



LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Masarykova univerzita

Gynekologicko-porodnická klinika
Masarykovy univerzity a FN Brno
Přednosta: prof. MUDr. Pavel Ventruba, DrSc. MBA



NEUROHUMORÁLNÍ ŘÍZENÍ MENSTRUAČNÍHO CYKLU



Všeobecné lékařství
Semináře z gynekologie a porodnictví
2017 – podzimní semestr

Regulace menstruačního cyklu (MC)

- Hypotalamo-hypofyzární systém: nejvýznamnější složkou neuroendokrinní regulace
- Hl. úkol:
 1. Koordinace a regulace základních tělesných funkcí, včetně sexuálních
 2. Peptidy- faktor, který reguluje produkci a sekreci hypofyzárních hormonů

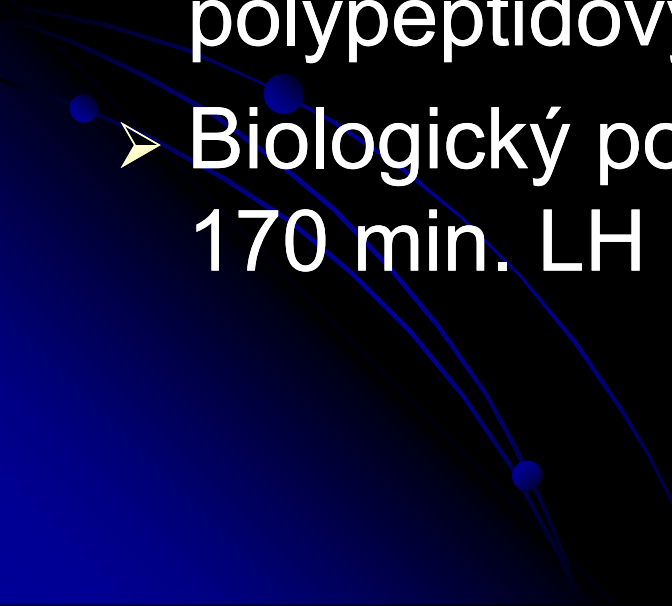
Hypofyzární hormony

- Gonadoliberin:
 - Biologický poločas 2-4 min.
 - Pulsativní výdej LH a FSH
 - Zmenšení frekvence GnRH zmenšuje sekreci LH a zvyšuje sekreci FSH
 - Folikulární fáze až do vrcholu sekrece LH je pulsní frekvence GnRH konstantní, 60-120 min.
 - Nejvyšší amplituda pulsů je v období vrcholu LH


Hypofyzární hormony

- Prolaktin:
 - Řetězec obsahující 198 aminokyselin
 - Sekrece řízena tonickým výdejem prolaktin inhibujícího hormonu (PIH)
 - V průběhu MC.se hladina prolaktinu nemění
 - Koncentrace prolaktinu zvýšena ve spánku
 - Zvýšená sekrece při stresu, hypoglykémii, po taktilních podnětech
 - Zvýšení sekrece prolaktinu způsobuje anovulační cykly, luteární insuficienci, sterilitu
 - Vyšší koncentrace: poruchy MC, oligomenorea až amenorea

Hypofyzární hormony

- Gonadotropiny:
 - Syntéza LH a FSH v buňkách předního laloku hypofýzy v gonadotrofech
 - Glykoproteiny skládající se ze dvou polypeptidových podjednotek α a β
 - Biologický poločas lidského FSH je kolem 170 min. LH kolem 60 min.
- 

Hypofyzární hormony

- Katecholestrogeny
 - Enzym 2-hydroxyláza konvertuje estrogeny na katecholestrogeny
 - Zjišťujeme ve vysoké koncentraci v hypotalamu a hypofýze
 - Účastní se regulace MC
- 

Hypofyzární hormony

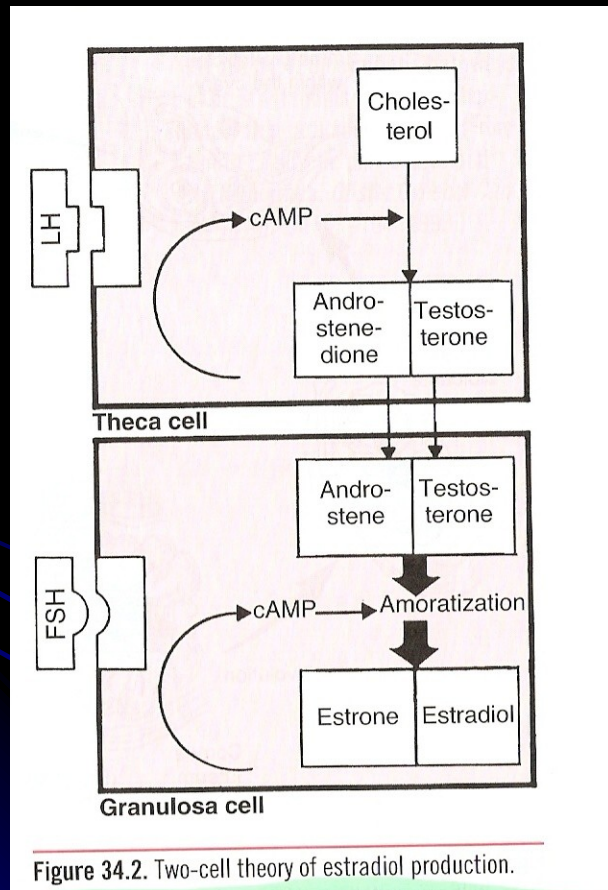


Figure 34.2. Two-cell theory of estradiol production.

