

We wish to thank Miss V. Naidoo for her help with the laboratory investigations, and the South African Medical Research Council for financial assistance.

## REFERENCES

1. Naeye, R. L., Tafari, N., Marboe, C. C. *et al.* (1977): *Bull. Wld. Hlth Org.*, **55**, 63.
2. Ross, S. M., MacPherson, T., Wallace, J. *et al.* (1978): *S. Afr. med. J.*, **53**, 828.
3. Naeye, R. L. (1977): *J. Amer. med. Ass.*, **237**, 228.
4. Woods, D. L., Sinclair-Smith, C. C. Malan, A. F. *et al.* (1978): *S. Afr. med. J.*, **53**, 137.
5. Appelbaum, P. C., Holloway, Y., Ross, S. M. *et al.* (1977): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **128**, 868.
6. Tafari, N., Ross, S. M., Naeye, R. L. *et al.* (1977): *Ibid.*, **128**, 187.
7. Benirschke, K. (1960): *Amer. J. Dis. Child.*, **99**, 714.
8. Bramley, M. (1976): *Brit. J. vener. Dis.*, **52**, 1.
9. Hira, P. (1977): *J. Hyg. Epidem. (Praha)*, **21**, 215.
10. Rubin, A. (1980): *S. Afr. med. J.*, **57**, 404.
11. Catterall, R. D. (1970): *Brit. J. vener. Dis.*, **52**, 36.
12. Editorial (1978): *S. Afr. med. J.*, **53**, 818.
13. Kozinn, P. J., Taschdjian, C. L. and Weiner, K. (1958): *Pediatrics*, **21**, 421.

## Oorsigartikel

# Kontemporêre fisiologie van die menstruele siklus

## Deel I. Fisiologiese anatomie en neurosekretoriese sisteme

J. V. VAN DER MERWE

### Summary

The rapidly changing scene as regards anatomical physiology and neurosecretory systems of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis is discussed. New neural polypeptide-like substances are daily added to a long list of known brain hormones. However, many areas in this particular system remain a mystery and present a firm stimulus for further research.

*S. Afr. med. J.*, **59**, 829 (1981).

Vesalius (1514 - 1564) het die hipofise die 'pituitêre klier' genoem en was van mening dat dit slym (latyn: *pituita*) vanaf die brein deur die kribriforme plaat van die etmoïed na die neus vervoer. Sedert die vroeë 18de eeu egter, groei die kennis omtrent hierdie klier, en Langdon-Brown (1935) beskryf dit as

'die leier van die endokriene orkes'. In 1949 publiseer Green en Harris' hul klassieke werk, wat die noue verwantskap tussen die hipotalamus en die hipofise, bewerkstellig deur 'n portale sisteem, uitwys. Nou sentreer die belangstelling om die hipotalamus as oppergesag. Die eerste hipotalamiese hormoon wat deur Bowers *et al.*<sup>2</sup> en Guillemin<sup>3</sup> geïsoleer en geïdentifiseer is, was 'n tripeptied, naamlik tirotropien-vrystellingshormoon. Hierop volg die isolasie van gonadotropien-vrystellingshormoon deur Schally *et al.*<sup>4</sup> en Guillemin.<sup>3,5</sup>

As gevolg van hierdie neuro-endokrinologiese deurbrake word die interaksie tussen die hipotalamus en die hipofise tans beter verstaan. Verder weet ons nou ook dat hoër sentra in die sentrale senuweesisteem op hulle beurt die hipotalamus beheer deur middel van neurohumorale sekresies. Die hele komplekse beeld is egter nog glad nie volledig ontrafel nie. Byna daagliks word nuwe neurale peptiedagtige substansie tot die lang bestaande lys van hormone toegevoeg.

'n Kenmerk van die endokrinologiese fisiologie is die stabiele toestand wat heers. Deur middel van geïntegreerde wisselwerkings word teiken-hormoonvlakke binne 'n baie nou spektrum van variasie gekontroleer. Hierteenoor vertoon die menstruele siklus by die vrou selfs stormagtig. Groot skommelings in die serum-hormoonvlakke kom gedurende die menstruele siklus voor. Hierdie oorsig pog om die hedendaagse toepaslike kennis van die fisiologie van die normale menstruele siklus in perspektief te stel. In deel I word die toepaslike fisiologiese anatomie en neurosekretoriese sisteme bespreek en in deel II die voortplantingshormone, beheermeganismes en die sikliese hormonale veranderinge tydens die menstruele siklus aan die hand van 50 normale ovulatoriese siklusse.

