzatnak, és ösztrogént kötnek meg, illetve bocsátanak ki. A zsírszövet mennyisége, illetve az energiefelvétel szintje tehát fontos szabályozója a reprodukciós készségnek.

Érdekes módon nemcsak az alultápláltság, hanem az elhízás is meddőséget eredményezhet. Ezekben az esetekben a meddőség egyik oka a policisztás ovárium szindróma (POSZ) lehet, de ettől függetlenül is magas a meddőségi problémák aránya elhízott nők körében (Cogswell és mtsai 2001). Rogers és Mitchell (1952) arról számoltak be, hogy a menstruációs zavarokban szenvedő nők 43%-a elhízott volt. Zaadstra és mtsai (1993) azt találták, hogy a magas testtömegindex (TI) csökkenti a fogamzási arányt. Egy másik vizsgálatban azok a nők, akiknek TI-je 18 éves

korukban nagyobb volt, mint 30, 2,7-szer valószínűbben bizonyultak a későbbiekben meddőnek, mint a 20–22-s TI-jű nők (Rich-Edwards és mtsai 1994).

A vetélések és perinatális elhalások veszélye szintén nagy mind a sovány ($TI < 20$), illetve a terhesség alatt keveset hízott, mind a terhesség előtt már elhízott nőknél ($TI > 30$) (Cogswell és mtsai 2001). Ugyanakkor a táplálkozási hiányosságokkal kapcsolatba hozható vetélések döntően az első trimeszterben történnek, a terhesség későbbi szakaszában a magzat már védelmet élvez, s az anya csökkent energiafelvétele inkább a magzat születési súlyában jelenik meg (Peacock 1990).

Felvetődik persze a kérdés, hogy pl. sportolók vagy anorexiások esetében valóban csak az energiadeficit, vagy pedig pl. a sporttal vagy betegséggel járó stressz okozza-e az amenorrhéát. Az energiadeficit hipotézist támasztja alá az, hogy majmoknál fizikai tréninggel és táplálékcsökkentéssel amenorrhéát idéztek elő, majd a táplálékadag megnövelésével szinte azonnal helyreálltak a reprodukív funkciók (Williams és mtsai 2001). Ugyanakkor az energiadeficit csupán egy aspektusa annak az állapotnak, melyben nem adaptív a szaporodás. Edzésre kialakuló amenorrhéa esetén emelkedettnek találták a stresszhormonok szintjét (Ding és mtsai 1988; Luger és mtsai 1988), és az erősen edzett futóknál hiperkortizolizmust igazoltak (Luger és mtsai 1987). Anorexiásoknál szintén bizonyított a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely (HHMT) hiperaktivitása (Licinio és mtsai 1996). A hiányos táplálkozás és éhezés nem tekinthető tehát pusztán energiadeficitnek, ez egy komplexebb stresszállapot.

Fontos megemlíteni még a rejtett gluténérzékenység (cöliákia, gliadin-enteropátia) problémáját is, mert ezt a meddőségkezeléskor általában figyelmen kívül hagyják. A szubklinikus, tehát gyakorlatilag tünetmentes gluténérzékenység gyakoriságát az utóbbi évek vizsgálatai meglepően nagyra, 0,4–0,8%-os gyakoriságúnak találták az átlagnépességben. Mivel a gluténérzékenység felszívódási és immunológiai zavarokat is okoz, ez komoly veszélyeztető tényező a meddőségre és egyéb reprodukív komplikációkra. Ismert gluténérzékenységben szenvedő nők 50%-ánál tapasztalható spontán abortusz vagy egyéb rendellenesség (Martinelli és mtsai 2000). Gasbarrini és mtsai (2000) az ismétlődő spontán abortuszban szenvedők és az intrauterin magzati növekedési retardáció (IMNR) tünetét mutatók körében a szubklinikus gluténérzékenység gyakoriságát 8%-osnak, illetve 15%-osnak találták. Martinelli és mtsai (2000) terhes nők közt 1,42%-ban talált kezeletlen gluténérzékenységet. A vizsgált 12 nő terhességéből 3 végződött halvaszületéssel. Retrospektíve, a gluténérzékeny nők körében jóval gyakoribb volt a spontán abortusz. A szerzők autoimmun folyamatokat tételeznek fel a problémák hátterében. Meloni

és mtsai (1999) meddőségi problémákkal kezelt nők körében 3%-os, az ismeretlen eredetű meddőséggel kezelték körében 8%-os gyakoriságúnak találta a szubklinikus, diagnosztizálatlan gluténérzékenységet. Mindez annak szükségességét veti fel, hogy a gluténérzékenység szűrése a jövőben rutinvizsgálat legyen a reprodukciós problémákkal küzdő nők esetében.

Mechanizmus

Az energiafelvétel bőségét vagy szűkösségét minden valószínűség szerint a zsírszövetekben termelődő leptin közvetíti a hipotalamusz felé (Rosenbaum és Leibel 1999). Ez a viszonylag frissen felfedezett hormon nagy karriert futott be a reprodukív szabályozás új felfogásában. Állatkísérletekben leptin tartós adásával fel lehet gyorsítani a pubertás kezdetét, illetve vissza lehet állítani a fertilitást leptinhiányos állatokban a testsúlytól függetlenül (Ahima és mtsai 1997). A leptin serkenti a gonádikus tengely működését, és – mivel a táplálékfelvétel során növekszik a leptinszint, éhezéskor pedig csökken – ez közvetlen kapcsolatot teremt a gonádikus funkciók és a szaporodás, valamint a környezet tápláléklehetőségei közt. Ez megmagyarázza, hogy az alultápláltság, éhezés, intenzív sport miért vezet megkésett nemi éréshez, illetve másodlagos amenorrhéához; az alacsony leptinszint gátolja a reprodukív funkciókat. Anorexiások vizsgálatában bizonyították az alacsony leptinszintet (Becker és mtsai 1999). Elhízottaknál viszont magas leptinszintet találtak, amire az a magyarázat, hogy centrális leptinrezisztencia alakult ki; ezért nincs jóllakottság érzete az elhízott embernek, és a meddőség azért jelenik meg az elhízottak nagy százalékában, mert a leptinrezisztencia miatt gyakorlatilag leptinhiányos állapot alakul ki (Caro és mtsai 1996). (Hasonló módon, a leptinrezisztencia miatti magas leptinszint férfiaknál csökkent spermatermeléshez vezet [Steinman és mtsai 2001]). Egészséges nőket vizsgálva azt találták, hogy a leptinszint $r = 0,982$ szinten korrelált a TI-vel, és a menstruációs ciklus során változó szintet mutatott: a leptincsúcs a luteális fázisban volt megfigyelhető, ekkor másfélszerese volt a follikuláris fázisban mértnek (Hardie és mtsai 1998).

Összességében tehát a zsírszövet/testsúly arány, illetve az energiafelvétel meghatározó jelentőségű tényező a sikeres reprodukcióhoz, mert ez közvetíti a környezet eltartó képességét. Humán viszonylatban az energiafelvétellel kapcsolatban számos olyan tényező van jelen, amely meddőséget eredményezhet. Ilyen a túlhajtott sport, a karcsúságdivat, az elhízás és az étkezési zavarok. A szorongás és a depresszió okozta étvágytalanság és túlevés szintén e körbe tartozik. Newcomer és mtsai

(1998) depresszióban kimutatták, hogy kortizol mediálta emelkedett leptinszint mutatható ki, ami a szerzők szerint a depressziós és szorongásos étvágytalanság magyarázata lehet.

A meddőség kezelésében e tényezőket gyakran figyelmen kívül hagyják, és a következményes meddőséget, illetve a következményesen kimutatható endokrin zavarokat próbálják orvosolni, illetve az IVF eszközeit vetik be. Ennek sikertelensége esetén depresszió várható, amely tovább rontja a teherbeesés esélyét, mint azt a későbbiekben látni fogjuk.

A medikális szemlélet számára az energiaki egyensúlyozatlanságból fakadó meddőség gyakran nehezen kezelhető, mert ennek hátterében általában pszichés tényezők állnak (elhízás, testképzavar [anorexia, fogyókúra, túlhajtott sport]).

Marcus és mtsai 2001-es vizsgálata arra is rámutat, hogy a funkcionális hipotalamikus amenorrhoea (FHA) hátterében igen nagy százalékban szubklinikus szintű evészavarok, testsúly fölötti aggodalmak állnak, s e nőknél a TI teljesen normális. Mindezek felismerése vezetett oda, hogy az Új-Zélandon 2000 óta a 18–32 TI intervallumon kívül esők csak azután vehetnek részt IVF programban, ha testsúly-optimalizáló kezeléssel vesznek részt (Gillett és mtsai 2006).

Terápiás megközelítés

Elhízott nőknél természetesen a fogyás az egyik lehetséges beavatkozás, ekkor csökken az androgénszint, amit a policisztás ovárium szindróma egyik okának tartanak, vagy lehetséges az inzulinrezisztencia gyógyszeres vagy diétás csökkentésével is helyreállítani a fogamzóképeséget (Cogswell és mtsai 2001). Elhízott nők termékenysége gyorsan visszaállítható megfelelő súlycsökkentő programokkal (Norman és Clark 1998). Clark és mtsai (1995) 13 elhízott, anovulátoros nő számára szerveztek viselkedéses és diétás változásokat indukáló csoportot. A hatodik hónap végére 12 nő ismét ovulált, és 11 teherbe is esett, ebből 5 terhesség spontán volt. Galletly és mtsai (1999) 37 túlsúlyos meddő nőnek szervezett egy 24 hetes programot, amelyben fizikai gyakorlatok és edukációs programok szerepeltek. A szignifikáns súlycsökkenést követő 21–36 hónapban 29 nő esett mesterséges megtermékenyítés útján teherbe. Ez természetesen az orvosi megközelítés, hiszen pszichológiai szempontból az elhízás és a túlevés pszichés tényezőire is kell(ene) koncentrálni. Ezt támasztja alá Galletly és mtsai imént idézett vizsgálatában az a tény, hogy a program során szignifikánsan csökkent a depresszió, a szorongás, nőtt az önértékelés, és ezek a változók nem korreláltak szignifikánsan a súlycsök-

kenéssel. A szerzók is azon az állásponton vannak, hogy itt a pszichés tényezőknek legalább akkora szerepe volt, mint a súlycsökkentő programnak.

STRESSZ ÉS REPRODUKCIÓ

Veszélyes környezetben teherbe esni és utódot világra hozni kockázatos dolog. A vemhes állat vagy a terhes nő védtelenebb, kiszolgáltatottabb, és ha életképes utódot tud a világra hozni, akkor is kérdéses annak felnevelhetősége. Az evolúció során nyilvánvalóan kialakultak olyan mechanizmusok, amelyek az intenzív stressz hatására képesek gátolni a reprodukciós rendszert, illetve adott esetben, ha a költség/haszon elemzés alapján kifizetődőbb a magzat elvesztése, „abortálni” a magzatot.

A pszichés stressz hatása a reprodukcióra

Selye (1950) már korán leírta, hogy patkányoknál stressz hatására ovárium atrófia figyelhető meg. Hasonlóképpen embereknél is számos extrém körülmény hatására amenorrhoea válthat ki. Vizsgálták a kérdést háborúk kitörésekor és koncentrációs táborba kerüléskor, amikor a táplálékhiány hatásával még nem lehetett számolni. Nemi erőszakon átesett nőknél 10%-ban jelentkezett amenorrhoea, és kivégzésre váró nők 100%-ánál találták meg ezt a zavart (Judd 1992).

Az emberi társadalomban azonban általában nem ilyen szélsőséges és nyilvánvalóan ártalmas körülmények határozzák meg a mindennapokat, a fejlett országokban mégis igen magas az ismeretlen eredetű, illetve anovulátoros meddőség, nem beszélve a vetélésekről, koraszülésekről, illetve halvaszülésekről.

A stresszhatás mérésének problémái

A funkcionális meddőség és a stressz kapcsolatának kutatását megnehezíti, hogy a megélt stressz nem feltétlenül jelenik meg szorongásban vagy depresszív tünetekben, sőt a jelenleg alkalmazott biokémiai markerek sem jelzik feltétlenül a szervezett stresszelt állapotát (Campagne 2006). Így születnek olyan vizsgálatok, amelyek cáfolni látszanak a stressz és a funkcionális meddőség közti kapcsolatot. Hall és O'Grady (1994) rámutattak, hogy sok vizsgálatban a legrosszabb immunstátusú tumoros betegek mutatják a legenyhébb pszichés stresszt, miközben a fiziológiai és immu-

nológiai adatok az ellenkezőjét jelzik. A stressz biokémiai markerének tekintett kortizolszint mérésével is sok probléma van.

Sanders és Bruce (1997) vizsgálatában teherbe esésre vágyó nők folyamatosan naplót vezettek hangulati életükről, az őket ért eseményekről. A teherbe esést követő analízis azt mutatta, hogy a fogantatás akkor történt meg, amikor a legtöbb pozitív, illetve a legkevesebb negatív hatás érte a nőt. A szexuális együttlétek száma nem függött össze az érzelmi állapottal. Ami e vizsgálatban igazán meglepő volt, hogy a teherbe esett csoport nem különbözött a másik csoporttól a vizelet adrenalin-, noradrenalin-, vagy kortizoltartalmát tekintve, vagyis fiziológiai szinten nem lehetett elkülöníteni a két csoportot.

A stressz mértéke tehát nem mindig a kézenfekvőnek tekintett biomarkerek mérésével értékelhető. Több vizsgálat kimutatta például, hogy nem a kortizolszintben van a különbség az IVF-ben sikeres és nem sikeres nők közt, hanem a follikulusokban aktív, a kortizolt biológiailag inaktív kortisonná konvertáló 11 β -hydroxysteroid dehydrogenáz enzim mennyiségében (Campagne 2006).

Facchinetti és mtsai (1997) a petevezeték napján 49 nőnél Stroop tesztre adott szívfrekvencia- és vérnyomásválással mérték a stresszérzékenységet. Akik később teherbe estek az IVF során, azok alacsonyabb szívfrekvencia- és vérnyomásválást adtak.

Eugster és mtsai (2004) vizsgálatában az IVF vagy az inszemináció sikertelenségét a beavatkozást közvetlenül megelőző és követő magas szorongásszint jelezte előre – ezt a szerzők epizodikus szorongásnak nevezték –, de nem a vonás- vagy állapotszorongás. A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy az ellentmondásos eredmények a szorongás és a mesterséges megtermékenyítés kapcsolatára vonatkozóan abból fakadnak, hogy sok vizsgálatban nem tesznek különbséget a szorongás típusai közt. Eugster és mtsai eredménye összecseng Facchinetti és mtsai (1997) eredményével, miszerint a hirtelen kiugró stresszválasz – mely, mint említettük, pl. a traumatizáltakra jellemző – gátolja a megtermékenyülést vagy az embriómegtapadást, de esetleg globálisabb szorongásméréskor az ilyen személyek nem adnak magas értéket.

