

Υποθάλαμο-Υποφύσεο-Επινεφριδικός άξονας & εγκυμοσύνη

¹ Μαστοράκος Γεώργιος, ² Μαρκόπουλος Μάριος, ³ Καρούτσου Ευτυχία

¹ Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Ενδοκρινολογική Μονάδα, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

² Ειδικευόμενος Ιατρός Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Γυναικολογική Κλινική Νοσοκομείου "Λαϊκό", Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

³ Ιατρός, Ενδοκρινολογική Μονάδα, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

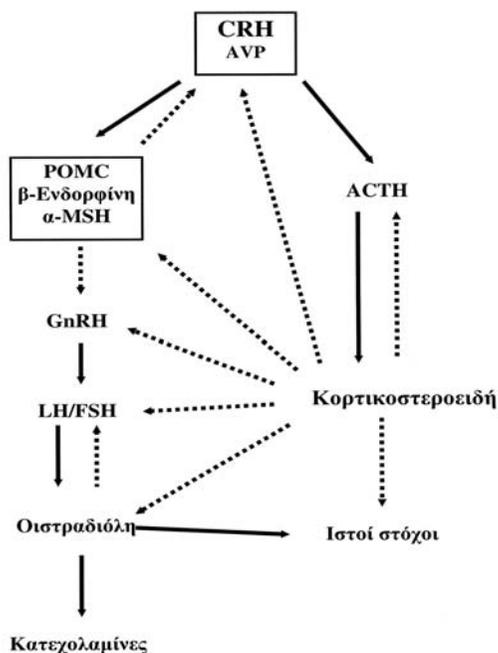
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύστημα του στρες και το αναπαραγωγικό σύστημα είναι αλληλένδετα μεταξύ τους.¹ Ο υποθάλαμο-υποφύσεο-επινεφριδικός άξονας (ΥΥΕ) διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην απάντηση σε ερεθίσματα σωματικού και ψυχικού στρες και έχει ως κύριους ρυθμιστές την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH) και την αργινίνη-βαζοπρεσίνη (AVP). Η ρύθμιση της αναπαραγωγικής λειτουργίας πραγματοποιείται μέσω της ενεργοποίησης του υποθάλαμο-υποφύσεο-γοναδικού άξονα (ΥΥΓ). Ο ΥΥΕ και ο ΥΥΓ άξονας χαρακτηρίζονται από την αμφίδρομη μεταξύ τους συσχέτιση. Φαίνεται ότι με στόχο την εξοικονόμηση ενέργειας κατά τις καταστάσεις στρες ο ΥΥΕ άξονας αναστέλλει τον ΥΥΓ άξονα σε όλα τα επίπεδα (Εικ. 1).² Εξάλλου, τα οιστρογόνα δρουν θετικά στην έκφραση του γονιδίου της CRH.³ Σ' αυτό αποδίδεται εν μέρει η παρατηρούμενη σχετική υπερκορτιζολαιμία στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπου η αποκλειστική παραγωγή της CRH τελείται από τον πλακούντα. Η κύηση αποτελεί μια κατάσταση παροδικής φυσιολογικής υπερκορτιζολαιμίας.

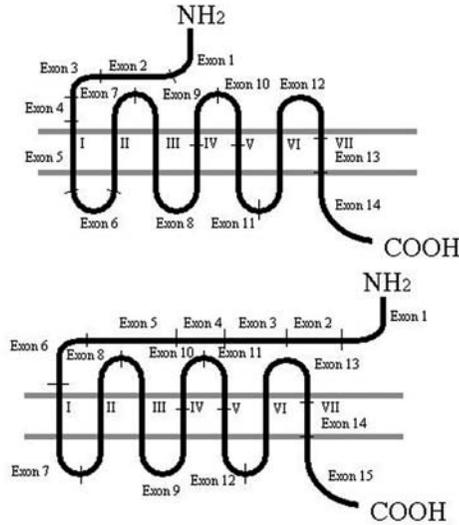
Το ΚΝΣ δεν αποτελεί την αποκλειστική θέση παραγωγής της CRH.⁴ Μελέτες έχουν δείξει την παρουσία CRH σε περιφερικές εστίες φλεγμονής όπου προάγει τη φλεγμονή δρώντας ως ευοδωτική της φλεγμονής κυτοκίνη, και μεταξύ άλλων σε ιστούς του αναπαραγωγικού συστήματος όπου διαδραματίζει κεντρικό ρόλο σε λειτουργίες με χαρακτηριστικά άσηπτης φλεγμονής, όπως η ωοθυλακιόρρηξη, η ωορρινόλυση, η εμφύτευση του ζυγώτη και ο τοκετός.^{2,5,6} Η CRH έχει εντοπισθεί στη θήκη, τα κύτταρα του στρώματος της ωοθήκης και το ωχρό σωματίο.⁷ Τα αδενικά κύτταρα του ενδομητρίου παράγουν CRH και στις δυο φάσεις του κύκλου, ενώ η παραγωγή CRH από το στρώμα προϋποθέτει την φθαρτοποίησή του από την προ-

γεστερόνη. Υποδοχείς CRH εντοπίζονται στο επιθήλιο και το στρώμα του ενδομητρίου (CRH-R1a), το μυομήτριο (CRH-R1) και τον τράχηλο της μήτρας (CRH-R1, R2)^{8,9} (Εικ.2). Η CRH και οι υποδοχείς της έχουν ανιχνευθεί στην τροφοβλάστη και το φθαρτό. Κατά την κύηση παράγονται μεγάλες ποσότητες CRH στον πλακούντα. Η CRH διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία της κύησης, από την εμφύτευση μέχρι τον τοκετό. Η διατήρηση και η φυσιολογική εξέλιξη της κύησης συναρτάται με τη δράση της CRH. Η λειτουργία του ΥΥΕ άξονα σχετίζεται με παθολογικές καταστάσεις που διαταράσσουν τη φυσιολογική πορεία της κύησης και το φυσιολογικό τοκετό, όπως η ανώμαλη ανάπτυξη του πλακούντα, η προεκλαμψία και ο πρόωρος τοκετός. Η δραστηριότητα του ΥΥΕ άξονα σχετίζεται, επίσης, με το ρυθμό και το βαθμό της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, το μαινετικό αποτέλεσμα και με διαταραχές του μεταβολισμού που χαρακτηρίζουν την εξωμήτριο ζωή. Η λειτουργία του ΥΥΕ άξονα έχει άμεση επίδραση και στην περίοδο της λοχείας, κατά την οποία η δραματική μείωση της κυκλοφορούσας CRH πλακουντιακής προέλευσης οδηγεί σε παροδική σχετική υποκορτιζολαιμία. Σε αυτή την κατάσταση η διαταραχή της λειτουργίας του ΥΥΕ άξονα σχετίζεται με πολλαπλές κλινικές επιπτώσεις, όπως επίταση της αυτοανοσίας και διαταραχές του ψυχοσμού.

Εικόνα 1: Αλληλεπιδράσεις του ΥΥΕ άξονα με τον ΥΥΓ άξονα. Οι συνεχείς γραμμές υποδηλώνουν ώθηση ενώ οι διακεκομμένες αναστολή.



Εικόνα 2: Υπάρχουν 2 ειδών πρωτεϊνικοί υποδοχείς της CRH ο τύπος 1 και ο τύπος 2 (CRH-R1 και CRH-R2) που κωδικοποιούνται από 14 και 15 εξόνια, αντίστοιχα.

