

# NEUROENDOKRINA KONTROLA REPRODUKCIJE

**Borut Kobal**

## UVOD

Spolni steroidni hormoni lahko pomembno vplivajo na odziv možganov na zunanje in notranje dražljaje prek široke palete steroidnih nevronskih receptorjev. Nekateri od vplivov so trajni, medtem ko so drugi prehodni in kratkotrajni. Način, kako steroidni hormoni vplivajo na odzivanje možganov, zajema vezavo tako na znotrajcelične kot membranske receptorje. V nekaterih primerih delujejo prek medsebojnega delovanja z nevrottransmitterji v centralnem živčnem sistemu. V drugih primerih pa prek transkriptorskih dejavnikov modulirajo ekspresijo genov. Tako steroidni hormoni vplivajo na razvoj in diferenciacijo nevronov ter plastične spremembe v povezavah sinaps in modulirajo jakost in učinkovitost nevronskega prenosa. Zato ni čudno, da lahko tako fiziološke, farmakološke ali patološke spremembe v nivoju steroidnih hormonov v cirkulaciji privedejo do sprememb v neuroendokrinih odgovorih, ki so povezani s telesno homeostazo, vedenjem, razpoloženjem in celo pomnjenjem.

Glavni vir steroidnih hormonov predstavljajo spolne in nadledvične žleze. 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 razpoloženjskih stanj od depresije, iritabilnosti do anksioznosti, vezane na posamezne faze menstrualnega ciklusa pa tudi ob uporabi oralnih hormonskih kontraceptivov, po porodu in po menopavzi.

Namen prispevka je povzeti znane povezave v neuroendokrini regulaciji izločanja steroidnih spolnih hormonov ter podati pregled njihovega vpliva na nevrottransmitterje v CŽS, kot ga podajajo v novejši strokovni literaturi.

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

**Tabela 1.:** Anatomoška in funkcionalna delitev delov reprodukcijskega sistema

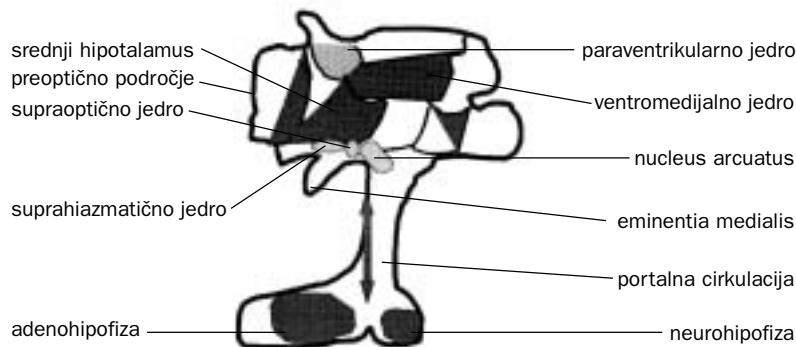
<b>CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM</b>	
možganska skorja	
limbični sistem	<b>KOMPLEKS ČŽS - HIPOTALAMUS</b>
sistem nevrottransmiterjev	generator in koordinator signalov
<b>HIPOTALAMUS</b>	
sinteza in shranjevanje	
Gonadotropnih Releasing Hormonov	
(hormoni sproščevalci gonadotropinov)	
<b>ADENOHIPOFIZA</b>	
sinteza in shranjevanje LH in FSH	pretvorba hipotalamičnih v gonadotropne signale
<b>GONADE</b>	
izločanje spolnih hormonov	kontrola izločanja gonadotropinov

Po tem konceptu imajo možgani vlogo vodilne endokrine žleze, ki integrira živčne in endokrine signale in obvladuje med seboj 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 hipofiza kot del hipotalamično-hipofizne osi izloča velike količine luteinizirajočega hormona (LH) in folikle-stimulirajočega hormona (FSH) po toničnem tipu sekrecije, ki je v svoji osnovi aciklična. Jajčnik s svojimi sekretornimi produkti (steroidni hormoni in inhibin) izvaja spodbujevalno in zaviralno delovanje na hipotalamično-hipofizno os in s tem pri ženskah edinstveno spreminja aciklični tip izločanja gonadotropinov v cikličnega.

