

Gynækologisk endokrinologi

Asma Bashir, læge

www.asmabashir.com

MEDICINSK KOMPENDIUM KAPITEL 53: GYNÆKOLOGISK ENDOKRINOLOGI

ANATOMI

De kvindelige organer findes i bækkenet og består af æggestokke (ovarier), æggelederne (tubae uterinae), livmoderen (uterus), skeden (vagina) og de eksterne genitalier.

Reproduktionen er kontrolleret af hormoner fra hypothalamus-hypofyse-gonade-akse.

OVARIER

Ovarierne er parrede organer der måler ca. 1 x 2 x 3 cm og vejer tilsammen ca. 15 g.

Farven er grårød. Overfladen er uregelmæssigt puklet pga. ægfollikler og der er indtrækninger pga. follikel-
bristninger.

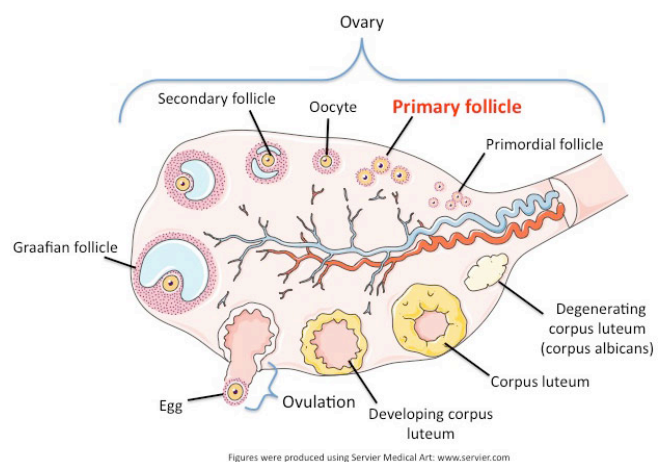
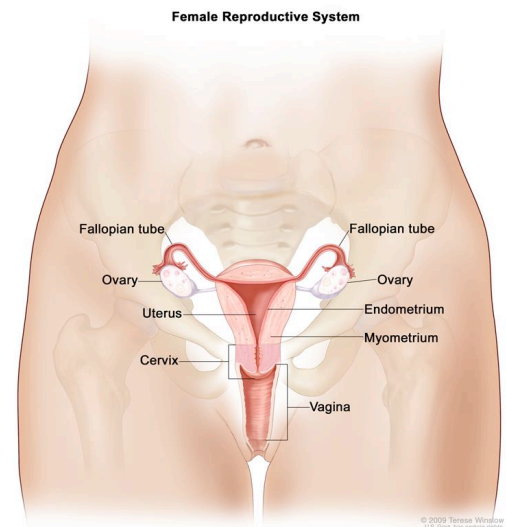
Ovariet er hæftet til bagfladen af ligamentum latum uteri ved et kort, karførende krø, mesovarium.

Ovarierne består af en ydre cortex og en indre medulla:

- Cortex – består af et meget cellerigt bindevævsstroma, hvori er der indlejret ovariets follikler i forskellige stadier. Bindevævsceller er tenformede med lange kerner og minder om glatte muskelceller. De ligger tæt pakket i kollagene fibre. Lige under overfladen er der en tynd kapsel af mere fibrøst væv, tunica albuginea.
- Medulla består af løst bindevæv, der indeholder mange store, stærkt snoede blodkar, lymfekar og nerver, idet medulla står i forbindelse med hilum, hvor disse strukturer træder ind.

