

# NEVROENDOKRINA KONTROLA REPRODUKCIJE

Borut Kobal\*

## Uvod

Glavni vir steroidnih hormonov predstavljajo spolne in nadledvični žlezi. Ker je pri ženski izločanje spolnih hormonov iz jajčnikov dinamičen in ciklični sistem, s fiziološkimi dnevnimi variacijami v serumski koncentraciji steroidnih hormonov, je medsebojni vpliv s CŽS, ki je obenem nadzorni organ v neuroendokrini regulaciji reproduktivnega sistema, še posebej kompleksen. Tako so znane spremembe razpoloženskih stanj, od depresije, iritabilnosti do anksioznosti, vezanih na posamezno fazo menstrualnega ciklusa pa tudi ob uporabi oralnih hormonskih kontraceptivov, po porodu in v menopavzi.

## Neuroendokrini kontrola reprodukcije

Pomeni integracijo procesov, ki se odvijajo na različnih nivojih organizma. Anatomsko in funkcionalno sestavljajo hipotalamično-hipofizno-gonadno os trije deli, kot je prikazano v tabeli 1.

*Tabela 1.: ANATOMSKA IN FUNKCIONALNA DELITEV DELOV REPRODUKTIVNEGA SISTEMA*

---

### CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM

Možganska skorja

Limbični sistem

KOMPLEKS CŽS - HIPOTALAMUS

Sistem neurotransmiterjev

---

### HIPOTALAMUS

Generator in koordinator signalov

Sinteza in shranjevanje Gonadotropnih Releasing Hormonov

---

### ADENOHIPOFIZA

Sinteza in shranjevanje LH in FSH

Pretvorba hipotalamičnih v gonadotropne signale

---

### GONADE

Izločanje spolnih hormonov

Kontrola izločanja gonadotropinov

---

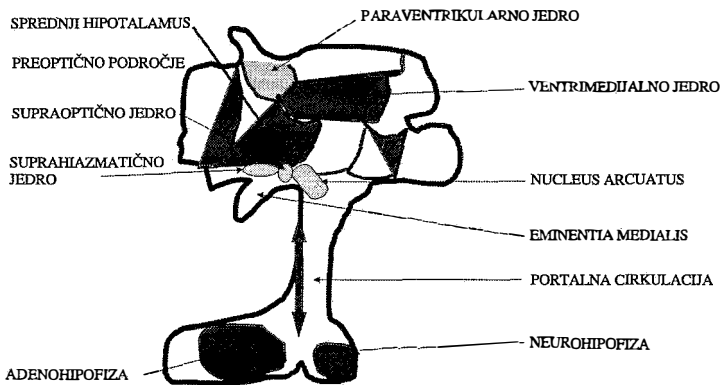
\* Asist.dr.Borut Kobal, dr.med. Ginekološka klinika Ljubljana, Štajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

Po tem konceptu imajo možgani vlogo vodilne endokrine žleze, ki integrira živčne in endokrine signale in obvladuje medseboj odvisne komponente : gonade-hipofiza-hipotalamus. V tem integracijskem sistemu imajo jajčniki, v svoji od gonadotropinov odvisni steroidogenezi, sekundarno vlogo, obenem pa iniciativno vlogo v cikličnem sproščanju gonadotropinov prek pošiljanja signalov možganom in hipofizi. Dejstvo je, da hipotalamično-hipofizna os izloča velike količine luteinizirajočega hormona (LH) in folikle-stimulirajočega hormona (FSH) po toničnem tipu sekrecije, ki je v svoji osnovi acikličen. Jajčnik s svojimi sekretornimi produkti (steroidni hormoni in inhibin) izvaja stimulatorno in inhibitorno delovanje na hipotalamično-hipofizno os in s tem pri ženskah edinstveno spreminja aciklični tip izločanja gonadotropinov v cikličnega.

### *Hipotalamus*

V regulaciji reprodukcije sodelujejo številna jedra hipotalamusa (slika 1). Anatomsko pomembnejšo lokacijo nevrosekrecije Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) pa predstavlja ventromedialni hipotalamus (prvenstveno n.arcuatus in sosednje periventrikularno jedro).

*Slika 1.: Jedra hipotalamusa v kontroli reproduktivnega sistema*



Ugotovljeno je, da je za ciklično izločanje GnRH pod vplivom estrogenov odgovorna skupina nevronov v suprahiazmatskem in preoptičnem področju, medtem ko so nevroni v n. arcuatus odgovorni za tonično izločanje GnRH. Največja količina GnRH se nahaja v medialni eminencin (*eminencio medialis*), kjer se hormon nahaja v živčnih končičih, pripravljen za pulzatilno sproščanje v portalni obtok hipofize.