## Hipotalamus

V uravnavanju reproduktivne funkcije pri človeku sodelujejo številna jedra hipotalamusa (slika 1). Anatomsko pomembnejšo lokacijo nevrosekrecije hormona GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) pa predstavlja ventromedialni hipotalamus (predvsem n.arcuatus in sosednje periventrikularno jedro). 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.arcuatusu odgovorni za tonično izločanje GnRH. Največja količina GnRH se nahaja v medialni eminenci (eminencia medialis), kjer se hormon nahaja v živčnih končičih, pripravljen za pulzatilno sproščanje v portalni obtok hipofize.

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



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

- od perifernih ciljnih žlez (dolga povratna zveza),
- od hipofize (kratka povratna zveza),
- od samega GnRH (ultr kratka povratna zveza).

### GONADOTROPNI RELEASING HORMON (GNRH)

GnRH je dekapeptid, ki je aktiven v nanogramskih odmerkih. Njegovo delovanje je izključno v stimulaciji izločanja gonadotropinov iz hipofize. Transport hormona se poleg sproščanja iz aksonov in prek kapilarnega sistema v portalno cirkulacijo opravlja tudi s pomočjo ependimskih 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**

Vpliv gonadotropinov na razgradnjo GnRH

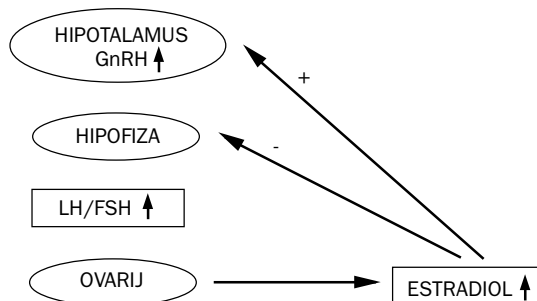
*LH aktivira peptidaze v hipotalamusu*

*dokazan je povratni tok krvi iz hipofize v hipotalamus*

---

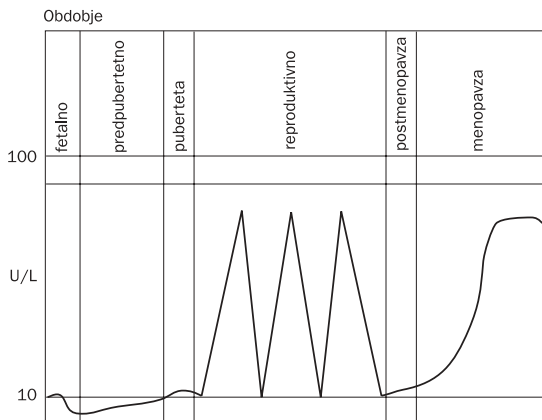
Spolni hormoni prek nevrotransmiterjev modulirajo pulzatilno sekrecijo GnRH, ovulatorni skok gonadotropinov v sredini ciklusa ženske pa je posledica pozitivnega povratnega efekta estradiola na ciklični center v hipotalamusu (slika 3)

