

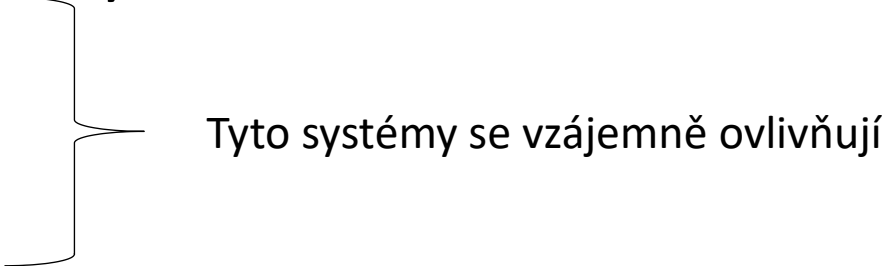
Fyziologie ženy: hormonální řízení, menstruační cyklus



MUDr. Ondřej Vošta
Ústav pro péči o matku a dítě

Hormonální řízení

Obecná endokrinologie

- Obecně jsou v organismu 3 regulační systémy všech funkcí
 1. Nervový systém (elektrochemické signály)
 2. Endokrinní systém (hormony)
 3. Imunitní systém (interleukiny)

Tyto systémy se vzájemně ovlivňují
- Hormonální řízení je zprostředkováno endokrinním systémem
 - Jedná se o soustavu žláz s vnitřní sekrecí (endokrinní)
 - Klasické žlázy (vytvářejí orgány)
 - DNES = endokrinní buňky rozptýlené různě po těle (např. GIT)

Žláza s vnitřní sekrecí: vylučuje přímo do krve, nemá vývod

Žláza s vnější sekrecí: vylučuje vývodem do nějaké dutiny (např. slinné žlázy)

Obecná endokrinologie

- Hormon

- Chemický posel dopravovaný krví k cílové buňce
- Různá chemická povaha
 - peptidy a proteiny (řetězec AMK) – hydrofilní => membránový receptor
 - hormony GITu (inzulin atd.)
 - steroidy (derivát cholesterolu) – lipofilní => intracelulární receptor
 - gestageny, androgeny, estrogeny
 - tyrozin nebo tryptofan (na podkladě AMK)
 - T3,T4
- Základní princip:

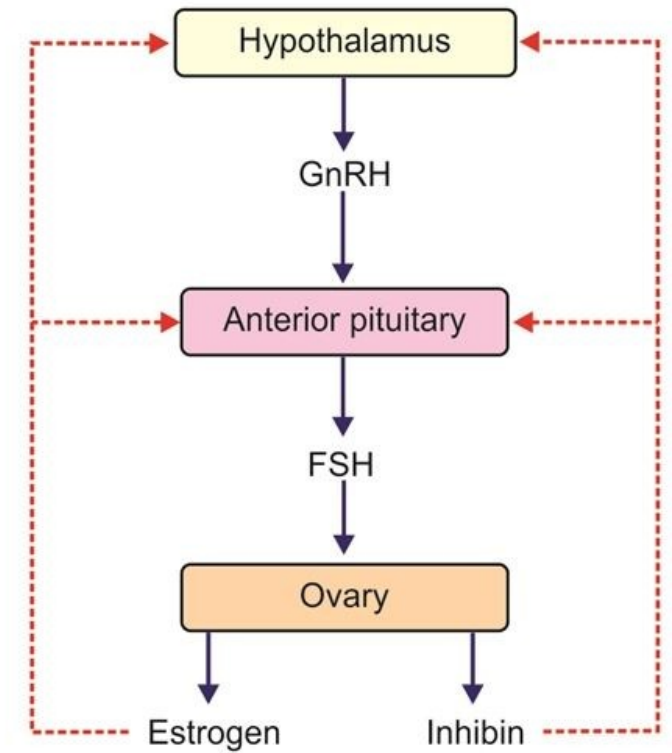
žláza → hormon (do krve) → cílový receptor (na povrchu buňky nebo uvnitř) → projev funkce

Lipofilní hormony potřebují na cestu krví přenašeč, protože nejsou hydrofilní, ale projdou fosfolipidovou cytoplazmatickou membránou buněk a mají tedy receptor uvnitř buňky.