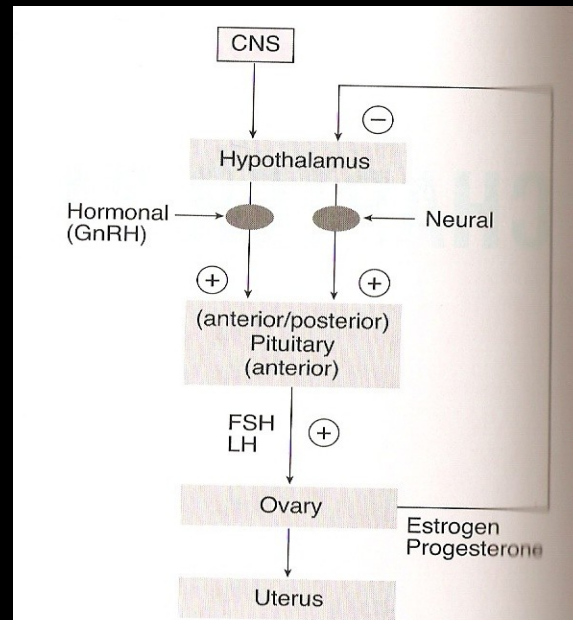
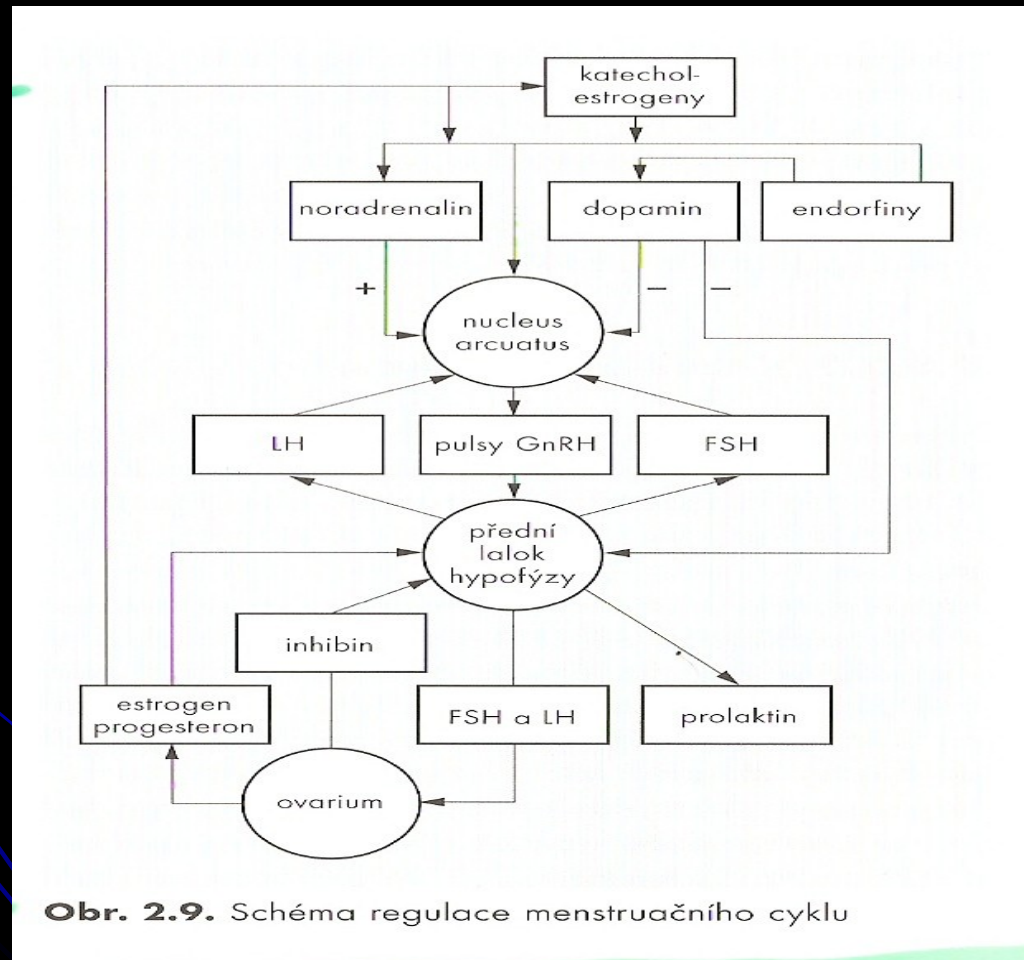


Figure 34.1. Traditional block diagram of feedback and control of menstruation. Traditionally, control of menstruation is based on a simple feedback loop involving the "hypothalamic-pituitary-ovarian axis." This view is giving way to evidence that the follicle itself controls the cyclic process. CNS = central nervous system; FSH = follicle-stimulating hormone; GnRH = gonadotropin-releasing hormone; LH = luteinizing hormone. (From Smith RP: *Gynecology in Primary Care*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p. 26.)

Regulace MC

- Uplatnění řady zpětnovazebných mechanismů
- Dlouhá zpětná vazba: mezi ovariem a hypotalamem, negativní zpětná vazba je regulace tonické sekrece LH, navazuje pozitivní zpětná vazba odpovídá za cyklický výdej LH
- Krátká zpětná vazba: mezi hypotalamem a hypofýzou, regulace výdeje gonadoliberinu

Regulace MC



Obr. 2.9. Schéma regulace menstruačního cyklu

Regulace MC

Tab. 7.1. Datace endometria ve standardizovaném fyziologickém menstruačním cyklu

Menstruace	1.-4. den
Časná proliferace	5.-8. den
Vyvinutá proliferace	9.-11. den
Pokročilá proliferace	12.-14. den
Časná sekrece	15.-18. den
Vyvinutá sekrece	19.-22. den
Pokročilá sekrece	23.-24. den
Sekrece v regresi	25.-28. den

Tab. 7.2. Orientační přehled normálních hodnot vyšetření gonadotropinů a ovariálních steroidů

Hormon	Folikulární fáze	Ovulace	Luteální fáze	Postmenopauza
FSH (IU/l)	1,5-12,5	4,0-30,0	1,0-10,0	> 30,0
LH (IU/l)	0,5-12,5	8,0-70,0	0,5-15,0	> 12,0
17 β -estradiol (nmol/l)	0,04-0,6	0,5-1,0	0,2-0,7	< 0,13
Progesteron (nmol/l)	0,6-2,6	-	13,3-78,0	< 0,18

Pozn.: Koncentrace 17 β -estradiolu se vyjadřuje také v pg/ml. Přepoččet: 1 pg/ml · 3,671 = 0,001 nmol/l.