Feltételezhető, hogy funkcionális meddőséget sokféle szűrőrendszer működése eredményezhet, és ezek dominanciája eltérő lehet egyedenként. E szűrőrendszerek ráadásul életsemények hatására aktiválódhatnak, mint pl. traumatizáltaknál. Poszttraumás stresszbetegségben pl. az átlagnál alacsonyabb az átlagos kortizolszint, s bár akut stresszre nagyobb a kortizolválasz, ez gyorsan lecseng (Henry és Wang 1998). A krónikus stressz hatására ugyanis a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely (HHMT) működésében irreverzibilisnek tűnő változások alakulnak ki,

melynek következtében nemhogy magasabb lenne a kortizol alapszintje, hanem az átlagnál alacsonyabbá válik. Ez egy adaptív mechanizmus, amit leírtak korai enyhe, ismételt stressz alkalmazásakor (McEwen és mtsai 1997; Neveu és mtsai 1994), krónikus stresszre (McEwen és mtsai 1997), továbbá poszttraumás stresszbetegségben (PTSB) (Yehuda és mtsai 1993). A mechanizmus lényege, hogy a szervezet alkalmazkodik a tartósan magas kortizolszinthez, az agyban felszaporodik a glukokortikoid receptorok száma, és – bár akut stresszre fokozott kortizolszint-emelkedés mutatható ki, ami akár hatszorosa is lehet a normál átlagnak (Heim és mtsai 2000) – gyorsabb az alapszintre való visszatérés, és a kortizol-alapszint a normál alá süllyed nyugalmi állapotban. Ugyanezt találták holokauszt túlélőknél és ismételt nemi erőszakon átesett személyeknél is (Yehuda és mtsai 1993).

Ez különösen azért problematikus a meddőségi vizsgálatokban, mert a traumatizáltak száma jóval nagyobb a diagnosztizáltakénál (Yehuda és mtsai 1993), és a kortizolszintet gyakran tekintik a stresszválasz objektív mutatójának.

A kérdést jól illusztrálja a gyermekkori szexuális abúzuson átesettek fokozott vetélési hajlama. Horan és mtsai (2000) tanulmányukban megdöbbentő arányokat idéznek a gyermekkori szexuális abúzus vonatkozásában. Vizsgálatokra hivatkoznak, melyek szerint Amerikában minden negyedik nő elszenvedett valamilyen szexuális visszaélést gyermekkorában, s a nők 18%-án kíséreltek meg vagy követtek el nemi erőszakot, s ezek 22%-a 12 éves kor alatt történt. 1994-ben háromszázezerre becsülték a szexuális visszaéléseket elszenvedni kényszerülő gyerekek számát. A gyermekkori szexuális abúzus egyik gyakori következménye a poszttraumás stressz betegség, melynek – mint említettük – az egyik jellemzője az alacsony kortizolszint és a kiugró kortizolválasz stresszre. Az alacsony kortizolszint velejárója szokott lenni a magas CRH-szint, s ez – a Mechanizmus részben elemzett módon – korai vetélést idézhet elő. Kiugróan nagy, de gyorsan lecsengő stresszválaszt tapasztaltak Eugster és mtsai (2004) idézett vizsgálatukban, melyben az eipizodikus szorongásnak elnevezett jelenség mutatott szoros kapcsolatot az IVF-ben tapasztalt sikertelenséggel.

A HHMT zavarát azonban nemcsak gyermekkori abúzusok okozhatják, hanem ez fokozott szeparációérékenységet vagy szorongáshajlamot mutató, bár átlagos körülmények közt nevelkedett gyermekeknél is kialakulhat. A kötődési viselkedés és a meddőség kapcsolatát azért is tárgyaljuk külön, mert ez lesz talán majd egyszer az egyik legfontosabb kérdés a pszichés meddőség kutatásában. Ez a téma – egyelőre – a lelkes kutatók által végzett, de a „stresszre” leegyszerűsített vizsgálatokban nem

jelenik meg. A kérdés, bár triviális, orvosi kutatásokban rendszerint el-sikkad: a stressz egyedspecifikus válasz externális és internális ingerek-re, s az egyik legintenzívebb stresszforrást a szociális kapcsolatok jelentik.

További bonyodalmat jelent, hogy a stressz hatására megváltozott immunműködések is jelentősen befolyásolják a termékenységet (Campagne 2006).

Az alábbiakban idézünk vizsgálatokat, melyek kapcsolatot találtak életesemények, stresszmutatók, szorongás, depresszív állapotok és meddőség közt, azonban, mint majd rámutatunk, a meddőség hátterében – komolyabb organikus eltérés hiányában – indokolt a stressz gátló hatását feltételezni akkor is, ha stresszhatásról a nő nem tud beszámolni, vagy ha azt a „durva” mérések nem képesek detektálni. A kora gyermekkori traumatizációk legbiztosabb jele valójában a személy kötődési stílusa, személyiségvonásai, illetve a HHMT működési sajátosságai, nem pedig a felidézhető emlékek. A bizonytalan anyai kötődésnek, a folyamatos cse-csemőkori szorongásnak nincsenek felidézhető emlékei!

Vizsgálatok, amelyek pozitív kapcsolatot találtak stressz és a gonádikus tengely zavara között

A stressz kézenfekvő mérési módszereivel végzett vizsgálatok mindezek ellenére komoly eredményeket mutatnak fel a stressz és a funkcionális meddőség kapcsolatának vizsgálatában.

Több vizsgálat leírja, hogy felsőfokú tanulmányok kezdetekor, kollégiumba költözéskor (Gray 1992) amenorrhéa lép fel sok lánynál. Harlow és Matanoski (1991) 166 elsőéves egyetemista lány vizsgálatával azt találták, hogy az iskolakezdés, illetve az őket ért érzelmi terhelések megnyújtották a ciklusukat.

Blum és Kitai (1988) a rendszeres szexuális partner hiányában, Hjol-lund és mtsai (1999), valamint Fenster és mtsai (1999) krónikus munkahelyi stressz fennállásakor tapasztalták a menstruációs ciklus zavarát. Tuntiseranee és mtsai (1998) vizsgálatában a sok túlmunkát végző nők fokozottabb meddőségi kockázatnak voltak kitéve.

Giles és Berga (1993) funkcionális hipotalamikus amenorrhéában szenvedő nőket hasonlítottak össze pszichológiai tesztekkel organikus amenorrhéában szenvedőkkel és egészséges kontrollokkal. Az FHA-ban szenvedő nők csoportja több diszfunkcionális attitűdöt, a napi stresszel szemben gyengébb megküzdési képességet és fokozottabb interperszonális dependenciát mutatott.

Fioroni és mtsai (1994) stresszelő életesemények szempontjából hason-

lított össze FHA-ban szenvedőket gonádikus túlműködést, illetve normál működést mutató csoporttal. Az FHA csoportban a másodlagos amenorrhea kialakulását megelőzően szignifikánsan több, kétszer annyi negatív életesemény történt, mint a másik két csoportban.

Lapane és mtsai (1995) vizsgálata szerint a korábban depresszív tüneteket mutató nőknek kétszer nagyobb a kockázata a meddőségre, mint a depresszív előzményeket nem mutató nőknek.

A stressz és a meddőség vizsgálatára jó alanyoknak bizonyulnak maguk az IVF procedúrában részt vett meddő nők: ellenőrzött körülmények közt prospektív vizsgálatok tervezése lehetséges. Az IVF sikere azon múlik, hogy a nőtől nyert petesejtek, melyeket a férjétől vagy donortól levett spermával megtermékenyítettek és a méhbe visszaültettek, megtapadnak-e. Mindez gyógyszeresen optimalizált endokrin környezetben történik. A természetben soha nem fordul elő ennyire optimális megtermékenyítési lehetőség, mégis az IVF programok meglehetősen gyenge hatásfokúak (10–20%). Ennek nyilvánvaló oka az, amit Wasser *adaptív reprodukciós kudarcnak* nevez (Wasser 1999). Vagyis, ha a nő szervezete és/vagy környezete evolúciós kalkulációk miatt nem alkalmas az utód kihordására és felnevelésére, akkor az evolúciósan évmilliók alatt kiépült védelmi mechanizmusok ezt megakadályozzák. Az IVF-be eljutó nők általában már komoly szorongásos és depresszív tünetekben szenvednek (Domar és mtsai 1992; Lukse és Vacc 1999), amely már önmagában gátolja a reprodukciós funkciókat. Az IVF-ben sikertelen nők pszichológiai jellemzői bepillantást engednek azokba a folyamatokba, amelyek in vivo is akadályai a megtermékenyülésnek, a pete beágyazódásának és a magzat kihordásának. Bár Eugster és Vingerhoets (1999) összefoglalója szerint a vizsgálatok nem találtak lényeges eltéréseket a normatív adatoktól az IVF-re jelentkező pároknál, ez annak köszönhető, hogy az organikus és az ismeretlen eredetű meddő párokat közös mintaként vizsgálták.

Az adatok finomabb elemzése azonban egészen más képet mutat. Wasser és mtsai (1993) a következő hipotézist fogalmazták meg: minden IVF-re jelentkező nőben nyilvánvalóan van egy fokozott szorongás mind a meddőség érzelmi-szociális hatása, mind a várható kezelések miatt. Azonban a funkcionális meddőségnél a pszichoszociális okokra visszavezethető szorongás a meddőség oka, ezekben az esetekben tehát szignifikánsan magasabb szorongás várható az organikus okokból meddő nőkhöz képest. Továbbá, ha a pszichoszociális eredetű szorongás okozza a meddőség háttérében álló funkcionális zavart, akkor ez a szorongás fent kell hogy álljon azokban a nőkben is, akiknél ilyen funkcionális zavar jelen van, de nem terveznek gyermeket, vagyis Wasser és mtsai állítása az, hogy

nem a meddőség okozza az extrém szorongást, hanem a szorongás okozza a funkcionális meddőséget. Eredményük szerint a funkcionális meddőséggel IVF-en részt vett nők szorongásszintje megegyezett a funkcionális hipotalamikus amenorrhéában szenvedő, de gyermeket nem tervező nők szorongásszintjével, és szignifikánsan magasabb volt az organikus okokból meddő nők szorongásszintjénél.

Ez azt jelenti, hogy tulajdonképpen az IVF kezelésen résztvevők közt a szorongás- és depressziószint alapján nagy valószínűséggel „ki lehet szűrni” a funkcionális okokból meddőket, és az eredmények szerint éppen ők, vagyis a magas szorongás- vagy depressziószintet mutatók a legsikertelenebbek az IVF kezelések során. Ez azt igazolja, hogy itt a medikális módszerek nem tudják áttörni az evolúciós „védővonalat”.

Glezerman (1981) a mesterséges donor megtermékenyítési program sikerességének feltételeit elemezve arra következtetett, hogy a meghatározó elemek a következők voltak: az anya életkora, a megelőző meddőség időtartama és a férj viszonya a donorsperma inszeminációjához. Ez azt jelenti, hogy a meddőség depresszogén hatása és a házastársi kapcsolat, mint szociális támogatottsági faktor, döntően meghatározta a megtermékenyülés valószínűségét.

Demyttenaere és mtsai (1988; 1994) eredményei szerint az IVF programban részt vett nőknél a magas vonásszorongás, a magas prolaktinszint, a follikuláris fázisban mért magas állapotsszorongás mind szignifikánsan csökkentette a megtermékenyülés esélyét. Ugyanezen munkacsoport (Demyttenaere és mtsai 1992; 1998), valamint Thiering és mtsai (1993), továbbá Verhaak és mtsai (2001) eredményei szerint a nők depressziójának mértéke fordítottan aránylott az IVF sikerességével. Smeenk és mtsai (2001) és Koryntova és mtsai (2001) az IVF sikeressége szempontjából mind a szorongást, mind a depressziót kockázati tényezőnek találták.

Boivin és Takefman (1995) azt találták, hogy akik az IVF programban egy adott ciklusban sikertelennek bizonyultak, szignifikánsan nagyobb stresszt éltek meg a kezelés alatt, és gyengébb volt a biológiai válaszuk a kezelésre. A szerzők véleménye szerint a stressz rontotta le a biológiai választ, és ez eredményezheti a rosszabb fogamzási arányt.

Klonoff-Cohen és mtsai (2001) IVF-re váró nőknél azt találták, hogy a negatívabb hangulat csökkentette az élveszülés esélyét. A peteleszívás és megtermékenyíthetőség szintén szoros kapcsolatot mutatott a pete leszívásakor mutatott hangulattal. A betegek terhességgel kapcsolatos elvárásai pozitív kapcsolatban álltak a megtermékenyíthető petesejtek és a visszaültethető embriók számával.

Smeenk és mtsai (2005) az IVF-ben vagy inszeminációban sikertelen

nőknél szignifikánsan magasabb adrenalinszintet mutattak ki vizeletből a kezelést megelőzően és az embrióbeültetéskor, és a kezelést megelőzően a depressziópontszám is magasabb volt.

A különféle fenntartások ellenére pozitív vizsgálatok jelzik, hogy a mégoly pontatlanul kezelt stresszfogalom talaján végzett stresszhormonvizsgálatok is kapcsolatot találtak a mindennapi stressz és a meddőség (FHA, anovuláció, sikertelen IVF stb.) között. Suh és mtsai (1988), Biller és mtsai (1990), Berga és mtsai (1997), valamint Csemiczky és mtsai (2000) eredményei szerint a magas kortizolszint előre jelezte az IVF sikertelenségét. Meczekalski és mtsai (2000), Genazzani és mtsai (2001), Brundu és mtsai (2006) szignifikánsan emelkedett kortizolszintet találtak FHA-ban. Más oldalról, Facchinetti és mtsai (1993), Meller és mtsai (1997), Young és mtsai (2000) megerősítették, hogy a szorongás, depresszió a gonádikus tengely alulműködéséhez vezet.

Neuroendokrin mechanizmusok

Mint a fentebb idézett vizsgálatok is jelzik, a magas CRH- és kortizolszint gátolja a hipotalamusz-hipofízis-gonádikus tengely működését, és a krónikusan magas CRH-szint spontán vetélésekhez vezethet, illetve gátolhatja a normál gonádikus működéseket. E jelenségek hátterében a következő alapvető összefüggések rejlenek (Chrousos és mtsai 1998 nyomán):

1. A CRH gátolja a GnRH szekréciónak, ezen keresztül gátolódik a gonádikus tengely.
2. A béta-endorfin szintén gátolja a GnRH-kibocsátást. A CRH serkenti a béta-endorfin termelődését.
3. A mellékvesében vagy immunológiai folyamatokban (Sapolsky 1993) termelődő kortizol gátolja a GnRH kiválasztódását.
4. A kortizol gátolja az LH kiválasztódását.
5. A kortizol gátolja az ösztradiol és progesteron termelődését.
6. A kortizol gátolja az ösztradiol hatását a célszövetekben, mint pl. a méhnyálkahártya ösztrogén indukálta változásait, amelyek a megtermékenyített petesejt befogadását készítik elő.

Dobson és mtsai (2003) összefoglalójukban rámutatnak, hogy hipotalamikusan szinten a stresszválaszt és a reprodukciót egymással átfedést mutató magok szabályozzák. A CRH-t kibocsátó neuronok stimulálása gátolag hat a GnRH-kibocsátást végző neuronokra, mivel ezek CRH és arginin vazopressin axonokkal rendelkeznek.