**Ginekologiese Endokrinologie- en Infertiliteitseenheid, Departement van Ginekologie en Verloskunde, Tygerberg-hospitaal, Parowvallei, KP**

J. V. VAN DER MERWE; M.B. CH.B., M.MED. (O. & G.), L.K.O.G. (S.A.), Hoof

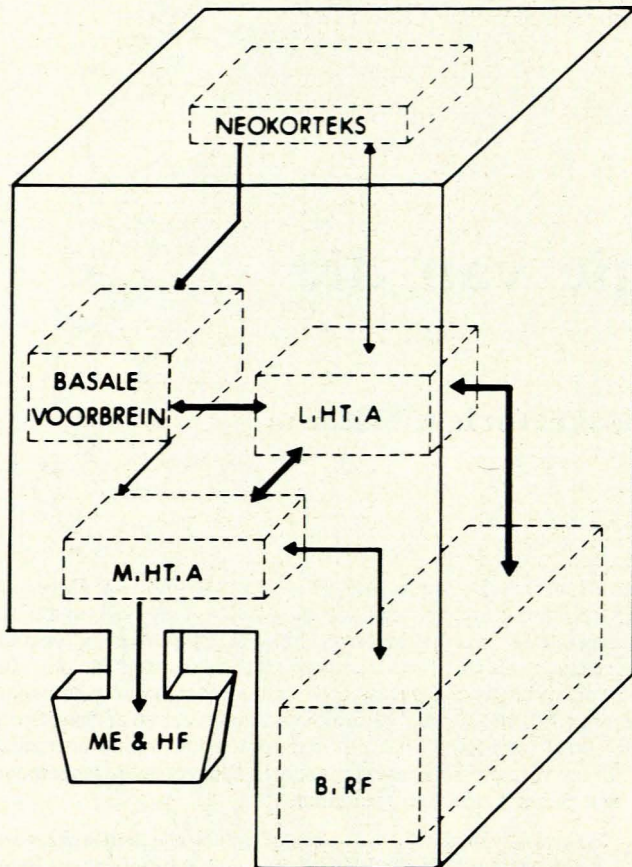
Uittreksel uit 'Die etiologie en diagnose van hipergonadotropiese amenoree', M.D.-proefskrif, Universiteit van Stellenbosch.  
Herdrukversoeke aan: Professor N. S. Louw, Dept Ginekologie en Verloskunde, Tygerberg-hospitaal, Tygerberg, 7505 RSA.

## Fisiologiese anatomie

### Die hipotalamus

Die hipotalamus vorm deel van die basis van die diënsfaloon. Dit is strategies geleë tussen die serebrum en die breinstam en rugmurg. Dit kan gesien word as 'n rostrale verlenging van die retikulêre formasie,<sup>6</sup> en bestaan uit verskeie gepaarde kerne. Die tuberale area bevat die meeste van die neurone wat hipotalamiese hormone produseer.

Die neurale verbindings geassosieer met die hipotalamus is veelvuldig en kompleks. Die genoemde senuweebane het resiproke verbindings met wye areas van die serebrum en die breinstam. Ekstensiewe intrahipotalamiese verbindings bestaan ook (Afb. 1). Dit is noodsaaklik ten einde aan die hipotalamus maksimale informasie te verskaf om as hoofintegreerder van die outonome senuweesisteem te funksioneer.<sup>7</sup>



Afb. 1. Schematiese voorstelling van hipotalamiese neurale verbindings (L.H.T.A. = laterale hipotalamiese area; M.H.T.A. = mediale hipotalamiese area; ME & HF = mediane eminensie en hipofise; B.R.F. = breinstam-retikulêre formasie).