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

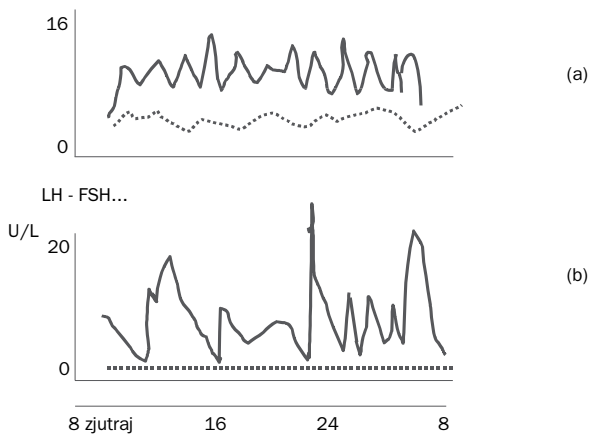


Pulzatilna sekrecija GnRH in z njo posledično pulzatilno izločanje LH začneta neposredno pred puberteto kot kratkotrajno pulzatilno izločanje med spanjem. Po puberteti se pulzatilno izločanje GnRH vzdržuje 24 ur dnevno in povzroča pulzatilno izločanje LH. Ta ima v reproduktivnem obdobju značilen ovulatorni 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



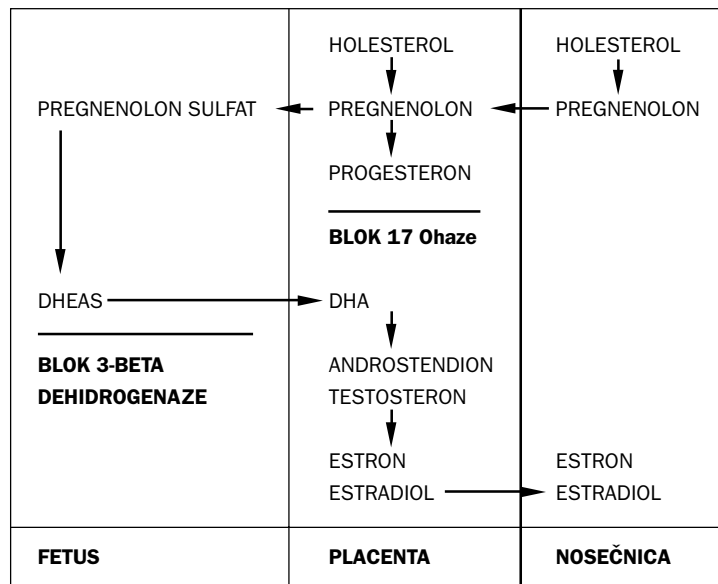
**Slika 5:** Pulzatilno izločanje LH in FSH med folikularno (a) in lutealno (b) fazo ciklusa



## 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 teh in sinteza pa potekata v placenti (slika 6).

**Slika 6:** Sinteza estrogenov v nosečnosti prek fetoplacentarne enote



## 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.

## Petidni hormoni placente

**Humani horionski gonadotropin** je glikoprotein, ki ga izloča sinciciotrofoblast 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 sinciciotrofoblast, 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 in ta postane glavni dejavnik za diabetogeni efekt v nosečnosti.

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

## NEVROTRANSMITERJI

Sintezo in sekrecijo GnRH v peptidergičnih nevronih hipotalamusa nadzira sistem biogenih aminov, ki mimo hormonske regulacije vplivajo na reproduktivno dogajanje v telesu ženske. Kateholamini predstavljajo glavne nevrottransmitterje v regulaciji sekrecije GnRH, med manjšimi peptidi pa so za sam reproduktivni proces najpomembnejši endorfini.

Novejše raziskave so pokazale, da imajo tudi steroidi učinke na živčne celice. Poleg steroidov iz spolnih in nadledvičnih žlez predstavljajo pomemben vir v ČŽS tudi metaboliti steroidov v cirkulaciji in de novo nastali nevrosteroidi, ki nastajajo znotraj ČŽS. Svoj vpliv izvajajo prek do sedaj dobro znanih intracelularnih receptorjev (genomsko delovanje) in prek v novejšem obdobju odkritih membranskih receptorjev (negenomsko delovanje). Razlike med vrstama receptorjev in njih pomen je prikazan v tabeli 2.

Do sedaj znana spoznanja o interakciji nevrottransmitterjev in spolnih hormonov podajamo pregledno glede na posamezen nevrottransmitter.

**Tabela 2:** Steroidni receptorji v živčnih celicah

---

### INTRACELULARNI RECEPTORJI - genomsko delovanje

- počasnejši in trajnejši odgovor,
- organizacijski efekt,
- tvorba nevropeptidov.