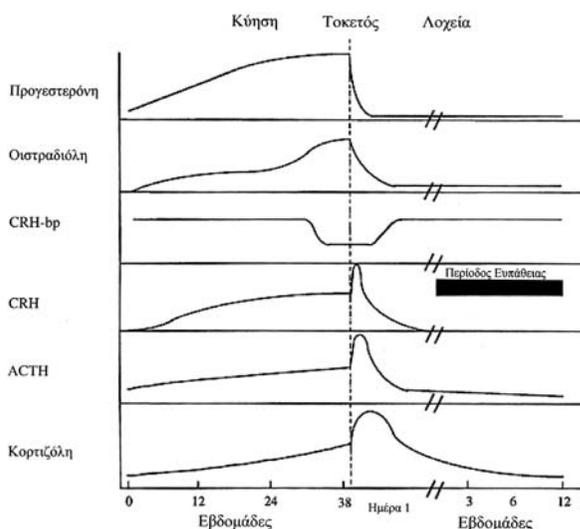


ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΥΥΕ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Κατά τα αρχικά στάδια της κύησης, στην οποία το κύημα από ανοσολογική άποψη μπορεί να χαρακτηριστεί ως ημι-αλλομόσχευμα¹⁰, η τοπικά παραγόμενη στο ενδομήτριο CRH διαδραματίζει ρόλο τόσο στην άσηπτη φλεγμονώδη διαδικασία της εμφύτευσης όσο και στη διαδικασία που προστατεύει την απόρριψη του εμβρύου από την ανοσολογική απάντηση της μητέρας.⁵ Μελέτες σε επίμυς στα αρχικά στάδια κύησης δείχνουν 3.5 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση CRH στις θέσεις εμφύτευσης σε σχέση με το υπόλοιπο ενδομήτριο. Η CRH επάγει την έκφραση του προσδέτη Fas (Fas-Ligand, Fas-L) στην εμβρυϊκή τροφοβλάστη και στα κύτταρα του μητρικού φθαρτού στην εμβρυομητρική διάμεση επιφάνεια επικοινωνίας. Ακολουθώς προάγεται η απόπτωση των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων που εκφράζουν τον Fas, συμμετέχοντας στη διατήρηση της κύησης κατά τα αρχικά στάδια αυτής.¹⁰ Η χορήγηση ανταλαμίνης, ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων CRH-R1, σε επίμυς μειώνει σημαντικά την έκφραση του Fas-L στην εμβρυϊκή τροφοβλάστη και το μητρικό φθαρτό, τις θέσεις εμφύτευσης και τον αριθμό των ζώντων εμβρύων.

Η συγκέντρωση της CRH στο πλάσμα της μητέρας αυξάνει στην κύηση, ήδη από την 8η με 10η εβδομάδα, φθάνοντας σε 100πλάσια επίπεδα κατά τον όγδοο και ένατο μήνα με μέγιστη τιμή περί τα 4000 pg/ml τη 40η εβδομάδα.¹¹ Τα επί-

πέδα της επανέρχονται στο φυσιολογικό μέσα σε 24 ώρες από τον τοκετό (Εικ.3). Η αύξηση της CRH είναι αποτέλεσμα της περιφερικής παραγωγής από τη συγκυτιοτροφοβλάστη, το φθαρτό και τις εμβρυϊκές μεμβράνες (κυρίως από τον πλακούντα) και όχι από τον υποθάλαμο της μητέρας. Στη δίδυμη κύηση τα επίπεδα της πλακουντιακής CRH είναι σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τη μονόδυμη κύηση. Τα γλυκοκορτικοστεροειδή, οι ευοδωτικές της φλεγμονής κυτοκίνες (IL-1, IL-6, TNF-α) και η ανοξία διεγείρουν την παραγωγή CRH από τον πλακούντα, ενώ τα οιστρογόνα την καταστέλλουν.¹² Στον πλακούντα ανιχνεύονται οι υποδοχείς της CRH τύπου 1 και 2. Μοναδικό χαρακτηριστικό της κύησης στον άνθρωπο, αποτελεί η παραγωγή από το ήπαρ και τον πλακούντα της δεσμεύουσας την CRH πρωτεΐνης (CRH bp), μιας πρωτεΐνης με υψηλή δεσμευτική ικανότητα προς την CRH. Η CRH bp κυκλοφορεί στο πλάσμα και το αμνιακό υγρό ελαττώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητά και συνακόλουθα τις συστηματικές επιδράσεις των αυξημένων επιπέδων της CRH. Τα επίπεδα της CRH bp πλάσματος παραμένουν στα προ της κύησης επίπεδα έως το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Εικ.3). Μεταξύ της 34ης και 35ης εβδομάδας ελαττώνονται κατά το 1/3, οδηγώντας σε αύξηση του ελεύθερου κλάσματος της CRH, που φθάνει τη μέγιστη τιμή του κατά τον τοκετό.¹³ Η συγκέντρωση της CRH bp στο αμνιακό υγρό ελαττώνεται επίσης κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης.



Εικόνα 3: Ελεύθερη σχηματική αναπαράσταση των επιπέδων προγεστερόνης, οιστραδιόλης, CRHbp, CRH, ACTH και κορτιζόλης στην κυκλοφορία της μητέρας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, του τοκετού και της λοχείας.

Το ελεύθερο κλάσμα της CRH διεγείρει την παραγωγή ACTH από τη μητέρα. Η πλακουντιακή CRH δεν εμφανίζει νυχθημερήσιο ρυθμό παραγωγής παρά τη διατήρηση του κερκάδιου ρυθμού της ACTH και της κορτιζόλης. Στο παρελθόν έχουμε δείξει ότι δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της πλακουντιακής CRH και αυτών της ACTH ή της κορτιζόλης πλάσματος της μητέρας κατά το 3ο τρίμηνο.¹⁴ Το κύριο ερέθισμα για την δραστηριότητα του μητρικού ΥΥΕ άξονα κατά την εγκυμοσύνη είναι η CRH του πλακούντα. Η CRH επάγει την αγγειοδιαστολή των αρτηριών της μήτρας και ρυθμίζει την εμβρυοπλάκουντική κυκλοφορία μέσω της ενεργοποίησης της οδού του NO/cGMP.¹⁵

Κατά τη διάρκεια της κύησης, οι διαστάσεις της υπόφυσης της μητέρας αυξάνουν περίπου κατά το 1/3 κυρίως λόγω της υπερπλασίας των γαλακτοτρόπων κυττάρων. Οι υποφυσιακές ορμόνες ασκούν μικρή επίδραση στην κύηση μετά την επίτευξη της εμφύτευσης. Ωστόσο, οι φυσιολογικοί νευροενδοκρινικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί παραμένουν ακέραιοι.¹⁶ Η έκκριση της ACTH από την υπόφυση αυξάνει, ωστόσο οι τιμές στο πλάσμα παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων και ακολουθούν παράλληλα την αύξηση των επιπέδων της ελεύθερης και ολικής κορτιζόλης πλάσματος της μητέρας (Εικ.3).¹¹ Η κυκλοφορούσα ελεύθερη CRH του πλακούντα συμβάλλει στην αύξηση της ACTH και την υπερκορτιζολαιμία της κύησης.¹⁷ Ο νυχθημερήσιος ρυθμός έκκρισης της ACTH διατηρείται κατά την κύηση, παρά την καταστολή της μητρικής υποθαλαμικής CRH. Ο ρυθμός αυτός οφείλεται πιθανώς στη νυχθημερήσια έκκριση της AVP από τον μικροκυτταρικό παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου. Στο αμνιακό υγρό η συγκέντρωση της ACTH αυξάνει φθάνοντας στη μέγιστη τιμή στις αρχές του 3ου τριμήνου, ενώ μετά ακολουθεί σταθερή ή ελαφρά πτωτική πορεία. Στα τελευταία στάδια της κύησης, παρατηρείται καταστολή της απάντησης της υποφυσιακής ACTH της μητέρας στη CRH λόγω της απευαισθητοποίησης των κορτικοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης από την υπερκορτιζολαιμία.