In die algemeen kan gesê word dat die hipotalamus hoofsaaklik verbindings het met die non-spesifieke retikulêre sisteem en baie min met die spesifieke lemniskiese sisteem.<sup>8</sup> Hipotalamiese verbindings sluit in: breinstam-retikulêre formasie, die limbiese lob (insluitende die hipokampus en amigdaloidliggaam), neokorteks, talamus en olfaktoriese sisteem. Betekenisvolle neurale en vasculêre verbindings word ook gemaak met die hipofise. Laasgenoemde hipotalamiese neuronprojeksies op die neurohipofise sluit die magnosellulêre en parvosellulêre neurosekretoriese sisteem in, veral die gonadotropien-vrystellingshormoonsisteem en die tuberohipofisêre dopamien-neuronsisteem.

Verskeie katesjolaminergiese neurotransmittersisteme kom voor in die brein en rugmurg.<sup>9</sup> Dopamien word hoofsaaklik

gevind in die hoofgroepe van brein neurone, naamlik nigrostriatale, mesolimbiese en tubero-infundibulêre neurone gelokaliseer in die hipotalamus. Norepinefrien-bevattende senuweebane word gegroeper in drie hoofbondels, naamlik 'n dalende sisteem in die rugmurg en twee stygende bane, waarvan een baan in die hipotalamus termineer. Laasgenoemde se grootste norepinefrienkonsentrasies word gevind in die mediane eminensie en arkuate nukleus. Serotonien-bevattende neurone is meestal beperk tot die middellyn-rafee-nuklei van die medulla en pons. Hierdie serotonien-bevattende neurone, tesame met die toepaslike dopaminergiese en noradrenergiese aksone, termineer meestal in die telensefaloon en diënsfaloon. Die meeste hipotalamiese nuklei bevat egter serotonien en 5-hidroksitriptamien, met die grootste konsentrasies in die arkuate nukleus en kleiner konsentrasies in die mediane eminensie.

**Hipotalamiese neuronprojeksies na die neurohipofise.** Twee stelde van neurone projekteer op die neurohipofise, naamlik die magnosellulêre en parvosellulêre neurosekretoriese sisteme.

**Die magnosellulêre neurosekretoriese sisteem.** Die supra-optiese en paraventriculêre nuklei en verspreide klein groepe van neurone tussen hulle bevat neurone wat die hormone oksitosien en vasopressin produseer,<sup>10</sup> elk gebind aan 'n draerproteïen, genoem neurofisien.<sup>11</sup> Die supra-optikohipofisêre traktus wat aksone vanaf albei hierdie nuklei bevat, dring die neurale lob van die hipofise binne. Hierdie magnosellulêre neurosekretoriese aksonterminals is in nou assosiasie met die basaalmembrane van die neurale lob kapillêre pleksus.<sup>12</sup> Sommige van die magnosellulêre neurosekretoriese aksonterminals dring egter die palissade-sone van die mediane eminensie binne en sekreter hormone in die portale sirkulasie.<sup>13</sup> Dit mag beteken dat bo en behalwe sy antidiuretiese effek, vasopressin ook die anterior hipofisêre funksie mag beïnvloed.

**Die parvosellulêre neurosekretoriese sisteem.** Die anterior hipotalamiese area, pre-optiese nukleus, ventromediale nukleus, arkuate nukleus, prechiasmatische area en mediane eminensie staan kollektief bekend as die hipofisotropiese neuronarea van die hipotalamus.<sup>13,14</sup> Aksone van die hipofisotropiese neurone sekreter hipotalamiese hormone in die primêre portale kapillêre sisteem rondom die mediane eminensie. Bloed vanaf hierdie portale sisteem bevat hipotalamiese hormone, bereik die anterior hipofise en stimuleer of inhibeer vrystelling van die spesifieke tropiese hormone. Die twee komponente direk betrokke by reproduksie is die gonadotropien-vrystellingshormoonsisteem en die tuberohipofisêre dopamien-neuronsisteem.