Koncentrace progesteronu v ng/ml: 1 ng/ml · 3,18 = nmol/l.

Fáze řízení MC

- **1. Folikulární-** rekrutování kohorty rostoucích folikulů, růst, vývoj zralého Graafova folikulu
- **2. Ovulační-** uvolnění oocyty z Graafova folikulu
- **3. Luteální-** tvorba žlutého tělíska, vývoj a následný zánik
- **4. Menstruace-** odloučení sekrečně přestavěné funkční vrstvy endometria

Fáze řízení MC

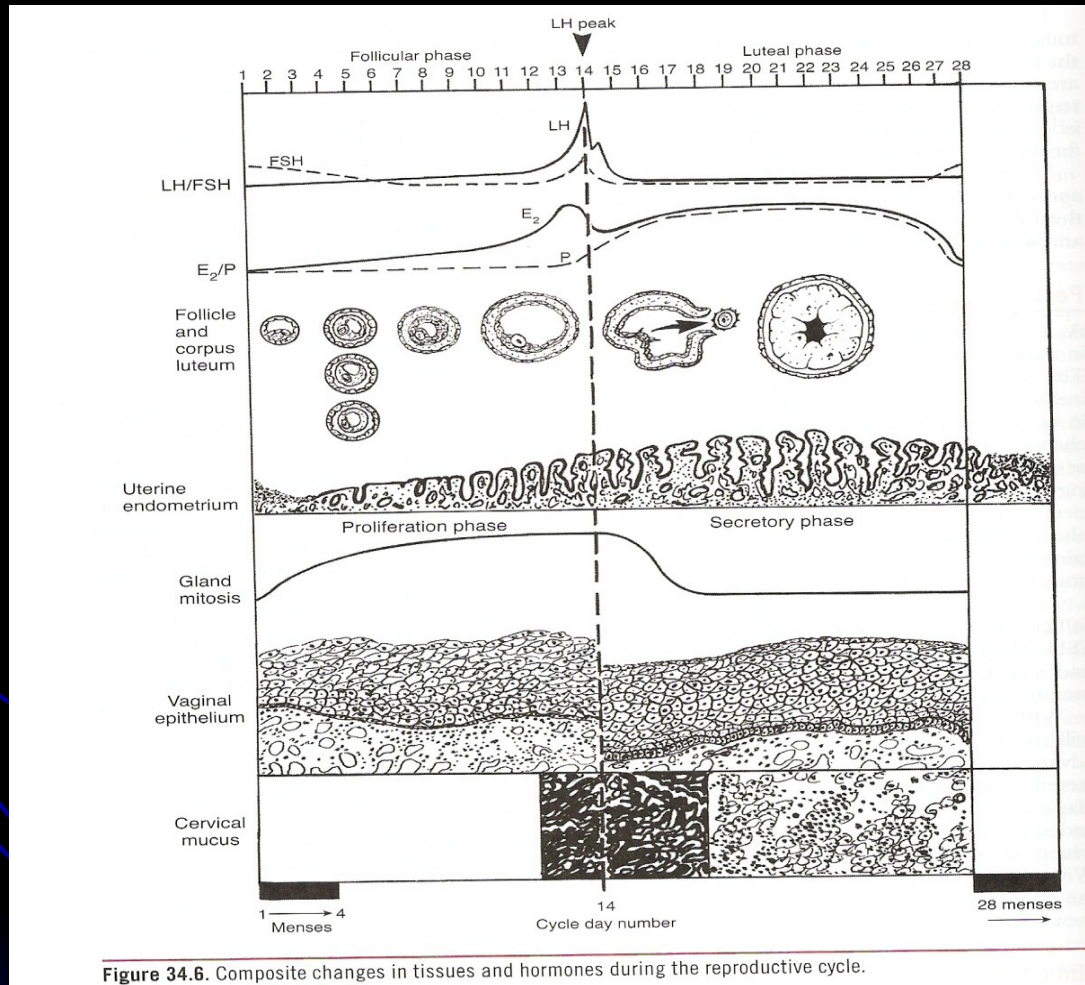


Figure 34.6. Composite changes in tissues and hormones during the reproductive cycle.