Τα επινεφρίδια σταδιακά υπερτρέφονται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η παραγωγή κορτιζόλης από τη στηλιδωτή ζώνη αυξάνει λόγω αύξησης της μητρικής ACTH. Η κορτιζόλη πλάσματος (ολική και ελεύθερη) αυξάνει σταθερά φθάνοντας σε μέγιστα επίπεδα στο 3ο τρίμηνο (Εικ.3), όπου παρατηρούνται τιμές 2-3 φορές πολλαπλάσιες των επιπέδων προ της κύησης. Παρόμοια επίπεδα παρατηρούνται στη νόσο του Cushing, τη μείζονα κατάθλιψη, τη νευρική ανορεξία και την υπερβολική άσκηση.^{2,16} Η υπερκορτιζολαιμία αυτή, όμως, δεν εκφράζεται τόσο έντονα κλινικά λόγω του διπλασιασμού της συγκέντρωσης της σφαιρίνης που συνδέεται με τα κορτικοστεροειδή (CBG), που με τη σειρά της

οφείλεται στην επαγωγή της ηπατικής παραγωγής της από τα αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων στην κύηση. Η αύξηση της CBG ελαττώνει τον καταβολισμό της κορτιζόλης στο ήπαρ με αποτέλεσμα το διπλασιασμό του χρόνου ημίσειας ζωής της κορτιζόλης στο πλάσμα. Η νυχθημερήσια διακύμανση των επιπέδων της κορτιζόλης πλάσματος διατηρείται στην κύηση και οφείλεται στη διατήρηση του νυχθημερήσιου ρυθμού της ACTH της μητέρας. Τα επίπεδα της κορτιζόλης στο αμνιακό υγρό ακολουθούν εκείνα του πλάσματος.¹¹

ΕΜΒΡΥΚΚΟΣ - ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΥΥΕ ΑΞΟΝΑΣ

Η δραστηριότητα του ΥΥΕ άξονα σε συνεργασία με εκείνη του πλακούντα είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη, την ωρίμαση και την ομοιοστασία του εμβρύου και τελικά για την προετοιμασία που θα εξασφαλίσει την επιβίωση του νεογέννητου. Η εμβρυϊκή υπόφυση ωριμάζει πρώτη, ενώ η δραστηριότητα του ΥΥΕ άξονα του εμβρύου ξεκινά στο μέσο της κύησης. Η CRH ανιχνεύεται στον εμβρυϊκό υποθάλαμο ήδη από την 12η εβδομάδα. Τα επίπεδα της CRH είναι κατά 30% χαμηλότερα σε σχέση τα επίπεδα του πλάσματος στη μητέρα. Το ελεύθερο κλάσμα της CRH προέρχεται σχεδόν αποκλειστικά από τον πλακούντα. Η έκκριση της CRH από τον πλακούντα στο εμβρυϊκό διαμέρισμα γίνεται με πιο αργό ρυθμό. Η AVP, βασικός ρυθμιστής της λειτουργίας του ΥΥΕ άξονα, συνήθως ανιχνεύεται στις εμβρυϊκές μεμβράνες κατά την 11η με 12η εβδομάδα και αυξάνει στις επόμενες 11 με 16 εβδομάδες της κύησης. Ωστόσο ο ακριβής ρόλος της παραμένει αδιευκρίνιστος. Ο τοκετός φαίνεται ότι αποτελεί ερέθισμα για την έκκριση της AVP από το έμβryo.¹⁸

Η παραγόμενη από τον εμβρυϊκό υποθάλαμο και τον πλακούντα CRH διεγείρει τη σύνθεση ACTH από την υπόφυση του εμβρύου. Η ACTH ανιχνεύεται στο έμβryo από την 12η εβδομάδα, εμφανίζει μέγιστη συγκέντρωση την 34η εβδομάδα περίπου και σχετική ελάττωση στα τελικά στάδια της κύησης. Η ACTH ελέγχει τη λειτουργική ανάπτυξη του φλοιού των επινεφριδίων του εμβρύου, παίζοντας ρόλο στην αγγειογένεση και την έκφραση των ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τη στεροειδογένεση.¹⁹

Τα επινεφρίδια του εμβρύου έχουν τεράστιες διαστάσεις συγκριτικά με εκείνες στην ενήλικη ζωή. Τα ένζυμα της στεροειδογένεσης είναι αυξημένα στα επινεφρίδια του εμβρύου. Το εμβρυϊκό επινεφρίδιο χαρακτηρίζεται από την παρουσία της εμβρυϊκής ζώνης. Η τελευταία αποτελεί το βασικό τόπο σύνθεσης της DHEAS, του υποστρώματος δηλαδή της σύνθεσης των οιστρογόνων στον πλακούντα. Στη μεταβατική ζώνη των επινεφριδίων του εμβρύου γίνεται de novo σύνθεση κορτιζόλης μετά την 28η εβδομάδα της κύησης.¹⁹ Παρά το ότι οι δια-

κυμάνσεις των επιπέδων της κορτιζόλης στο έμβρυο οφείλονται κατά το 1/3 σε αντίστοιχες διακυμάνσεις της κορτιζόλης της μητέρας, η εμβρυϊκή απάντηση στο στρες είναι ανεξάρτητη της απάντησης της μητέρας. Στα επινεφρίδια του εμβρύου χρησιμοποιούνται οι μεγάλες ποσότητες προγεστερόνης που συντίθενται στον πλακούντα προς παραγωγή κορτιζόλης.

Το έμβρυο προστατεύεται από την υπερκορτιζολαιμία της μητέρας κατά την κύηση, χάρη στη δραστηριότητα της 11β-υδρόξυ-στεροειδο-αφυδρογενάσης τύπου 2 (11β-HSD 2) του πλακούντα. Το ένζυμο αυτό εξασφαλίζει πολύ χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης στο έμβρυο σε σχέση με τη μητέρα, καταλύοντας τη μετατροπή της κορτιζόλης της μητέρας σε κορτιζόνη.¹⁹ Τα 3/4 της συγκέντρωσης της κορτιζόλης πλάσματος του εμβρύου προέρχονται από τα εμβρυϊκά επινεφρίδια. Στα τελικά στάδια της κύησης παρατηρείται αντιστροφή της μετατροπής της κορτιζόλης σε κορτιζόνη προς την κατεύθυνση της παραγωγής της κορτιζόλης, προς όφελος της εμβρυϊκής ανάπτυξης και ιδιαίτερα της ωρίμασης των πνευμόνων. Διαταραχή της λειτουργίας του ενζύμου με συνακόλουθη αυξημένη έκθεση του εμβρύου στα γλυκοκορτικοειδή παρατηρείται στην προεκλαμψία και την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, καταστάσεων που σχετίζονται με πρόωρο τοκετό.²⁰ Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση του εμβρυϊκού ΥΥΕ άξονα, ως απάντηση στον υποσιτισμό του εμβρύου, διαταράσσει το φυσιολογικό προγραμματισμό της λειτουργίας των οργάνων του, με απώτερες επιδράσεις στην ενήλικη ζωή (πχ. εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου).²¹ Η προ-εμβρυϊκή ή μετα-εμβρυϊκή έκθεση στα κορτικοστεροειδή προκαλεί μόνο παροδική καταστολή του ΥΥΕ άξονα, η λειτουργία του οποίου αποκαθίσταται σε διάστημα λίγων βδομάδων μετά την αποστέρηση των κορτικοστεροειδών.²² Ωστόσο, η υπερβολική χρήση των κορτικοστεροειδών στην εγκυμοσύνη συνοδεύεται από χαμηλό βάρος γέννησης, υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναίμια. Τα κορτικοστεροειδή έχουν, επίσης, συνδεθεί με αλλαγές της συμπεριφοράς κατά την διάρκεια της ζωής, λόγω πιθανώς του αναπρογραμματισμού του παιδικού ΥΥΕ άξονα. Στα βρέφη γυναικών που ανέπτυξαν μετατραυματικό σύνδρομο στρες στην εγκυμοσύνη, έχουν παρατηρηθεί χαμηλότερα βασικά επίπεδα κορτιζόλης.²³

Η γέννηση αποτελεί μια πολύ στρεσογόνο κατάσταση για το νεογνό και η επαρκής έκκριση της κορτιζόλης από τα επινεφρίδια δίνει την δυνατότητα προσαρμογής από το ενδομήτριο περιβάλλον στην εξωμήτριο ζωή. Παρά το ριζικό ανασχηματισμό του επινεφριδικού φλοιού και τη σταδιακή συρρίκνωση της εμβρυϊκής ζώνης, που παρατηρείται μετά τον τοκετό, δεν υπάρχουν ενδείξεις συνοδού επινεφριδικής ανεπάρκειας στα παιδιά που γενιούνται τελειόμηνα.¹⁹ Πρόωρα ή χαμηλού βάρους παιδιά εμφανίζουν επαρκή υποφυσιακή λειτουργία.