A finom szabályozást jelzi az a sajátosság is, hogy a növekvő ösztrodiolszint, ami a közeledő termékenységi szakasz előrejelzője is, hiperérzékenyíti a HHMT-t, vagyis a reprodukív rendszer negatív feedback hatásokon keresztül „teszteli” a külső-belső környezet állapotát. A reprodukív rendszer stressz-érzékenységét fokozza, hogy nőkben a kortizol és ACTH alapszintje nyugalmi szinten is magasabb, mint a férfiaké (Galluci és mtsai 1993).

Mint már elemeztük, az energiefelvételt és a zsírraktárak állapotát jelző leptin fontos szerepet játszik a szaporodásban. A leptin fontos interakcióban van a HHMT tengellyel is, gátolja a CRH- és az ACTH-kiválasztódást, és serkenti a HHGT-t (Caro és mtsai 1996). Ez egyébként megerősíti az evés régóta feltételezett szorongáscsökkentő hatását is! A leptinnek meghatározó szerepe van a zigóta beágyazódásában is, s nem csak az endometrium, de a beágyazódni kész zigóta is termeli. A leptin az endometrium és a zigóta közti kommunikáció egyik eszköze, és célja irányítani az endometriális epithelium megtapadás gátló sejtrétegének programozott elhalását (Simón és mtsai 2001).

A CRH-nak kiemelt szerepe van a reprodukív folyamatokban és a szülésben. CRH-t nemcsak a hipotalamusz, hanem az ováriumok, a méhnyálkahártya és a placenta is termel. CRH termelődik a gyulladással szövetekben is, és az immunrendszer is bocsát ki CRH-t (Chrousos 1995). McLean és mtsai (1995) kimutatták, hogy a CRH a szülés megindulásának „placentális órája”. A vérben keringő CRH növekvő szintjét egy a placentában, a májban és az agyban termelődő CRH-t megkötő fehérje növekvő szintje ellensúlyozza, amelynek szintje a terhesség végének közeledtével rohamosan csökkenni kezd, s ezzel egyre több CRH válik biológiailag aktívvá. Mivel a placentális CRH kötött állapotban kering, nem befolyásolja a hipofízis CRH szekrécióját. A CRH specifikus funkcióját jelzi az is, hogy legalább öt CRH receptor altípust ismerünk, melyeknek eltérő hatása van a méh izomzatára. E receptorok affinitása a terhesség során fokozódik, s úgy tűnik a szülés megindulásakor a CRH fokozza a méhizomzat kontraktilitását, továbbá hatására fokozódik az oxytocin és a prosztaglandinok kiválasztása, amely szintén fokozza a méhizomzat összehúzó aktivitását (Grammatopoulos és Hillhouse 1999).

Az evolúció során a CRH-szint és a szülés megindulásának az összekapcsolódása rendkívül finom szabályozását tesz lehetővé a magzat védelmében vagy a vetélés elindításában. Horan és mtsai (2000) gondolatmenetét követve: a gyermekkori szexuális abúzuson átesett vagy PTSB-ben szenvedő nők magas CRH- (és alacsony kortizol-) szinttel jellemezhetők. A terhesség egy szakaszában, amikor a méhnyálkahártya és a pla-

centa által termelt aktív CRH szintje – összeadódva az abnormálisan magas hipotalamikusan CRH-val – eléri a szülés megindulásához szükséges kritikus szintet, megindul a szülés, illetve koraszülés, vagy vetélés következik be (lásd még Chrousos és mtsai 1998). Ugyanez a folyamat játszódik le, amikor az anya fertőzésen, terhességi preeclampszián vagy eclampszián esik át; a gyulladásszerű és immunrendszeri folyamatokon keresztül megnőtt CRH-szint megindítja a koraszülést. Intenzív stressz vagy egyéni stressz-hiperreaktivitás részben szintén ezen a mechanizmuson keresztül vezethet koraszüléshez vagy vetéléshez (Omer és Everly 1988; Mackey és Boyle 2000).

Összefoglalva tehát láthatjuk, hogy a reprodukciós rendszer evolúciósan integrált szisztémaként működik a környezeti adottságokat közvetítő hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengellyel, és a környezet eltartóképességét jelző más neuroendokrin rendszerekkel, melyeknek egyik aktív hírvivője a leptin.

AZ IMMUNHATÁSOK ÉS A TERMÉKENYSÉG

Az immunfolyamatok szerepe a reprodukciós folyamatokban elméleti alapon is várható, hisz megtermékenyüléskor az anyai test egy tőle szövetileg részben idegen testet fogad be. Medawar (1953) már korán megfogalmazta, hogy beépített immunológiai tolerancia szükséges a magzat megtartásához. De a szöveti idegenségnek mélyebb értelme is van, evolúciós szempontból nem tekinthető „hibás” működésnek. A zigóta megtapadása, beágyazódása ugyanis folyamatos „vegyiháború” (Bereczkei 2003), amely a zigóta és az anyai szervezett között dúl. E folyamatban az evolúció során kialakult szelekciós tényezők érvényesülnek, amelyek mintegy „tesztelik” nemcsak a megtermékenyülés megfelelő időzítetttségét, hanem a zigóta kihordásra való alkalmasságát is. A zigóta és a magzat, valamint az anyai szervezet közt konfliktus áll fent; a terhesség veszélyezteti az anya életét, egészségét, ezért az anyai szervezet számos eszközzel próbálja megakadályozni a később életképtelenné bizonyuló vagy rossz időben születendő magzatnak a megmaradását. Amely magzat nem rendelkezik kellő „védelemmel”, az nem életképes; mint idéztem korábban, a megtermékenyített petesejtek 50%-a már a korai szakaszban a nő számára is észrevétlenül elhal. Számos, adatokkal jól alátámasztott hipotézis igazolja, hogy az anya immunológiailag aktív a magzattal szemben. Gualtieri és Hicks (1985) a fiúk körében nagyobb gyakorisággal megfigyelhető különböző neurológiai problémákat (autizmus, tanulási zavarok, epilepszia, dadogás stb.) kapcsolatba hozzák az anyai szer-

vezet immunválaszának károsító hatásával. Blanchard (2004) az „anyai immunhipotézissel” értelmezi azt a jelenséget, hogy a születési sorrendben hátrébb álló fiúk valószínűbben lesznek homoszexuálisok. Ennek „célja” feltevésem szerint az, hogy kikapcsolja a testvérrivalizációt a szaporodásért folytatott harcban.

Az immunfolyamatok funkcionális meddőségben és az ismétlődő spontán abortuszban játszott szerepére csak az 1980-as évektől figyeltek fel. Aoki és mtsai (1995) kimutatták, hogy azokban a nőkben, akiknek vérében már a megtermékenyülést megelőzően az átlaghoz képest egy szórással magasabb a kontrolcsoporthoz képest az NK szám, 3,5-ször valószínűbben abortálnak. A szerzők szerint az ismételten vetélők egy alcsoportjánál az anyai fokozott immunválasz a terhességvesztés oka. Coulam és mtsai (1995) ugyancsak azt találták, hogy a CD56+ NK sejtek magas száma spontán terhesség esetén 87%-os biztonsággal jelzi előre az abortuszt. Az ismételt spontán abortuszban szenvedőknél ez az arány 86%, míg a meddőségi problémákkal küszködők körében 54%-ban találták emelkedettnek az NK számot. A szerzők szerint az emelkedett NK sejtszám prediktív értékű a terhesség kimenetelét illetően, és elkülönít egy alcsoportot a termékenységi problémákkal küzdők között. Beer és mtsai (1996) megerősítették ezt az eredményt, továbbá kimutatták, hogy az IVF-en ismételten sikertelen nőknél a normál átlaghoz képest jelentősen emelkedett az CD56+ NK sejtszám. A magas NK sejtszámot a terhességvesztés jó prediktorának találták. Matsubayashi és mtsai (2001) és Fornari és mtsai (2002) ugyancsak emelkedett CD56+ NK számot találtak funkcionális meddőségben szenvedő nőknél. Matsubayashi és mtsai (2005) funkcionális (megmagyarázatlan) meddő nőknél a fogantatás előtt a vérben mért emelkedett CD56+ NK számot a sikertelen IVF jó előrejelzőjének találták. A szerzők szerint az emelkedett NK aktivitás gátolja a trophoblastok beágyazódását az endometriumba. Clifford és mtsai (1999) visszatérően spontán abortálók esetében az endometriumban mutatták ki az emelkedett CD56+ NK sejtszámot.

Saito és mtsai (2005) rámutatnak, hogy a CD4⁺CD25⁺ T regulátoros sejtek nyomják el a magzat ellen irányuló immunválaszt, s ennek hiányában kilökődés történik. A terhesség korai szakaszában ezeknek a sejteknek a száma kb. 20%-al megnövekszik. Vizsgálták e sejtpopulációt spontán abortuszban is, és számukat jelentősen lecsökkentnek találták. Mivel a sejtek hiánya autoimmun folyamatokat is beindít, ez immunológiai szempontból magyarázhatja a gluténérzékenység infertilizáló hatását. A hatás oda-vissza kölcsönös, ugyanis a gyulladással és fertőzéssel járó folyamatok gátlólag hatnak a CD4⁺CD25⁺ T regulátoros sejtek működésére. Természetesen evolúciósan kialakult szabályozó folyamatokról lehet itt is szó,

nem pedig „zavarról”. A megtermékenyüléshez az endometriumban egy bizonyos fokú gyulladással járó folyamat beindulására van szükség, ezt a folyamatot Th1 sejtek által termelt citokinek és a megtapadáshoz szintén nélkülözhetetlen trophoblastok serkentik. Ha a gyulladás nem elégséges vagy túl erős, ez vetéléshez vezet (Christiansen és mtsai 2006). Ennek megfelelően a gyulladással járó folyamatok egyik kiváltójának, a tumor nekrozis faktor- α -nak a szintje ismétlődő spontán abortuszban szenvedőknél vagy túl alacsony (csekély gyulladás) vagy túl magas (fokozott gyulladás) (Bates és mtsai 2002). A citokinek aktiválják az NK sejteket. Úgy tűnik, a CD56- és CD56+ sejtek számának és aktivitásának aránya segít beállítani a gyulladás megfelelő szintjét, amely befolyással van a kilökődéssel szemben védő regulátoros T sejtek működésére és a trophoblastok szaporodására, beágyazódására. A folyamat ennél sokkalta összetettebb, itt csupán jelezni kívántam azt, hogy a stressz hagyományos endokrin mutatóin túl egyéb szabályozási folyamatok is jelen vannak a terhesség kialakulásának szabályozásában. Hogy szabályozásról van szó, és nem szabályozási zavarról, arra két vizsgálat is szolgáltat bizonyítékot.

Gallinelli és mtsai (2001) a perifériás T sejtek számát és típusát, valamint a Stroop-tesztben adott szívfrekvencia- és vérnyomásválaszt mérték a mesterségesen indukált ovuláció idején. Az IVF-ben később sikeresnek bizonyult nőknél szignifikánsan emelkedett volt a T sejtek száma, és a T helper/T szupresszor sejtek aránya is nagyobb volt a sikeresen megtermékenyülő nőknél. Az alacsony T sejt szám és az alacsonyabb Th/Tsz arány együtt járt a magasabb szívfrekvencia- és vérnyomásválással. A szerzők következtetése, hogy a szorongóbb, a stresszhez nehezebben adaptálódó nőknél a megváltozott immunstátus eredményezte a sikertelen IVF-et.

Hosaka és mtsai (2002) hat hónapja sikertelenül kezelt meddő nőket vontak be 5 hetes, heti egy alkalmat jelentő strukturált csoportterápiába. A terápia előtt és után mérték a szorongás- és depressziószintet, valamint az NK sejtszámot. Az öt alkalmat tartalmazó terápia végére mind a szorongás és depresszió, mind az NK sejtszám és aktivitás szignifikánsan csökkent. A csoportterápiában részt nem vett nőket tekintve kontrollnak, a kezelt csoport szignifikánsan nagyobb teherbeesési arányt (34,8%) mutatott, mint a kontrollcsoport (13,5%). A fenti két vizsgálat bizonyítja, hogy a megtermékenyüléssel szembeni aktív immunvédekezés része egy evolúciós szűrőmechanizmusnak, amely a világ veszélyességét jelző intenzív szorongás esetén gátolja a megtermékenyülést.

NEUROLÓGIAI MECHANIZMUSOK

Kevésbé feltárt a humán reprodukciós rendszer közvetlen idegi kontrollja. Már régóta ismeretes, hogy hipotalamikus eredettel és agytörzsi átkapcsolásokkal a központi idegrendszer a váguszon keresztül aszimmetrikusan kontrollálja a reprodukciós ciklust (Gerendai és mtsai 1995, áttekintésre: Szendi 2001). A váguszhatás serkentőleg hat az ováriumok működésére, s a vagotomia az ováriumok csökkent működéséhez, illetve sorvadásához vezet a gonádikus tengely aktivitása ellenére. Nakamura és mtsai (1992) hörcsögöknél pl. kimutatták, hogy az abdominális vágusz átvágásával csökken az ováriumokban megérő petesejtek száma. A vágusznak kitüntetett szerepe van az emocionális, a szociális viselkedésben és a reprodukcióban. Porges polivagális emócióelméletében (Porges 1997) két vágusz rendszert ír le, egy ősi, demyelinizáltat, a dorsális vagális rendszert, és az újabb korit, ez myelinizált, és az agytörzsben ventrálisan helyezkedik el. Ez a ventrális rendszer szabályozza az emlősök szociális és udvarlási viselkedését (arc kifejezés, hangadás, udvarlási rítusok), szolgálva ezzel a reprodukciót (Porges 1998). A dorsális, ősi rendszer az alapvető vegetatív és endokrin funkciókat szabályozza. Ez a rendszer szoros kapcsolatban áll a hipotalamusz paraventricularis nucleus magjával (Porges 2001), amely az ovariális neurális kontrollt is gyakorolja (Gerendai és mtsai 2000). Az oxytocin és a vazopresszin szexualitásban betöltött meghatározó szerepe és a paraventriculáris mag kapcsolata e két neuropeptiddel ismét aláhúzza a dorsális váguszrendszer szerepét a reprodukciós funkciókban.

A meddőség, illetve a reprodukciós funkciók kapcsolata egyelőre nem tisztázott a gonádikus rendszer neuronális szabályozásának oldaláról, azonban egészen bizonyos, hogy az ősi félelmi válaszok és a reprodukciós viselkedés alapvető szakaszainak szabályozása a két váguszrendszer szabályozása alatt áll. Hogy csak egy markáns példát említsünk, a szexuális aktivitásban mindig benne rejlik egy erős ambivalencia, az emlős idegrendszernek meg kell oldania azt a nehéz problémát, hogy megszűnjön a félelem a másikkal és a szexuális tevékenységben való elmerülésből fakadó környezeti veszélyekkel szemben. Ez azt jelenti, hogy a dorsális rendszer félelmi-immobilizáló funkcióját kell tudni áthangolni bizalommal (Porges 1998). Ennek nehézségeit a humán szexuális idegenkedéssel lehet jól demonstrálni, melyek erős hasonlóságot mutatnak az izolációban nevelt majmok társaikkal szemben mutatott legyőzhetetlen félelmeivel és szexuális averzióival. A félelmi válasz felülírásában az oxytocinnak, mint a kötődés hormonjának döntő szerepe van (Witt 1997).