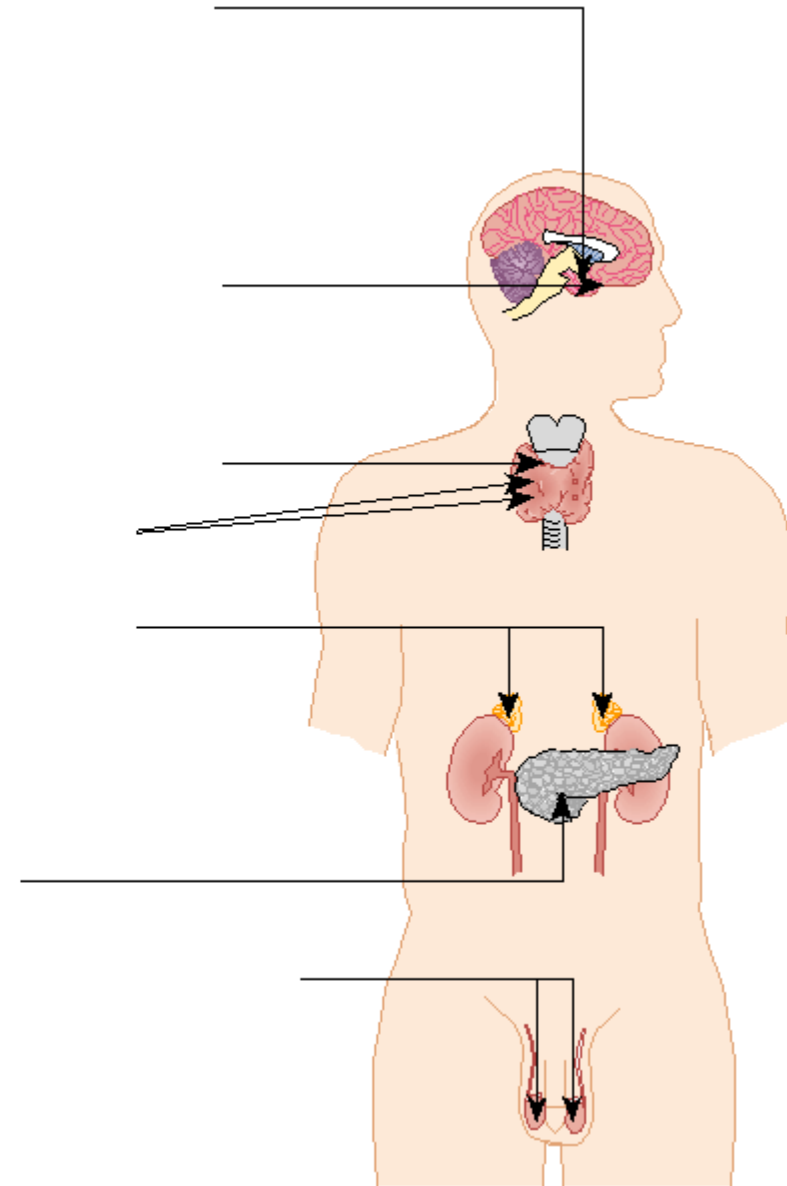
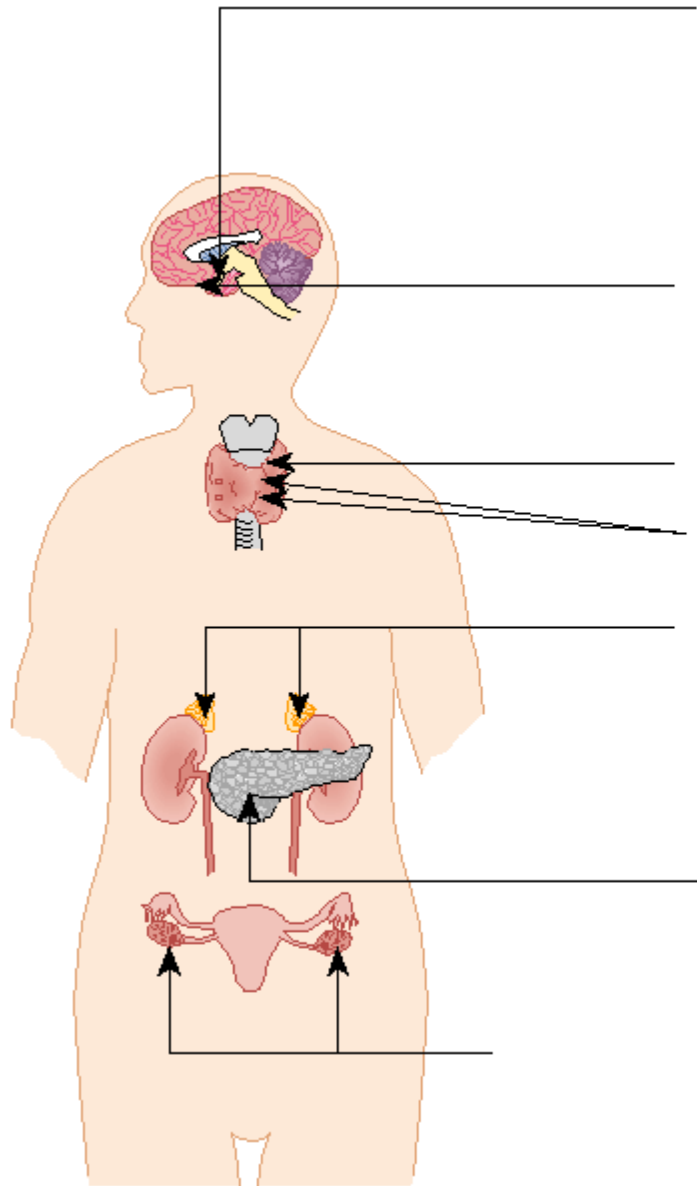
Obecná endokrinologie

- Základní stavba endokrinního systému:
 - Suprahypotalamické struktury
 - Vyšší etáže mozku, vliv psychiky na endokrinní regulaci
 - Hypotalamus
 - část mezimozku (diencephalon)
 - Secernuje 2 hlavní druhy hormonů
 - statiny (IH) - tlumí
 - liberiny (RH) - stimulují
 - Hypofýza
 - adenohipofýza
 - secernuje stimulační „tropní“ hormony
 - neurohypofýza (zde uvolněné hormony se tvoří v hypotalamu)
 - Koncová žláza
 - Secernuje cílový hormon

Regulace probíhá zpětnovazebnou cestou.