Εντούτοις, παρουσιάζουν χαμηλά βασικά επίπεδα κορτιζόλης ή ελαττωμένη απάντηση μετά από διέγερση με ACTH. Η αύξηση των πρόδρομων μορφών της κορτιζόλης στα παιδιά αυτά υποδεικνύει ανωριμότητα των επινεφριδίων με ελαττωμένη δραστηριότητα των ενζύμων της στεροειδογένεσης. Υποστηρίζεται ότι τα παιδιά αυτά δεν είναι ικανά να αναγνωρίσουν τα ερεθίσματα στρες ή ότι δεν υπάρχει ικανοποιητική εκκρίση CRH από τον υποθάλαμο ως απάντηση στο στρες.

ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΥΥΕ, ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ ΚΑΙ ΤΟΚΕΤΟΣ

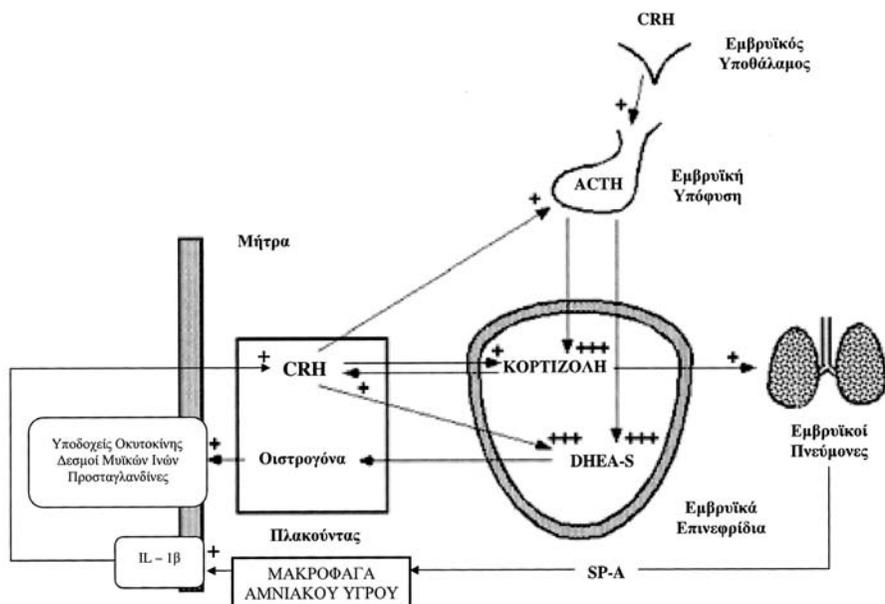
Ο ΥΥΕ άξονας ενεργοποιείται κατά τον τοκετό. Τα επίπεδα της CRH, της ACTH και της κορτιζόλης στο πλάσμα αυξάνουν στον τοκετό και ακολούθως πέφτουν στα προ τοκετού επίπεδα 1-4 μέρες μετά τον τοκετό (εικ.3).¹¹ Τα επίπεδα της ελεύθερης CRH κορυφώνονται 48 ώρες προ του τοκετού και μειώνονται κατά τη διάρκεια του, γεγονός που υπογραμμίζει το ρόλο της CRH στον τοκετό. Ο τοκετός είναι μια κατάσταση οξέος στρες και η ACTH στο πλάσμα της μητέρας αυξάνει σε 10πλάσια επίπεδα σε σχέση με τα προ του τοκετού επίπεδα, γεγονός που δείχνει ότι ο μητρικός ΥΥΕ άξονας δεν είναι πλήρως κατεσταλμένος. Η ACTH δεν διέρχεται από τον πλακούντα και παρατηρείται διπλάσια κλίση συγκέντρωσης στον ομφάλιο λώρο.¹¹ Εντούτοις τα επίπεδα ACTH και κορτιζόλης πλάσματος δεν συσχετίζονται κατά τον τοκετό. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της ACTH δεν συσχετίζονται με την έκβαση της κύησης, τη διάρκεια της κύησης ή το βάρος του νεογέννητου.²⁴ Σε πρωτοτόκες με φυσιολογική εγκυμοσύνη, τα επίπεδα της ACTH αυξάνουν όταν ο διακολπικός τοκετός δεν εξελίσσεται επιτυχώς. Μελέτες δείχνουν ότι ο κολπικός τοκετός σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης συγκριτικά με την καισαρική τομή. Αντίστοιχα, τα επίπεδα της ACTH, της β-ενδορφίνης και της β-λιποτροπίνης είναι υψηλότερα μετά από κολπικό τοκετό σε σχέση με την καισαρική τομή.

Συμφώνα με την υπόθεση της παρουσίας ενός βιολογικού ρολογιού κατά τη διάρκεια της κύησης, που αρχίζει τη λειτουργία του από τα αρχικά στάδια της, η CRH του πλακούντα αποτελεί τον αφέτη χρόνο και καθορίζει την εξέλιξη της κύησης και πιθανώς τον χρόνο του τοκετού (προώρος-φυσιολογικός-παράταση).^{25,26} Λαμβάνοντας υπόψη τη διακύμανση των επιπέδων της CRH και την ακόλουθη πτώση των επιπέδων της CRH hr, που αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της CRH, έχει υποτεθεί η άμεση "δίκην σκανδάλης" επίδραση αυτής στην έναρξη του τοκετού. Κατά τον τοκετό, αυξάνουν σημαντικά οι τύπου 1 υποδοχείς της CRH στο μυομήτριο και τις εμβρυϊκές μεμβράνες. Κατά τις τελευταίες

ώρες προ της γέννησης, η συγκέντρωση της εμβρυϊκής ελεύθερης κορτιζόλης αυξάνει απότομα, λόγω του ότι η παραγωγή της κορτιζόλης από τα επινεφρίδια του εμβρύου υπερβαίνει τη δυνατότητα σύνδεσης της CBG.²⁵ Η κορτιζόλη ανταγωνίζεται την προγεστερόνη στη ρύθμιση του γονιδίου της CRH στον πλακούντα κατά το τέλος της κύησης, όπου αντίθετα από ό,τι συμβαίνει στην υπόφυση η κορτιζόλη δρα ευοδωτικά στην έκκριση της πλακουντιακής CRH. Η κορτιζόλη δρα ακυρώνοντας την ανασταλτική δράση της προγεστερόνης στα ένζυμα που ενεργοποιούν τις προσταγλανδίνες, παίζοντας ρόλο στη ρύθμιση του χρόνου του τοκετού. Τα επινεφρίδια του εμβρύου απαντούν στην παραγόμενη από την εμβρυϊκή υπόφυση ACTH και τη CRH του πλακούντα, με την παραγωγή θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S). Η DHEA-S με τη σειρά της αρωματοποιείται στον πλακούντα σε οιστρογόνα (Εικ.4). Η τοπική αύξηση συγκέντρωσης των οιστρογόνων στο αμνιακό υγρό ή η αύξηση του πηλίκου οιστρογόνων/προγεστερόνης ευοδώνει τις συσπάσεις του μνομητρίου. Οι ουροκορτίνες (UCN), που ανήκουν στην οικογένεια των πεπτιδίων της CRH και δρουν μέσω των υποδοχέων της, εμφανίζουν σταθερά επίπεδα στο πλάσμα μέχρι τον τοκετό οπότε και αυξάνονται. Οι UCN ευοδώνουν τις συσπάσεις του μνομητρίου.²⁷ Το έμβρυο σηματοδοτεί πιθανόν την έναρξη του τοκετού μέσω της αυξημένης έκκρισης της επιφανειοδραστικής πρωτεΐνης A (Surfactant Protein A – SP A) από τους πνευμόνες στο αμνιακό υγρό.²⁸ Η πρωτεΐνη αυτή ενεργοποιεί τα μακροφάγα του αμνιακού υγρού με αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης της IL-1β και την εύοδωση των συσπάσεων του μνομητρίου (εικ.4). Κατά τον τοκετό η CRH διαμερισματοποιεί πιθανόν την απάντηση του μνομητρίου ευοδώνοντας τις συσπάσεις στον πυθμένα της μήτρας μέσω της σύνθεσης των προσταγλανδινών (Pg F2a), ενώ προκαλεί χαλάρωση του κατώτερου τμήματος της μήτρας.⁸