KÖTŐDÉS ÉS REPRODUKCIÓ

A sikeres reprodukcióhoz az szükséges, hogy a monogám pár tagjai között szilárd kötődés alakuljon ki, a nő hűséges legyen, a férfi pedig hajlandó legyen investálni az utódnevelésbe. Kramer és mtsai (1998) vizsgálata szerint a nem házasságban élő nők körében a koraszülés 1,5-szer gyakoribb. Hanke és mtsai (1999) 2,34-szer gyakoribbnak találták nem házas nők közt a gesztációs időhöz képest éretlen újszülöttek arányát. A felnőttkori szerelmi és házassági kapcsolatok legjobb elméleti modellje a Bowlby által kidolgozott attachment-elmélet felnőttekre való alkalmazásából született (Hazan és Zeifman 1999). Bowlby modelljének lényege, hogy minden egészséges csecsemőben kb. 8 hónapos kor körül kialakul egy biológiailag megalapozott erős kötődés az állandó gondviselő felé. Ezt a kapcsolatot az jellemzi, hogy a gondviselőtől való szeparáció intenzív szorongást vált ki, a gyerek keresi a gondviselő közelségét, s biztonságos menedéknek tekintti őt minden fenyegetéssel szemben.

Hazan és Shaver (1987) fogalmazták meg, hogy a kötődés pszichobiológiai elmélete alkalmazható a felnőtt szerelmi kapcsolatra is, és ebben a kapcsolatban a személyek gyermekkori kötődési mintáik szerint vesznek részt.

Az attachment-kutatás több kötődési stílust írt le, amely tulajdonképpen a gyermek belső modellje gondviselőjéről, melyet a vele való tapasztalatai során épít fel: ez a modell „mondja meg”, hogy mennyire elérhető, segítőkész, elfogadó vagy elutasító a gondviselő, milyen a reakciómódja stb. Ez a modell, bár a gondviselőről szól, egyben általánosul a többi emberre is, s előképe lesz minden későbbi kapcsolatnak, továbbá implicit módon a gondviselő modellje kiegészítésként kialakul a self reprezentációja is. Ha pl. a gondviselő elutasító, akkor a gyerek önképe magáról az lesz, hogy ő nem szerethető (Crowell és mtsai 1999).

A leírt főbb típusokat gyermekkorban egy kísérleti helyzetben vizsgálják, amikor a szobának berendezett laboratórium helyiségben anya-gyerek kapcsolati helyzetet, majd idegen jelenlétét, majd szeparációs helyzetet idéznek elő, s figyelik a gyermek viselkedését (Fox és Card 1999). Felnőttkorban az ún. Felnőttkori Kötődési Interjú (Adult Attachment Interview) felvételével lehet következtetni az egyén kötődési módjára. Ez egy strukturált interjú, melyben a személyhez kérdéseket intéznek gyermekkori kötődési élményeivel kapcsolatban, s a válaszolási stílust kódolva lehet megállapítani a felnőttkori kötődési mintázatot (Hesse 1999). A gyermekkori és felnőttkori kötődési mintázat közt a vizsgálatok szoros korrelációt találtak.

Az egyik legfontosabb dimenzió a kötődési stílusok megítélésében a biztonságosság. A biztonságosan kötődő gyermek és felnőtt úgy gondol a

fontos Másikra, hogy az szükség esetén elérhető, elfogadó, segítőkész, empatikus, viselkedése kiszámítható. Gyermekkorban ez a viselkedés könnyen felismerhető, mert a gyermek elváláskor szeparációs szorongást mutat, de az anya visszatértekor gyorsan megnyugszik. Felnőttkorban az interjúhelyzetben az ilyen személyek világosan, reálisan beszélnek gyermekkorukról, és kooperatívak, vagyis a szükséges mértékben involválódnak érzelmileg a témába, és ezt mederben is tudják tartani.

A kötődési stílusok másik nagy csoportja a nem biztonságos kötődés. Ebben három altípust szoktak megkülönböztetni, az elkerülő, az ambivalenst és a megoldatlant (unresolved). Ezt a legutóbbi kategóriát leszámítva, tulajdonképpen egy megküzdési-elhárítási-feldolgozási stílus – vagy modell – szerint kategorizálódnak be a személyek.

A pszichés meddőség kutatásának legalapvetőbb kérdése véleményünk szerint az, hogy vajon a nem biztonságos kötődési (elkerülő, ambivalens, „megoldatlan”) mintázatot mutató személyek milyen reprodukciós sikerrel indulhatnak az evolúciós versenyben.

A biztonságosan kötődők egyik fő jellemzője, hogy vágnak a közelségre és az intimitásra, kölcsönösen bíznak egymásban. Vizsgálatok szerint a biztonságosan kötődő személyek tartózkodnak a külső szexuális kapcsolatoktól, vagyis hűségesekek. A szexualitás és a kötődési viselkedés pszichobiológiailag igen szoros kapcsolatban áll. Az oxytocin az egyik legfontosabb kötődési hormon és neuropeptid (Insel 1992; Henry és Wang 1998). Az oxytocin anyai viselkedést és kötődést vált ki (Rosenblatt 1993; Carter 1998), s nagy mennyiségben szabadul fel a szüléskor, amely mind az anyában, mind az újszülöttben kiváltja az erős kötődést (Hazan és Zeifman 1999). Ez folytatódik azzal, hogy a szoptatáskor az anyában szintén oxytocin szabadul fel, és az anyatej is tartalmaz oxytocint. A szoptatáskor felszabaduló oxytocin mennyisége és az anyaságban meghatározó temperamentum és személyiségvonások között szoros kapcsolatot találtak (Carter 1998). Így pl. az oxytocin alapszintje az anya nyugodtságával, míg a pulzáló aktivitás frekvenciája olyan vonásokkal függött össze, mint vágy arra, hogy a gyerek kedvében járjon, hogy kapcsolatot teremtsen vele. Érdekes módon a császármetszéssel szülő anyáknál mind az oxytocin szintje és pulzálása, mind az említett személyiségtényezők alacsonyak voltak. Ez felveti annak a lehetőségét is, hogy a császármetszéssel szülés, illetve szoptatási képtelenség összefügghet a kötődési stílus neuroendokrin háttértényezőivel. A szexuális együttlétkor, simogatáskor, s különösen az orgazmuskor szintén oxytocin szabadul fel, amely a pár erős kötődését eredményezi, s egyben elősegíti a sperma előrejutását a petesejt felé. Mindez tehát egy jól szervezett rendszerré teszi a párkapcsolatot, amelyben a felek erősen kötődnek egymáshoz, nincs bizonyta-

lanságból, félelmekből fakadó szorongás, nincs a másik elérhetetlenségéből fakadó depresszió, s így a megtermékenyüléshez optimálisak a körülmények. A biztonságos kötődésben harmóniában vannak azok a neuroendokrin rendszerek, amelyek egyszerre szolgálják a kötődési viselkedést, a reprodukciós viselkedést és az anyaságot (Carter 1998). Mint említettük, a szexuális közeledés és együttlét szubhumán és humán szinten is komoly stresszt és félelmi állapotot jelent, amit részben az oxytocin rendszer ír felül, s alakít át a legszorosabb intimitássá (Porges 1998; Carter 1998). A nem biztonságos kötődés kialakulása során ez a rendszer disszociál, összehangolt működése zavart szenved, és ez a későbbiekben akadály lesz a harmonikus párkapcsolatnak, sikeres reprodukciónak és anyai viselkedésnek. Így a szexuális averziók és gátlások, vagy az orgasztikus képességek zavara nem egyszerűen prüdségre vagy konzervatív neveltetésre utalnak, hanem a kötődési rendszer komoly zavarára.

Normálisan a stresszhormonok (kortizol, CRH) közvetlenül is és oxytocin-felszabadítás révén is affiliatív viselkedést váltanak ki (Insel 1992; Carter 1998), a kötődési viselkedés hatására tovább felszabadul oxytocin viszont csökkenti a stresszhormonszintet. Azonban traumatizált vagy abúzuson átesett gyerekeknél, s általában a PTSD diagnosztizálható vagy szubklinikus eseteiben a HHMT zavara miatt nem megfelelő a stresszválasz, és tapasztalatok szerint az ilyen személyek stresszhelyzetben nem is keresik a szoros kapcsolatot másokkal (Henry és Wang 1998). Tudjuk, hogy a gyermekkorban abúzust elszenvedettek felnőttkorukban elkerülő vagy megoldatlan kötődési stílust mutatnak (Shapiro és Levendosky 1999).

Az elkerülő személyek hajlamosak tagadni negatív emlékeiket és érzéseiket, ugyanakkor pszichofiziológiai mérések szerint pl. gyermekkorukról kérdezve őket rejtett szorongást élnek át. Ez azt jelenti, hogy pl. meddősségi vizsgálatokban az elkerülő személyek kérdőívekkel vizsgálva kevés szorongásról fognak beszámolni, miközben az IVF a magas szorongásszint miatt sikertelen lehet (Crowell és mtsai 1999).

A stresszhelyzetben jelentkező affiliatív viselkedészavarban jól felismerhető az elkerülő, de sok vonatkozásban az ambivalens kötődési mintát mutató személyek másokkal szemben mutatott kapcsolati mintája. Az elkerülő és ambivalens kötődési mintázat végső soron variánsai a nem biztonságos kötődési mintázatnak, és az e mögött feltételezhető, sérült neuroendokrin szabályozásnak.

Henry és Wang (1998) a féltekei lateralitáskutatás és a kötődésemélet legújabb eredményeit kapcsolja össze a reprodukciós kudarcot magyarázó elméletbe. Véleményük szerint a balféltekei viselkedésszervező rendszer képviseli a self-megőrző és a jobbfélteke a fajfenntartó rendszert. Ha

ezzel az utóbbi feltevessel szemben vannak is fenntartásaink, hasznos megközelítésnek tűnik a self-megőrző rendszer összekapcsolása a HHMT-vel, a fajfenntartó rendszeré pedig a HHGT-vel és az oxytocinnal. A két rendszer kölcsönösen gátolhatja egymást, mint korábban is láttuk. Ismeretes, hogy a HHMT aktivitása affiliatív viselkedést vált ki, amely többek közt az oxytocin és opiátok felszabadulása révén képes csökkenteni a szorongást. PTSD és abúzust követően azonban a jobbféltekei kortizolrendszer stresszre már csak átmeneti kortizolemelkedést mutat, ezzel gátolva az affiliatív viselkedést. Így alakul ki az a sajátosság, hogy a traumatizált gyermekek és felnőttek nem keresnek segítséget másoknál stresszhelyzetben. Henry és Wang féltekei vonatkozású feltevései némely ponton vitathatóak, azonban érdekes módon az elkerülő stílusú személyek érzelemmentessége, túlzott racionalizmusa balféltekei stílusra vall. A szexuális arousal jobbféltekei dominanciája (Szendi 2001) és az elkerülő típus feltételezett balféltekei stílusa jól összevág e személyek csökkent szexuális érdeklődésével és az intimitás kerülésével.

Feeney (1999) összefoglalója szerint az elkerülő típus fél az intimitástól és az elköteleződéstől, kapcsolataiban felszínes, a szerelemben játékos, pajtáskodó. Nem bízik önmagában sem, és a másokban sem: nem szerethető és nem szeret, sőt ellenséges, ahogy vele is azok voltak. Ugyanakkor negatív érzéseit gyakran tagadja, letiltja, mert nem tud velük mit kezdeni. Nem bírja a túlzott közelséget, s nem tud biztonságérzetet teremteni maga körül. Fontos az autonómiája, a teljesítmény és a célok. Ha bajban van, nem kér segítséget, mert nem bízik másokban.

Az ambivalens hajlik a kapcsolat idealizálására, és fél a veszteségtől, ezért megalkuszik, ellenérzéseit elnyomja vagy túlhangsúlyozza, kapcsolatában erősen dependens, az intimitásszintje alacsony; egyfelől vágyik az extrém közelségre, másfelől fél a veszteségtől és a megszegyenüléstől. A kapcsolattól elsősorban infantilis szexuális igényeit várja kielégülni (babusgatás, simogatás). Erősen szorong a kapcsolatban.

Bereczkei és Csanaky (2001) vizsgálata szerint az apa nélküli családokban felnővők nemtől függetlenül úgy vélik, nem lehet, és nem is kell a partnerre számítani. A fiúk ezért rövid távú kapcsolatokba mennek bele, a lányok pedig úgy vélik, elboldogulnak férj nélkül is (elkerülők jellemzői).

Saját terápiás tapasztalataim szerint meddő párok közt meglepően gyakori az a kapcsolati történet, hogy életük első és kizárólagos szexuális partnerei egymásnak. Erős, kizárólagos kötődés és ugyanakkor titkolt ambivalencia tapasztalható a párok közt. A nők részéről az ambivalencia abban fogalmazódik meg, hogy férjük nem elég „férfias”, ami általában nem a nemi teljesítményre, hanem a hagyományosan a férfiaknak tulajdonított szerepekben való gyenge teljesítményre vonatkozik. A nők ere-

deti családjában hiányzott az intimitás, és az apa szigorú, tekintélyes, perfekcionista.

Kirkpatrick és Davis (1994) leírják, hogy egy ambivalens nő és egy elkerülő férfi stabil kapcsolatot alkotnak, de nem boldogok. A szorongó nő meggyőzi a férfit arról, hogy nem jó túl közel engedni embereket magához, a férfi pedig meggyőzi a nőt arról, hogy másokat nem foglalkoztat annyira a szerelem és a kapcsolat, mint őt. Az ilyen kapcsolatokban a nők keményen küszködnek, hogy fenn tudják tartani a kapcsolatot, a férfiak pedig kerülnek a konfliktusokat (jó férjek), ami stabilizálja a kapcsolatot.

McCarthy és Taylor (1999) úgy találták, hogy az elkerülő és ambivalens kötődési stílus hátterében gyermekkori abúzusok és traumák mutatnak ki, s ezek a nők később hatszor nagyobb valószínűséggel küzdenek majd kapcsolati problémákkal.

A kötődési problémák számos egyéb pszichobiológiai következménnyel járnak. Az apanélküli családokban túl korai a szexuális érdeklődés és szexuális érés, több a negatív érzés a potenciális partnerekkel szemben és kisebb a vágy hosszú távú kapcsolatokra. Az utód a minőségi kapcsolat helyett preferálja a mennyiségi kapcsolathalmozást (Hazan és Zeifman 1999; Bereczkei és Csanaky 2001).