**Die gonadotropien-vrystellingshormoonsisteem.** Selliggame van die gonadotropien-vrystellingshormoonneurone word hoofsaaklik in twee areas gevind, naamlik: (i) in die anterior hipotalamus, hoofsaaklik die interstisiële nukleus van die stria terminalis en in die mediale pre-optiese area; en (ii) in die tuberale hipotalamus, hoofsaaklik in die arkuate en naasliggende periventriculêre nukleus.<sup>13,15</sup> Vanaf hierdie selliggame verloop aksone hoofsaaklik na die mediane eminensie-area.<sup>16</sup> Gonadotropien-vrystellingshormoon word dus gesintetiseer deur neurone en geberg in sekretoriese granules in die aksonterminals (sinaptosome), in die palissade-sone en die interne laag van die mediane eminensie. Met stimulasie van die hormone word die gonadotropien-vrystellingshormoon vrygestel vanaf die aksonale terminale en diffundeer die kapillêres binne, wat die bloed afvoer na die lang hipofisêre portale vate. Hierdeur word dit vervoer na die pars distalis om vrystelling van die gonadotropiene te bewerkstellig.<sup>17</sup>

**Die tuberohipofisêre dopamien-sisteem.** Vanaf dopamien-neuronperikaria, wat verspreid voorkom in die arkuate nukleus en naasliggende periventriculêre nukleus, verloop dopamien-neuronterminale na die mediane eminensie. Hierdie terminale word veral gevind in die laterale palissade sone van die mediane eminensie, waar die gonadotropien-vrystellingshormoon positiewe terminale geaggreer is. Hierdie morfologiese

voorkoms is dus suggestief van 'n akso-aksonale interaksie tussen dopamien- en gonadotropien-vrystellingshormoonterminale in die laterale palissade-sone van die mediane eminensie.<sup>16</sup> Dopamien-terminale mag hier die vrystelling van gonadotropien-vrystellingshormoon inhibeer.<sup>18,19</sup>

Sommige van die tubero-infundibulêre dopamien-neurone stel dopamien vry in die primêre kapillêre pleksus, wat dien as 'n prolaktieninhiberingsfaktor.<sup>20</sup> Hierdie katesjolamienstore word gevind in die mediale palissadelaag,<sup>16</sup> waar omtrent geen, indien enige, gonadotropien-vrystellingshormoon-bevattende senuweeterminale gevind word nie.

**Neurofisiologie van die hipotalamus.** Deur middel van geïntegreerde informasie wat die hipotalamus versamel het deur middel van die ekstensiewe neurale verbindings, kan senuwee-impulse dus deur middel van neurosekretoriese sisteme omskep word in hormonale impulse. Die hipotalamus funksioneer, veral ten opsigte van sy hipofisêre beheer, deur middel van drie meganismes: (i) die gewone sinaptiese oordragingsstelsel, veral deur mono-amiensisteme; (ii) die neurosekretoriese meganismes, soos gesien in die magnosellulêre- en parvosellulêre neurosekretoriese sisteme; en (iii) 'n moontlik alternatiewe serebrospinaalvloeistof-tanasietstelsel.<sup>14,21</sup> Ten opsigte van gonadotropien-vrystellingshormoonlewering, is laasgenoemde twee sisteme waarskynlik aanvullend en funksioneer om die anterior hipofise te stimuleer. Die tubero-infundibulêre stelsel mag 'n vinnige fase van gonadotropien-vrystellingshormoonlewering vir kloniese kontrole van die gonadotropiene daarstel, botallig tot 'n deurlopende laegraadse transerebrospinaalvloeistof-ependimale (tanaset) lewering van die vrystellingshormoon vir toniese FSH- en LH-kontrole.<sup>22</sup>

## Die hipofise

Die adeno- en neurohipofise word onderverdeel in drie dele. Eersgenoemde bestaan uit die pars tuberalis, pars intermedia en pars distalis. Laasgenoemde word verdeel in die mediane eminensie, neurale stingel en neurale lob.<sup>6</sup> Die neurohipofise, as deel van die sentrale senuweestelsel, is dus met senuweebane aan die hipotalamus verbind. Deur middel van die magnosellulêre stelsel word die neurohipofisêre hormone gesekreter.<sup>12</sup> Die anterior hipofise, daarenteen, het geen neurale verbindings met die hipotalamus nie. Dit is in sy beheer afhanklik van vasculêre verbindings met die beheersentrum, die hipotalamus.<sup>1</sup> Die vasculêre verbindings van die anterior hipofise is in die vorm van 'n portale stelsel.<sup>1,23</sup>