Ο τράχηλος, στον οποίο πρόσφατα βρέθηκε ότι εκφράζονται οι υποδοχείς της CRH τύπου 1 και 2, αποτελεί στόχο δράσης της CRH. Η συγκέντρωση της CRH στον τράχηλο εμφανίζει μέγιστα επίπεδα προ του τοκετού.⁹ Στον τοκετό παρατηρείται αύξηση των τύπου 1 υποδοχέων της CRH, προς τα κάτω ρύθμιση των τύπου 2 υποδοχέων και ελάττωση της CRH br, ανεξάρτητα από την ηλικία της κύησης. Είναι γνωστό ότι τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη, οι κυτοκίνες, οι προσταγλανδίνες και το NO συμμετέχουν στην αναδιαμόρφωση του εξωκυττάριας ύλης και την ωρίμαση του τραχήλου. Η διαδικασία αυτή μπορεί να θεωρηθεί ως μια φλεγμονώδης αντίδραση που σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα κυτοκινών τόσο στο φυσιολογικό όσο και τον πρόωρο τοκετό. Η CRH μπορεί να παίζει ρόλο στην ωρίμαση του τραχήλου μέσω της αύξησης των προσταγλαν-

δινών PGE2 και PGF2α, της συνθετάσης του NO ή των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-9). Η CRH και οι UCN διεγείρουν την έκκριση μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-9) από τη χοριακή τροφοβλάστη, το αμνιακό επιθήλιο και τη συγκυτιοτροφοβλάστη, ενώ αντίθετα οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της CRH την αναστέλλουν.²⁹ Τοπική αύξηση της δραστηριότητας των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP) στον πλακούντα και τις εμβρυϊκές μεμβράνες οδηγεί στη ρήξη των μεμβρανών σηματοδοτώντας την έναρξη του τοκετού.



Εικόνα 4: Σχέσεις μεταξύ της πλακουντιακής CRH, της εμβρυϊκής ACTH, κορτιζόλης και DHEAS με τελικό αποτέλεσμα την αρωματοποίηση της τελενταίας στον πλακούντα προς οιστρογόνα κατά την περίοδο του τοκετού. Η τελενταία ενεργοποιεί τους υποδοχείς οκυτοκίνης, την παραγωγή προσταγλανδινών και τους δεσμούς μεταξύ των μυϊκών ινών του μομητριού διευκολύνοντας κατ' αυτό τον τρόπο τον τοκετό. Οι πνεύμονες του εμβρύου εκκρίνουν την επιφανειοδραστική πρωτεΐνη A (SP-A) στο αμνιακό υγρό με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μακροφάγων και τη μετανάστευση τους στη μήτρα, όπου παράγουν αυξημένα ποσά IL-1β τα οποία ευοδώνουν τον τοκετό.

Ο ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΥΥΕ ΣΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΚΑΙ ΟΨΙΜΗ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΛΟΧΕΙΑΣ

Αμέσως μετά τον τοκετό, τα επίπεδα των CRH, ACTH και κορτιζόλης πλάσματος της μητέρας ελαττώνονται γρήγορα προς τα προ την κύηση επίπεδα, αντίστοιχα με το βιολογικό χρόνο ημίσειας ζωής τους. Η CRH και η ACTH πέφτουν στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 2 ώρες μετά τον τοκετό, ενώ ο ΥΥΕ άξονας επιστρέφει σταδιακά στην προ της κύησης λειτουργική του κατάσταση. Ο νυχθημερήσιος ρυθμός της έκκρισης της ACTH διατηρείται κατά τη λοχεία. Αμέσως μετά τον τοκετό, ο ΥΥΕ της μητέρας εμφανίζει ήπια καταστολή, παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται αμέσως μετά τη θεραπεία σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing.³⁰ Στο παρελθόν διαπιστώσαμε με δυναμικές δοκιμασίες διέγερσης του ΥΥΕ άξονα ότι η έκκριση της CRH από τον υποθάλαμο είναι κατεσταλμένη την 3η και 6η εβδομάδα μετά τον τοκετό ενώ επανέρχεται στο φυσιολογικό περί την 12η εβδομάδα.³¹ Τα επίπεδα της ολικής κορτιζόλης πλάσματος παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων παρά την ελαττωμένη απάντηση της ACTH στη διέγερση με CRH κατά τη λοχεία. Αυτό οφείλεται πιθανώς στα αυξημένα επίπεδα CBG και στην υπερτροφία των επινεφριδίων που προκαλεί η υπερδραστικότητα του ΥΥΕ της μητέρας κατά την κύηση. Σε μια μελέτη, το 82% των γυναικών εμφάνισαν διαταραγμένη (μειωμένη) καταστολή της κορτιζόλης μετά από δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη στην άμεση μετά τον τοκετό περίοδο. Σε σημαντικό αριθμό γυναικών η διαταραχή στην απάντηση επέμεινε έως 2 με 3 εβδομάδες, ενώ φυσιολογική απάντηση στη δεξαμεθαζόνη παρατηρήθηκε από την 5η εβδομάδα μετά τον τοκετό.³²

Υγιείς θηλάζουσες γυναίκες εμφανίζουν διαταραχή στην απάντηση του ΥΥΕ άξονα σε ερεθίσματα σωματικού στρες, όπως η δύσκολη άσκηση. Στις γυναίκες αυτές τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι χαμηλότερα και τα επίπεδα της προλακτίνης υψηλότερα σε σχέση με τις γυναίκες που δεν θηλάζουν. Ο αιτιολογικός μηχανισμός της «εξασθένησης» της απάντησης του ΥΥΕ άξονα δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, εντούτοις κύριο ρόλο στην έκφραση της CRH φαίνεται ότι παίζουν τα οιστρογόνα. Στην περιοχή προαγωγής του γονιδίου της CRH έχουν βρεθεί στοιχεία απάντησης στα οιστρογόνα (estrogen response element, ERE).³ Σε πειραματικά μοντέλα στα ζώα, η προλακτίνη καταστέλλει την απάντηση του ΥΥΕ άξονα στο στρες.

Η λειτουργία του ΥΥΕ άξονα φαίνεται επίσης ότι επηρεάζει την ψυχολογική ανταπόκριση της μητέρας προς το νεογέννητο και το συναισθηματικό δεσμό μεταξύ τους. Οι πρωτοτόκες γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος, κατά την πρώιμη περίοδο της λοχείας, αναγνωρίζουν πιο εύκολα την

οσμή των παιδιών τους και αισθάνονται εντονότερη έλξη προς αυτά, σε σχέση με τις πρωτοτόκες που εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα.³³