Peptidgergični nevroni hipotalamusa imajo lastnosti živčne in žlezne celice. Odgovarjajo tako na humoralne dražljaje (steroidi, metaboliti) kot na neurotransmiterje znotraj CZS. Nevroni, ki izločajo GnRH, dobivajo tri vrste humoralnih signalov:

- od perifernih ciljnih žlez (dolga povratna zveza)
- od hipofize (kratka povratna zveza)
- od samega GnRH (ultrakratka povratna zveza)

### *Gonadotropni releasing hormon (GnRH)*

GnRH je dekaeptid, ki je aktiven v nanogramskih dozah. Njegovo delovanje je izključno v stimulaciji izločanja gonadotropinov iz hipofize. Transport hormona (poleg sproščanja iz aksonov in prek kapilarnega sistema v portalno cirkulacijo) se opravlja tudi s pomočjo endimskih celic (tanocitov), ki se morfološko spreminjajo v odvisnosti od steroidov. Sproščanje GnRH je pulzatilno in omogoča bazalno sekrecijo gonadotropinov, predvsem LH. Sekrecija gonadotropinov je odvisna od frekvence sproščanja GnRH, sam odgovor gonadotropnih celic v hipofizi na GnRH pa je odvisen od predhodne izpostavljenosti spolnim hormonom, po mehanizmu povratne zveze (slika 2).

*Slika 2.:Mehanizem dolge in kratke negativne povratne zveze*

**DOLGA NEGATIVNA POVRATNA ZVEZA  
SUPRESIJA IZLOČANJA GONADOTROPINOV S STRANI  
SPOLNIH STEROIDOV (ESTROGENI, PROGESTERON)  
KORELACIJA Z NIVOJEM ESTRADIOLA**

**NIZKE VREDNOSTI ESTRADIOLA ZAVIRAJO IZLOČANJE  
LH**

**VISOKE VREDNOSTI PROGESTERONA POTENCIRAJO  
NEGATIVNI EFEKT ESTRADIOLA**

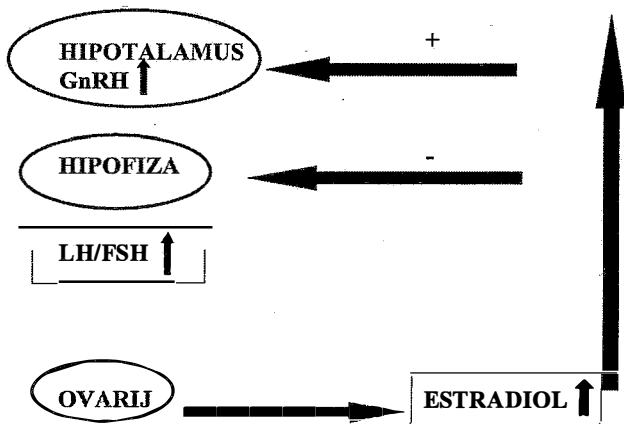
**INHIBIN - SELEKTIVNO ZNIŽUJE FSH**

**KRATKA NEGATIVNA POVRATNA ZVEZA  
RAZGRADNJA GnRH S STRANI GONADOTROPINOV  
LH AKTIVIRA PEPTIDAZE V HIPOTALAMUSU**

**DOKAZAN JE POVRATNI TOK KRVI IZ HIPOFIZE V HIPOTALAMUS**

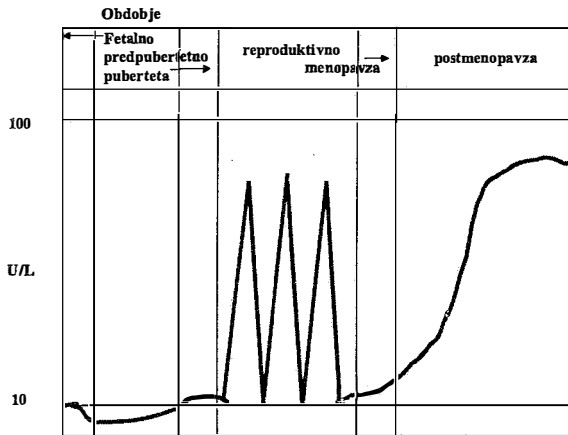
Spolni hormoni prek nevrottransmitterjev modulirajo pulzatilno sekrecijo GnRH, ovulatorni skok gonadotropinov v sredini ciklusa ženske pa je posledica pozitivnega povratnega efekta estradiola na ciklični center v hipotalamusu (slika 3)