## **MEMBRANSKI RECEPTORJI - negenomsko delovanje**

- hipno in kratkotrajno delovanje,
- aktivacijski efekti steroidov,
- možnost aktivacije intracelularnih receptorjev.

---

Najverjetneje sta oba sistema istočasno aktivna in medsebojno povezana.

---

## **Kateholamini**

Dokazane so sinapse med dopaminergičnimi, noradrenergičnimi in GnRH nevroni v eminenciji mediana in v n. arcuatusu in spremembe v aktivnosti biogenih aminov v provulatorni fazi ciklusa. Tako je postavljena hipoteza, da deluje noradrenalin na izločanje GnRH stimulatorno, dopamin pa inhibitorno. Dopamin deluje kot nevrohormon tudi na celice adenohipofize, kjer zmanjšuje izločanje prolaktina. Obratno steroidi vplivajo na funkcijo kateholaminov v ČŽS prek delovanja na sintezo, razgradnjo, sproščanje kateholaminov in aktivacijo njihovih receptorjev. Bistvene ugotovitve so prikazane v tabeli 3, po njih pa lahko sklepamo, da estrogeni zvišujejo nivo kateholaminov v ČŽS in s tem morda delujejo zaščitno v preprečevanju psihičnih motenj.

**Tabela 3:** Vpliv estrogenov na funkcijo kateholaminov v ČŽS

---

### **Estradiol**

---

- na splošno poveča dostopnost noradrenalina v ČŽS in povzroči večjo občutljivost dopaminskih receptorjev,
  - in vitro sprosti dopamin in adrenalin iz hipotalamusa,
  - znižuje aktivnost MAO in tiroksin-hidroksilaze v nekaterih jedrih diencefalona,
  - izvaja spremembe v dopaminskih receptorjih hipofize (prolaktin).
- 

## **Serotonin**

Ima najverjetneje ekscitatorni vpliv na sekrecijo gonadotropinov prek direktnega delovanja na GnRH sekretorne nevrone ter indirektno prek delovanja na višjih nivojih ČŽS. Steroidi prek delovanja na MAO vplivajo na spremembo nivoja 5-HT v ČŽS. Estrogeni znižajo gostoto 5-HT receptorjev, vendar so reakcije v podtipih 5-HT receptorjev različne. Tako znižujejo gostoto 5-HT1 receptorjev in zvišujejo gostoto 5-HT2 receptorjev. Progesteron zavira učinke estrogena na 5-HT receptorje, iz poskusov na živalih pa je znano, da zniža nivo serotonina v ventromedialnem hipotalamusu, v pars lateralis in v dorzalnem delu srednjih možganov. Študije, ki so preiskovale zvezo med



hormoni jajčnika in 5-HT pri ženskah, so pokazale povezavo med nizko koncentracijo prostega triptofana v plazmi in poporodno depresijo. Novejše študije ugotavljajo, da oralni hormonski kontraceptivi, ki vsebujejo gestagen, znižujejo triptofansko oksigenazo in povzročajo pomanjkanje piridoksina pri nekaterih preiskovankah, kar povzroča spremembe razpoloženskih stanj, predvsem depresijo. Dosedanja spoznanja predvsem poudarjajo tesno medsebojno odvisnost serotonina in steroidnih hormonov.

### **Gama-amino butirična kislina (GABA)**

Je inhibitorni nevrottransmitter znotraj CŽS. Ugotovljeno je, da imajo receptorji za GABA klorove kanale in vezavna mesta za benzodiazepine, barbiturate in progestine.