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΩΡΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η λειτουργία του ΥΥΕ άξονα σχετίζεται με την απάντηση της εγκυμονούσας σε ερεθίσματα ψυχοκοινωνικού στρες. Η ικανότητα απάντησης στο στρες διατηρείται στη φυσιολογική εγκυμοσύνη. Το μητρικό στρες στην κύηση συσχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό. Ο πρόωρος τοκετός συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα CRH πλάσματος.³⁴ Μπορεί, λοιπόν, να υποθεθεί ότι ο ακριβής χρόνος του τοκετού μπορεί να καθορισθεί από την ενεργοποίηση του ΥΥΕ άξονα. Ο πλακούντας είναι όργανο ευαίσθητο σε ερεθίσματα στρες. Όπως ήδη αναφέρθηκε, σε αντίθεση με την ανασταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών στο γονίδιο της CRH στον υποθάλαμο, τα γλυκοκορτικοειδή που παράγονται στα επινεφρίδια της μητέρας διεγείρουν τη σύνθεση CRH από τον πλακούντα. Ο θετικός αυτός μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορύθμισης εμπεριέχει τόσο ένα σήμα προς το έμβρυο (αυξημένα επίπεδα κορτικοστεροειδών) ότι το περιβάλλον που το φιλοξενεί (η μητέρα) απειλείται και πιθανώς περιορίζεται η επιβίωση του εμβρύου, όσο και την απάντηση από την εμβρυοπλακουντική μονάδα (αυξημένη παραγωγή CRH) που επισπεύδει τον τοκετό. Οι γυναίκες που πάσχουν από υπέρταση της κύησης εμφανίζουν από την 10η εβδομάδα και μετά υψηλότερα επίπεδα CRH πλάσματος σε σχέση με τις υγιείς εγκύους. Η ανοξία της προεκλαμψίας, η αύξηση των κυκλοφορούντων κυτοκινών ως αποτέλεσμα φλεγμονής και τα αυξημένα επίπεδα κορτικοστεροειδών που ακολουθούν το σωματικό ή ψυχικό στρες, διεγείρουν την έκκριση CRH από τον πλακούντα και μπορεί να οδηγήσουν σε πρόωρο τοκετό (Εικ.5). Είναι γνωστό ότι οι ευδοωτικές της φλεγμονής κυτοκίνες TNF-α, IL-1β και IL-6 παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη του τοκετού. Στις γυναίκες με πρόωρο τοκετό έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα IL-1β και CRH. Στις γυναίκες αυτές υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στην IL-1β και τη CRH, με την πρώτη να διεγείρει πιθανόν την έκκριση της CRH από τον πλακούντα.³⁵ Αυξημένα επίπεδα CRH την 33η εβδομάδα σχετίζονται με 3.3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό και με 3.6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης.³⁶ Ωστόσο, φαίνεται ότι η έναρξη του τοκετού προϋποθέτει την επίτευξη ενός κριτικού ουδού επιπέδων της CRH. Η αύξηση της παραγωγής της CRH από τον πλακούντα εμφανίζει ταχύτερο ρυθμό μετά την 25η εβδομάδα της κύησης. Ανώμαλη επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης ή υπερβολικά υψηλά επίπεδα της CRH μετά την 26η εβδομάδα αλλά όχι νωρίτερα αποτελούν σημαντικό παρά-

γοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό.²⁶ Τα επίπεδα της CRH την 31η εβδομάδα αποτελούν τον πιο αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη της διάρκειας της κύησης και του κινδύνου πρόωρου τοκετού. Η κορτιζόλη πλάσματος την 15η εβδομάδα εμφανίζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα της CRH στο 3ο τρίμηνο. Κάθε μονάδα μεταβολής (μg/dl) της κορτιζόλης την 15η εβδομάδα σχετίζεται με μεταβολή κατά 34 μονάδες (pg/ml) της CRH την 31η εβδομάδα.²⁶ Προτείνεται, λοιπόν, ένα προφίλ ενδοκρινικών δεικτών, με κυρίαρχες βιολογικές ενδείξεις μητρικού στρες στα αρχικά στάδια της κύησης. Το στρες οδηγεί σε ακόλουθη απάντηση από την εμβρυοπλακουντική μονάδα με αποτέλεσμα τη βράχυνση της διάρκειας της κύησης και τη διαφυγή του κυήματος από το εχθρικό προς την επιβίωση του περιβάλλον.



Εικόνα 5: Η αύξηση της πλακουντιακής CRH οδηγεί στον πρόωρο τοκετό. Η ανοξία που συνοδεύει την προεκλαμψία και την εκλαμψία, τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών της φλεγμονής κυτοκινών ως αποτέλεσμα λοίμωξης ή φλεγμονής, και τα αυξημένα επίπεδα κορτικοστεροειδών ως απάντηση σε ερεθίσματα σωματικού ή ψυχικού στρες, διεγείρουν την έκκριση της CRH από τον πλακούντα και μπορεί να οδηγήσουν σε πρόωρο τοκετό.

Η CRH και οι UCN συντελούν στη διατήρηση χαμηλών αγγειακών αντιστάσεων στην εμβρυοπλακουντική κυκλοφορία. Στην προεκλαμψία παρατηρείται αύξηση της CRH και ελάττωση των υποδοχέων της CRH στον πλακούντα, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της ισορροπίας ελέγχου του αγγειακού τόνου προς την αγγειοσύσπαση. Η ελάττωση της αιματικής ροής στον πλακούντα σχετίζε-

ται με υποσιτισμό του εμβρύου και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης.²¹ Η CRH αναστέλλει τη διείσδυση της τροφοβλάστης μειώνοντας την έκφραση του CEACAM-1 (CarcinoEmbryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule 1) στη συγκυτιοτροφοβλάστη. Η διαταραχή της διείσδυσης οδηγεί σε ανώμαλη ανάπτυξη του πλακούντα και μπορεί να παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία καταστάσεων όπως η προεκλαμψία και ο στιφρός πλακούντας.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΩΡΗΣΕΙΣ ΣΤΗ ΛΟΧΕΙΑ

Κατά τη διάρκεια της λοχείας οι μισές περίπου γυναίκες εμφανίζουν βραχείας διάρκειας δυσθυμική διαταραχή (κατάθλιψη της λοχείας), ενώ η συχνότητα της μη ψυχωτικής μείζονος κατάθλιψης τους πρώτους μήνες μετά τον τοκετό είναι περίπου 10%. Η διαταραχή του θυμικού μετά τον τοκετό μπορεί να διαρκέσει έως 1 χρόνο. Στο παρελθόν βρήκαμε ό,τι οι γυναίκες που πάσχουν από δυσθυμία ή κατάθλιψη στη λοχεία εμφανίζουν περισσότερο αμβλεία απάντηση στη δοκιμασία διέγερσης με CRH. Αυτό υποδηλώνει ότι η βαθμιαία ανάκαμψη της λειτουργίας του ΥΥΕ άξονα και πιο συγκεκριμένα του νευρώνα της CRH στη λοχεία μπορεί να συνδέεται με τις διαταραχές αυτές. Παρόμοιες διαταραχές παρατηρούνται λίγο μετά τη χειρουργική θεραπεία στους ασθενείς με σύνδρομο Cushing, στους οποίους η άτυπη κατάθλιψη διορθώνεται νωρίτερα από την επάνοδο της λειτουργίας του ΥΥΕ άξονα στο φυσιολογικό. Η χορήγηση υψηλών δόσεων οιστρογόνων στη λοχεία φαίνεται ότι έχει αντικαταθλιπτική δράση.³⁷ Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι τα οιστρογόνα βοηθούν στην επανεγκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας του ΥΥΕ άξονα, μέσω της βελτίωσης της φυσιολογικής έκκρισης CRH και νορεπινεφρίνης στα ερεθίσματα στρες.

