

Νευροενδοκρινολογική ρύθμιση του αναπαραγωγικού κύκλου στη γυναίκα

Ε. ΖΑΠΑΝΤΗ, Κ. ΤΕΡΖΙΔΗΣ

05

Α' Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

Εισαγωγή

Η φυσιολογική λειτουργία της αναπαραγωγής ελέγχεται από τον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - γονάδες (ΥΥΓ). Ο υποθάλαμος εκκρίνει κατά ώσεις τον εκλυτικό των γοναδοτροφινών παράγοντα GnRh, ο οποίος μέσω των γοναδοτροφινών εξασφαλίζει τη στεροειδογένεση, ωρίμαση του ωοθυλακίου και ωορρηξία. Οι ωοθηκικές ορμόνες επιδρούν στην εκκριτική δραστηριότητα του υποθαλάμου τροποποιώντας το εύρος και τη συχνότητα των εκκριτικών ώσεων του GnRh ανάλογα με τη φάση του γεννητικού κύκλου.

Εκτός από τα στεροειδή, η ωοθηκή εκκρίνει και βιολογικά ενεργά πεπτιδία τα οποία έχουν παρακρινική κυρίως, αλλά και ενδοκρινική δράση. Οποιαδήποτε ανεπάρκεια ή διαταραχή στη συνέργεια των κέντρων που συνθέτουν τον ΥΥΓ μπορεί να προκαλέσει ένα φάσμα διαταραχών και παθολογικών εκδηλώσεων που περιλαμβάνει από ήπιες διαταραχές της εμμήνου ρύσεως έως σοβαρή βλάβη της αναπαραγωγικής λειτουργίας και στειρώση.

Υποθαλαμο-υποφυσιακός άξονας

GnRh

Η εκλυτική των γοναδοτροφινών ορμόνη GnRh είναι ένα δεκαπεπτιδίο που εκκρίνεται από υποθαλαμικούς νευρώνες που βρίσκονται στον τοξοειδή πυρήνα και στην προοπτική περιοχή του υποθαλάμου. Οι νευράξονες της GnRh καταλήγουν, αφού διέλθουν το μέσο έπαρμα, στο πυλαίο αγγειακό σύστημα της υπόφυσης και εκεί συνδέονται με τον υποδοχέα τους στα γοναδοτρόφα κύτταρα. Η επεισοδιακή (κατά ώσεις) έκκριση της GnRh ρυθμίζει τη σύνθεση και έκκριση των γοναδοτροφινών. Εκτομή των τοξοειδών πυρήνων σε πιθήκους, έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή παραγωγής γοναδοτροφινών και το φαινόμενο δεν αναστρέφει με την ωοθηκτομή, ούτε με τη χορήγηση οιστραδιόλης σε ποσότητα ικανή να προκαλέσει εκκριτικό κύμα γοναδοτροφινών σε φυσιολογικά ζώα. Όταν όμως σε αυτά τα ζώα

τεθεί GnRh αντλία με εκκριτικό επεισόδιο (ώση) κάθε μία ώρα, τότε επανέρχεται η φυσιολογική έκκριση γοναδοτροφινών και η ωορρηξία.