Fáze řízení MC

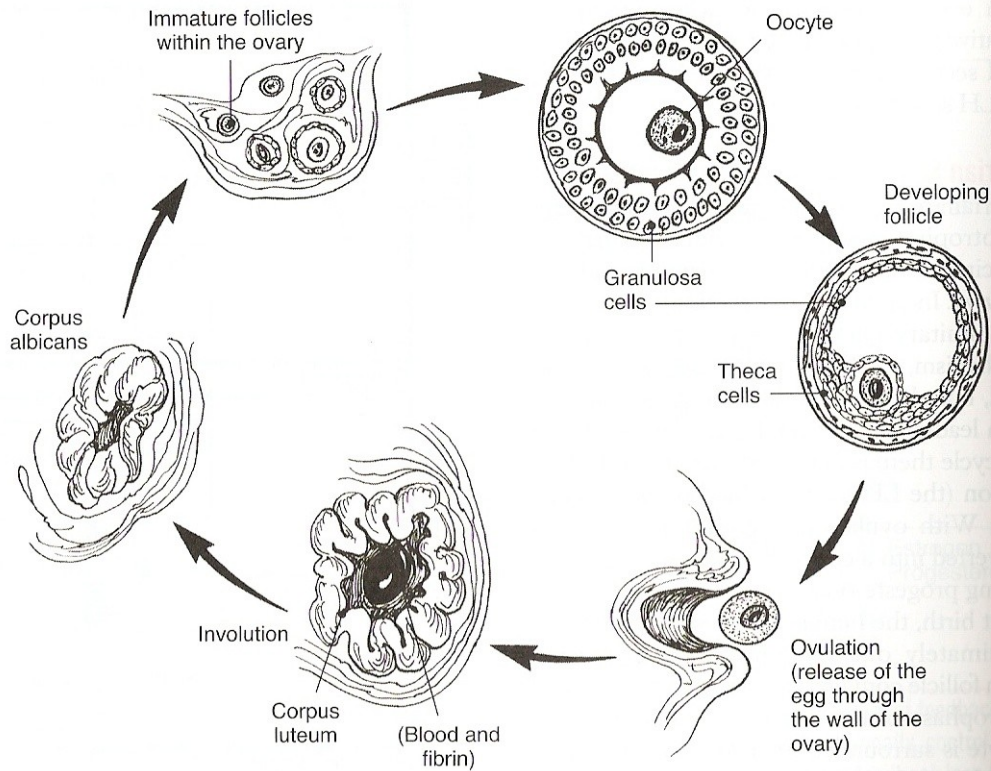
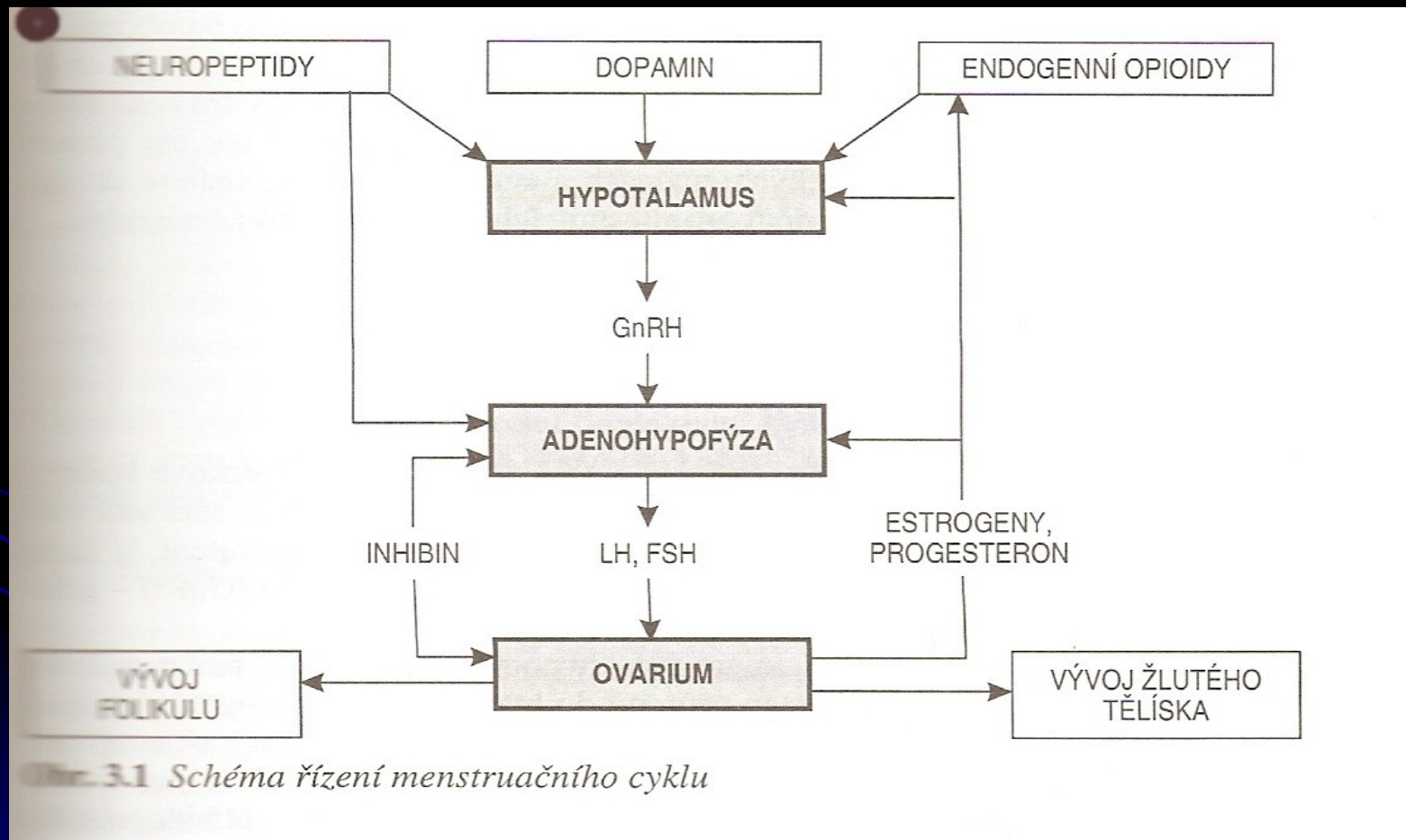


Figure 34.3. Cyclic changes in ovarian follicle development. (From Smith RP: *Gynecology in Primary Care*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p. 29.)