A reprodukciós zavarok és a kötődési problémák kapcsolatát több vizsgálat is alátámasztja. Bereczkei és Csanaky (2001) vizsgálatában az apa nélkül felnőtt, elvált anyák leánygyermekai körében kétszer gyakoribb a spontán vetélés és a koraszülés. Horan és mtsai (2000) arra mutatnak rá, hogy a különféle abúzusokon átesett nők körében a koraszülés és vetélés sokkal gyakoribb. Ennek oka a diszfunkcionálissá váló HHMT. Ugyanerre következtetnek Majzoub és mtsai (1999). Justo és mtsai (1997) azt találták, hogy az ismeretlen eredetű meddőségben szenvedő nők körében gyakoribb az elkerülő kötődési stílus, mint az orvosi okokból meddő vagy fertilis nők körében. Justo és Moreira (2003) egy újabb mintán is megismételték eredményüket. Bartholomew és Horowitz (1991) kétfaktoros attachment modelljét használták vizsgálatukban. Ebben a személyt az jellemzi, miként értékeli önmagát és a külvilágot. E rendszerben az elkerülő kötődési stílust két altípus képviseli: a fearful (félelemteli) negatívan ítéli meg önmagát és környezetét is, a dismissive (elutasító) pozitívan látja önmagát és negatívan környezetét. A teljesség kedvéért: a preoccupied (belebonnyolódó) értéktelennek érzi önmagát és pozitívan látja környezetét, míg a biztonságosan kötődő mind önmagát, mind a környezetét pozitívan értékeli. Az önmegelegettség skálán, amellyel a dismissive típust elkülönítették, az ismeretlen eredetű meddőségben szenvedők (IUBC), összehasonlítva az organikus meddőségben szenvedők-

kel, illetve a biztosan meddőkkal, kiugróan magas értéket mutattak. A különbség azonban csak akkor vált szignifikánssá, amikor járulékos változóként bevették még az „Észlelt anya általi elfogadottság” és a „Komfort közelségben” (intimitáskészséget mérő) változókat.

Glezerman (1981) idézett vizsgálatában a donorsperma inszeminációban a megtermékenyülés sikeressége erősen függött a házaspárok kapcsolati minőségétől. Salvatore és mtsai (2001) IVF programban részt vevő nőket hasonlítottak össze fertilitási problémákkal nem küzdő nőkkel pszichológiai és házassági jellemzőik alapján. A meddő nők erős dependenciával, manipulatív stílussal, a partnerre irányuló idealizálási hajlammal és ugyanakkor a vele való rejtett elégedetlenséggel, az emóciók intenzív kifejezésével, pregenitális szexuális szükségletekkel és fokozott szimbiotikus vágyakkal voltak jellemezhetőek, ami az ambivalens kötődési stílusra jellemző. Az eredmények arra utalnak, hogy az IVF-en részt vevő nők közt igen magas arányban fordulnak elő ambivalens kötődési stílust mutatók.

Stoleru és mtsai (1997) az IVF-en részt vevő nőknél vizsgálták az IVF sikerességét bejósoló faktorokat, és eredményük szerint az IVF sikerességét szignifikánsan bejósolta a nő részéről a házassági harmónia megítélése.

Primáta vizsgálatokból jól ismertek azok az eredmények, miszerint az anyadeprivációban nevelkedett nőtények később utódaikkal nemtörődömök vagy éppen ellenségesek lesznek (Suomi 1997). Humán viszonylatokban ez megfeleltethető az elkerülő anyai viselkedésnek. Számos, az anya-gyerekek páros otthonában végzett megfigyelés igazolta, hogy a később elkerülő kötődést mutató gyermekek anyja kifejezetten kerülte a gyerekekkel a testi kontaktust, érzéketlennek mutatkozott a gyermek érzelmi és egyéb szükségleteivel szemben (Weinfield és mtsai 1999). Meddőséggel kezelt pácienseim visszatérően megfogalmazták félelmeiket saját anyaságukkal kapcsolatban: attól féltek, hogy majd akaratlanul is „eljár a kezük”, vagy éppenséggel azt hangsúlyozták, hogy nem jó elkényeztetni a gyereket („na, nálunk nem lesz nyalom-falom”). Elkerülő stílust mutató személyek leendő gyermekükkel kapcsolatban általában kifejezik a várható nehézségeket, hangsúlyozzák, hogy szigorúak és következetesek lesznek, úgy vélik, kapcsolatuk nem lesz túl meleg (Simpson 1999). Miatán sok funkcionálisan meddő pár „belefárad” a különféle reprodukciós próbálkozásokba, sokan végül az örökbefogadás mellett döntenek, azonban úgy véljük, ezzel a meddőség háttérében álló kötődési zavar nem oldódik meg, sőt súlyosbodhat, hiszen a saját kötődési problémák fognak visszatükröződni az örökbe fogadott gyermek érzelmi fejlődésében, s a gyerek elutasítását eredményezheti, felerősödhetnek a korábban elnyomott félelmek az „öröklött” rossz tulajdonságokkal szemben.

Bowlby elmélete szerint ha a gyermek elveszíti gondviselőjét, vagy ismételt próbálkozásokkal sem tud egy stabil és biztonságos kapcsolatot kialakítani vele, vagy a gondviselő ismételten azt kommunikálja a gyermekkel, hogy nem szerethető, ezekben az esetekben depresszió alakul ki. Ez megfelel Seligman tanult tehetetlenségi depresszió modelljének, mert itt is a stresszor kontrollálhatatlansága vezet a küzdelem feladásához (Dozier és mtsai 1999).

A kötődési zavarok egyik leggyakoribb következménye a depresszió, amely tulajdonképpen adaptív válasz volt egykoron a szeparációra, vagy az erőforrásokért folytatott vetélkedésben való alulmaradásra (Slovan és mtsai 2003). Az atipikus depresszió (hiperszomnia, fokozott étvágy, súlynövekedés, motoros retardáció) szoros kapcsolatot mutat a gyermekkori fizikai és szexuális abúzzsal (Levitan és mtsai 1998).

Mint láttuk korábban, a depresszió neuroendokrin elváltozásai egyértelműen gátolhatják a termékenységet, vagyis a depresszió lehet az egyik gátló mechanizmus, amely a kötődési zavarokra reakcióként csökkenti a reprodukció esélyét. A másik, mint említettük, az oxytocin-HHMT-HHG rendszer disszociációja. (Az áttekinthetőség kedvéért nem tárgyaltuk a kötődésben fontos szerepet játszó egyéb hormonokat és neuropeptideket, mint prolaktin, vazopressin, endogén opiátok [Carter 1998]).

Az elkerülő és az ambivalens kötődési stílus egy mostoha környezet-höz való alkalmazkodás következménye, melynek következtében a személy később zavarokat fog mutatni a szociális kötődési viselkedésben, párkapcsolatok alakításában és fenntartásában, valamint a szaporodás pszichobiológiailag optimális külső és belső feltételeinek megteremtésében. Evolúciós szempontból az elkerülő típus egyik nemből sem vonzó; férfiként nem investál, nőként nem tudja megfelelően felnevelni utódait. A két típusra jellemző a magas szorongásszint és a depresszióhajlam, amelyek gátjai nemcsak a partnerkapcsolati, de a sikeres reprodukciós viselkedésnek is.

A sikertelen reprodukció oka sok faktoral függhet össze, ezek egyike a szorongásos-depresszív állapotok kapcsolata a meddőséggel. Másfelől még sokféle pszichobiológiai közvetítője lehet a házaspárok közti bizalmatlanságnak, szexuális össze nem illésnek, a gyermek rejtett elutasításának, amely kötődési zavarokban teljesen jogosan tételezhető fel. Ugyanakkor házaspároknál nagy a szociális nyomás a gyermekvállalásra, amellyel manifesztan maguk is azonosulhatnak. Ezért az ismeretlen eredetű vagy nem megmagyarázott meddőségek hátterében mindig vizsgálni kéne a házaspárok kötődési mintázatát, a kötődési előtörténetet, túl a biológiai paramétereken.

MEDDŐSÉG ÉS PLACEBO

Merari és mtsai (1996) az IVF megkezdése előtti adatokat elemezték a sikeresség szempontjából. Legérdekesebb eredményük az volt, hogy akik már elindították az örökbefogadási eljárást, azoknak nagyobb volt az esélyük a teherbe esésre. Ez egybevág a napi tapasztalattal, hogy az örökbefogadás, vagy végleges lemondás a vér szerinti gyermekről, sokszor akár spontán terhességhez is vezethet olyan nőknél, akik korábban több sikertelen IVF-en estek át. Kupka és mtsai (2003) vizsgálatában az adoptációhoz folyamodó nők 25%-a a későbbiekben spontán teherbe esett. Ennek hátterében mindenképpen a szorongásnövekedést kell feltételeznünk, mint a siker egyik legfontosabb tényezőjét. Ezzel magyarázható az a tapasztalat is, amelyről Merzoug és mtsai (1990) számoltak be. 1982 és 1985 közt a Heidelbergi Klinikán meddőséggel sikertelenül kezelt 857 nő – egyéves követés szerint – 15,6%-a spontán teherbe esett. Ben-Rafael és mtsai (1986) hasonló jelenségről számoltak be: itt a sikeres meddőség-kezelés után a páciensek spontán mód is teherbe estek, ami visszamenőleg megkérdőjelezi a korábbi medikális kezelés jogosságát. Vardon és mtsai (1995) 11%-os spontán terhességről számolnak be mesterséges megtermékenyítési kezeléseik során, és arra figyelmeztetnek, hogy a kezeléseik sikerességének megítélésénél ezt a placebohatást is figyelembe kell venni. Shimizu és mtsai (1999) 18%-os spontán terhességről számoltak be sikeres mesterséges megtermékenyítési programot követően. Kupka és mtsai (2003) 14%-os spontán megtermékenyülésről számoltak be mesterséges megtermékenyítési procedúrát követően. Hennelly és mtsai (2000) 21%-os spontán megtermékenyülésről számoltak be sikeres mesterséges megtermékenyítést követően.

Steures és mtsai (2006) funkcionális meddőségben megkérdőjelezték az ovárium hiperstimulációjával támogatott inszemináció előnyét, de eredményeik kiterjeszthetők bármilyen más mesterséges megtermékenyítési eljárásra. Kettőszázötvenhárom funkcionális meddőségben szenvedő nő közül véletlenszerűen kiválasztott 127 inszemináción vett részt, a többi várólistára került. A hatodik hónap végére a várólistás csoportban 32% terhesség, az intervenció csoportban 33% terhesség jött létre. A várólistás csoportban 15%, az intervenció csoportban 31% vetélés fordult elő. A fennmaradt terhességi arány 27% volt a várólistás, és 23% az intervenció csoportban. Az elvesztés esélye az intervenció csoportban 0,86 volt a várólistás csoporthoz képest!

Mindez arra utal, hogy mesterséges megtermékenyítési technikákat nagy számban alkalmaznak olyan nőkön is, akiknek teherbe esését pszichés problémák gátolják, s a kezelés valójában placebóként hat. Ennek

oka a meddőségipar kialakulása (Spar 2006), amely üzletszerűen kezdi „árúsítani” a meddőségre a megoldást, medikalizálva ezzel számos párkapcsolati és mentális problémát.

TERÁPIA

Bár más elméleti alapról kiindulva, számos terápiás kísérlet történt a meddőség pszichés okainak kezelésére. A kiinduló feltevések lényege, hogy ha a depresszió és a szorongás gátolja a reprodukív funkciókat, akkor e tünetek csökkentése javíthatja a megtermékenyülés esélyét. Különösen megfontolandó szempont, hogy a gyermektelenség és a sikertelen próbálkozások önmagában is depressziót okoznak, melynek csúcsa az első három évre esik, és amely spontán átlagosan csak a gyermektelenség hatodik éve után rendeződik (Domar és mtsai 2000).

Ellenberg és Koren (1982) 16 ismeretlen eredetű meddőségben szenvedő nőt vizsgált meg, s ebből 9 részesült pszichoterápiával kombinált antidepresszáns (amitriptylin) kezelésben. A 9 kezelt betegből 3-nál terhesség alakult ki, a többinél (kezelteknél és nem kezelteknél) hároméves követési időn belül nem jött létre terhesség.

O'Moore és mtsai (1983) magas prolaktinszintet mutató, két éve meddő nőknél autogén tréning alkalmazásával mind a szorongást, mind a prolaktinszintet csökkenteni tudták.

Sarrel és DeCherney (1985) organikus okokra vissza nem vezethető másodlagos meddőségben szenvedő nőket osztott két csoportba. Az egyik csoport házaspárjaival részletes pszichoterápiás feltáró interjú készült, míg a másik csoport nem vett részt ilyen jellegű kezelésben. 18 hónapos követés során az interjúvált nők 60%-a esett spontán teherbe, míg a nem interjúvált nőknél az arány 10%-os volt.

Brandt és Zech (1991) arról számolt be, hogy IVF-ben sikertelen nők 47%-a rövid pszichoterápia alkalmazása mellett megtermékenyült az ismételt IVF hatására.

McQueeney és mtsai (1997) az érzelmi fókuszú és a probléma fókuszú csoportpszichoterápia hatékonyságát hasonlították össze funkcionálisan meddő nőknél. A szerzők számára meglepő eredmény született, mert bár az emóció-fókuszú terápia hatására a nők sokkal jobban érezték magukat, 18 hónapos követés során a probléma fókuszú csoportban részt vettek körében több gyermek született.

Tuschen-Caffier és mtsai (1999) hat hónapos kognitív terápiában részesítettek meddőségben szenvedő házaspárokat. A terápia végére javult a spermakép, és a nők harmadánál terhesség alakult ki.

Domar és mtsai (1999) IVF-en részt vevő nők számára szerveztek egy 10 ülésből álló kognitív viselkedésterápiás programot. A magas depresszió- és szorongásszintet mutató nőknél szignifikáns változás mutatkozott, s hat hónapos követés során 60%-uk kihordható terhességet ért el, míg a program kezdetén alacsony depressziós szintet mutatók csak 24%-ost. Bár a szerzők erre nem térnek ki, az adatokból valószínűsíthető, hogy a magas szorongást és depressziót mutató nők közt dominált a funkcionális meddőség, elég utalnunk Wasser és mtsai (1993) idézett eredményeire.

Domar és mtsai (1990) relaxációs programot szerveztek IVF-ben részt vevő nők számára, s hat hónap után 34%-os volt a teherbe esési arány. Bár kontrollcsoportot nem alkalmaztak, de ismerve az IVF-ek átlagos sikerességét, és hogy a csoportban bizonyára voltak organikus okokból meddők is, a program sikeresnek tekinthető.