ANATOMICKÁ LOKALIZACE ENDOKRINNÍCH ŽLÁZ



Hypotalamo-hypofyzární systém

Hypotalamus

- spojen s hypofýzou cévně a nervově
- Liberiny a statiny: řídí uvolňování hormonů adenohypofýzy
 - Transport krví do adenohypofýzy
- Antidiuretický hormon, oxytocin
 - Transport v axonech neuronů do neurohypofýzy

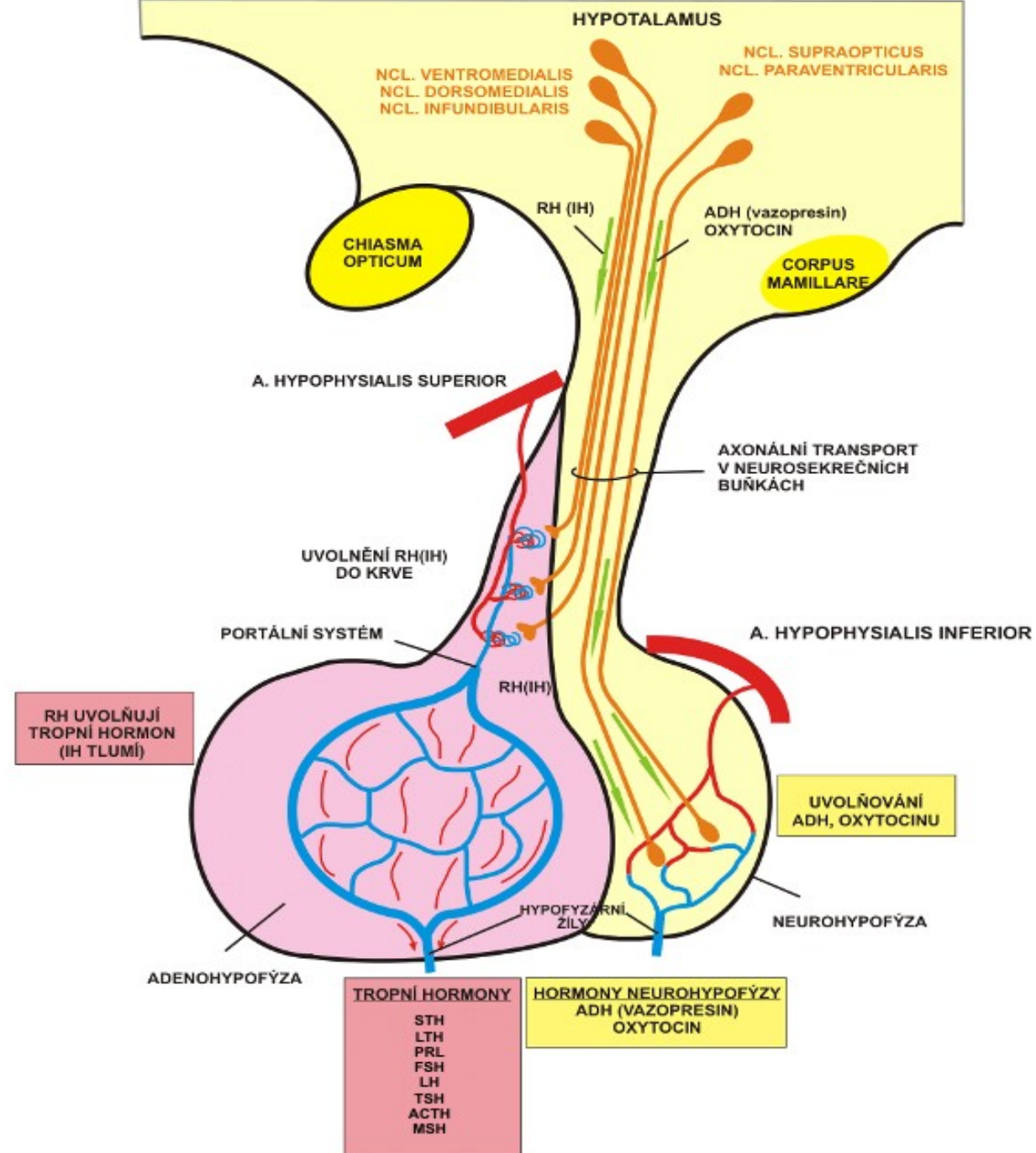
Hypofýza - podvěsek mozkový

Přední a zadní lalok

- Adenohypofýza = přední lalok, je řízena liberiny a statiny hypotalamu
- Neurohypofýza = zadní lalok, v axonech neuronů se do ní dostane ADH a Oxytocin, jsou v ní skladovány a z ní uvolňovány do krve

PZN:

V řízení ženského pohlavního systému jsou zásadní GnRH, FSH, LH, estrogeny, gestageny, androgeny



Hypotalamus I.