Schéma řízení menstruačního cyklu



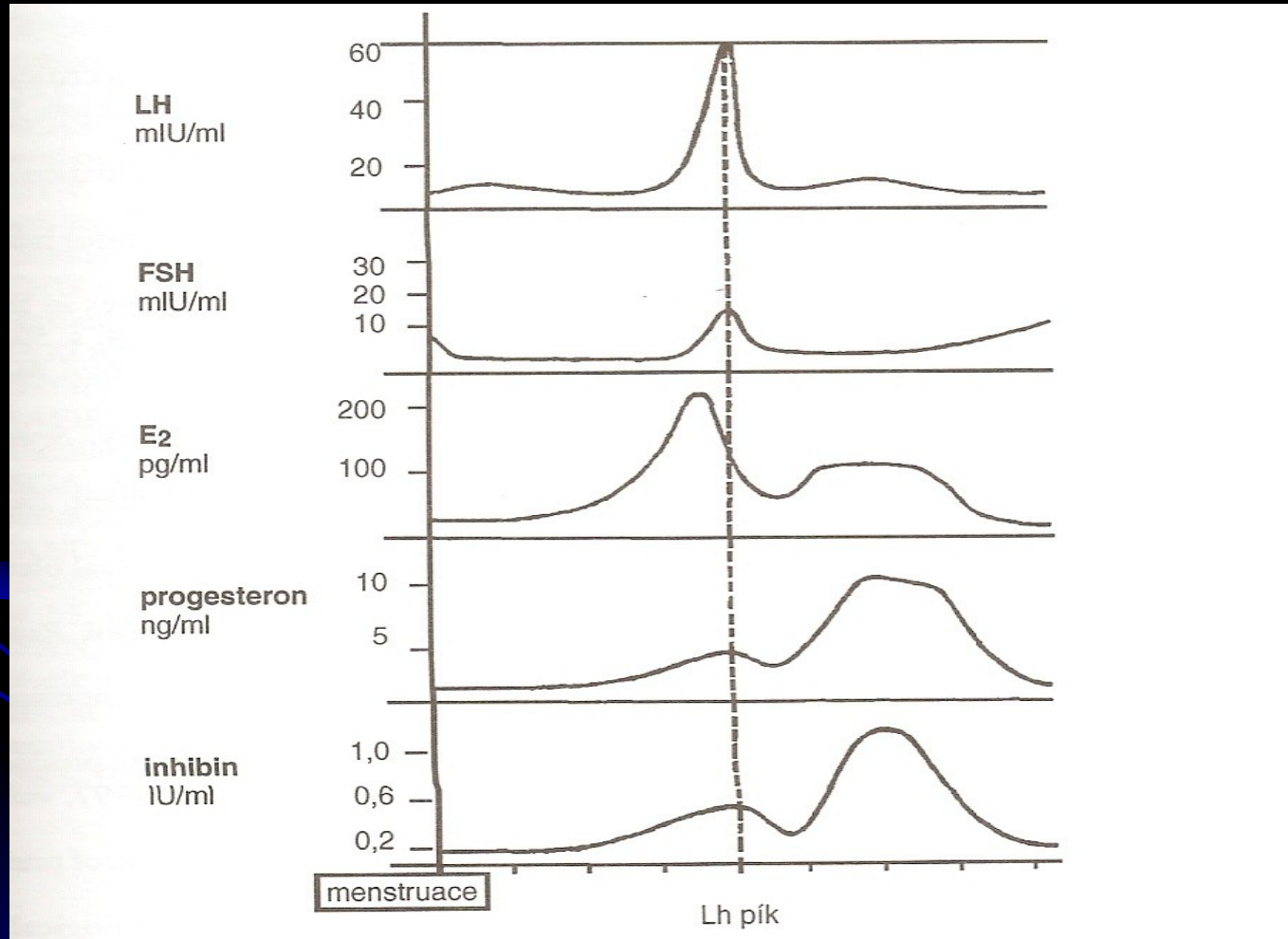
Neurohumorální řízení menstruačního cyklu (MC)

- Začátek MC 2-3 dny před začátkem menstruačního krvácení
- Stoupá koncentrace FSH
- Zvýšená koncentrace FSH, facilituje růst folikulů
- Rostoucí folikuly- množení granulózových buněk
- Granulózové buňky produkují E a P

Neurohumorální řízení menstruačního cyklu (MC)

- Výběr dominantního folikulu- zvýšená produkce E2
- Vysoká hladina E2 zprostředkovává preovulační vzestup FSH a LH
- Vzestup LH- uvolnění oocytů z GF
- Stimulační vliv LH v CL- produkce P a E2
- Zánik žlutého tělíska, snížení produkce P a E2
- Morfologické změny v endometriu- menstruace
- Stoupá FSH a facilituje novou kohortu antrálních folikulů

Periferní koncentrace LH, FSH, estradiolu, progesteronu a imunoreaktivního inhibinu během MC



Souhrn

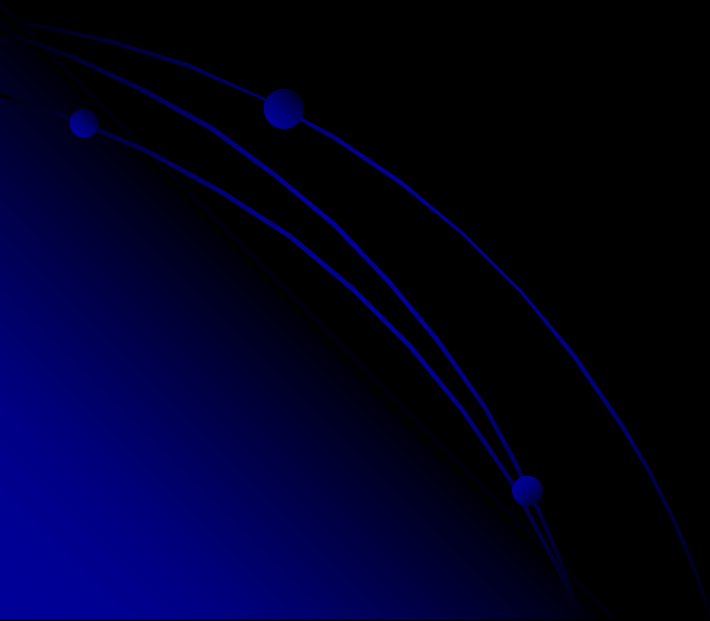
- Mechanismus, ve kterém se uplatňuje programovaná buněčná smrt, zánik žlutého tělíska, prudké snížení produkce progesteronu a estradiolu
- Morfologické změny v endometriu díky spádu ovariálních steroidů, odloučení funkční vrstvy endometria, menstruace
- Stoupá koncentrace FSH, rekrutování nové kohorty folikulů
- Nový menstruační cyklus



Gynekologicko - porodnická klinika
Masarykovy univerzity a FN Brno
Přednosta: prof. MUDr. Pavel Ventruba, DrSc.