*Slika 3.: Preovulatorni porast GnRH; pozitivna povratna zveza*

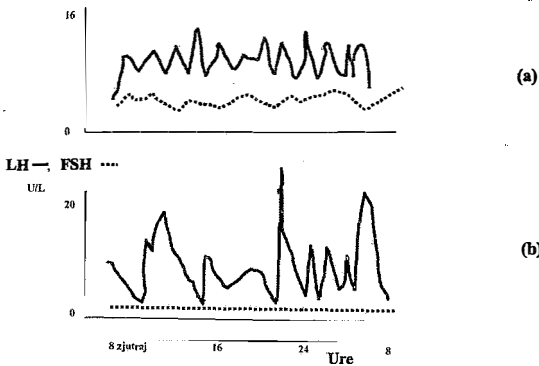


Pulzatilna sekrecija GnRH in z njo posledično pulzatilno izločanje LH začneta neposredno pred puberteto kot kratkotrajno pulzatilno izločanje med spanjem. Po puberteti se pulzatilno izločanje GnRh vzdržuje 24 ur dnevno in povzroča pulzatilno izločanje LH. Ta ima v reproduktivnem obdobju značilen ovulatorni skok (slika 4), drugače pa se amplituda in frekvenca pulzatilnega izločanja GnRH in gonadotropinov spreminjata skozi ves menstrualni cikel (slika 5).

**Slika 4.: Izločanje LH v življenjskem obdobju ženske**



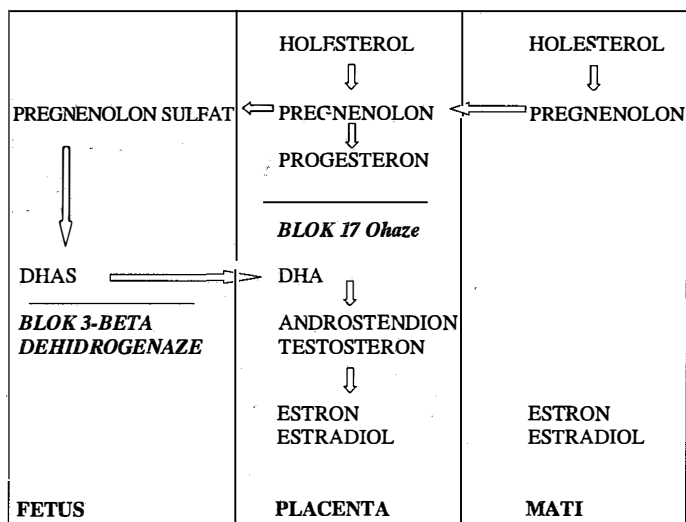
**Slika 5.: Pulzatilno izločanje LH in FSH med folikularno (a) in lutealno (b) fazo ciklusa**



# Endokrinologija nosečnosti

## Estrogeni

Nosečnost predstavlja stanje kroničnega povišanja steroidov, predvsem estrogena. Tako so koncentracije estriola v plazmi tudi do tisočkrat višje. Vir estriola v krvi matere predstavljajo prekursorji, ki nastanejo v fetoplacentarni enoti, izraba le teh in sinteza pa poteka v placenti (slika 6).



## Progesteron

Izdeluje ga do 10.tedna nosečnosti rumeno telesce jajčnika. Med 7. in 10. tednom ga izdelujeta skupaj s placento, po tem času pa postane placenta glavni vir progesterona. Neposredno pred porodom je koncentracija v plazmi med 100 in 200ug/ml. Dnevno proizvede placenta 250mg progesterona. Produkcija progesterona je neodvisna od uteroplacentarne perfuzije, stanja ploda ali količine razpoložljivega prekursorja.

## Peptidni hormoni placente

Humani horionski gonadotropin je glikoprotein, ki ga izloča sinciotrofoblast placente in je sestavljen iz alfa in beta podenote; ta je odgovorna za biološko aktivnost in specifičnost molekule. Biološko je

podoben LH in vzdržuje delovanje rumenega telesca jajčnika. Koncentracije v plazmi so najvišje okrog 10.tedna nosečnosti (50-100000 mU/ml), se nato znižajo do 20.tedna nosečnosti (10-20000 mU/ml) in ostanejo na tej višini do poroda.

Humani placentarni laktogen (HPL) je polipeptid, ki ga izloča sinciotrofoblast in je po molekularni strukturi podoben rastnemu hormonu, vendar ima samo 3% njegove aktivnosti. Njegova metabolna vloga je mobilizacija maščob v obliki prostih maščobnih kislin. V drugi polovici nosečnosti zasledimo 10-kratni porast HPL, ki postane glavni dejavnik za diabetogeni efekt v nosečnosti.

Placenta proizvaja še humani horionski tireotropin in humani horionski adrenokortikotropin, fiziološkega pomena katerih še ne poznamo.

## **Literatura**

Prelevič GM. Neuroendokrina kontrola reprodukcije. V: Prelevič GM. ur. Klinička reproduktivna endokrinologija. Beograd: Nauka, 1992.

Alonso R, Lopez-Coviella I. Gonadal steroids and Neuronal Function. Neurochemical Research 1998; 5: 675-688.