Κατά την κύηση παρατηρείται ελάττωση της κυτταρικής ανοσίας και της παραγωγής των Th1 κυτοκινών από τα T1 βοηθητικά κύτταρα (IL-12, IFN- γ), ενώ η χυμική ανοσία και η παραγωγή των Th2 κυτοκινών (IL-4, IL-10) ευοδώνονται. Στην περίοδο της λοχείας παρατηρείται αναστροφή της παραγωγής των κυτοκινών με αντίστοιχη αναστροφή του κλάσματος Th1 / Th2. Μελέτες δείχνουν ότι οι μεταβολές στην παραγωγή της κορτιζόλης, μαζί με την προγεστερόνη και τα οιστρογόνα, παίζουν ρόλο στη διαμόρφωση της ισορροπίας των Th1 και Th2 κυτοκινών. Σε γυναίκες που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα, η κύηση εμφανίζει βελτιωτική επίδραση στη νόσο ενώ αντίθετα στην λοχεία παρατηρείται έξαρση της νόσου.³⁸ Επιπλέον, η συχνότητα της θυρεοειδίτιδας της λοχείας είναι 5-7%. Η αυξημένη εμφάνιση των αυτοάνοσων νοσημάτων στη λοχεία μπορεί να αποδοθεί στο σύνδρομο απόσυρσης των στεροειδών, την κατεσταλμένη έκκριση CRH από τον υποθάλαμο και τη συνακόλουθη μεταβο-

λή του προφίλ των κυτοκινών. Κατά ανάλογο τρόπο, στο παρελθόν διαπιστώσαμε ό,τι ασθενείς με σύνδρομο Cushing εμφανίζουν ανάλογη ευπάθεια σε αυτοάνοσα νοσήματα στο άμεσο μετά τη θεραπεία διάστημα.³⁹

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Τα παράγωγα της πυρολοπυραμιδίνης (όπως η ανταλαρμίνη) έχουν αναπτυχθεί ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της CRH. Η ανταλαρμίνη δρα ως ειδικός ανταγωνιστής των CRH-R1 υποδοχέων και έχει χρησιμοποιηθεί στην διερεύνηση του κεντρικού και περιφερικού ρόλου της CRH στην ανοσοφλεγμονώδη απάντηση και την αναπαραγωγική λειτουργία. Η χορήγηση ανταλαρμίνης σε επίμυς εμποδίζει την εμφύτευση, περιορίζοντας την φλεγμονώδη αντίδραση του ενδομητρίου κατά την διείσδυση της βλαστοκύστης.⁴⁰ Συνεπώς, η ανταλαρμίνη και τα ανάλογα της πιθανώς να εκπροσωπούν μια νέα τάξη μη στεροειδών που δύνανται να αναστείλουν την εγκυμοσύνη στα πολύ αρχικά στάδια της.

Η χορήγηση ανταλαρμίνης σε πρόβατα στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης παρατείνει τον τοκετό. Επίσης, η χορήγηση ανταγωνιστών της CRH αναστέλλει την έκκριση των MMP-9 μεταλλοπρωτεϊνών.²⁹ Επομένως, ο ανταγωνισμός των υποδοχέων της CRH μπορεί να καθυστερήσει τον τοκετό. Αν και η τοξικότητα αυτής της κατηγορίας φαρμάκων δεν έχει πλήρως καθορισθεί, μελέτες σε επίμυς και πρωτεύοντα θηλαστικά δείχνουν ότι είναι σχετικά ασφαλή. Τέλος, έχει προταθεί η χρήση ουσιών που διεγείρουν την έκκριση και την δράση της CRH για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης της λοχείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW, 1998. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann. Intern. Med.* 129:229-240.
2. Magiakou MA, Mastorakos G, Webster E, Chrousos GP, 1997. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 816:42-56.
3. Vamvakopoulos NC, Chrousos GP, 1993. Evidence of direct estrogen regulation of human corticotropin releasing hormone gene expression: Potential implications for the sexual dimorphism of the stress response and immune/inflammatory reaction. *J. Clin. Invest.* 92:1896-1902.
4. Chrousos GP, 1995. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the immune/ inflammatory reaction. *N. Engl. J. Med.* 332:1351-1362.
5. Mastorakos G, Scopa CD, Kao LC, et al, 1996. Presence of immunoreactive corticotrophin-releasing hormone in human endometrium. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 81:1046-1050.
6. Mastorakos G, Webster EL, Friedman TC, Chrousos GP, 1993. Immunoreactive corticotrophin releasing hormone (CRH) and its binding sites in the rat ovary. *J. Clin. Invest.* 92:961-968.

7. Mastorakos G, Scopa CD, Vryonidou A, et al, 1994. Presence of immunoreactive corticotropin releasing hormone in normal and polycystic human ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79:1191-1197.
8. Stevens Y and Challis JRG, 1998. Corticotropin-releasing hormone receptor subtype 1 (CRH-R1) is significantly upregulated at the time of labor in the human myometrium. *J. Clin. Endocrinol & Metab.* 83:4107-4115.
9. Klimaviciute A, Calciolari J, Bertucci E, et al, 2006. Corticotropin-releasing hormone, its binding protein and receptors in human cervical tissue at preterm and term labor in comparison to non-pregnant state. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 31:4-29.
10. Makrigiannakis A, Zoumakis E, Kalantaridou S, et al. 2001. Corticotropin-releasing hormone promotes blastocyst implantation and early maternal tolerance. *Nat. Immunol.* 2:1018-1024.
11. Lindsay JR, Nieman LK, 2005. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis in Pregnancy: Challenges in Disease Detection and Treatment. *Endocr. Rev.* 26:775-799.
12. Ni X, Nicholson RC, King BR, Chan EC, Read MA, Smith R, 2002. Estrogen represses whereas the estrogen-antagonist ICI 182780 stimulates placental CRH gene expression. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 87:3774-3778.
13. Orth DN, Mount CD, 1987. Specific high-affinity binding protein for human corticotropin-releasing hormone in normal human plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 143:411-417.
14. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, et al, 1996. The maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the third trimester of human pregnancy. *Clin. Endocrinol.* 44:419-428.
15. Karteris E, Vatish M, Hillhouse EW, Grammatopoulos DK, 2005. Preeclampsia is associated with impaired regulation of the placental nitric oxide-cyclic Guanosine Monophosphate pathway by corticotropin-releasing hormone (CRH) and CRH-related peptides. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90(6):3680-3687.
16. Taylor RN, 2001. The endocrinology of pregnancy. In *Basic and Clinical Endocrinology*. F.S. Greenspan and D.G. Baxter, Eds, 575-602. Prentice Hall. CT.
17. Laatikainen T, Virtanen T, Raisanen I, Salminen K, 1987. Immunoreactive corticotrophin releasing factor and corticotrophin in plasma during pregnancy, labor and puerperium. *Neuropeptides* 10:343-353.
18. Mastorakos G, Ilias A, 2003. Maternal and fetal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axes during pregnancy and postpartum. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 997:1-14.
19. Mesiano S and Jaffe RB, 1997. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr. Rev.* 18:378-403.
20. McTernan CL, Draper N, Nicholson H et al, 2001. Reduced placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: an analysis of possible mechanisms. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:4979-83.
21. Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, Mastorakos G, 2007. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. *Women's Health and Disease, Gynecologic Endocrine and Reproductive Issues*. Υπεύθυνοι Έκδοσης: Kreatsas G, Mastorakos G, Chrousos GP. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (Υπό εκτύπωση).
22. Alkalay AL, Pomerance JJ, Puri AR, et al, 1990. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in very low birth weight infants treated with dexamethasone. *Pediatr.* 157:S7-S10.