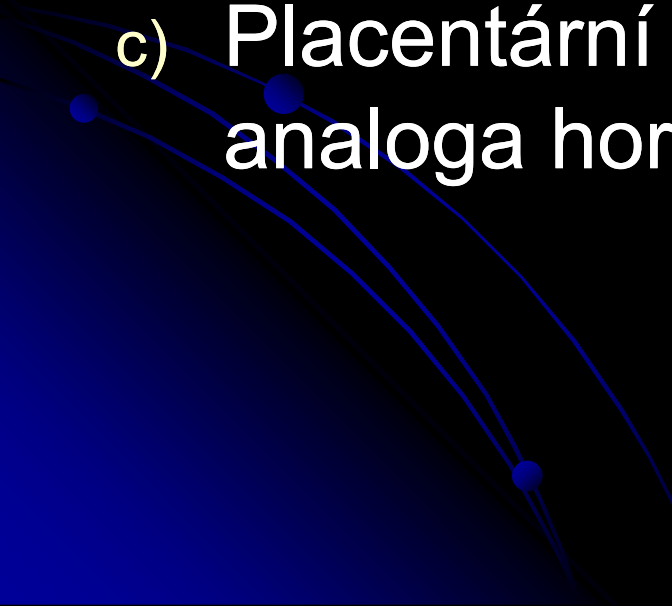
HORMONÁLNÍ REGULACE V GRAVIDITĚ



Implantace a decidualizace

- V procesu implantace: hormonální interakce mezi embryem a mateř. organismem, proniknutí blastocysty do děložního stromatu
- Decidualizace: v přítomnosti blastocysty významné a rychlé změny děložní sliznice a stromatu
- Decidua se stává endokrinním orgánem, produkce prolaktinu a relaxinu

Endokrinní fce placenty

- Po placentaci: endokrinní orgán placenta
 - a) Proteinové a steroidní hormony
 - b) Simuluje hormonální aktivitu hypotalamo-hypofyzárního komplexu
 - c) Placentární hormony jsou přirozená analoga hormonů mateřských
- 

Proteinové a steroidní hormony produkované placentou

Tabulka 3.9 Proteinové a steroidní hormony produkované placentou

Neuropeptidy	Hypofyzární hormony	Steroidní hormony
CRH	ACTH	Progesteron
TRH	TSH	Estradiol
GnRH	STH	Estron
Melatonin	LH	Estriol
Cholecystokinin	FSH	Allopregnanolon
Dynorphin	Prolaktin	Pregnanolon
VIP	Oxytocin	
Galanin	Leptin	
Somatostatin	Aktivin	
Neuropeptid Y	Folistatin	
Substance P	Inhibin	
Endothelin		
Renin		
Angiotensin		

Lidský choriový gonadotropin (hCG)

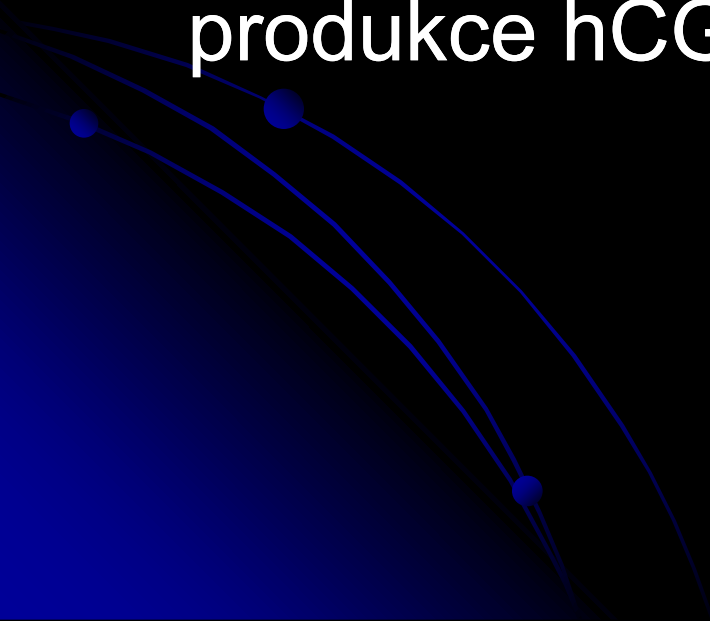
- Jeden z prvních hormonů produkovaných placentou
- Dává signál mateřskému organismu o existenci embria v dutině děložní
- Detekujeme již 1.den po implantaci
- Hladiny hCG v graviditě se zvyšují typickým způsobem, dvojnásobně během každých 2-3 dnů

Lidský choriový gonadotropin (hCG)