Domar és mtsai (2000) vizsgálatukban három meddő csoportot hasonlítottak össze. Az egyik csoport semmilyen pszichoterápiás kezelést nem kapott (A), a második csoport szupportív csoportterápiában vett részt (B), és a harmadik csoport kognitív-viselkedésterápiás programban vett részt (C). A feltevésük az volt, hogy a teherbe esési arány $C > B > A$ lesz. A csoportokban a meddőség és a házassági állapot szerint nem volt szelekció. A fő kritérium az volt, hogy legalább kétéves sikertelen próbálkozás álljon a résztvevők háta mögött. A súlyosan depressziósokat kizárták a vizsgálatból. Az eredmények rendkívül meggyőzőek: a C csoportban egy éven belül 55%-os, a B csoportban 54%-os, az A csoportban csak 20% kihordható terhesség jött létre. További érdekes eredmény, hogy a C csoportban 44%-ban spontán terhesség alakult ki, míg a B csoportban csak 11%-os, az A csoportban 20% volt ez az arány. Ez azt is jelenti, hogy a C csoportban és a B csoportban bekövetkezett termékenységnövekedés nem a biológiai kezelésnek tulajdonítható.

Hosaka és mtsai (2002) öthetes, hetenként másfél órás kognitív-viselkedésterápiás programba soroltak 37, legalább egy éve sikertelenül kezelt meddő nőt. A kezelés végére 47,7%-ról 34,1%-ra csökkent az NK aktivitás, és egyéves utánkövetés végére a vizsgálati csoport 37,8%-a, míg a kontrollcsoport 13,5%-a esett teherbe.

A szorongás farmakológiai csökkentésével ért el sikert Sharma és Sharma (1992). Thioridazine-t hasonlítottak össze placebóval. Az aktív hatóanyagot kapott csoportban egy éven belül 32 %-os volt a kihordható teherbe esési arány, míg a placebo csoportban csak 15%.

Az elérhető vizsgálatok száma kevés, de az eredmények igen biztatóak. de Liz és Strauss (2005) meddő nőkkel végzett intervenciós vizsgálatok metaanalízisével megerősítette, hogy mind a csoport-, mind az egyéni pszichoterápiás beavatkozások növelik a termékenységet.

Másfelől a helyzet a funkcionálisan meddő nők szempontjából kétségbeejtő. Bernstein és mtsai (1979) vizsgálata szerint az organikus meddőségben szenvedők mesterséges megtermékenyítése kb. tízszer sikeresebb, mint az ismeretlen eredetű meddőké.

Az elérhető vizsgálatok ugyanakkor egyértelműen bizonyítják, hogy a pszichológiai módszerekkel történő intervenció – különösen a nem megmagyarázott vagy ismeretlen eredetű meddőség kezelésében – rendkívül hatékony, nem beszélve a költséghatékonyságról. A meddőségkezelésben uralkodó biomedikális kezelés dominanciája egyelőre kiszorít minden más alternatív és a hatékonyságot jelentősen növelő eljárást.

Campagne (2006) szerint: „a stresszcsoökkentés lecsökkentheti a terhesség eléréséhez szükséges kezelések számát, felkészítheti a házaspárt a kezelés kezdeti kudarcára, sőt szükségtelenné teheti az invazívabb technikák alkalmazását. Az elsőként alkalmazott pszichoterápiás kezelés a vonás és állapotssorongás csökkentésére kevésbé invazív eljárás, mint a mesterséges megtermékenyítési technikák. A stressz csökkentése kezeléssel és terápiával, és az ily módon fokozott fertilitás ráadásul nem provokál ki a meddőség kezelésekkkel szembeni etikai és vallásos ellenvéleményeket.”

Saját, meddő nőkkel folytatott pszichoterápiás tapasztalataim messze alátámasztják mások kutatási tapasztalatait. Részben a fentiekből, részben saját tapasztalataimból szűrtem le az alábbi terápiás megközelítési szempontokat.

A pszichoterápiás megközelítés igazán akkor tud hatékony lenni, ha koncentrálni:

1. a nemspecifikus stresszor tényezőkre (munka, tanulás okozta stressz),
2. a meglévő depresszív és szorongásos zavarokra,
3. a rejtett, esetleg csak szubklinikus étkezési zavarokra,
4. korábbi traumatizáltságra (abúzus, nemi erőszak, abortusz),
5. a nő és partnere korai kötődési mintáira,
6. a nő és a partnere kötődési mintázatára és a házastársak egymás iránti attitűdjeire,
7. a szüléssel és gyermekvállalással kapcsolatos tudatos és tudattalan attitűdökre és hiedelmekre.

Mindezek egy lehetséges szempontrendszerét alkotják a meddőség egy evolúciós szempontú pszichoterápiás megközelítésének.

ÖSSZEFOGLALÁS

Tanulmányunkban érveket sorakoztattunk fel amellet, hogy az ún. funkcionális vagy megmagyarázatlan meddőség nem a reprodukciós rendszer működészavara, amelyet medikális eszközökkel kell kezelni és elhárítani, hanem a kedvezőtlen külső-belső körülményekhez való alkalmazkodó működés. E tekintetben tehát nem szaporodási kudarc, hanem sikeres alkalmazkodás, a szaporodás felfüggesztése és kitolása kedvezőbb időszakra. Ezzel azonos következtetésre jutott Gleicher és Barad (2006) a policisztás ovárium szindróma elemzésével. Az evolúciós medicina eredményei igen lassan hódítanak teret a technicizálódó és egyre profitorientáltabb orvoslásban, pedig az evolúciós szemlélet alapvetően kitérít az adott jelenség értelmezését, és sokkal hatékonyabb beavatkozási lehetőségeket kínál fel. Kézenfekvő, hogy ha a meddőségi problémák és a háttérükben álló, tanulmányunkban elemzett mechanizmusok valóban hátrányt jelentettek volna, már régen kiszelektálódtak volna. Mivel ez a jelenségkör napjainkban is gyakori, logikus feltételezni, hogy olyan funkciókról van szó, amelyek éppen adaptív jellegük folytán maradtak fent. Ez azonban csak úgy történhetett, hogy a funkcionálisan meddő őseink végül is sikeresen szaporodónak bizonyultak, mindenféle orvosi beavatkozás nélkül is. Ebből azonban a jelenlegi medikális felfogással teljesen ellentétes megközelítés következik: nem reprodukciós problémáról van szó, hanem a reprodukciót késleltető védőmechanizmusok működéséről. Ezek orvosi eszközökkel való áttörése nem túl sikeres, illetve a megszületendő gyermekre és az anyára nézve kockázatokkal jár. A meddőség evolúciós szempontú orvoslása egyértelműen azoknak a feltételeknek a módosítására kell, hogy irányuljon, amelyekre reakcióként kialakult. Ilyenek a női test-súlyt negatív irányba befolyásoló tényezők, a traumatizáltság, a krónikus stressz, valamint a kötődési történetből is következő rejtett vagy nyílt kapcsolati zavarok.

Irodalom

- Ahima, R. S.; Dushay, J.; Flier, S. N.; Prabakaran, D.; Flier, J. S. (1997): Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J. Clin. Investig.*, 99 (3): 391–395.
- Aoki, K.; Kajiura, S.; Matsumoto, Y.; Ogasawara, M.; Okada, S.; Yagami, Y.; Gleicher, N. (1995): Preconceptional natural killer cell activity as predictor of miscarriage. *Lancet*, 345: 1340–1342.
- Barash, D. P. (1980): *Szociobiológia és viselkedés*. Natúra, Budapest.
- Bartholomew, K.; Horowitz, L. (1991): Attachment styles among young adults: a test of a four-category model. *J. Person. Soc. Psychol.*, 61: 226–244.

- Basso, O.; Baird, D. B. (2003): Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Hum. Reprod.*, 8 (11): 2478–2484.
- Bates, MD., Quenby, S., Takawuwa, K., Johnson, PM., Vince, GM. (2002): Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent miscarriage? *Hum. Reprod.*, 17: 2439–2444 (idézi: Christiansen és mtsai 2006).
- Becker, A. E., Grinspoon, S. K., Klibanski, A., Herzog, D. B. (1999): Current Concepts. Eating Disorders. *N. Engl. J. Med.*, 340 (14): 1092–1098.
- Beer, A. E., Kwak, J. Y., Ruiz, J. E. (1996): Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 35 (4): 376–382.
- Ben-Rafael, Z., Mashlach, S., Dor, J., Rudak, E., Goldman, B. (1986): Treatment-independent pregnancy after an in vitro fertilization and embryo transfer trial. *Fertil. Steril.*, 45 (4): 564–567.
- Berezkei T. (2003): *Evolúciós pszichológia*. Osiris, Budapest.
- Berezkei, T., Csanaky, A. (2001): A szocializáció evolúciós pályái: az apa nélkül felnövő kamaszok és felnőttek viselkedésének fejlődése. In Pléh, Cs., Csányi, V., Berezkei, T: *Lélek és evolúció*. Osiris, Budapest, 211–228.
- Berga, S. L., Daniels, T. L., Giles, D. E. (1997): Women with functional hypothalamic amenorrhea but not other forms of anovulation display amplified cortisol concentrations. *Fertil. Steril.*, 67 (6): 1024–1030.
- Bernstein, D., Levin, S., Amsterdam, E., Insler, V. (1979): Is conception in infertile couples treatment-related? A survey of 309 pregnancies. *Int. J. Fertil.*, 24 (1): 65–67.
- Billir, B. M., Federoff, H. J., Koenig, J. I., Klibanski, A. (1990): Abnormal cortisol secretion and responses to corticotropin-releasing hormone in women with hypothalamic amenorrhea. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 70 (2): 311–317.
- Blanchard, R. (2004): Quantitative and theoretical analyses of the relation between older brothers and homosexuality in men. *J. Theor. Biol.*, 230 (2): 173–187.
- Blum, M., Kitai, E. (1988): Sexual behaviour, a stress factor affecting ovulation and cycle length. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 15 (3): 71–73.
- Boivin, J., Takefman, J. E. (1995): Stress level across stages of in vitro fertilization in subsequently pregnant and nonpregnant women. *Fertil. Steril.*, 64 (4): 802–810.
- Brandt, K. H., Zech, H. (1991): Effects of short-term psychotherapy on the success of an in vitro fertilization/embryo transfer program. *Wien. Med. Wochenschr.*, 141 (1–2): 17–9 (idézi: de Liz és Strauss, 2005).
- Brundu, B., Loucks, T. L., Adler, L. J., Cameron, J. L., Berga, S. L. (2006): Increased cortisol in the cerebrospinal fluid of women with functional hypothalamic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91 (4): 1561–1565.
- Cahill, D. J., Wardle, P. G. (2002): Management of infertility. *BMJ*, 325: 28–32.
- Campagne, D. M. (2006): Should fertilization treatment start with reducing stress? *Hum. Reprod.*, 21 (7): 1651–1658.
- Caro, J. F., Sinha, M. K., Kolaczynski, J. W., Zhang, P. L., Considine, R. V. (1996): Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*, 45 (11): 1455–1462.
- Carter, C. S. (1998): Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendoc.*, 23 (8): 779–818.
- Christiansen, O. B., Nielsen, H. S., Kolte, A. M. (2006): Inflammation and miscarriage. *Semin. Fetal. Neonat. Med.*, 11 (5): 302–308.

- Chrousos G. P. (1995): The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N. Engl. J. Med.*, 332: 1351–62 (idézi: Chrousos és mtsai 1998).
- Chrousos, G. P., Torpy, D. J., Gold, P. W. (1998): Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann. Intern. Med.*, 129 (3): 229–240.
- Clark, A. M., Ledger, W., Galletly, C., Tomlinson, L., Blaney, F., Wang, X., Norman, R. J. (1995): Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum. Reprod.*, 10 (10): 2705–2712.
- Clifford, K., Flanagan, A. M., Regan, L. (1999): Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod.*, 14 (11): 2727–30.
- Cogswell, M. E., Perry, G. S., Schieve, L. A., Dietz, W. H. (2001): Obesity in women of childbearing age: risks, prevention, and treatment. *Primary Care Update for OB/GYNs*. 8 (3): 89–105.
- Coulam, C. B., Goodman, C., Roussev, R. G., Thomason, E. J., Beaman, K. D. (1995): Systemic CD56+ cells can predict pregnancy outcome. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 33 (1): 40–46.
- Crowell, J. A., Fraley, R. C., Shaver, P. R. (1999): Measurement of individual differences in adolescent and adult attachment. In Cassidy, J., Shaver, P. R.(eds.): *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications*. The Guilford Press, New York, London, 434–468.
- Cunnane, S. C. (2005): *Survival of the fattest: the key to human brain evolution*. World Scientific Publ. Co., Singapore.
- Csemiczky, G., Landgren, B. M., Collins, A. (2000): The influence of stress and state anxiety on the outcome of IVF-treatment: psychological and endocrinological assessment of Swedish women entering IVF-treatment. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 79 (2): 113–118.
- de Liz, T. M., Strauss, B. (2005): Differential efficacy of group and individual/couple psychotherapy with infertile patients. *Hum. Reprod.*, 20 (5): 1324–1332.
- Demyttenaere, K., Bonte, L., Gheldof, M., Vervaeke, M., Meuleman, C., Vanderschuerem, D., D’Hooghe, T. (1998): Coping style and depression level influence outcome in in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 69 (6): 1026–1033.
- Demyttenaere, K., Nijs, P., Evers-Kiebooms, G., Koninckx, P. R. (1992): Coping and the ineffectiveness of coping influence the outcome of in vitro fertilization through stress responses. *Psychoneuroendoc.*, 17: 655–665.
- Demyttenaere, K., Nijs, P., Evers-Kiebooms, G., Koninckx, P. R. (1994): Personality characteristics, psychoendocrinological stress and outcome of IVF depend upon the etiology of infertility. *Gynaecol. Endocrin.*, 8: 233–240.
- Demyttenaere, K., Nijs, P., Steeno, O., Koninckx, P. R., Evers-Kiebooms, G. (1988): Anxiety and conception rates in donor insemination. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.*, 8: 175–181.
- Ding, J. H., Scheckter, C. B., Drinkwater, B. L., Soules, M. R., Bremner, W. J. (1988): High serum cortisol levels in exercise-associated amenorrhea. *Ann. Int. Med.*, 108: 530–534.
- Dobson, H., Ghuman, S., Prabhakar, S., Smith, R. (2003): A conceptual model of the influence of stress on female reproduction. *Reprod.*, 125: 151–163.
- Domar, A. D., Broome, A., Zuttermeister, P. C., Seibel, M., Friedman, R. (1992): The prevalence and predictability of depression in infertile women. *Fertil. Steril.*, 58 (6): 1158–1163.
- Domar, A. D., Clapp, D., Slawsby, E. A., Dusek, J., Kessel, B., Freizinger, M. (2000): Impact of group psychological interventions on pregnancy rates in infertile women. *Fertil. Steril.*, 73 (4): 805–811.