Hierdie portale sirkulasie en neurovasculêre stelsel is 'n uitsers sensitiewe skakel in die endokriene stelsel. Die primêre kapillêre pleksus strek tot in die palissade-sone van die mediane eminensie, en sommige penetreer tot selfs so diep as die ventrikelvloer.<sup>24</sup> Delikate senuweesels vanaf die hipofisiotropiese neurone termineer op die kapillêre lusse, waarin die onderskeie hipotalamiese hormone dan gesekreter word, om so die adenohipofisêre sekresie te reguleer.<sup>17</sup>

Portale bloedvloei is vanaf die primêre portale pleksus in die mediane eminensie na die anterior hipofise.<sup>1</sup> 'n Retrograde bloedvloei deur Török se bloedvat,<sup>17,25</sup> wat 'n belangrike rol in die kort terugslag-regulerende meganismes mag speel, bestaan egter ook.

## Die ovaria

Die ovaria het twee funksies naamlik, die produksie van gamete en die sekresie van hormone. 'n Individueel word gebore met 'n bepaalde aantal oösiëte en geen aanvulling vind gedurende die reprodutiewe leeftyd plaas nie.<sup>26</sup> Die aantal primordiale follikels verminder van ongeveer 2 tot 4 miljoen by geboorte, tot ongeveer 400 000 by die menarg.<sup>27</sup> Hierdie proses van atresie van die follikels, en waarom dit by sommige individue 'n vinniger proses is as by andere, bly 'n oop vraag. So ook is die

doel van die gesuspendeerde meiotiese verdeling van die chromosome van die oösiëte onduidelik. Waarom die meiotiese verdeling slegs na die midsikliese piek van die gonadotropiene voortgaan,<sup>28</sup> bly 'n raaisel, veral in ag genome die feit dat die chromosome in hierdie diplotene stadium in 'n baie kwesbare fase vir die invloed van nadelige eksogene substansie is.

**Groei en maturasie.** Daar is baie min bekend oor die aanvanklike stimulus vir follikulêre groei. Dit word waarskynlik deur gonadotropien aan die gang gesit. In aneseftaliese fetusse<sup>28</sup> en Kallman se sindroom<sup>29</sup> is hierdie maturasie erg vertraag. *In vivo-* en *in vitro-* studies op muise bevestig hierdie waarnemings.<sup>30</sup> Gedurende die groeifase van die follikel is daar vyf belangrike prosesse:<sup>31</sup> die ontstaan van FSH-reseptore; estrogeenreseptore; testosteroonreseptore; kontakvlakke ('gap junctions') tussen selmembrane; en die ontwikkeling van die theca interna. Die aansluitingsvlakke tussen naasliggende selle speel 'n belangrike rol in elektriese en biochemiese koppeling van selle, asook tussen die oösiëte en granulosa-selle. Verdere groei onder kontrole van die gonadotropiene en steroïedhormone sluit in:<sup>31</sup> granulosa-selproliferasie; follikulêre vloeistofvorming; induksie van aromatiserende ensieme; induksie van LH-reseptore; en induksie van prolaktien- en prostaglandien-bindingsareas.

Gonadotropienregulering van die granulosa-selrespons geskied waarskynlik onder meer deur regulering van hormoonspesifieke reseptore.<sup>32</sup> Stygende FSH-vlakke induseer 'n toename in FSH-reseptore.<sup>33</sup> Verder induseer FSH granulosa-selle om 'n aromatiserende ensiem te bekom. Hierdie is 'n essensiële stap vir estradiolproduksie, via die omvorming van androgeen.<sup>34</sup> Estradiol het die vermoë om 'n toename in sy eie reseptore te bewerkstellig,<sup>33</sup> gevolg deur follikulêre groei. Later, onder die sinergistiese effek van estradiol, stimuleer FSH 'n toename van LH-reseptore.<sup>30</sup> Estrogeenproduksie word nou bevorder en 'n siklus is aan die gang.