- Liberiny = releasing hormoney: působí na sekreční činnost adenohypofýzy, řídí uvolňování hormonů z adenohypofýzy do krve
 - GnRH, gonadoliberin : řídí sekreci FSH a LH (pulzatilní sekrece!)
 - Kortikoliberin CRH: řídí sekreci ACTH a tím produkci glukokortikoidů
 - Thyreoliberin TRH: řídí sekreci thyreotropního hormonu/TSH
 - Somatoliberin SRH: stimuluje tvorbu růstového hormonu v hypofýze
- Regulace sekrece liberinů pomocí negativní zpětné vazby
- Statiny = inhibiční hormoney: tlumí sekreční činnost
 - Somatostatin: tlumí tvorbu růstového hormonu
 - Dopamin: prolaktin inhibing hormon

Hypotalamus II.

- ADH a Oxytocin jsou tvořeny v nervových buňkách hypotalamu a axonálním transportem jsou dopraveny do neurohypofýzy kde jsou skladovány
- ADH: antidiuretický hormon: zvyšuje zpětnou resorpci Na^+ a vody v distálním tubulu a sběracím kanálku ledvin.
- Oxytocin: uplatňuje se při řízení kontrakcí dělohy při porodu a laktaci

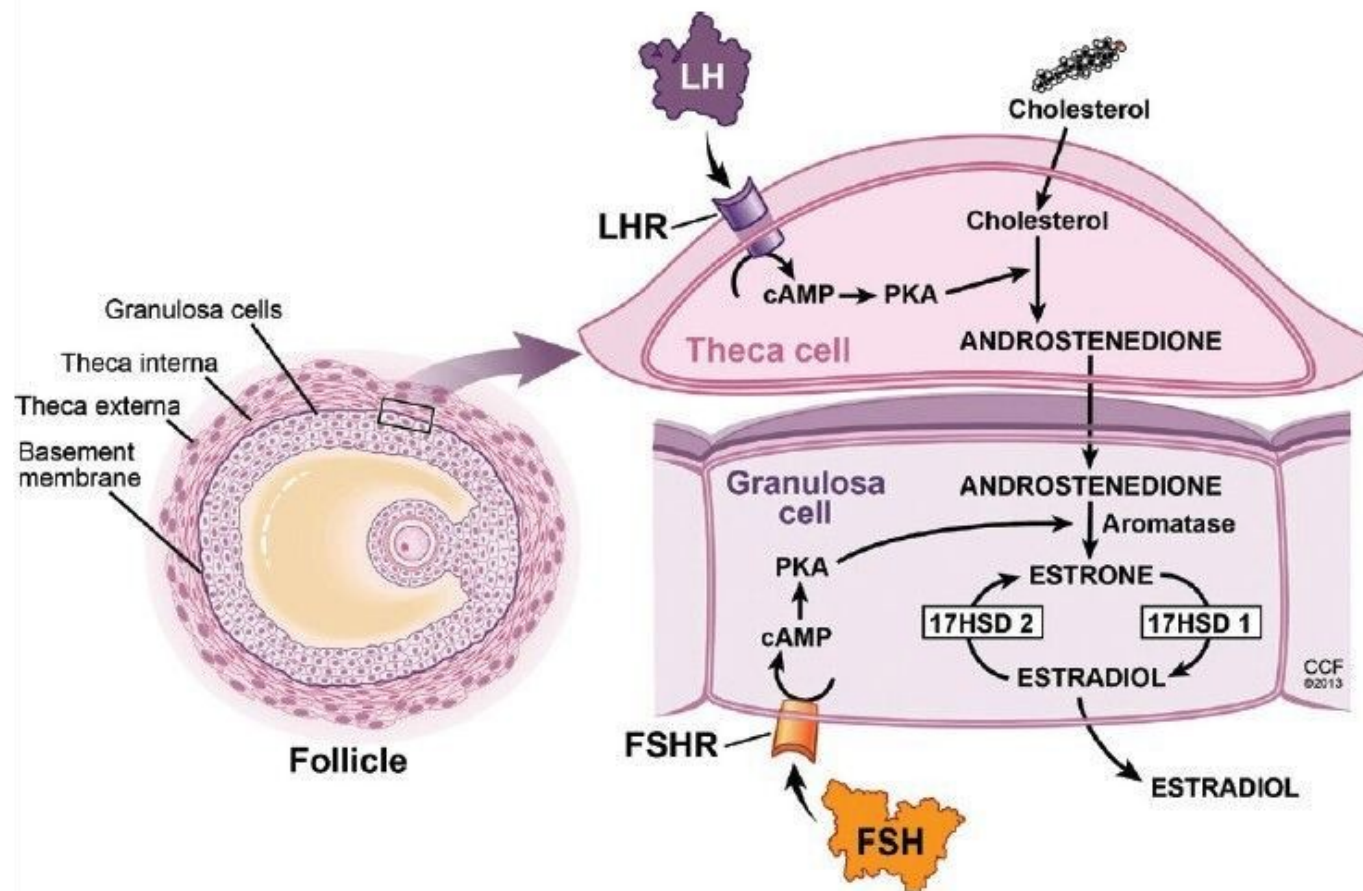
Fergasnův reflex: neurogenní vyplavení oxytocinu z hypofýzy, stimulované dilatací cervixu a vaginální stěny při děložních kontrakcích a tlaku hlavičky. Blokován epidurální analgezií.