LH, FSH

Οι δύο γοναδοτροφίνες: FSH (θυλακιοτρόφος ορμόνη) και η LH (ωχρινοτρόφος ορμόνη) παράγονται από τα γοναδοτρόφα κύτταρα, τα οποία αποτελούν περίπου το 10% των κυττάρων του προσθίου λοβού της υπόφυσης. Οι γοναδοτροφίνες, μαζί με τη θυρεοτρόπο ορμόνη (TSH) και την χοριακή γοναδοροφίνη (hCG) ανήκουν στην ομάδα των γλυκοπρωτεϊνών, και αποτελούνται από μία α και μία β υπομονάδα. Η α υπομονάδα είναι κοινή για όλες τις γλυκοπρωτεΐνες, ενώ η β υπομονάδα είναι μοναδική για κάθε γοναδοτροφίνη, και σχετίζεται με τη διαφορετική λειτουργία της κάθε ορμόνης. Οι γοναδοτροφίνες στο μεγαλύτερο ποσοστό τους συντίθενται στα ίδια κύτταρα, αλλά έχουν διαφορετικό τρόπο έκκρισης. Η έκκριση της FSH εξαρτάται απόλυτα από τον ρυθμό σύνθεσης της β υπομονάδας, γεγονός το οποίο αντανακλά την έλλειψη «εφεδρειών» έτοιμης ορμόνης. Αντίθετα, η LH σε πρώτη φάση αποθηκεύεται σε ειδικά κοκκία και μετά εκκρίνεται στην κυκλοφορία. Η έκκριση των γοναδοτροφινών εξαρτάται από το ύψος και τη συχνότητα των ώσεων της GnRh. Σε πειραματόζωα στα οποία τέθηκε αντλία GnRh φαίνεται ότι η επιβράδυνση της συχνότητας των ώσεων από από μία ώση την ώρα σε μία κάθε τρεις ώρες έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ύψους, με παράλληλη μείωση της συχνότητας έκκρισης της LH, και συγχρόνως την αύξηση της σύνθεσης της β υπομονάδας της FSH. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται (δεδομένου και του μικρότερου χρόνου ημιζωής της LH σε σχέση με την FSH) τη μείωση της συγκέντρωσης της LH, και τη σχετική αύξηση της συγκέντρωσης της FSH.

Αντίθετα η αύξηση της συχνότητας των ώσεων της GnRh, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του ύψους των ώσεων της LH και επομένως την αύξηση της συγκέντρωσής της. Γενικά η επιβράδυνση των ώσεων της GnRh προκαλεί αύξηση της FSH, ενώ η αύξηση της συχνότητας τους προκαλεί αύξηση της LH.

Ωοθηκικές ορμόνες

Οι κύριες ωοθηκικές ορμόνες είναι η 17- β οιστραδιόλη και η προγεστερόνη που συντίθενται από τη χοληστερόλη. Η ωοθήκη εκκρίνει και ένα σημαντικό αριθμό πεπτιδίων που ασκούν τη δράση τους κυρίως παρακρινικά, αλλά δύο τουλάχιστον γνωστά πεπτιδία [ανασταλτίνη (ινχιμπίνη), ρελαξίνη] εισέρχονται στην κυκλοφορία και ασκούν ενδοκρινική δράση. Η ρελαξίνη δεν συμμετέχει στη ρύθμιση του ωοθηκικού κύκλου, εκκρίνεται από το ωχρό σωματίο, και η δράση της ασκείται κυρίως στον τοκετό. Η ανασταλτίνη είναι ένα 32 kDa διμερές αποτελούμενο από μία α υπομονάδα και από μία εκ των δύο υπομονάδων β : βA : ανασταλτίνη A ($\alpha/\beta A$) και βB : ανασταλτίνη B ($\alpha/\beta B$).

Κατά την ωχρινική φάση εκφράζεται περισσότερο η υπομονάδα βA , και συνε-

πώς τα επίπεδα της ανασταλτίνης A είναι υψηλότερα σε αυτή τη φάση, ενώ η έκφραση της υπομονάδας B είναι προϊόν των κοκκωδών κυττάρων με αποτέλεσμα τα επίπεδα της ανασταλτίνης B να είναι υψηλότερα προωρρηκτικά. Ο ρόλος της ανασταλτίνης, της οποίας τα επίπεδα μεταβάλλονται κατά τον ωθητικό κύκλο, είναι η αναστολή της έκκρισης της FSH. Άλλοι παράγοντες που εκκρίνονται από την ωθήκη περιλαμβάνουν τους ινσουλινομορφους αυξητικούς παράγοντες IGF (IGF1, IGF2), την οικογένεια του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα (TGF), και την οικογένεια του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF). Η ακτιβίνη αποτελεί μέλος της οικογένειας των TGF και η δομή της περιλαμβάνει δύο τύπους β υπομονάδων: β/A, και β/B που συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς. Οι διάφοροι τύποι ακτιβίνης προκύπτουν από τους διάφορους συνδυασμούς αυτών των υπομονάδων [ακτιβίνη A: (βA/ βA), ακτιβίνη AB: (βA/βB), ή ακτιβίνη BB: (βB/βB)]. Η ακτιβίνη δεν έχει ενδοκρινική δράση και τα επίπεδά της δεν αλλάζουν κατά τον ωθητικό κύκλο. Η κύρια δράση της στην ωθήκη είναι αυτοκρινική: αυξάνει την έκφραση του γονιδίου του υποδοχέα της FSH. Η ακτιβίνη εκκρίνεται και από τα γοναδοτρόφα υποφυσιακά κύτταρα και ρυθμίζει αυτοκρινικά τη λειτουργία τους. Η έκκρισή της ελέγχεται από τον υποθαλαμικό παράγοντα GnRh. Χαμηλή συχνότητα εκκριτικών ώσεων του GnRh συνεπάγεται αύξηση της σύνθεσης της ακτιβίνης, η οποία αυξάνει την έκκριση της FSH. Η φολλιστατίνη αποτελεί μια άλλη πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των TGF, η οποία διεγείρεται από τον GnRh (σε αυξημένη συχνότητα ώσεων), και έχει ως ρόλο την αδρανοποίηση της ακτιβίνης και συνεπώς τη μείωση της δράσης FSH.