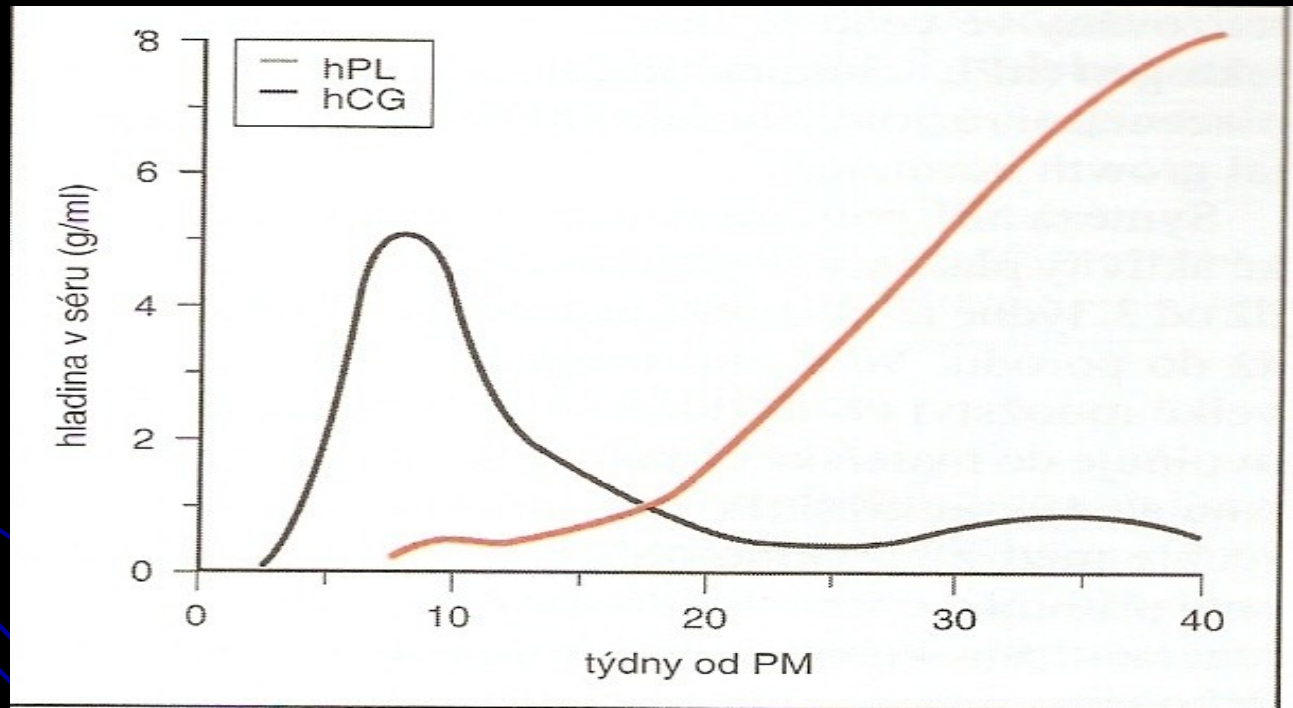
- Vzestup hCG lze pozorovat do 60. až 90. dne těhotenství, poté zůstává stabilní
- HCG prodlužuje existenci žlutého tělíska, stimuluje tvorbu progesteronu
- Ovlivňuje syntézu steroidních hormonů
- V mateřském organismu ovlivňuje funkci štítné žlázy

Gonadotropiny stimulující hormon (GnRH), aktivin a inhibin

- Gonadotropin Releasing Hormon
- Hladiny nejvyšší v 1. trimestru těhotenství, korelace s hladinou hCG
- Vzájemný autoregulační mechanismus produkce hCG a GnRH v placentě



Koncentrace hCG a hPL v krvi




Obr. 3.16 Schematické znázornění koncentrace hCG a hPL v krvi matky během těhotenství

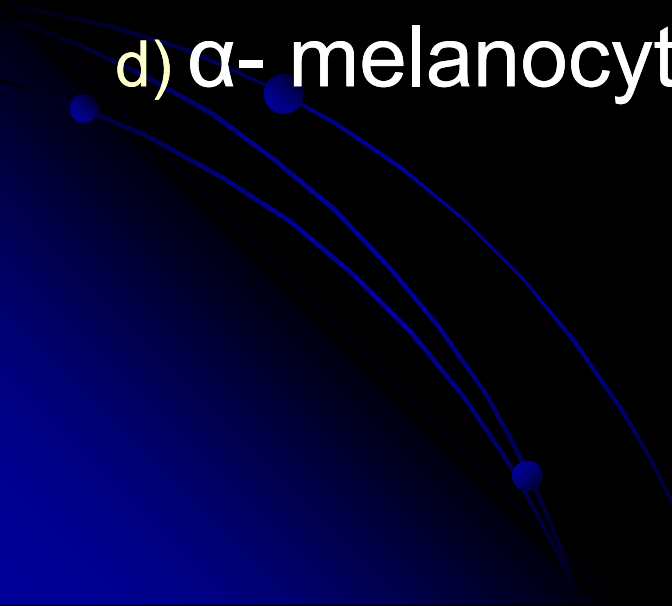
Placentární růstové hormony

- Lidský placentární laktogen (hPL)
- Lidský placentární růstový hormon (hPGH)
- Syntéza hPL- nejvýznamnější metabolické aktivity placenty, detekujeme od 3. týdne těhotenství
- Syntéza hPGH- mnohem nižší, ale stává se během těhotenství hlavním růstovým hormonem u matky, není uvolňován do fetálního oběhu

Placentární růstové hormony

- Hlavním úkolem je adaptace metabolismu matky na zvýšené energetické nároky a na potřeby plodu
 - Významný energetický zdroj pro plod
 - Deficit způsobuje závažnou růstovou retardaci plodu
- 

Placentární kortikotropní hormony

- Propriomelanokortin (POMC)
 - a) Adrenokortikotropní hormon (ACTH)
 - b) β - lipotropní hormon (β - LPH)
 - c) β - endorfin (β - EP)
 - d) α - melanocyty-stimulující hormon (α - MSH)
- 