Adenohypofýza I.

- tvorba hormonů v adenohypofýze je řízena liberiny a statiny
- **FSH: folikulostimulační hormon**
- **LH: luteinizační hormon**
- **Prolaktin**
- TSH: thyreotropní hormon
- STH: somatotropní hormon
- ACTH: adrenokortikotropní hormon
- Alfa-melanocyty stimulující hormon

Adenohypofýza II.

- **FSH:**
 - u žen – působí na zrání folikulů ve vaječníku, stimuluje tvorbu estrogenů
 - u mužů – zahajuje zrání spermií
- **LH:**
 - u žen – stimuluje tvorbu androgenů a uvolnění folikulů ve vaječníku, stimuluje vznik corpus luteum
 - u mužů – v Leydigových intersticiálních buňkách varlat podněcuje tvorbu testosteronu.



Vzestup FSH a LH po menopauze je fyziologický, ve fertilním věku signalizuje gonadální dysfunkci. Při onemocnění hypofýzy je jako první narušena schopnost produkovat FSH a LH.

Adenohypofýza III.

- Prolaktin (PRL)

- Jeho sekreci tlumí PIH (= dopamin, prolaktostatin)
- U těhotné ženy podporuje růst mléčné žlázy a laktogenezi
- Dráždění bradavek vyvolává sekreci PRL a také Oxytocinu, který je důležitý pro ejekci mléka a děložní kontrakce po porodu (zavinování dělohy, vylučování lochií)
- Odstavení dítěte snižuje hladinu PRL a tím vyhasíná produkce mléka

- Hyperprolaktinemie = zvýšená produkce

- Přírozně: spánek, těhotenství, stres, kojení
- Patologicky: periferní hypotyreóza (stoupá produkce TSH a ten zvyšuje hladinu prolaktinu => poruchy fertility), nádory hypofýzy (benigní adenom prolaktinom)

Ovária I.

- Estrogeny
 - steroidní hormony vznikající z androgenů
 - **estradiol**, metabolizuje se na **estriol** a následně na **estron**
- Vznik: ovaria buňky granulózy, řízeno FSH, dále v nadledvinách, v tuku, v placentě
- Účinky:
 - proliferace endometria
 - proliferace sliznice pochvy, zvýšená tvorba glykogenu a kyselost poševního prostředí
 - tvorba řídkého hlenu v hrdle děložním
 - růst prsů, mlékovodů
 - sekundární pohlavní znaky, rozložení tuku, urychlení uzavírání epifyzárních stěrbin
 - retence vody, snižují hladinu LDL cholesterolu (akcelerace aterogeneze v postmenopauze)
 - V kostech podpora činnosti osteoblastů - brání vzniku osteoporózy

Your body makes three main types of estrogen:



Ovária II.

- Gestageny

- hormony které jsou schopny vyvolat sekreční transformaci endometria

- **Progesteron:** vzniká ve žlutém tělísku, v placentě, nepatrně i v nadledvinách

- Sekreční přeměna endometria
- Cestou negativní zpětné vazby snižují produkci GnRH
- Relaxuje hladké svaly dělohy
- Vliv na termoregulaci (vzestup bazální teploty)
- Zvýšení viskozity cervikálního hlenu

Ovária III.

- Androgeny
 - sekrece: ovarium, nadledviny
 - funkce u ženy:
 - prekurzor tvorby estrogenů
 - růst pubického a axilárního ochlupení
 - stimulace libida
 - Proteoanabolismus
- Ovariální peptické hormony (příklady významných)
 - AMH (antimülleriánský hormon)
 - buňky granulózové
 - Význam pro vývoj pohlavního systému, měřítkem ovariální funkce
 - Inhibin
 - buňky granulózové i theca interna
 - suprese sekrece FSH (významné při selekci dominantního folikulu)

Lidský choriový gonadotropin (hCG):

- Produkován v placentě syncytiotrofoblastem, nepatrně v hypofýze
- Stimuluje růst žlutého tělíska (tím udržuje hladinu progesteronu nutnou pro udržení těhotenství než jej začne vytvářet placenta)
- Hraniční hladin: 5 mUI/ml (u starších žen až 10 mUI/ml)
- v krvi detekován 3. týden po poslední menstruaci
- v moči - nejcitlivější testy jsou schopny zachytit hCG až v koncentraci od 10mIU/ml, většina z nich pak až od 20 mIU/ml.