Μία άλλη ορμόνη η οποία εκκρίνεται από το ωθυλάκιο στα πρώτα στάδια της ωθυλακιογένεσης (η ωθυλακιογένεση περιγράφεται σε άλλο κεφάλαιο) είναι η αντι mullerian ορμόνη (AMH). Η AMH ανήκει στην οικογένεια TGF και συμμετέχει στη στρατολόγηση των ωθυλακίων και στην επιλογή του κυρίαρχου ωθυλακίου. Σε πρόσφατη μελέτη φαίνεται ότι δεν υπάρχει σημαντική διακύμανση της AMH κατά τη διάρκεια του κύκλου, και λειτουργεί ως δείκτης της εφεδρείας των ωθυλακίων. Ο εκλυτικός παράγοντας της κορτικοτρόφου ορμόνης (CRH) είναι ένα πεπτίδιο που εκκρίνεται στον υποθάλαμο και η κύρια δράση του είναι η διέγερση της έκκρισης της κορτικοτρόφου ορμόνης (ACTH). Σε πειράματα *in vitro* έχει δειχθεί η ύπαρξη ανοσοδραστικής CRH στις ωθήκες. Φαίνεται ότι η CRH ασκεί παρακρινική ανασταλτική δόσοεξαρτώμενη δράση στη στεροειδογένεση μέσω επαγωγής της ιντερλευκίνης 1.

Ωθητικός κύκλος

Η ανάπτυξη του ωθυλακίου, η ωρρηξία και ο σχηματισμός και εκφύλιση του ωχρού σωματίου αποτελούν μια αλληλουχία γεγονότων που επαναλαμβάνεται κάθε 28 ημέρες περίπου και λέγεται ωθητικός κύκλος. Το πρώτο μέρος του κύκλου κατά τον οποίο γίνεται η ωρίμαση των ωθυλακίων και η επιλογή του ωθυ-

λακίου που προορίζεται για ωορρηξία αποτελεί την παραγωγική ή ωοθυλακική φάση του κύκλου και διαρκεί 14 ημέρες. Η δεύτερη φάση του κύκλου που λέγεται ωχρινική φάση χαρακτηρίζεται από τη λειτουργία του ωχρού σωματίου και διαρκεί επίσης 14 ημέρες. Η ωορρηξία γίνεται στο μέσον του κύκλου και διαρκεί μία ημέρα.

Ο ωοθηκικός κύκλος λοιπόν, ο οποίος αντικατροπτίζει τα στάδια ωρίμασης και λειτουργίας του ωοθυλακίου ελέγχεται από τη θετική και αρνητική αλληλεπίδραση των ωοθηκικών ορμονών με την υπόφυση και τον υποθάλαμο.