Anders as wat die geval met granulosa- en tekaselle is, lyk dit of die groei van die oösiëte onafhanklik van gonadotropienfunksie is.<sup>30</sup> Die meganisme waardeur een follikel uitverkies word om aan te hou groei en eventueel te ovuleer, terwyl die ander atresie ondergaan, is onbekend. 'n Lokale beheermeganisme is waarskynlik ter sprake.<sup>35,36</sup> Luteïniserende inhibitor, oösiëtmaturasie-inhibitor<sup>37</sup> en inhibien<sup>38-40</sup> mag in 'n sensitiewe wisselwerking met lokaal-geproduseerde steroïedhormone 'n belangrike rol speel in intra-ovariale kontrolemeganismes van follikulêre groei en maturasie. Wanneer die follikel 'n optimale graad van ontwikkeling bereik het, vind ovulasie plaas. Die presiese meganisme van ovulasie is tot op hede onbekend. Stigmavorming en ruptuur is waarskynlik die gevolg van hidrolitiese ensieme wat lokaal op proteïensubstrate inwerk.<sup>41</sup> Plasminogeen-aktiveerder en prostaglandien F<sub>2</sub> $\alpha$  speel moontlik belangrike rolle.<sup>42,43</sup>

**Die corpus luteum.** Die corpus luteum ontstaan onmiddellik na ovulasie vanuit die aktiewe Graafse follikel. Die funksionele kapasiteit van die corpus luteum is vooraf bepaal,<sup>44</sup> en berus op 'n stabiele boodskapper-RNS eerder as op die gewone nukleêre boodskapper-RNS- en DNS-sintese. Die organelle van die corpus luteum self is ingerig vir aktiewe steroïedsintese-meganismes. Andersyds het die nukleus van die corpus luteum sel oënskynlik 'n geringe funksie in die steroïedsintese-meganismes.

Vir volgende luteale funksie is die volgende nodig:<sup>34</sup> (i) voldoende FSH-stimulasie gedurende die vroeë stadium van ontwikkeling van die follikel — 'n FSH-tekort lei tot onvoldoende granulosa-selproliferasie, met 'n luteale fase-defek en swak progesteronproduksie; (ii) 'n voldoende LH-vloedgolf ten einde voldoende luteïnisasie en vaskularisasie van die corpus luteum te bewerkstellig — indien nie, waarskynlik op 'n basis van onvoldoende sikliese AMP-stimulasie, sal 'n luteale fase-defek ontwikkel; en (iii) 'n chroniese konstante laegraadse LH-stimulasie vir 'n normale lewensduur.<sup>45</sup> Die aanwesigheid van spesifieke LH-mCG-reseptore in die membrane van menslike corpus luteum-selle is dan ook aangemoedig.<sup>46</sup>

Gedurende luteïnisasie is daar 'n progressiewe afname in FSH-reseptore, wat verdwyn in die ten volle geluteïniseerde follikel,<sup>47</sup> terwyl LH-reseptore vinnig toeneem, waarskynlik onder die sinergistiese werking van prolaktien via spesifieke reseptore aanwesig in die corpus luteum-selle.<sup>48</sup> Dit wil voorkom of prolaktien moontlik 'n regulerende kontrole op LH-reseptorfunksie uitoefen deur die reseptorkonsentrasie direk te beïnvloed en steroïedgenese te affekteer.<sup>49</sup> *In vitro* is daar eksperimenteel aangetoon dat prolaktien 'n bifasiese effek het op progesteronekskresie, wat inhibities word met prolaktienvlakke bokant 20 ng/ml.<sup>50</sup> Dit wil dus voorkom of fisiologiese konsentrasies van sirkulerende prolaktien nodig is vir die daarstelling sowel as instandhouding van normale corpus luteum-funksie.