- max. růst hladin - 80.-90.den těhotenství, poté se snižuje ... po 25.tt stabilní
- vylučování močí končí 7.den po porodu

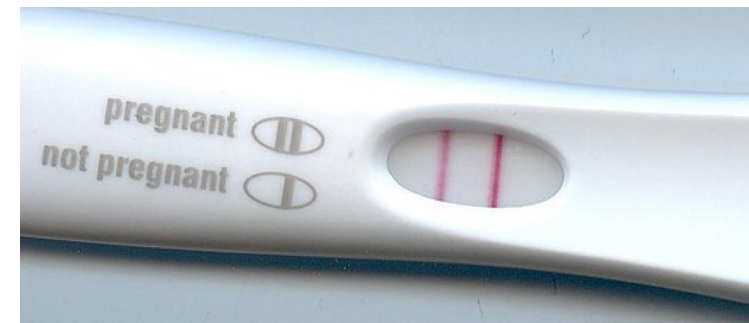
Koncentrace hCG v závislosti na gestačním týdnem při fyziologickém těhotenství

3. týden	do 50
7. týden	5 000 – 90 000
10. týden	40 000 – 230 000
10. týden - porod	Pozvolný pokles, v období porodu jsou koncentrace v rozmezí 5 000 - 65 000

Gestační trofoblastická nemoc:

- Skupina vzácných onemocnění benigních i maligních pro něž je typická sekrece vysokých hladin hCG.

Detekci hCG z moči je princip volně prodejných těhotenských testů.



Menstruační cyklus

Menstruační cyklus

- Menstruační cyklus
 - cyklické změny endometria s projevem děložního krvácení u žen v reprodukčním věku.
 - Obraz cyklických hormonálních změn v těle ženy
 - Paralelně probíhá ovariální cyklus ve vaječníku
 - Cílem je:
 - dokončení zrání vajíčka
 - příprava endometria pro nidaci blastocysty a umožnění dalšího vývoje
- Menstruační krvácení
 - Signál, že žena v daném cyklu neotěhotněla

Menstruační cyklus

- Menarche:
 - První menstruační krvácení v životě ženy
 - Průměrný věk 13,5 let
 - V postmenarcheálním období je typické dysfunkční krvácení
- Menopauza:
 - Poslední menstruace, která není rok následována jinou
 - $< 0,15\text{ng/ml}$ AMH; $> 40\text{ IU/L}$ FSH
- Délka cyklu:
 - cca 29 dnů (většinou 28-35), ale norma je ještě širší
 - cca 14.den cyklu dojde k ovulaci

Menstruační cyklus

- Normální menstruační cyklus = eumenorea
 - Značná variabilita
 - Norma stanovena dle profilu pro 5. – 95. percentil žen
 - Frekvence: 24 – 38dnů
 - Pravidelnost: pravidelný +/- 2 – 20dnů (během 1 roku)
 - Trvání: 4,5 – 8dnů
 - Objem: 5 – 80ml krve

Fraser et. al 2007

Menstruační cyklus

- Fáze cyklu:
 - Dle dějů v ováriu: folikulární, luteální
 - Dle dějů v endometriu: menstruační, proliferační, sekreční
- **Folikulární:** začíná prvním dnem menstr. krvácení, končí den před vrcholem LH (trvá obvykle 14-21 dnů)
 - Na endometriu probíhá v průběhu menstruační a proliferační fáze
- **Luteální:** začíná v den vrcholu LH a končí zahájením následujícího cyklu (trvá obvykle 14 dnů), podmínkou proběhnutí je ovulace
 - Na endometriu probíhá v průběhu sekreční fáze

Menstruační cyklus – fáze I.

- 1.den: začátek menstruačního krvácení (4-6 dnů)
- 1.-14.den: Folikulární fáze
 - menstruace:
 - pokles progesteronu a E2 → pokles toku ve spirálních arteriích → ischemie funkční vrstvy endometria → krvácení
 - proliferace:
 - Časná folikulární fáze:
 - počíná sekrece E2, endometrium se začíná regenerovat
 - na UZ: E nízké a homogenní
 - Pozdní folikulární fáze
 - dozrává dominantní folikul
 - Na UZ: E získává typický vzhled triple line (10-12mm)