Δράση των γοναδοτροφινών στο ωοθυλάκιο

Η ανάπτυξη των ωοθυλακίων, από τα αρχέγονα, στα ωοθυλάκια πριν τον σχηματισμό άντρου (preantral) είναι ανεξάρτητη από τη δράση των γοναδοτροφινών και στηρίζεται κυρίως στην παρακρινική δράση άλλων παραγόντων. Η ευαισθησία του ωοθυλακίου στις γοναδοτροφίνες ξεκινάει από τα πρώιμα στάδια σχηματισμού άντρου στα ωοθυλάκια (early antral stage) και προοδευτικά αυξάνεται παράλληλα με την ταχεία ανάπτυξη του ωοθυλακίου που οδηγεί στην ωορρηξία. Σε φυσιολογικές συνθήκες έξι με 12 ωοθυλάκια ωριμάζουν και αναπτύσσονται κάτω από την επίδραση της FSH, στο τέλος της ωχρινικής φάσης του προηγούμενου κύκλου, αλλά μόνο ένα, το κυρίαρχο ωοθυλάκιο, επιλέγεται ήδη στα αρχικά στάδια της παραγωγικής φάσης για ωορρηξία.

Θεωρία δύο κυττάρων

Τα κοκκώδη κύτταρα της ωοθήκης είναι τα μοναδικά κύτταρα, τα οποία έχουν υποδοχείς για την FSH και αποτελούν τη μοναδική πηγή οιστραδιόλης, η οποία εκκρίνεται κατά την παραγωγική φάση του κύκλου υπό την επίδραση της FSH. Στο μέσο αυτής της φάσης, τα κύτταρα της θήκης υπό την επίδραση της LH παράγουν ανδροστενεδιόνη. Η παραγωγή της οιστραδιόλης στην ωοθήκη επιτυγχάνεται μόνο με τη δράση ενός ενζύμου (αρωματάση), η οποία καταλύει τη μετατροπή της ανδροστενεδιόνης σε οιστραδιόλη.

Ούτε όμως τα κοκκώδη κύτταρα, ούτε τα κύτταρα της θήκης διαθέτουν τον πλήρη ενζυμικό μηχανισμό για την παραγωγή των οιστρογόνων. Τα μεν κοκκώδη δεν διαθέτουν τα ένζυμα για τη στεροειδογένεση και την παραγωγή ανδροστενεδιόνης, τα δε κύτταρα της θήκης δεν διαθέτουν αρωματάση για τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Η σύνθεση των οιστρογόνων απαιτεί τη συνέργεια των δύο κυτταρικών τύπων που γίνεται με τη μεταφορά της ανδροστενεδιόνης από τα κύτταρα της θήκης, όπου συντίθεται, στα κοκκώδη κύτταρα, όπου και αρωματοποιείται σε οιστραδιόλη.

Δράση ωθητικών ορμονών στην υπόφυση

Υπό την επίδραση της FSH, τα κοκκώδη κύτταρα του κυρίαρχου ωθυλακίου, πολλαπλασιάζονται με αποτέλεσμα το ωθυλάκιο να αυξάνεται περίπου 10 φορές σε διάμετρο, και περίπου στη μέση της παραγωγικής φάσης αρχίζουν να αποκτούν σημαντικό αριθμό υποδοχέων για την LH. Παράλληλα με την έκκριση των οιστρογόνων, τα κοκκώδη κύτταρα συνθέτουν πεπτιδικούς αυξητικούς παράγοντες. Σημαντικότερη θεωρείται η δράση του (IGF-II), ο οποίος αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των κοκκωδών κυττάρων και δρά συνεργιστικά με την LH, για την παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEG-F) αυξάνει την αγγείωση γύρω από τη θήκη. Εκκρίνεται επίσης ακτιβίνη, η οποία διεγείρει τη δράση της FSH και την έκφραση της αρωματάσης στα κοκκώδη κύτταρα. Αυτά τα γεγονότα προκαλούν την αύξηση της παραγωγής των οιστρογόνων και των ανδρογόνων στο ωθυλάκιο. Η συνεχής σταθερή αύξηση των οιστρογόνων, κατά το τέλος της παραγωγικής φάσης, προκαλεί το εκκριτικό κύμα της LH που φτάνει στην αιχμή του 16 ώρες πριν την ωορρηξία. Την ίδια περίοδο, σε απάντηση στην αύξηση των οιστρογόνων τα επίπεδα της FSH φτάνουν στα υψηλότερα επίπεδα και πέφτουν απότομα, συγχρόνως με την LH μετά την ωορρηξία. Η διέγερση των γοναδοτροφινών ως συνέπεια των αυξημένων επιπέδων των οιστρογόνων αποτελεί το μοναδικό φαινόμενο θετικής ανάδρασης (θετικό feedback) στη φυσιολογική αλληλορύθμιση των υποφυσιακών ορμονών. Έξι ώρες πριν την ωορρηξία τα αυξημένα επίπεδα της LH προκαλούν την έκκριση της προγεστερόνης από τα κοκκώδη κύτταρα (τα οποία έχουν αποκτήσει ήδη υποδοχείς για την LH). Η προγεστερόνη δρά αυτοκρινικά προκαλώντας την παραγωγή πλασμινογόνου, προσταγλανδινών και μεταλλοπρωτεϊνών που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρήξη του ωθυλακίου.