- Domar, A. D., Seibel, M. M., Benson, H. (1990): The mind/body program for infertility: a new behavioral treatment approach. *Fertil. Steril.*, 53 (2): 246-9.
- Domar, A. D., Zuttermeister, P. C., Friedman, R. (1999): The relationship between distress and conception in infertile women. *J. Am. Med. Womens. Assoc.*, 54: 196-198.
- Dozier, M., Stovall, K. C., Albus, K. E. (1999): Attachment and psychopathology in adulthood. In Cassidy, J., Shaver, P. R. (eds.): *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications*. The Guilford Press, New York, London, 497-519.
- Ellenberg, J., Koren, Z. (1982): Infertility and depression. *Int. J. Fertil.*, 27: 219-223.
- Eugster, A., Vingerhoets, A. J., van Heck, G. L., Merkus, J. M. (2004): The effect of episodic anxiety on an in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection treatment outcome: a pilot study. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.*, 25 (1): 57-65.
- Eugster, A., Vingerhoets, A. J. (1999): Psychological aspects of in vitro fertilization: a review. *Soc. Sci. Med.*, 48 (5): 575-589.
- Facchinetti, F., Fava, M., Fioroni, L., Genazzani, A. D., Genazzani, A. R. (1993): Stressful life events and affective disorders inhibit pulsatile LH secretion in hypothalamic amenorrhea. *Psychoneuroendoc.*, 18 (5-6): 397-404.
- Facchinetti, F., Matteo, M. L., Artini, G., Volpe, A., Genazzani, A. (1997): An increased vulnerability to stress is associated with a poor outcome of in vitro fertilization-embryo transfer treatment. *Fertil. Steril.*, 67 (2): 309-314.
- Feeney, J. A. (1999): Adult romantic attachment and couple relationship. In Cassidy, J.; Shaver, P. R. (eds.): *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications*. The Guilford Press, New York, London, 355-377.
- Fenster, L., Waller, K., Chen, J., Hubbard, A. E., Windham, G. C., Elkin, E., Swan S. (1999): Psychological stress in the workplace and menstrual function. *Am. J. Epidemiol.*, 15; 149 (2): 127-134.
- Fioroni, L., Fava, M., Genazzani, A. D., Facchinetti, F., Genazzani, A. R. (1994): Life events impact in patients with secondary amenorrhoea. *J. Psychosom. Res.*, 38 (6): 617-622.
- FIVNAT, Institut National de la Santa et de la Recherch Medicale U292 (1995): Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986-1990. *Fertil. Steril.*, 64: 746-756.
- Fornari, M. C., Sarto, A., Berardi, V. E., Martinez, M. A., Rocha, M. G., Pasqualini, S., Diez, R. A. (2002): Effect of ovaric hyperstimulation on blood lymphocyte subpopulations, cytokines, leptin and nitrite among patients with unexplained infertility. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 48: 394-403.
- Fox, N. A., Card, J. A. (1999): Psychophysiological measures in the study of attachment. In Cassidy, J., Shaver, P. R. (eds.): *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications*. The Guilford Press, New York, London, 226-245.
- Frisch, R. E. (1990): Body fat, menarche, fitness and fertility. In Frisch, R.E. (ed.): *Adipose tissue and reproduction*. Basel, Karger, 1-26. (idézi: Bereczkei, 2003)
- Frisch, R. E., McArthur, J. W. (1974): Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science*, 185: 949-951.
- Gale, C. R., O'Callaghan, F. J., Godfrey, K. M., Law, C. M., Martyn, C. N. (2004): Critical periods of brain growth and cognitive function in children. *Brain*, 127 (Pt 2): 321-329.
- Galletly, C., Clark, A., Tomlison, L., Blaney, F. (1996): Improved pregnancy rates for obese, infertile women following a group treatment program. *Gen. Hosp. Psych.*, 18: 192-195.
- Gallinelli, A., Roncaglia, R., Matteo, M. L., Ciaccio, I., Volpe, A., Facchinetti, F. (2001): Immunological changes and stress are associated with different implantation rates in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil. Steril.*, 6 (1): 85-91.

- Galluci W. T., Baum A., Laue L., Rabin D. S., Chrousos G. P., Gold P. W., Kling M. A. (1993): Sex differences in sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Health Psychol.*, 12: 420-425.
- Gasbarrini, A., Torre, E. S., Trivellini, C., De Carolis, S., Caruso, A., Gasbarrini, G. (2000): Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet*, 356 (9227): 399-400.
- Genazzani, A. D., Bersi, C., Luisi, S., Fruzzetti, F., Malavasi, B., Luisi, M., Petraglia, F., Genazzani, A. R. (2001): Increased adrenal steroid secretion in response to CRF in women with hypothalamic amenorrhea. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 78 (3): 247-52.
- Genazzani, A. R., Genazzani, A. D., Gastaldi, M., Petraglia, F. (1992): Neuroendocrine aspects of stress-related amenorrhea. In Sheppard, K. E., Boublik, J. H., Funder, J. W. (eds.): *Stress and Reproduction*. Raven Press, New York, 267-274.
- Gerendai, I., Csaba Z., Voko, Z., Csernus, V. (1995): Involvement of a direct neural mechanism in the control of gonadal functions. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 53 (1-6): 299-305.
- Gerendai, I., Toth, I. E., Boldogkoi, Z., Medveczky, I., Halasz, B. (2000): CNS structures presumably involved in vagal control of ovarian function. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 80 (1-2): 40-45.
- Giles, D. E., Berga, S. L. (1993): Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea: a controlled comparison. *Fertil. Steril.*, 60 (3): 486-492.
- Gillett, W. R., Putt, T., Farquhar, C. M. (2006): Prioritising for fertility treatments – the effect of excluding women with a high body mass index. *BJOG*, 113 (10): 1218-1221.
- Gleicher, N., Barad, D. (2006): An evolutionary concept of polycystic ovarian disease: does evolution favor reproductive success over survival? *Reprod. BioMed. Online*, 12 (5): 587-589.
- Glezerman, M. (1981): Two hundred and seventy cases of artificial donor insemination: management and results. *Fertil. Steril.*, 35: 180-187.
- Grammatopoulos, D. K., Hillhouse, E. W. (1999): Role of corticotropin-releasing hormone in onset of labour. *Lancet*, 354 (9189): 1546-1549.
- Gray, R. H. (1992): Stress and reproduction. An epidemiological perspective. In Sheppard, K. E., Boublik, J. H., Funder, J. W. (eds.): *Stress and Reproduction*. Raven Press, New York, 219-228.
- Gualtieri, T., Hicks, R. E. (1985): An immunoreactive theory of selective male affliction. *Behav. Brain Sci.*, 8: 427-441
- Hall, N. R. S., O'Grady, M. P. (1994): Stress and immunity in humans: modifying variables. In Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J. K. (eds.): *Handbook of human stress and immunity*. Academic Press, San Diego, New York, etc., 183-215
- Hanke, W., Kalinka, J., Makowiec-Dabrowska, T., Sobala, W. (1999): Heavy physical work during pregnancy-a risk factor for small-for-gestational-age babies in Poland. *Am. J. Indust. Med.*, 36: 200-205.
- Hardie, L., Trayhurn, P., Abramovich, D., Fowler, P. (1998): Circulating Leptin in Women: A Longitudinal Study in the Menstrual Cycle and During Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 53 (2): 87-89.
- Harlow, S. D., Matanoski, G. M. (1991): The association between weight, physical activity, and stress and variation in the length of the menstrual cycle. *Am. J. Epidemiol.*, 3 (1): 38-49.
- Hazan, C., Shaver, P. (1987): Romantic love conceptualized as an attachment process. *J. Person. Soc. Psychol.*, 52: 511-524.

- Hazan, C., Zeifman, D. (1999): Pair bonds as attachments. In Cassidy, J., Shaver, P. R.(eds.): *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications*. The Guilford Press, New York, London, 336–354.
- Heim, C., Ehlert, U., Hellhammer, D. H. (2000): The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendoc.*, 25: 1–35.
- Hennelly, B., Harrison, R. F., Kelly, J., Jacob, S., Barrett, T. (2000): Spontaneous conception after a successful attempt at in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil. Steril.*, 73 (4): 774–778.
- Henry, J. P., Wang, S. (1998): Effects of early stress on adult affiliative behavior. *Psychoneuroendocrin.*, 23 (8): 863–875.
- Hesse, E. (1999): The Adult attachment interview. In Cassidy, J., Shaver, P.R.(eds.): *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications*. The Guilford Press, New York, London, 395–433.
- Hjollund, N. H., Jensen, T. K., Bonde, J. P., Henriksen, T. B., Andersson, A. M., Kolstad, H. A., Ernst, E., Giwercman, A., Skakkebaek, N. E., Olsen J. (1999): Distress and reduced fertility: a follow-up study of first-pregnancy planners. *Fertil. Steril.*, 72 (1): 47–53.
- Horan, D., Hill, L. D., Schulkin, J. (2000): Childhood sexual abuse and preterm labor in adulthood: and endocrinological hypothesis. *Wom. Health Iss.*, 10 (1): 27–34.
- Hosaka, T., Matsubayashi, H., Sugiyama, Y., Izumi, S., Makino, T. (2002): Effect of psychiatric group intervention on natural-killer cell activity and pregnancy rate. *Gen. Hosp. Psychiat.*, 24: 353–356.
- Insel, T. R. (1992): Oxytocin – a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrin.*, 17 (1): 3–35.
- Jacoangeli, F., Masala, S., Staar, Mezzasalma, F., Fiori, R., Martinetti, A., Ficoneri, C., Novi, B., Pierangeli, S., Marchetti, G., Simonetti, G., Bollea, M. R. (2006): Amenorrhea after weight recover in anorexia nervosa: role of body composition and endocrine abnormalities. *Eat. Weight Disord.*, 11 (1): 20–26.
- Jones, T. R., Toner, J. P. (1993): The infertile couple. *N. Engl. J. Med.*, 329: 1710–1715.
- Judd, S. J. (1992): Pathophysiological mechanism of stress-induced chronic anovulation. In Sheppard, K. E., Boublik, J. H., Funder, J. W. (eds.): *Stress and Reproduction*. Raven Press, New York, 253–265.
- Justo, J. M., Maia, C. B., Ferreria-Diniz, F., Santos, CL., Moreira, J. M. (1997): Adult attachment style among women with infertility of unknown biological cause. *Network on Personal Relationship conference*. Miami University, Oxford, OH, USA (idézi: Hazan és Zeifman 1999).
- Justo, J. M., Moreira, J. M. (2003): Attachment style and infertility of unknown biological cause: an elusive relationship? *17th International Conference of the European Health Psychology Association*, Kos, Greece, September 24–27.
- Kalucy, R. S. (1992): Anorexia nervosa – the stress of weight change. In Sheppard, K. E., Boublik, J. H., Funder, J. W. (eds.): *Stress and Reproduction*. Raven Press, New York, 229–238.
- Kennedy, H. P., Griffin, M., Frishman, G. (1998): Enabling conception and pregnancy. *J. Nurse-Midwifery*, 43 (3): 190–207.
- Kirkpatrick, L. A., Davis, K. E. (1994): Attachment style, gender, and relationship stability. A longitudinal analysis. *J. Personal. Soc. Psychol.*, 66: 502–512 (idézi: Feeney 1999).
- Klonoff-Cohen, H., Chu, E., Natarajan, L., Sieber, W. (2001): A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertil. Steril.*, 76 (4): 675–687.

- Koryntova, D., Sibrtova, K., Klouckova, E., Cepicky, P., Rezabek, K., Zivny, J. (2001): *Effect of psychological factors on success of in vitro fertilization*. *Ceska Gynekol.* 66 (4): 264–269.
- Kramer, M. S., Platt, R., Yang, H., Joseph, K. S., Wen, S. W., Morin, L., Usher, R. H. (1998): Secular trends in preterm birth: a hospital-based cohort study. *JAMA*, 280: 1849–1854.
- Kupka, M. S., Dorn, C., Richter, O., Schmutzler, A., van der Ven, H., Kulczycki, A. (2003): Stress relief after infertility treatment – spontaneous conception, adoption and psychological counselling. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 110 (2): 190–195.
- Lager, C., Ellison, P. T. (1987): Effects of moderate weight loss on ovulatory frequency and luteal function in adult women (Abstract). *Am. J. Phys. Anthropol.*, 73: 221–222.
- Lapane, K. L., Zierler, S., Lasater, T. M., Stein, M., Barbour, M. M., Hume, A. L. (1995): Is a history of depressive symptoms associated with an increased risk of infertility in women? *Psychosom. Med.*, 57 (6): 509–513.
- Levitan, R. D., Parikh, S. V., Lesage, A. D., Hegadoren, K. M., Adams, M., Kennedy, S. H., Goering, P. N. (1998): Major depression in individuals with a history of childhood physical or sexual abuse., Relation to neurovegetative signs and mania and gender. *Am. J. Psychiat.*, 155: 1745–1752.
- Licinio, J., Wong, M-L., Gold, P. W. (1996): The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anorexia nervosa. *Psychiat. Res.*, 62: 75–83.
- Luger, A., Deuster, P. A., Gold, P. W., Loriaux, D. L., Chrousos, G. P. (1988): Hormonal responses to the stress of exercise. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 245: 273–80.
- Luger, A., Deuster, P. A., Kyle, S. B., Gallucci, W. T., Montgomery, L. C., Gold, P. W., Loriaux, D. L., Chrousos, G. P. (1987): Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *N. Engl. J. Med.*, 316 (21): 1309–1315.
- Lukse, M. P., Vacc, N. A. (1999): Grief, depression, and coping in women undergoing infertility treatment. *Obst. Gynecol.*, 93 (2): 245–251.
- Mackey, M. C., Boyle, J. S. (2000): An explanatory model of preterm labor. *J. Transcult. Nurs.*, 11 (4): 254–263.
- Maffulli, N., Arena, B. (2002): Endocrinologic Changes in exercising women. *Sports Med. Arthroscopy Rev.*, 10 (1): 10–14.
- Maffulli, N., Lebrun, C., Rumball, J. (2002a): Female athlete triad. *Sports Med. Arthroscopy Rev.*, 10 (1): 23–32.
- Maffulli, N., Pfeifer, S., Patrizio, P. (2002b): The female athlete: some gynecologic considerations. *Sports Med. Arthroscopy Rev.*, 10 (1): 2–9.
- Majzoub J. A., McGregor J. A., Lockwood C. J., Smith R., Taggart M. S., Schulkin J. (1999): A central theory of preterm and term labor: putative role for corticotropin-releasing hormone. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 180 (1): S232–S241.
- Marcus, M. D., Loucks, T. L., Berga, S. (2001): Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil. Steril.*, 76 (2): 310–316
- Martinelli, P., Troncone, R., Paparo, F., Torre, P., Trapanese, E., Fasano, C., Lamberti, A., Budillon, G., Nardone, G., Greco, L. (2000): Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut.*, 46 (3): 332–335.
- Matsubayashi, H., Hosaka, T., Sugiyama, Y., Suzuki, T., Arai, T., Kondo, A., Sugi, T., Izumi, S-I., Makino, T. (2001): Increased natural-killer-cell activity is associated with infertile women. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 46: 318–322.
- Matsubayashi, H., Shida, M., Kondo, A., Suzuki, T., Sugi, T., Izumi, S., Hosaka, T., Makino, T. (2005): Preconception peripheral natural killer cell activity as a predictor of pregnancy