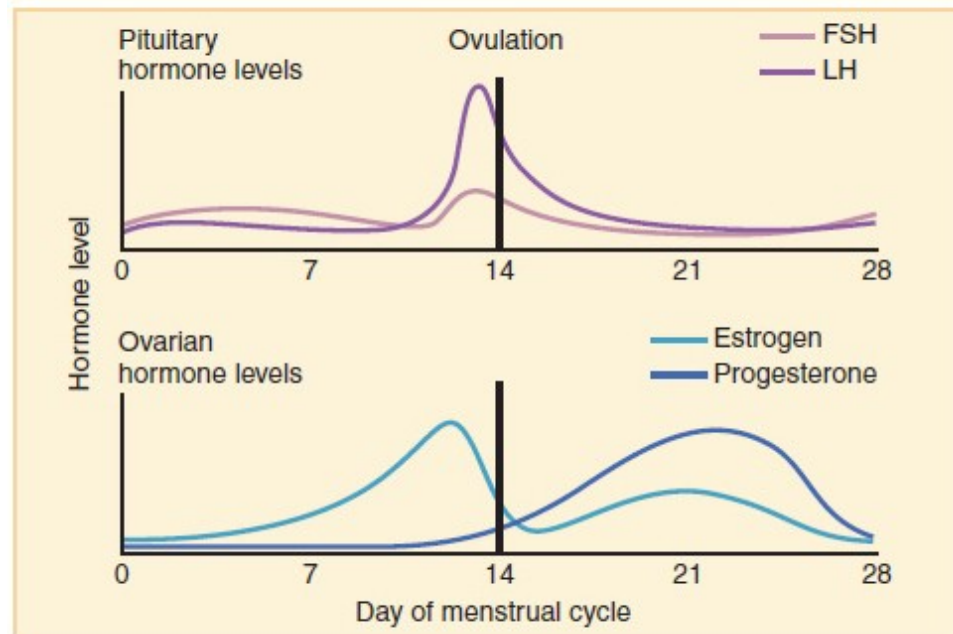
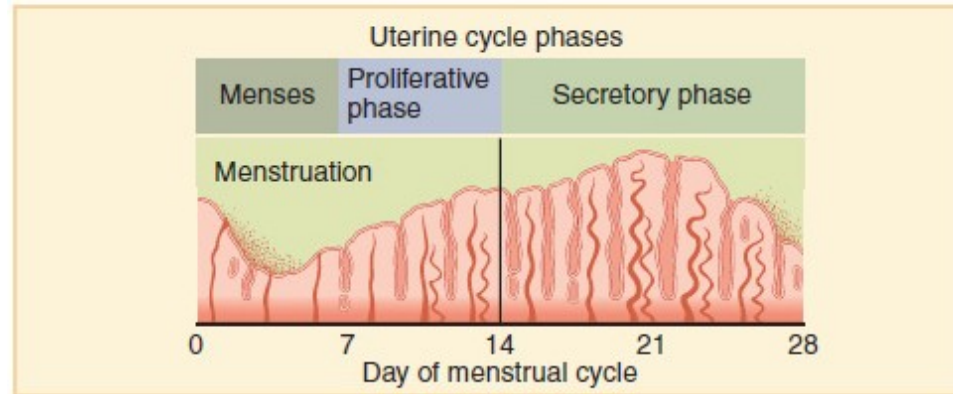
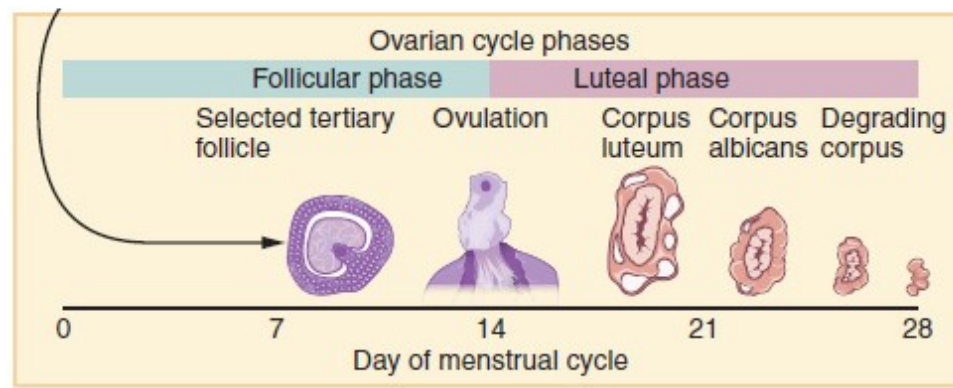
Menstruační cyklus – fáze II.

- 14.-28.den: Luteální fáze
 - ovulace:
 - preovulační vyplavení LH (když hladina E2 překročí kritickou mez), oocyt dokončí I. meiotické dělení, vlivem prostaglandinů puknutí Grafova folikulu a uvolnění vajíčka
 - sekrece:
 - vlivem progesteronu secernovaného z corpus luteum sekreční transformace endometria
 - vyvíjí se žluté tělísko, které produkuje progesteron, pokud nenastane oplození začnou progesteron a estrogeny tlumit GnRH, žluté tělísko involuje a přestane secernovat hormony
 - Na UZ mizí obraz triple line a endometrium se stává homogenní (výška 12-14mm)