Follikler og de forskellige stadier:

- Primær oocyte – består af en oocyt.
- Primordial follikel – er lejret lige under tunica albuginea. Den består af en oocyt og et omgivende lag af afladede follikulære celler. Kernen er stor og indeholder ligeledes en stor nucleolus. Kromatinet er fint trådet og placeret perifert i klumper. Der forekommer sparsomt endoplasmatisk retikulum men til gengæld mange mitokondrier, lysosomer og lipiddråber i nær relation til Golgi-apparatet.
- Primær follikel – oocytten vokser i størrelsen og de afladede follikulære celler omdanner til granulosaceller der er cylindriske. Der sker proliferering og der dannes et flerlaget epithel. Under væksten vokser der en membran op mellem oocytten og de granulosaceller og betegnes zona pellucida. Under granulosaceller omgiver theca follikuli fra stromaceller.



- Sekundær follikel – oocytten vokser endnu mere, og i granulosacellelaget opstår der små væskefyldte rum der til sidst smelter sammen til et halvmåneformet hulrum med folliklens væske, det follikulære antrum. Oocytten antager en excentrisk position omgivet af granulosaceller og danner æghøjen, cumulus oophorus. Theca follikuli inddeles i theca interna, hvor laget bliver stærkt vaskulariseret pga. indvækst af blodkar gennem theca eksterna. Theca eksterna forbliver af bindevævsnatur med indhold af glatte muskulatur.
- Graafske follikel – når folliklen har nået sin maksimale størrelse, løsnes den fra cumulus oophorus og flyder frit i follikelvæske. Oocytten er stadig omgivet af zona pellucida og en sky af granulosaceller, der har en radiær orientering og betegnes corona radiata. Første dag af ovariecyklus er lig med første dag af menstruationscyklus og repræsenterer således overgangen fra den luteale fase i den forudgående cyklus til den follikulære fase i den næste ovariecyklus. I den follikulære fase sker der vækst og modning af folliklerne i ovariet og varer 14 dage. Den afsluttes af ovulationen, hvorefter den anden halvdel af ovariecyklus, luteale fase, der også varer 14 dage, påbegyndes. Hvert døgn modnes der i gennemsnit 20 follikler. Når folliklen er blevet sekundær, bliver den meget følsom for FSH. En del follikler undergår atresi, men de andre fortsætter med at vokse. LH og FSH koncentrationsniveau stiger under føtal-fasen og tidligt i spædbarns alder. Efter 4 måneders alder falder det i niveauet og forbliver lav indtil puberteten. I puberteten frigøres gonadotropin fra pars distalis, adenohipofysen. Den er reguleret af gonadotropin-releasing hormon (GnRH) fra hypothalamus, som frigives som rytmiske pulser en gang i timen. GnRH kommer ned via portal venesystemet til adenohipofysen og binder sig til receptor på overfladen af gonadotrope celler og generer IP_3 og DAG. IP_3 medfører en øgning af intracellulære calcium, der trigger FSH og LH frigørelse. DAG medfører syntese af FSH og LH. LH binder sig til thecaceller og genererer adenylyl cyklase, der til sidst øger transkription af diverse proteiner der er involveret i biosyntese af progestiner og androgener. Androgener kommer til granulosaceller som omdanner androgener til østrogener. Den øgede sekretion af østrogen virker ved negativ feedback hæmmende på FSH-sekretionen fra hypofysen. I de modne follikulære celler produceres også aktivins og inhibins.

Detaljeret beskrivelse af syntese af østrogen:

- LH stimulerer thecaceller via adenylyl cyklase og øger syntese af receptorer for LDL og enzymet SCC.
- Thecaceller øger syntese af androstenodione fra kolesterol fra LDL eller fra de novo fra acetate.
- Androstenodione diffunderer til granulosaceller, da thecaceller mangler aromatase.
- I mellemtiden stimulerer FSH granulosaceller via adenylyl cyklase til at producere aromatase (ikke i testes).
- Aromatase omdanner androstenodione til østrone.
- 17 β -HSD omdanner østrone til østradiol.
- Østradiol diffunderer ud i blodet og er bundet til protein, sex-hormon-bundet globulin (SHBG). Kun 2% er ikke bundet til globulinet. Granulosacellerne er ligeledes i stand til at syntetisere steroid, men kun ud fra kolesterol fra de novo da granulosaceller ikke er vaskulariseret. Men syntesen fortsætter ikke længere end til progesteron, da granulosaceller mangler enzymet til at omdanne progesteron til androstenodione. Progesteronet udskilles derfor til thecaceller, der omdanner den til androstenodione og tilbage til granulosacellerne og videre omdannelse til østradiol. Den primære follikel har i føtallivet påbegyndt