Novejše raziskave so pokazale, da metaboliti naravnega progesterona odprejo klorove kanale in potencirajo sedativno hipnotične učinke GABA receptorjev (negenomsko delovanje). Učinki steroidov na GABA receptorje se po učinku razlikujejo v različnih delih CŽS. Estrogeni tako lahko z genomskim delovanjem znižujejo GABA<sub>A</sub> receptorje v n.ventromedialisu in n.arquatusu in sivi substanci srednjih možganov. Misli se, da lahko estrogen sam poveča aktivnost prostega nevrottransmitterja. Ugotovljeno je tudi, da imajo nasprotno učinke s progesteronom.

Aktivacija GABA<sub>A</sub> receptorjev v sprednji hipofizi zveča sekrecijo LH, medtem ko jo aktivacija GABA<sub>B</sub> receptorjev zniža.

### **Acetilholin**

Spolni hormoni imajo številne učinke na acetilholin in njegove receptorje, predvsem v aktivaciji holinergičnega prenosa in/ali njegove učinkovitosti. Znižanje nivoja spolnih hormonov lahko privede do demaskiranja muskarinskih receptorjev in holinergične hipersenzitivnosti.

### **Endogeni opijati**

So naravni centralni neuropeptidi, najbolj znan je β-endorfin, z narkotično aktivnostjo. Njihova vloga pri vedenjskih motnjah je v psihiatriji že dolgo znana. Obstaja tesna povezanost in soodvisnost med spolnimi hormoni in endogenimi opijati. Na splošno velja, da estrogeni prek genomskega delovanja znižujejo nivo endorfinov z zniževanjem njihove sinteze. Poleg opisanega mehanizma, ki so ga ugotavljali na živalih, so znižanje nivoja endorfinov ugotavljali tudi pri ženskah s predmenstrualnim disforičnim sindromom in pri tistih v menopavzi. GnRH stimulira sproščanje endorfinov, ti pa olajšajo sproščanje prolaktina in zavrejo sproščanje oksitocina in vazopresina. Prav tako zavirajo sproščanje LH, verjetno posredno prek inhibicije sproščanja

kateholaminov in s tem zavrtega izločanja GnRH. Zadnje raziskave so pokazale, da progesteron poveča nivo endorfinov v različnih delih CŽS.

Spremembe v funkciji nevrotransmiterjev so inducirane s prolaktinom. Številne raziskave so pokazale udeležbo prolaktina pri nevrotransmiterjih, ki jih povezujejo z vedenjskimi motnjami. Obrat noradrenalina je v tesni povezavi z nivojem prolaktina in obrat dopamina se povečuje ali zmanjšuje v odvisnosti od nivoja prolaktina v različnih regijah CŽS. Prolaktin tudi povečuje gostoto dopaminskih receptorjev in ojača dopaminsko pogojene vzorce obnašanja (pri živalih npr. materinski in prehranjevalni vedenjski vzorec). Ker so številni vzorci obnašanja povezani tudi z opioidnim živčnim prenosom, obstaja velika verjetnost medsebojne odvisnosti endogenih opijatov in prolaktina.

## ZAKLJUČKI

Spolni hormoni, katerih koncentracije se spreminjajo tako znotraj menstrualnega ciklusa kot tudi v različnih obdobjih življenja ženske, lahko vplivajo na nivo in funkcijo nevrotransmiterjev in nevromodulatorjev v možganih. Vendar večina nevrotransmiterskih sistemov, na katere vplivajo spolni hormoni, izraža pomembne medsebojne učinke, kar pripelje do verižne reakcije, katere rezultat so lahko psihološke ali psihiatrične motnje. Kljub dejstvu, da obstajajo klinično jasne povezave menstrualnega ciklusa (predmenstrualni sindrom) ali spremembe v koncentraciji spolnih hormonov (postpartalno obdobje, postmenopavza) z motnjami vedenja, še vedno nimamo dokazov, kateri hormon ali katera hormonska kombinacija povzroča specifične vedenjske motnje.

## 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.
- Janowsky DS, Halbreich U, Rausch J. Association among ovarian hormones, other hormones, emotional disorders and Neurotransmitters. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA editors. *Psychopharmacology and Women: Sex, Gender and Hormones*. American psychiatric press, 1996.