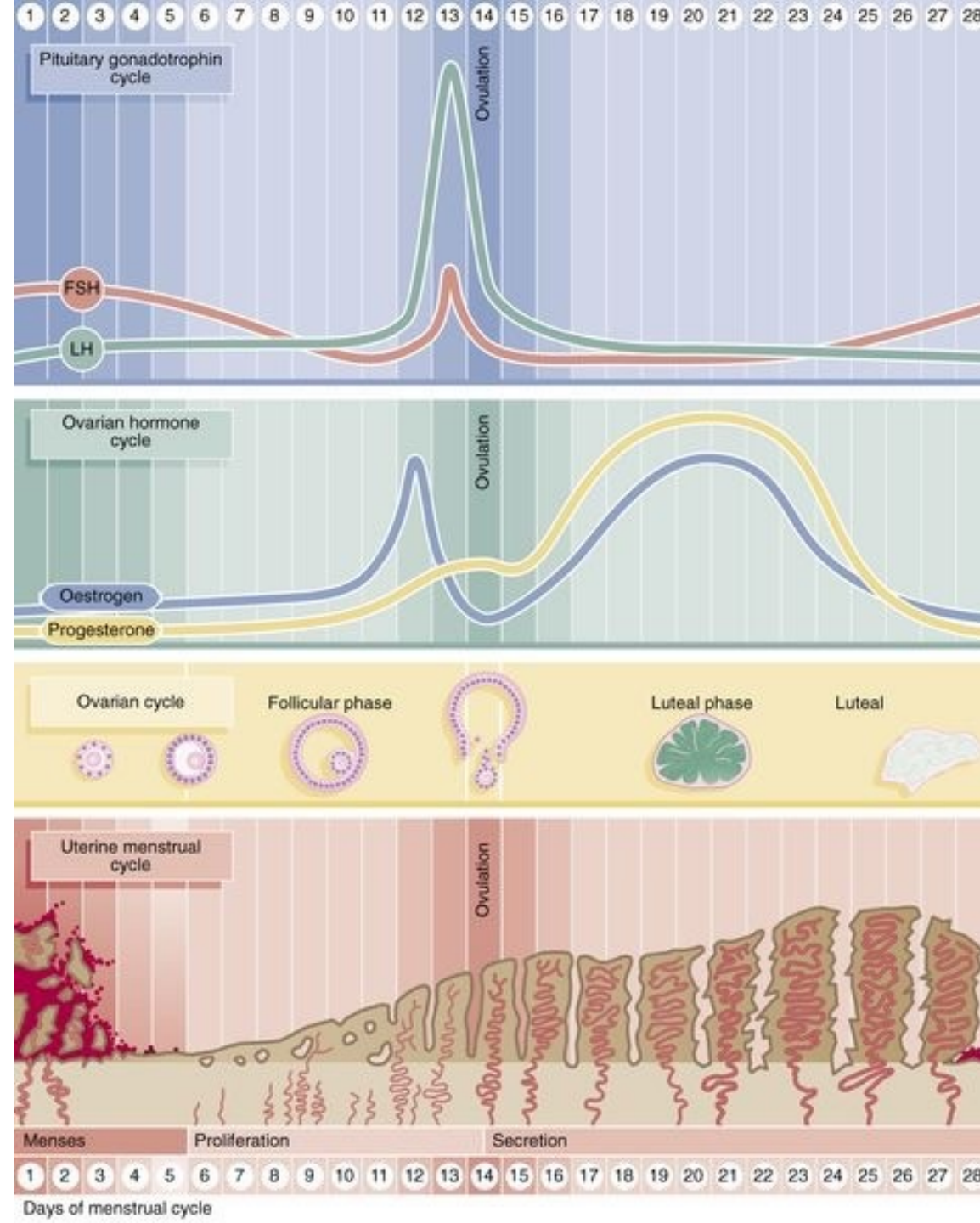
Oplození:

- schopnost oocyta být oplozen spermií trvá cca 24h. Životnost spermií v těle ženy je cca 72h.
- nejvyšší plodnost pár dnů před ovulací a max 24h po ní
- fertilizace probíhá v ampule vejcovodu, vzniká zygota, ta putuje do dělohy 6.-7. dnů kdy dochází k nidaci ve stádiu blastocysty

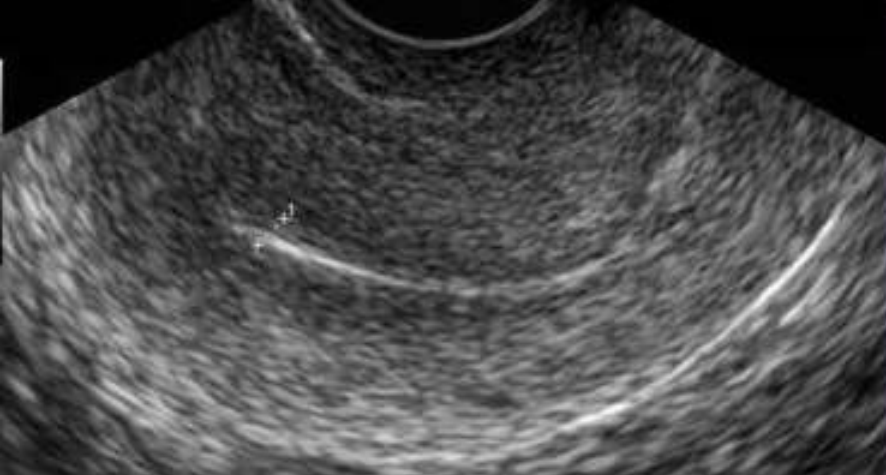
SCHÉMA



SCHÉMA



OBRAZ NA UZ



Early proliferative
phase endometrium

- Thin
- Linear
- Echogenic



Late proliferative phase
endometrium

- Thick
- Trilaminar appearance:
 1. Central thin, echogenic line
 2. Darker echolucent rim in the middle
 3. Surrounding echogenic basilar layer



Secretory phase
endometrium

- Thick
- Hyperechoic
- Homogeneous

Hlavní použité zdroje:

- K. Ivánková: prezentace „Řízení hormonální činnosti, menstruační cyklus“
- J. Jurčovičová: prezentace „Endokrinologie, obecná fyziologie hormonů, hormonální zpětná vazba, regulace sekrece hormonů“
- P. Křepelka: „Poruchy menstruačního cyklu“