Ορμονική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ωθητικού κύκλου

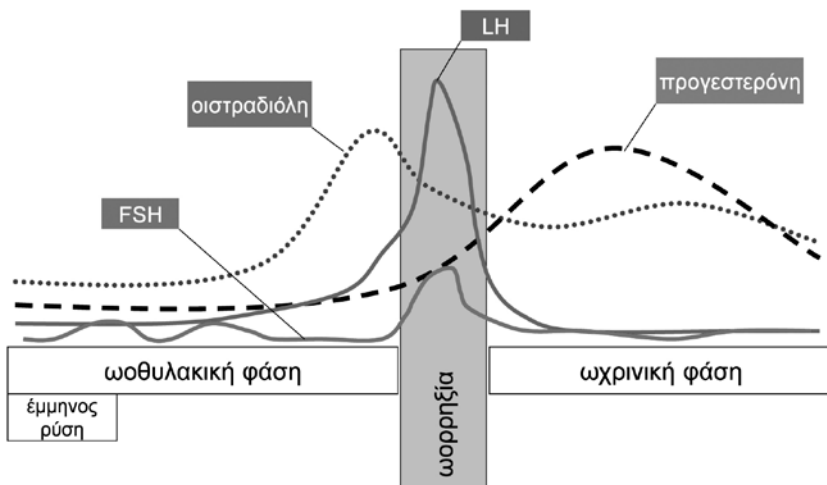
Το πιο σημαντικό γεγονός στο ορμονικό προφίλ κατά τη διάρκεια του κύκλου είναι η εκκριτική αιχμή των γοναδοτροφινών που προηγείται της ωορρηξίας (σχήμα 1). Εκτός από την εκκριτική αιχμή της που διαρκεί δύο με τρεις ημέρες η LH βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα καθόλη τη διάρκεια του κύκλου. Αυτό οφείλεται στην αναστολή (αρνητική ανάδραση-αρνητικό feedback) της έκκρισης των γοναδοτροφινών που προκαλείται από τις ωθητικές ορμόνες. Η FSH, εκτός από την εκκριτική αιχμή στο μέσο του κύκλου, παρουσιάζει και μία δεύτερη μικρότερη αιχμή στο τέλος της ωχρινικής φάσης δύο με τρεις ημέρες πριν την έμμηνου ρύση. Αυτή η δεύτερη αιχμή συμπίπτει με τη μείωση των ωθητικών ορμονών και είναι συνέπεια της άρσης της αναστολής που ασκούσαν οι ωθητικές ορμόνες στην έκκριση των γοναδοτροφινών, αλλά και της αύξησης της συχνότητας των ώσεων της GnRh που συμβαίνει την ίδια περίοδο. Ο ρόλος της αύξησης της FSH στο τέλος της ωχρινικής