- outcome in patients with unexplained infertility. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 53 (3): 126–131.
- McCarthy, G., Taylor, A. (1999): Avoidant/ambivalent attachment style as a mediator between abusive childhood experiences and adult relationship difficulties. *J. Child. Psychol. Psychiat.*, 40 (3): 465–477.
- McEwen, B. S., Biron, C. A., Brunson, K. W., Bulloch, K., Chambers, W. H., Dhabhar, F. S., Goldfarb, R. H., Kitson, R. P., Miller, A. H., Spencer, R. L., Weiss, J. M. (1997): The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res. Rev.*, 23 (1–2): 79–133.
- McLean, M., Bisits, A., Daies, J., Woods, R., Lowry, P., Smith, R. (1995): A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat. Med.*, 5: 460–463.
- McQueeney, D. A., Stanton, A. L., Sigmon, S. (1997): Efficacy of emotion-focused and problem-focused group therapies for women with fertility problems. *J. Behav. Med.*, 20 (4): 313–331.
- Meczekalski, B., Tonetti, A., Monteleone, P., Bernardi, F., Luisi, S., Stomati, M., Luisi, M., Petraglia, F., Genazzani, AR. (2000): Hypothalamic amenorrhea with normal body weight: ACTH, allopregnanolone and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone test. *Eur. J. Endocrinol.*, 142 (3): 280–285.
- Medawar, P. B. (1953): Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 7: 320–338 (idézik: Saito és mtsai 2005).
- Meller, W. H., Zander, K. M., Crosby, R. D., Tagatz, G. E. (1997): Luteinizing hormone pulse characteristics in depressed women. *Am. J. Psychiat.*, 154: 1454–1455.
- Meloni, G. F., Dessole, S., Vargiu, N., Tomasi, PA., Musumeci, S. (1999): The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod.*, 14 (11): 2759–2761.
- Merari, D., Feldberg, D., Shitrit, A., Elizur, A., Modan, B. (1996): Psychosocial characteristics of women undergoing in vitro fertilization: a study of treatment outcome. *Israel J. Obst. Gynecol.*, 7: 65–72 (idézi: Eugster és Vingerhoets 1999).
- Merzoug, K., Gerhard, I., Runnebaum, B. (1990): Incidence and prerequisites for therapy-independent pregnancy in sterile patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 50 (3): 177–188 (idézik: Kupka és mtsai 2003).
- Misra, M., Prabhakaran, R., Miller, K. K., Tsai, P., Lin, A., Lee, N., Herzog, D. B., Klibanski, A. (2006): Role of cortisol in menstrual recovery in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatr Res.*, 59 (4 Pt 1): 598–603.
- Nakamura, Y., Kato, H., Terranova, P. F. (1992): Abdominal vagotomy decreased the number of ova shed and serum progesterone levels on estrus in the cyclic hamster. *Endocrinol. Jpn.*, 39 (1): 141–145
- Neveu, P. J., Deleplanque, B., Puglisi, Allegra, S., D'Amato, F. R., Cabib, S. (1994): Influence of early life events on immune reactivity in adult mice. *Dev. Psychobiol.*, 27 (4): 205–213.
- Newcomer, J. W., Selke, G., Melson, A. K., Gross, J., Vogler, G. P., Dagogo-Jack, S. (1998): Dose-Dependent Cortisol-Induced Increases in Plasma Leptin Concentration in Healthy Humans. *Arch. Gen. Psych.*, 55 (11): 995–1000.
- Norman, R. J., Clark, A. M. (1998): Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod. Fertil. Develop.*, 10 (1): 55–63.
- Omer, H., Everly, G. S Jr. (1988): Psychological factors in preterm labor: critical review and theoretical synthesis. *Am. J. Psychiat.*, 145 (12): 1507–1513.
- O'Moore, A. M., O'Moore, R. R., Harrison, R. F., Murphy, G., Carruthers, M. E. (1983):

- Psychosomatic aspects in idiopathic infertility: effects of treatment with autogenic training. *J. Psychosom. Res.*, 27 (2): 145–151.
- Pandian, Z., Bhattacharya, S., Templeton, A. (2001): Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum. Reprod.*, 16 (12): 2593–2597.
- Peacock, N. R. (1990): Comparative and cross-cultural approaches to the study of human female reproductive failure. In DeRousseau, C. J. (ed.): *Primate life history and evolution*. Willey-Liss Inc., New York, etc., 195–220.
- Pirke, K. M., Schweiger, U., Strowitzki, T., Tuschl, R. J., Laessle, R. G., Broocks, A., Huber, B., Middendorf, R. (1989): Dieting causes menstrual irregularities in normal weight young women through impairment of episodic luteinizing hormone secretion. *Fertil. Steril.*, 51 (2): 263–268.
- Porges, S. W. (1997): Emotion: an evolutionary by-product of the neural regulation of the autonomic nervous system. In Carter, C. S., Kirkpatrick, B., Lederhendler, I. (eds.): *The integrative neurobiology of affiliation*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 807: 62–77.
- Porges, S. W. (1998): Love: an emergent property of the mammalian autonomic nervous system. *Psychoneuroendoc.*, 23: 837–861.
- Porges, S. W. (2001): The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *Int. J. Psychophysiol.*, 42 (2): 29–52.
- Rich-Edwards, J. W., Goldman, M. B., Willett, W. C., Hunter, D. J., Stampfer, M., Colditz, G. A., Manson, J. E. (1994): Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 171: 171–177.
- Rogers, J., Mitchell, G. W. (1952): The relation of obesity to menstrual disturbances. *N. Engl. J. Med.*, 247: 53–55.
- Rosenbaum, M., Leibel, R. L. (1999): The role of leptin in human physiology. *N. Engl. J. Med.*, 341 (12): 913–915.
- Rosenblatt J. S. (1993): Hormone-behavior relations in the regulation of parental behavior. In: Becker J. B., Breedlove S. M and Crews D. (eds): *Behavioral endocrinology*. The MIT Press Cambridge, Massachusetts, London, England, 401–422.
- Saito, S., Sasaki, Y., Sakai, M. (2005): CD4(+)CD25high regulatory T cells in human pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 65 (2): 111–1120.
- Salvatore, P., Gariboldi, S., Offidani, A., Coppola, F., Amore, M., Maggini, C. (2001): Psychopathology, personality, and marital relationship in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *Fertil. Steril.*, 75 (6): 1119–1125.
- Sanders, K. A., Bruce, N. W. (1997): A prospective study of psychosocial stress and fertility in women. *Hum. Reprod.*, 12 (10): 2324–2329.
- Sapolsky, R. M. (1993): Neuroendocrinology of stress-response. In Becker, J. B., Breedlove, S. M. and Crews, D. (eds.): *Behavioural endocrinology*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, etc., 287–324.
- Sarrel, P. M., DeCherney, A. H. (1985): Psychotherapeutic intervention for treatment of couples with secondary infertility. *Fertil. Steril.*, 43 (6): 897–900.
- Selye, H. (1950): *Stress. A treatise based on the concepts of the general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation*. Acta Inc. Medical Publishers, Montreal (idézi: Campagne 2006).
- Shapiro, D. L., Levendosky, A. A. (1999): Adolescent survivors of childhood sexual abuse: the mediating role of attachment style and coping in psychological and interpersonal functioning. *Child. Abuse. Neglect.*, 23 (11): 1175–1191.
- Sharma, J. B., Sharma, S. (1992): Role of thioridazine in unexplained infertility. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 37 (1): 37–41.

- Shenkin, S. D., Starr, J. M., Pattie, A., Rush, M. A., Whalley, L. J., Deary, I. J. (2001): Birth weight and cognitive function at age years: the Scottish Mental Survey 1932. *Arch. Dis. Child.*, 85: 189–197.
- Shimizu, Y., Kodama, H., Fukuda, J., Murata, M., Kumagai, J., Tanaka, T. (1999): Spontaneous conception after the birth of infants conceived through in vitro fertilization treatment. *Fertil. Steril.*, 71 (1): 35–39.
- Simón, C., Dominguez, F., Rémoihí, J., Pellicer, A. (2001): Embryo effects in human implantation. *An. N.Y. Acad. Sci.*, 943: 1–16.
- Simpson, J. A. (1999): Attachment theory in modern evolutionary perspective. In Cassidy, J., Shaver, P.R.(eds.): *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications*. The Guilford Press, New York, London, 115–140.
- Slovan, L., Gilbert, P., Hasey, G. (2003): Evolved mechanisms in depression: the role and interaction of attachment and social rank in depression. *J. Affect. Dis.*, 74 (2): 107–21.
- Smeenk, J. M. J., Verhaak, C. M., Eugster, A., van Minnen, A., Zielhuis, G. A., Braat, D. D. M. (2001): The effect of anxiety and depression on the outcome of in vitro fertilisation. *Hum. Reprod.*, 16 (7): 1420–1423.
- Smeenk, J. M. J., Verhaak, C. M., Vingerhoets, A. J., Sweep, C. G., Merkus, J. M., Willemsen, S. J., van Minnen, A., Straatman, H., Braat, DD. (2005): Stress and outcome success in IVF: the role of self-reports and endocrine variables. *Hum. Reprod.*, 20 (4): 991–996.
- Spar, D. L. (2006): *The baby business: elite eggs, designer genes, and the thriving commerce of conception*. Harvard Business School Publishing, teinman, N., Gamzu, R., Yogev, L., Botchan, A., Schreiber, L., Yavetz, H. (2001): Serum leptin concentrations are higher in azoospermic than in normozoospermic men. *Fertil. Steril.*, 75 (4): 821–822.
- Steinman, N., Gamzu, R., Yogev, L., Botchan, A., Schreiber, L., Yavetz, H. (2001): Serum leptin concentrations are higher in azoospermic than in normozoospermic men. *Fertil. Steril.*, 75 (4): 821–822.
- Steuers, P., van der Steeg, J. W., Hompes, P. G., Habbema, J. D., Eijkemans, M. J., Broekmans, F. J., Verhoeve, H. R., Bossuyt, P. M., van der Veen, F., Mol, B. W. (2006): Collaborative Effort on the Clinical Evaluation in Reproductive Medicine. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet*, 368 (9531): 216–21.
- Stoleru, S., Cornet, D., Vaugeois, P., Fermanian, J., Magnin, F., Zerah, S., Spira, A. (1997): The influence of psychological factors on the outcome of the fertilization step of in vitro fertilization. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.*, 18 (3): 189–202.
- Stolwijk, A. M., Wetzels, A. M., Braat, D. D. (2000): Cumulative probability of achieving an ongoing pregnancy after in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection according to a woman's age, subfertility diagnosis and primary or secondary subfertility. *Hum. Reprod.*, 15 (1): 203–209.
- Suh, B. Y., Liu, J. H., Berga, S. L., Quigley, M. E., Laughlin, G. A., Yen, S. S. (1988): Hypercortisolism in patients with functional hypothalamic-amenorrhea. *J. Clin. Endocrin. Met.*, 66 (4): 733–9.
- Suomi, S. J. (1997): Early determinants of behaviour: evidence from primate studies. *Br. Med. Bull.*, 53 (1): 170–184.
- Szendi G. (2001): A magatartás pszichobiológiai alapjai. In Buda B., Kopp M. (szerk.): *Magatartástudományok*. Medicina, Budapest, 190–245.
- Templeton, A., Fraser, C., Thompson, B. (1991): *Infertility-epidemiology and referral practice*. Human Reproduction, 6: 1391–1394.

- Templeton, A., Morris, J. K., Parslow, W. (1996): Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet*, 348: 1402–1406.
- Thiering, P., Beaurepaire, J., Jones, M., Saunders, D., Tennant, C. (1993): Mood state as a predictor of treatment outcome after in vitro fertilization/embryo transfer technology (IVF/ET). *J. Psychosom. Res.*, 37 (5): 481–491.
- Thonneau, P., Marchand, S., Tallec, A., Ferial, M.L., Ducot, B., Lansac, J., Lopes, P., Tabaste, J. M., Spira, A. (1991): Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). *Hum. Reprod.*, 6: 811–816.
- Tuntiseranee, P., Olsen, J., Geater, A., Kor-Anantakul, O. (1998): Are long working hours and shiftwork risk factors for subfecundity? A study among couples from southern Thailand. *Occupational & Environ. Med.*, 55 (2): 99–105
- Tuschen-Caffier, B., Florin, I., Krause, W., Pook, M. (1999): Cognitive-behavioral therapy for idiopathic infertile couples. *Psychother. Psychosom.*, 68 (1): 15–21.
- Van der Spuy, Z. M. (1985): Nutrition and reproduction. *Clin. Obst. Gynaecol.*, 12 (3): 579–604.
- Vardon, D., Burban, C., Collomb, J., Stolla V., Erny, R. (1995): Spontaneous pregnancies in couples after failed or successful in vitro fertilization. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 24 (8): 811–815.
- Verhaak, C., Smeenk, J., Eugster, A., van Minnen, A., Kremer, J., Kraaimaat, F. (2001): Stress and marital satisfaction among women before and after their first cycle of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil. Steril.*, 76 (3): 525–531.
- Wasser, S. K. (1999): Stress and reproductive failure: an evolutionary approach with application to premature labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 180 (1): S272–S274.
- Wasser, S. K., Sewal, G., Soules, M. R. (1993): Psychosocial stress as a cause of infertility. *Fertil. Steril.*, 59 (3): 685–689.
- Weinfield, N. S., Sroufe, L. A., Egeland, B., Carlson, E. A.: The nature of individual differences in infant-caregiver attachment. In Cassidy, J., Shaver, P. R. (eds.) (1999): *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications*. The Guilford Press, New York, London, 68–88.
- Williams, N. I., Helmreich, D. L., Parfitt, D. B., Caston-Balderrama, A., Cameron, J. L. (2001): Evidence for a Causal Role of Low Energy Availability in the induction of menstrual cycle disturbances during strenuous exercise training. *J. Clin Endoc. Metab.*, 86 (11): 5184–5193.
- Witt, D. M. (1997): Regulatory mechanisms of oxytocin-mediated sociosexual behavior. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 15,807: 287–301.
- Yehuda, R., Resnick, H., Kahana, B., Giller, E. L. (1993): Long-lasting hormonal alterations to extreme stress in humans: normative or maladaptive? *Psychosom. Med.*, 55: 287–297.
- Young, E. A., Midgley, A. R., Carlson, N. E., Brown, M. B. (2000): Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch. Gen. Psychiat.*, 57 (12): 1157–1162.
- Zaadstra, B. M., Seidell, J. C., Van Noord, P. A., te Velde E. R., Habbema J. D., Vrieswijk B., Karbaat J. (1993): Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ*, 306: 484–487 (idézik: Cogswell és mtsai 2001).

SZENDI, GÁBOR

**THE EVOLUTIONARY INTERPRETATION OF
FEMALE FUNCTIONAL INFERTILITY**

Infertility is a widespread problem, 10-15% of the marriages are involved approximately. From the biomedical point of view infertility is only a biological disturbance. But a high percent of infertility is due to a psychological factor, like distress, depression, traumatization or hidden marital conflicts. On evolutionary basis these cases of infertility can be interpreted as adaptive reproduction failure and only proper psychotherapeutic treatment, using an evolutionary approach sometimes, can cure them. The author reviews the relevant literature and the psychotherapeutic interventions.

Keywords: infertility, evolution, nutrition, stress, depression, immunity, attachment theory