Placentární kortikotropní hormony

- Kortikotropiny stimulující hormon (CRH)

a) Syntéza- 7.týden

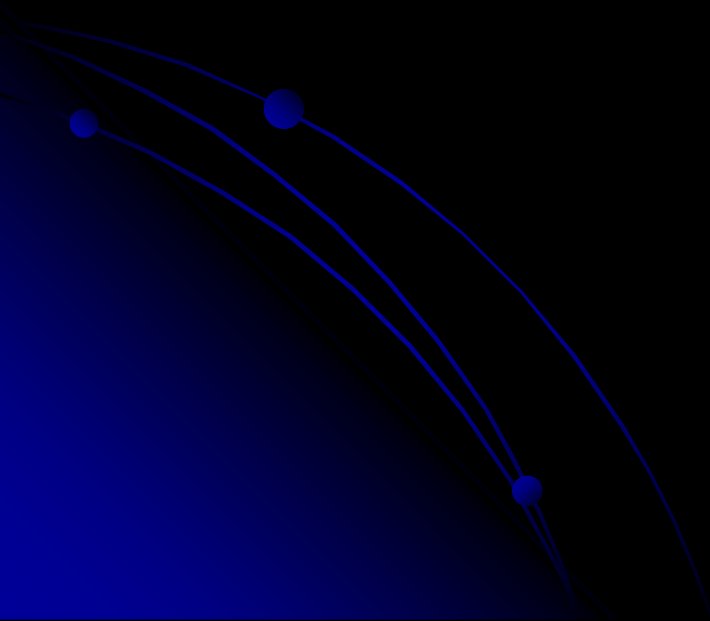
b) Uplatnění při vyvolání začátku porodu

c) Zprostředkovává komunikaci mezi placentou a plodem během reakce na stres



Leptin

- Regulátor pocitu sytosti
- Podílí se na adaptaci metabolismu mateřského organismu, stimulace lipolýzy, mobilizace mastných kyselin a glukózy



Steroidní hormony

- Progesteron-

- a) jeden z nejdůležitějších hormonů pro normální průběh těhotenství

- b) Udržování těhotenství, mechanismus iniciace plodu

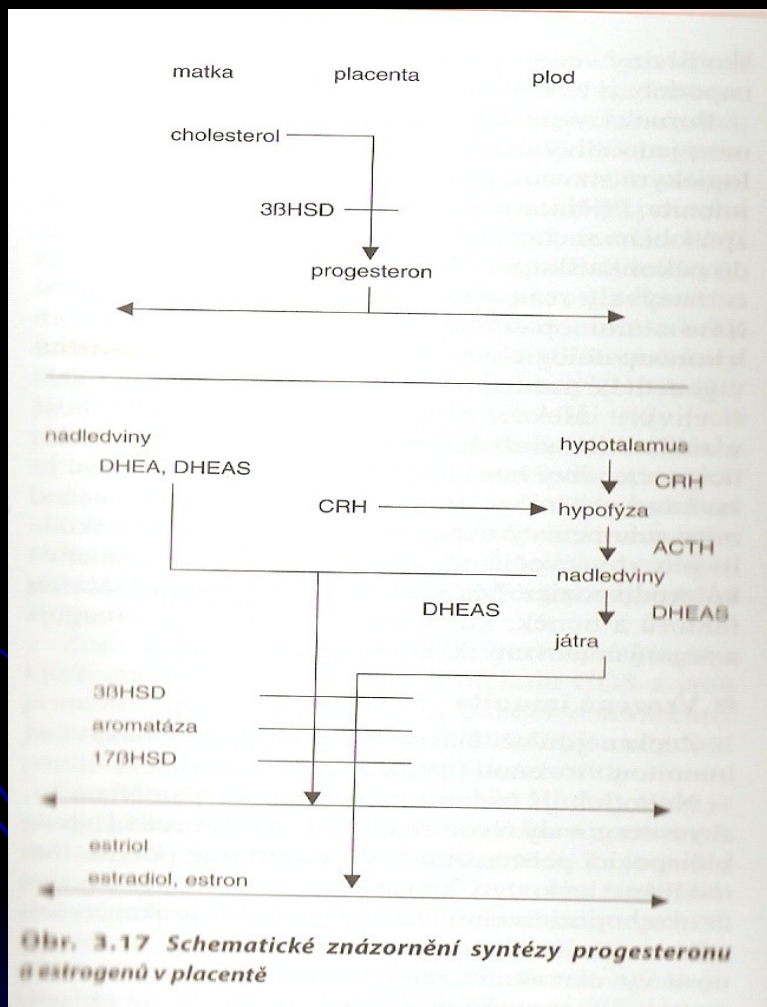
- c) Ovlivňuje imunitní systém

- d) Suprimuje aktivitu T-lymfocitu

Steroidní hormony

- Estrogen
 - a) Důležitý pro adekvátní metabolismus androgenu
 - b) Estriol- vliv na zvýšení a regulaci uteroplacentárního krevního oběhu
 - c) Experimenty prokázaly, že estrogeny nejsou nezbytné pro normální průběh těhotenství

Syntéza progesteronu a estrogeneru v placentě



Vývoj neurokrinního systému u plodu

- 3.týden: produkce hPL
- 10.týden: TSH- thyrotropin-releasing hormone
- 16.týden: CRH
- V hypofýze-
 - a) 7.týden: ACTH
 - b) 11. až 13.týden: LH, FSH, TSH
- Štítná žláza-
 - a) 12.týden: jod
 - b) 20.týden- tyroxin

Vývoj neurokrinního systému u plodu

- Produkce hormonů v gonádách je rozdílný v závislosti na pohlaví
 - a) Ovarium- v průběhu těhotenství estrogeny nevytváří vůbec
 - b) Leydigovy buňky varlat- syntéza testosteronu, nezbytná pro adekvátní růst pohl.orgánu mužského plodu

Nadledviny

- Nejvýznamnější endokrinní orgán plodu
- Hlavním trofickým regulátorem syntézy hormonu v nadledvině je ACTH, uplatňuje se však i hCG, hPL, hPGH
- 3 funkčně rozdílné části nadledviny:
 - a) Definitivní zóna- kortikoidy
 - b) Přejímová zóna- glukokortikoidy
 - c) Fetální zóna- DHEAS od 8.až 10.týdne: substrát pro syntézu estriolu

Příprava plodu k porodu

- Konec těhotenství- vyžívají klíčové orgány plodu
- Glukokortikoidy- nejvýznamnější úloha, tvorba surfaktantu v plicích, zvýšení aktivity enzymatického systému ve stěně střevní, pankreatu, štítné žláze a mozku
- Rozhodující je transport mateřského kortizolu do plodu (placentární bariéra pro kortizol přestává být funkční po 30.týdnu těhotenství)