φάσης είναι σημαντικός για τον φυσιολογικό κύκλο, διότι σε αυτή τη φάση γίνεται η ωρίμαση των ωοθυλακίων, από τα οποία θα επιλεγεί το κυρίαρχο ωοθυλάκιο. Η συγκέντρωση της οιστραδιόλης στην αρχή της παραγωγικής φάσης είναι χαμηλή, προοδευτικά αυξάνεται μέχρι τη μέγιστη τιμή (>200 pg/ml) περίπου 12 ώρες πριν την αιχμή της LH, και απότομα μειώνεται στα χαμηλότερα επίπεδα ακριβώς μετά την αιχμή της LH. Η αύξηση των οιστρογόνων χωρίς προηγούμενη αύξηση των γοναδοτροφινών οφείλεται σε μαζική παραγωγή τους από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο, λόγω αύξησης της ευαισθησίας τόσο των κοκκωδών κυττάρων όσο και των κυττάρων της θήκης στις γοναδοτροφίνες. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η απότομη μείωση της οιστραδιόλης ακριβώς πριν την ωορρηξία οφείλεται στο γεγονός ότι τα κοκκώδη κύτταρα, παράλληλα με την αύξηση της ικανότητάς τους να απαντούν στην LH, χάνουν την ικανότητα να συθέτουν αρωματάση. Η προγεστερόνη είναι σχεδόν μη ανιχνεύσιμη καθόλη τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης και αυξάνεται παράλληλα με την LH φτάνοντας στην υψηλότερη συγκέντρωση μερικές μέρες μετά την αιχμή της LH. Παραμένει υψηλή για περίπου επτά ημέρες και προοδευτικά μειώνεται σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα μία ή δύο ημέρες πριν την έναρξη της εμμηνου ρύσεως. Αντίθετα προς τα οιστρογόνα η προγεστερόνη μόνη της δεν ασκεί ανασταλτική δράση στην έκκριση των γοναδοτροφινών. Η ταυτόχρονη δράση οιστρογόνων και προγεστερόνης προκαλεί αρνητική ανάδραση στην έκκριση της FSH και της LH. Η παραγωγή των οιστρογόνων και της οιστραδιόλης στην ωχρινική φάση αυξάνεται όσο εξελίσσεται η ωχρινοποίηση, παρόλο που οι γοναδοτροφίνες έχουν επιστρέψει στα βασικά επίπεδα. Στο τέλος της ωχρινικής φάσης, όμως, μειώνεται η ευαισθησία των ωχρινικών κυττάρων στην LH, με αποτέλεσμα την ελαττωμένη έκκριση οιστρογόνων και προγεστερόνης. Η συγκέντρωση της ανασταλτίνης Β είναι χαμηλή στην αρχή της παραγωγικής φάσης, προοδευτικά αυξάνεται και μειώνεται παράλληλα με την FSH. Η συγκέντρωση της ανασταλτίνης Α βρίσκεται στα υψηλότερα επίπεδα στην ωχρινική φάση, και μειώνεται μαζί με την προγεστερόνη. Η ανασταλτίνη Β μαζί με τα οιστρογόνα προκαλεί κάποιου βαθμού αναστολή στα επίπεδα της FSH κατά την παραγωγική φάση, ενώ η ανασταλτίνη Α ασκεί παρόμοια δράση κατά την ωχρινική φάση (σχήμα 2).

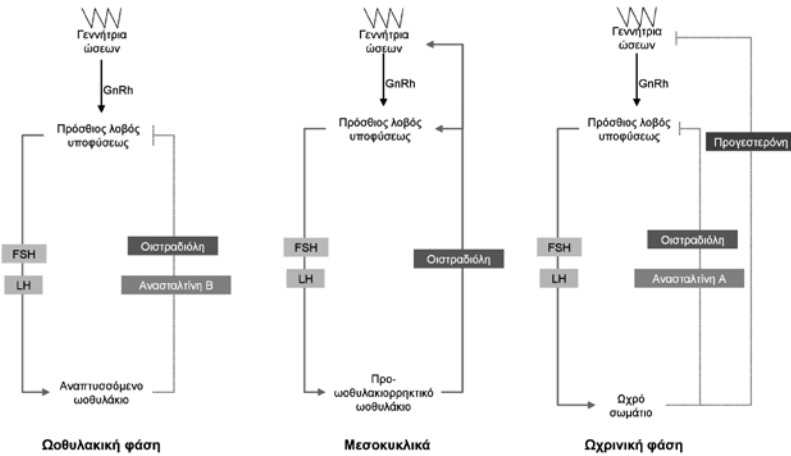
Νευροενδοκρινικός έλεγχος της έκκρισης των γοναδοτροφινών