In die eksperimentele dier is prostaglandien waarskynlik die luteolitiese faktor.<sup>51,52</sup> By die mens is die luteolitiese proses egter nog nie uitgeklaar nie. Prostaglandien  $F_{2\alpha}$  en estrogeen is inhibiteurs van luteale funksie op sellulêre vlak. Prostaglandien  $F_{2\alpha}$  veroorsaak luteoliese in die rot deur blokkering van die ensiem cholesterol-sintetase. Hierdie ensiem is verantwoordelik vir die induksie van steroïedgenese vanaf aktiewe asetaat, indien vooraf gevormde bloedcholesterol nie beskikbaar is nie. Dit is ook die metaboliese pad geaktiveer deur prolaktien.<sup>53</sup> By die mens mag estradiol luteolities funksioneer via die werking van prostaglandiene.<sup>45</sup> Menstruele siklusse word verkort wanneer estrogeen geïmplanteer word in die ovarium, wat die corpus luteum bevat. Sistemiese toediening van estrogeen aan vroue vroeg in die luteale fase gee 'n uitgesproke verlaging van serum-progesteronevlakke.<sup>54</sup> Estrogeen-geïnduseerde luteoliese in ape hou verband met 'n styging in perifere prostaglandien  $F_{2\alpha}$ -vlakke.<sup>55</sup> Prostaglandien  $F_{2\alpha}$  het *in vitro* 'n inhibitiese effek op basale en gonadotropien-geïnduseerde progesteronekskresie deur menslike granulosa-selle.<sup>56</sup> Andersyds sal prostaglandiene van die E-groep *in vitro* die werking van die gonadotropiene naboots, in soverre hulle morfologiese luteïnisasie en stimulering van progesteronekskresie in menslike granulosa-selkulture bewerkstellig.<sup>56</sup> Pogings om 'n luteolitiese effek van prostaglandien  $F_{2\alpha}$  by vroue te bewys, was tot dusver onsuksesvol. Nietemin, in die lig van die vermoë van menslike luteale weefsel om prostaglandien  $F_{2\alpha}$  *in vitro*<sup>57</sup> en *in vivo*<sup>58</sup> te kan sintetiseer, die feit dat LH ovariale prostaglandiensintese kan stimuleer<sup>59</sup> en die demonstrasie van prostaglandien  $F_{2\alpha}$ -reseptore in menslike corpus luteum-weefsel,<sup>60</sup> mag hierdie substans die luteolitiese faktor by die mens wees.

**Funksionele kompartemente.** Die drie funksionele kompartemente van die ovarium, naamlik die stroma, follikel en corpus luteum, is verantwoordelik vir die uitset van verskillende steroïedhormone (Tabel I).<sup>61-64</sup>

Desnieteenstaande hierdie feit verloop hormoonsintese langs dieselfde meesterplan en is die verskeidenheid van hormoonprodukte die gevolg van die aanwesigheid van kritiese ensieme. Verder dien 'n gevormde produk dikwels as substraat in 'n volgende kompartement. So dien die teka-kompartement byvoorbeeld as bron van androgene wat gearomatiseer word na estradiol deur die granulosa-selle.<sup>34,65,66</sup>

**TABEL I. DIE FUNKSIONELE KOMPARTEMENTE VAN DIE OVARIUM**

**Stroma**

Produseer androsteendioon, dehidroëpiandrosteron, testosteroon en klein hoeveelhede estradiol en progesteron

**Follikel**

Produseer estradiol, en spoorhoeveelhede progesteron en androgene

**Corpus luteum**

Produseer progesteron en betekenisvolle hoeveelhede estradiol

## Neurosekretoriese sisteme

### Die vrystellingshormoonsisteme

Hipotalamiese vesels stel hormone vry in die primêre kapillêre plexus. Met behulp van die lang portale venes bereik hierdie hormone die sinusoides in die anterior hipofise om sodoende vrystelling (of onderdrukking) van die gonadotropiene te bewerkstellig.

Die benaming 'vrystellingshormoon' is aanvanklik voorgestel deur Saffran *et al.*<sup>67</sup> Die term is egter misleidend, aangesien dit eerder 'n reguleringshormoon is wat sintese sowel as vrystelling van die gonadotropiene bewerkstellig.<sup>68</sup> Deur middel van die dekapeptied-vrystellingshormoon word hipofisêre gonadotropien- basale en sikliese sekresie beheer.<sup>21</sup> Prolaktiensiekresie word egter deur 'n prolaktien-inhiberende faktor, wat moontlik dopamien mag wees, beheer.<sup>68</sup>

Die halfleeftyd van die vrystellingshormone is waarskynlik 4-9 minute en die bloedkonsentrasies baie laag.<sup>69-74</sup> Een molekule van die vrystellingshormoon is geassosieer met die vrystelling van 1 300 - 1 600 molekules LH.<sup>17</sup>