profasen i den første meiotiske deling, hvorefter er den gået i hvilefase. Ved forøgelse af LH 36 timer før ovulationen ophæves denne blokering, og folliklen fortsætter i sin meiose. Den høje LH produktionen skyldes den høje koncentration af østrogen ligeledes 36 timer før ovulationen (Det vides ikke hvad der ændrer østrogens feedbackvirkning fra negativ til positiv bortset fra at det er en absolut betingelse, at østrogenkoncentrationen i plasma når et kritisk højt niveau og forbliver her i 1-2 døgn, idet der ellers ikke udløses nogen LH-bølge). Den deler sig i 2 dele, hvor den ene får kun lidt cytoplasma, pollegeme, og går hurtigt til grunde. Den sekundære follikel fortsætter videre i den anden meiose, hvor den standser i metafase, og bliver der indtil befrugtningen. Oocytten secernerer protein kompleks, cytostatisk faktor, der sørger for denne standsning.

- Ovulationen – graafske follikel danner en blære på ovariets overflade, betegnet stigma, hvortil blodforsyningen ophører. Tunica albuginea, theca og stratum granulosum udtyndes ud for stigma, som til sidst brister og follikelvæsken strømmer i løbet af sekunder ud af hullet sammen med oocytten med omgivende corona radiata. Theca- og granulosaaceller producerer plasminogen. Aktivator, der aktiverer plasmin, der også sørger for produktion af kollagenase. De begge nedbryder bindevævsmatrix, således at stigma bristes. Ovulationen markerer overgangen til ovariets luteale fase, hvor folliklen omdannes til det gule legeme. Ca. 3 timer efter sker der omdannelse af granulosaacellerne til granulosa-luteinceller og theca-luteinceller, fremkaldt af LH. Luteinceller har veludviklet ER og mitokondrier, hvilket er karakteristisk for dannelse af steroider, progesteron og østrogen. Hvis oocytten ikke bliver befrugtet, omdannes corpus luteum til corpus albicans, hvidt legeme. Æggelederen, tuba uterina, er et rørformet organ, der på hver side strækker sig fra ovarieregionen til uterus. Tuba uterina er ca. 10 cm lang og er ophængt i et krøs, mesosalpinx, som er den nærmestliggende del af ligamentum latum uteri.

TUBA UTERINA

Tuba uterine deles i 3 dele: 1) den infundibulum del af tuba ender i fimbria, der har direkte kontakt til ovariet. Infundibulum er beklædt med epithelceller med cilier. Ciliernes bevægelse og kontraktion af væggen af tuba faciliterer transport af oocyt; 2) den ampulla del er den laterale udvidede del af tuba, hvor en evt. befrugtning finder sted. Den går medialt over i en mere snævert del, isthmus, der fortsætter i 3) pars uterina.

Lagene i tuba består af lamina propria, hvor bindevævsceller minder om tenceller (glatte muskelceller). Tunica muskularis består af et indre cirkulært lag og et ydre longitudinalt lag. Tunica serosa er helt yderst og består af peritonealbeklædning

LIVMODEREN

Livmoderen, uterus, er lejret midt i bækkenhulen og ender nedadtil i vagina. Den måler ca. 3 x 5 x 8 cm. den er mindre hos dem, der aldrig har født. Uterus inddeles i en bred, øverste del, corpus, der omfatter ca. 2/3 og en smallere del, cervix, der udgør 1/3. Den del af cervix, der når ned i vaginas øverste del, betegnes portio vaginalis.