Αν και η πρωταρχική δράση των οιστρογόνων ασκείται στο επίπεδο της υπόφυσης, έχει παρατηρηθεί ότι τα οιστρογόνα δρουν και στον υποθάλαμο μειώνοντας το ύψος και αυξάνοντας τη συχνότητα των ώσεων του GnRh (σχήμα 2). Έτσι τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και ανασταλτίνης Α στο στάδιο μετάβασης από την ωχρινική στην παραγωγική φάση σχετίζονται με επεισόδια έκκρισης GnRh (κάθε 90-100 λεπτά), τα οποία ευνοούν την αύξηση της FSH. Οι μηχανισμοί στον υποθάλαμο και την υπόφυση που είναι υπεύθυνοι για τη θετική και αρνητική ανάδραση (feedback) δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένοι. Είναι γνωστό όμως ότι ο τρόπος

δράσης του GnRh έγκειται στη διαφοροποίηση της έκφρασης των υποδοχέων του στα γοναδοτρόφα κύτταρα ανάλογα με τη συχνότητα των ώσεων. Όσο μεγαλύτερη είναι η συχνότητα των ώσεων, τόσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των υποδοχέων (up regulation). Φαίνεται ότι το εκκριτικό κύμα της LH οφείλεται στην αύξηση των υποδοχέων GnRh (η οποία οφείλεται στην αύξηση, από τα οιστρογόνα, της συχνότητας των εκκριτικών ώσεων του GnRh) κατά το τέλος της παραγωγικής φάσης. Αντίθετα προς τα οιστρογόνα, η δράση της προγεστερόνης ασκείται κυρίως στον υποθάλαμο, όπου προκαλεί μείωση της συχνότητας των ώσεων μέσω διέγερσης της παραγωγής ενδογενών οπιουειδών, ή με άμεση δράση στον τοξοειδή πυρήνα. Αν και ο βηματοδότης της απελευθέρωσης των γοναδοτροφινών βρίσκεται στον υποθάλαμο, η ρυθμικότητα του ωθητικού κύκλου, η οποία καθορίζεται από την ωορρηξία, εξαρτάται από την ωοθήκη. Το κυρίαρχο ωοθυλάκιο, με την αύξηση των οιστρογόνων, δίνει σήμα στον υποθάλαμο, ο οποίος διεγείρει την υπόφυση να παράγει το ωορρηκτικό κύμα των γοναδοτροφινών και να επιτευχθεί η ωορρηξία. Ο ωοθηκικός κύκλος είναι μία σύνθετη αλληλουχία γεγονότων που εξαρτάται από τη λειτουργικότητα του υποθαλάμου και της υπόφυσης, αλλά και από την ακεραιότητα της ωοθήκης, η οποία με την εξέλιξη των γεγονότων που συμβαίνουν τοπικά σηματοδοτεί το τέλος του προηγούμενου και την έναρξη νέου κύκλου.



Σχήμα 1: Διακύμανση ωοθηκικών ορμονών και γοναδοτροφινών στις διάφορες φάσεις του ωοθηκικού κύκλου



Σχήμα 2: Αλληλεπίδραση ωοθηκικών ορμονών με τον υποθάλαμο και την υπόφυση στις διάφορες φάσεις του ωοθηκικού κύκλου (διακεκομμένη γραμμή: ανασταλτική δράση, συνεχής γραμμή: διεγερτική δράση)

Βιβλιογραφία

- H. Maurice Goodman: Hormonal control of reproduction in the female: The menstrual cycle:in Basic Medical Endocrinology, 2009
- Groome N.J., Illingworth P.J., O'Brien M., Pal R., Faye E.R., Mather J.P., McNeilly A.S. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. J.Clin. Endocrinol. Metabol. 81:1401-1405, 1996.
- Welt, C.K., Martin K.,A., Taylor A.,E., Lambert-Messrlan G.,M., Crowley W.,F., Jr SmithJ.,A., Schoenfeld D.,A., Hall J.E. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone FSH during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. J.Clin. Endocrinol. Metab. 82:2645-2652, 1997
- Jabbour, H.,N., Kelly, R.,W., Fraser H.,M, and Critchley H.,O.,D. Endocrine regulation of menstruation. Endocr. Rev. 27:17-46, 2006
- Hayes, F.J. and Crowley Jr. W.F.: Gonadotropin pulsations across development. Horm.Res. 49:163-168, 1998.
- Mitchell P., Rosen MD, and Marcelle I. Cedars, MD. Female reproductive Endocrinology and infertility, in:greenspans' Basic &Clinical Endocrinology, 2007
- Susan Sam and Lawrence A. Frohman, Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation, in: pituitary disorders Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, (37)1, 1-22, 2008.
- Chabbert- Buffet N., Bouchard P.;The normal human menstrual cycle. Rev. Endocr. Metab Disord. 3,173, 2002
- S. Tsepelidis, F. Devreker, I. Demeestere, A. Flahaut, Gervy Ch, Y. Englert Stable serum levels of anti-Mullerian Hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women Human Reproduction,22,7 1837-1840, 2007
- Ghizzoni I., Mastorakos G., Vottero A., CRH inhibits steroid biosynthesis and IL-1 receptor mediated fashion. Endocrinology 138:4806-4811