23. Yehuda R, Engel SM, Brand SR, Seckl J, Marcus SM, Berkowitz GS, 2005. Transgenerational effects of Posttraumatic Stress Disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90:4115-4118.
24. Bergant AM, Kirchler H, Heimk, Daxenbichler G, Herold M, Scrocksadel H, 1998. Childbirth as a biological model for stress ? Associations with endocrine and obstetric factors. *Gynecol. Obstet. Invest.* 45:181-185.
25. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ, 2000. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr. Rev.* 21:514-550.
26. Sandman C, Glynn L, Schetter C, Wadhwa P, Garite T, Chiciz-DeMet A, Hobel C, 2006. Elevated maternal cortisol early in pregnancy predicts third trimester levels of placental corticotropin releasing hormone (CRH): Priming the placental clock. *Peptides* 27:1457-1463.
27. Florio P, Vale W, Petraglia F, 2004. Urocortins in human reproduction. *Peptides* 25:1751-1757.
28. Mendelson CR, Condon JC, 2005. New insights into the molecular endocrinology of parturition. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 93:113-119.
29. Li W, Challis JRG, 2005. Corticotropin-Releasing Hormone and Urocortin induce secretion of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) without change in Tissue Inhibitors of MMP-1 by cultured cells from human placenta and fetal membranes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90:6569-6574.
30. Gomez MT, Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP, 1993. The pituitary corticotroph is not the rate limiting step in the postoperative recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with Cushing syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77:173-177.
31. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, Bubbert B, Gold PW, Chrousos GP, 1996. Hypothalamic CRH suppression during the postpartum period: Implications for the increase of psychiatric manifestations in this period. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 1912-1917.
32. Owens PC, Smith R, Brinsmead MW, Hall C, et al, 1987. Postnatal disappearance of the pregnancy-associated reduced sensitivity of plasma cortisol to feedback inhibition. *Life Sci.* 41:1745-1750.
33. Fleming AS, Steiner M, Corter C, 1997. Cortisol, hedonics, and maternal responsiveness in human mothers. *Horm. Behav.* 32: 85-98.
34. Keelan JA, Coleman M, Mithell MD, 1997. The molecular mechanisms of term and preterm labor: recent progress and clinical implications. *Clin. Obstet. Gynecol.* 40:460-478.
35. Vitoratos N, Mastorakos G, Kountouris A, Papadias K, Creasas G, 2007. Positive association of serum interleukin-1 beta and corticotropin releasing hormone levels in women with preterm labor. *J. End. Inv.* (Υπό εκτύπωση).
36. Wadhwa PD, Garite TJ, Porto M, Glynn L, Chiciz-DeMet A, Dunkel-Schetter C, Sandman CA, 2004. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191:1063-1069.
37. Gregoire AJ, Kumar R, Everitt B, Henderson AF, Studd JW, 1996. Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 347:930-933.
38. Elenkov IJ, Hoffman J, Wilder RL, 1997. Does differential neuroendocrine control of cytokine production govern the depression of autoimmune diseases in pregnancy and postpartum period? *Mol. Med. Today* 3:379-383.

39. Stratakis CA, Mastorakos G, Magiakou MA, Papavasiliou E, Oldfield EH, Chrousos GP, 1997. Thyroid function in children with Cushing's disease before and after transsphenoidal surgery. *J Pediatr.* 131(6):905-9.
40. Ilias A, Mastorakos G, 2002. The emerging role of peripheral corticotropin-releasing hormone (CRH). *J. Endocrinol. Invest.* 26:364-371.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

- 1. Η φυσιολογική κήση συνδράζεται στη μητέρα με:**
- α) υπερτροφία της υπόφυσης και των επινεφριδίων
 - β) αύξηση της ελεύθερης και ολικής κορτιζόλης πλάσματος
 - γ) διατήρηση ακέραιας της λειτουργίας του ΥΥΕ άξονα
 - δ) νυχθημερήσιο ρυθμό έκκρισης CRH, ACTH και κορτιζόλης
 - ε) παράλληλη αύξηση των επιπέδων CRH, ACTH και κορτιζόλης
 - στ) όλα είναι σωστά
 - ζ) τα α, β, γ, ε είναι σωστά
 - η) τα α, β, γ, δ είναι σωστά
- 2. Η πλακουντιακή CRH στην κήση παίζει σημαντικό ρόλο:**
- α) στη λειτουργία του μητρικού και εμβρυϊκού ΥΥΕ άξονα
 - β) στην εμβρυοπλακουντιακή κυκλοφορία
 - γ) στη σύνθεση των οιστρογόνων
 - δ) στην ωρίμαση των πνευμόνων
 - ε) στον καθορισμό της διάρκειας της κήσης
 - στ) στην έναρξη του τοκετού
 - ζ) τα α, β, ε είναι σωστά
 - η) όλα είναι σωστά
- 3. Η έκκριση της CRH από τον πλακούντα:**
- α) εμφανίζει νυχθημερήσιο ρυθμό
 - β) διεγείρεται από τα κορτικοστεροειδή
 - γ) διεγείρεται από τα οιστρογόνα
 - δ) καταστέλλεται από την προγεστερόνη
 - ε) όλα είναι σωστά
 - στ) όλα είναι λάθος

4. Σημειώσατε τις σωστές και τις λάθος από τις κάτωθι προτάσεις:

- α) στα εμβρυϊκά επινεφρίδια η προγεστερόνη μετατρέπεται σε κορτιζόλη
- β) τα επίπεδα της εμβρυϊκής κορτιζόλης είναι παρόμοια εκείνων της μητέρας
- γ) μετά τον τοκετό τα επινεφρίδια του νεογνού συρρικνώνονται με συνοδό καταστολή του ΥΥΕ άξονα
- δ) στην προεκλαμψία παρατηρείται αυξημένη έκθεση του εμβρύου στην κορτιζόλη

5. Τα επίπεδα της ολικής κορτιζόλης στην κυκλοφορία της μητέρας στην κύηση:

- α) οφείλονται στην αύξηση της CRH από τον πλακούντα
- β) είναι μέγιστα κατά το 3ο τρίμηνο
- γ) δεν εμφανίζουν βιολογική δράση στο έμβρυο
- δ) είναι ανάλογα της υπερκορτιζολαιμίας που παρατηρείται στο σύνδρομο Cushing και τη μείζονα κατάθλιψη
- ε) όλα είναι σωστά

6. Τα γλυκοκορτικοειδή στην κύηση:

- α) αναστέλλουν την έκκριση CRH από τον υποθάλαμο της μητέρας
- β) προκαλούν παροδική καταστολή του εμβρυϊκού ΥΥΕ άξονα όταν χορηγούνται εξωγενώς
- γ) συντίθενται από τα εμβρυϊκά επινεφρίδια μετά την 28η εβδομάδα
- δ) είναι χαμηλότερα στο έμβρυο από ότι στη μητέρα
- ε) είναι υπεύθυνα για την κλινική βελτίωση αυτοάνοσων νοσημάτων

7. Σημειώσατε τις σωστές και τις λάθος από τις κάτωθι προτάσεις:

- α) κατά τον τοκετό παρατηρείται μέγιστη συγκέντρωση CRH, ACTH και κορτιζόλης πλάσματος της μητέρας
- β) κατά τον τοκετό παρατηρείται συσχέτιση των επιπέδων CRH, ACTH και κορτιζόλης πλάσματος της μητέρας
- γ) η CRH ευδώνει τις συσπάσεις στο μυομήτριο κατά τον τοκετό
- δ) ο ανταγωνισμός των υποδοχέων της CRH επιταχύνει τον τοκετό
- ε) οι UCN συντελούν στην ωρίμαση του τραχήλου

8. Η αύξηση της CRH της μητέρας σχετίζεται με τις κάτωθι παθολογικές καταστάσεις:

- α) ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης
- β) πρόωρος τοκετός
- γ) προδρομικός πλακούντας
- δ) προεκλαμψία
- ε) όλα είναι σωστά
- στ) τα α και δ είναι σωστά

9. Κατά την περίοδο της λοχείας:

- α) παρατηρείται ήπια παροδική καταστολή του μητρικού ΥΥΕ άξονα
- β) παρατηρείται διαταραχή του ρυθμού έκκρισης της ACTH και της κορτιζόλης
- γ) η φυσιολογική λειτουργία του μητρικού ΥΥΕ άξονα επανέρχεται από την 5η βδομάδα μετά τον τοκετό
- δ) παρατηρείται αμβλύτερη απάντηση σε ερεθίσματα στρες στις γυναίκες που θηλάζουν
- ε) τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι συχνότερα
- στ) όλα είναι σωστά
- ζ) τα α, β, ε είναι σωστά

10. Σημειώσατε τις σωστές και τις λάθος από τις κάτωθι προτάσεις:

- α) τα επίπεδα της ACTH και της κορτιζόλης της μητέρας συσχετίζονται κατά τον τοκετό
- β) τα επίπεδα της ACTH της μητέρας συσχετίζονται με το βάρος του νεογέννητου
- γ) τα επίπεδα της CRH της μητέρας ελαττώνονται 48 ώρες προ του τοκετού
- δ) τα επίπεδα της CRH της μητέρας είναι αυξημένα στον πρόωρο τοκετό

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά

ζ, η, βδ, αδ, αβδ, αβγδε, αγε, αβδστ, αδε, δ