Væggen i uterus består af slimhinden endometriet, som er omgivet af et muskellag, myometriet. Helt yderst findes der perimetriet.

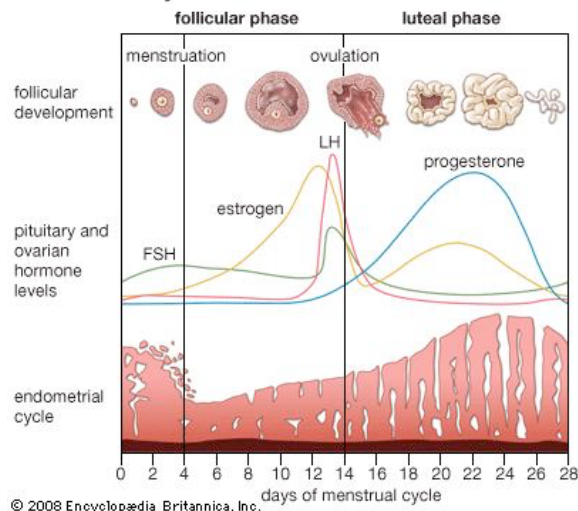
Endometriet består af enlaget cylindrisk overflade- og kirtelepitel og af stroma. Der er også cilier, hvor

antallet af dem vokser i den follikulære fase pga. den stigende produktion af østrogen.

Endometriet deles i 2 zoner:

- Stratum basale, der undergår kun lidt eller slet ingen cykliske forandringer, afstødes ikke under menstruation og fungerer som regenerationszone for stratum functionale,
- Stratum functionale, der undergår cykliske forandringer og afstødes ved menstruation.

The menstrual cycle



© 2008 Encyclopædia Britannica, Inc.

Hormonproduktionen i ovariet påvirker endometriet der gennemgår en faseopdelt cyklus, menstruationscyklus:

- Menstrual fase – i de sidste dage af den luteale fase bevirker den aftagende østrogenprogesteronstimulation fra corpus luteum, at der sker ændringer i gennemblødningen af stratum funktionale som til sidst fører til menstruation.
- Proliferative fase – falder sammen den follikulære vækst i ovariet og østrogensekretion.
- Sekretorisk fase – falder sammen den luteale fase og dannelse af corpus luteum. Den dannede progesteron, østrogen og inhibins er også med til at

øge udviklingen af endometriet. De tre hormoner virker negativ på hypothalamus-hypofysen og hæmmer produktion af FSH og LH og udløser menstrual fase.

I cervix er de sekretoriske celler i begyndelsen af den follikulære fase lavt cylindriske med basalt placerede kerner, men under stimulation af østrogen bliver de efterhånden højt cylindriske og producerer mucin. Sekretet er stærkt viskøst, men hen imod ovulationstidspunktet bliver sekretet vandig og let gennemtrængelig for spermatozoer. I cervix er muskulaturen meget sparsom idet cervix hovedsageligt består af kollagent bindevæv, dvs. er overvejende fibrøs.

ENDOKRINOLOGISKE LIDELSER

PUBERTAS PRÆCOX

Begyndende pubertet før pigen er fyldt 8 år. Tilstanden skyldes en unormal tidlig østrogenpåvirkning. I ca. 80% drejer det sig om for tidlig aktivering af hypothalamus-hypofyse systemets gonadotrope funktion. Ses hyppigt hos piger der udvikler PCOS. Hvis det drejer sig om perifer gonadotropinafhængig pubertas præcox skyldes det granulosaacelletumorer i ovarierne.

Sædvanligvis er det første tegn på for tidlig kønsmodning en accelererende længdevækst, så pigen bliver påfaldende højere end jævnaldrende. Derefter kommer der udvikling af mammae og pubes. I nogle tilfælde kan tilstanden begynde med, at pigen får vaginalblødning.