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

Ποιά είναι η σωστή απάντηση

- A. Τα γοναδοτρόφα κύτταρα αποτελούν το 50% των υποφυσιακών κυττάρων
B. Η έκκριση των LH, FSH γίνεται με ακριβώς τον ίδιο τρόπο
Γ. Υποδοχείς της FSH βρίσκονται στα κοκκώδη κύτταρα και στα κύτταρα της θήκης.
Δ. Τα γοναδοτρόφα κύτταρα αποτελούν το 10% περίπου των κυττάρων του προσθίου λοβού.
- A. Τα στεροειδή που εκκρίνει η ωθήκη δρούν αυτοκρινικά
B. Όλα τα πεπτιδία που εκκρίνει η ωθήκη δρούν αυτοκρινικά ή παρακρινικά
Γ. Η ανασταλτίνη έχει και ενδοκρινική δράση
- A. Τα επίπεδα της ανασταλτίνης μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια του ωθητικού κύκλου
B. Τα επίπεδα της ακτιβίνης μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια του ωθητικού κύκλου
Γ. Η κύρια δράση της ακτιβίνης είναι η αναστολή της FSH
Δ. Η φολλιστατίνη διεγείρει την έκκριση της ακτιβίνης
- A. Η ευαισθησία του ωθυλακίου στην FSH αρχίζει από το στάδιο των αρχέγων ωθυλακίων
B. Η παραγωγή οιστραδιόλης στην ωθήκη προέρχεται από τη μετατροπή της ανδροστενεδιόνης μέσω της αρωματάσης
Γ. Στα κοκκώδη κύτταρα της ωθήκης γίνεται η στεροειδογένεση
- A. Κατά την παραγωγική φάση τα κύτταρα της θήκης αποκτούν υποδοχείς για την LH
B. Η LH παρουσιάζει δύο εκκριτικές αιχμές κατά τη διάρκεια του κύκλου
Γ. Η προγεστερόνη ανιχνεύεται καθ' όλη τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης
Δ. Η FSH είναι χαμηλή καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου
- A. Η συγκέντρωση της ανασταλτίνης Β αυξάνεται και μειώνεται παράλληλα με την LH
B. Η ανασταλτίνη Β προκαλεί μικρού βαθμού αναστολή στα επίπεδα της FSH κατά την παραγωγική φάση
Γ. Τα επίπεδα της ανασταλτίνης Β είναι υψηλότερα κατά την ωχρινική φάση

7. Α. Ο αριθμός των υποδοχέων της GnRh σχετίζεται με τη συχνότητα των ώσεων της έκκρισης της
Β. Η δράση της προγεστερόνης ασκείται κυρίως στην υπόφυση
Γ. Τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και ανασταλτίνης Α στο στάδιο μετάβασης από την ωχρινική στην παραγωγική φάση ευνοούν τη μείωση της FSH
8. Α. Ο IGF2 προκαλεί αύξηση ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης
Β. Αυξάνει την απόπτωση των κυττάρων της θήκης
Γ. Παράγεται μόνο από τα κοκκώδη κύτταρα
9. Α. Στα κοκκώδη κύτταρα είναι ενεργή η αρωματάση
Β. Στα κοκκώδη κύτταρα είναι ενεργή η 17α υδροξυλάση
Γ. Στα κοκκώδη κύτταρα είναι ενεργή η 21 υδροξυλάση
Δ. Στα κοκκώδη κύτταρα είναι ενεργή η 11β υδροξυλάση

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά

α,γ,α,β,α,β/γ,α/γ