Die vraag of daar een<sup>75</sup> of twee<sup>76</sup> afsonderlike vrystellingshormone vir LH en FSH is, is nog onbeantwoord. Differentiële vrysetting van die twee gonadotropiene deur dieselfde vrystellingshormoon mag die gevolg wees van die effek van moduleerders, soos gonadale steroïde.<sup>21,25,77</sup>

Hipotalamiese prolaktienbeheer is hoofsaaklik inhibities. Dopamien het 'n direkte inhibitiese funksie op hipofisêre prolaktienvrysettings.<sup>78,79</sup> Dit is moontlik die fisiologiese prolaktien-inhiberende faktor.<sup>68,69</sup> Norepinefrien het 'n soortgelyke effek, maar van 'n baie laer intensiteit.<sup>78</sup> 'n Non-dopaminergiese prolaktien-inhibitiese faktor is gamma-amino-butiriensuur (GABA).<sup>15</sup> Degradasie van tirotropien-vrystellingshormoon tot die dipeptied histidiel-proliendiketopiperasien gee aan laasgenoemde prolaktien-inhibitiese eienskappe. Aangesien ensiemdegradering 'n oënskynlike belangrike rol in die sentrale beheermeganismes vervul, mag hierdie moontlik die fisiologiese prolaktien-inhibitiese faktor wees.<sup>80</sup>

Tirotropien-vrystellingshormoon het 'n farmakologiese prolaktien-vrysettingseffek.<sup>81</sup> Die prolaktien-vrysettingsvermoë van klein hoeveelhede neurotensien en substans P laat die moontlikheid ontstaan dat een van hulle die prolaktien-vrystellingshormoon is.<sup>82</sup> Verder het die  $\beta$ -endorfinfraksie van die  $\beta$ -lipoproteïen-hormoon-molekule ook 'n prolaktien-vrysettingseffek.<sup>83</sup>

Die betekenis van hierdie substans se vrysettingseffek is nog onseker. Op hierdie stadium lyk dit of prolaktienbeheer hoofsaaklik deur dopamien geïnhibeer word.<sup>84</sup>

### Neurotransmitters

Neurotransmitters word gesintetiseer vanaf sirkulerende voorlopers wat dikwels essensiële aminosure is wat uit die dieet verkry word. Dopamien is waarskynlik die prolaktien-inhibitiese faktor, maar daar is nog nie duidelikheid omtrent die neurotransmitters betrokke by gonadotropien-vrystellingshormoonsekresie nie.<sup>15,17</sup> Verskeie biochemiese substansie is al ondersoek, naamlik serotonien, histamien, dopamien, norepinefrien, epinefrien, GABA, taurien, glutamiensuur en aspartiensuur.<sup>15,85</sup>

'n Dubbele katesjolaminergiese sisteem, wat bestaan uit 'n inhibitiese dopaminergiese en fasilitoriese noradrenergiese meganisme, beheer moontlik gonadotropien-vrystellingshormoonsekresie.<sup>15,16,86</sup> Substans P inhibeer die vrystelling van LH.<sup>82</sup> Onder die modulerende effek van estradiol mag substans P 'n sleutelrol speel in die vrysetting, al dan nie, van die gonadotropien-vrystellingshormoon in die mediane eminensie.<sup>87</sup>

Katesjolestrogene mag ook deur middel van kompetitiese inhibisie van katesjolamin-degraderingsensieme, naamlik

katesjol-o-metieltransferase, 'n rol speel in gonadotropien-vrystellingshormoon- en gonadotropiensekresie.<sup>88,89</sup> Hierdie katesjolestrogene funksioneer as anti-estrogene en kan sodoende kompeteer met estradiol vir sentrale estrogeenreseptore, wat dan die negatiewe terugslag-effek van estradiol ondergrawe.<sup>90</sup>

## Twede boodskappers

By die mens is sikliese AMP die tweede boodskapper betrokke by LH- en FSH-sintese, soos gesien in die styging van konsentrasies van sAMP na reseptorbinding van die gonadotropiene.<sup>15</sup> Prostaglandien E<sub>2</sub> is waarskynlik die boodskapperoordraer betrokke by prolaktienreseptor-aktivering.<sup>91</sup>

## VERWYSINGS

- Green, J. D. en Harris, G. W. (1949): *J. Physiol. (Lond.)*, **108**, 359.
- Bowers, C. Y., Schally, A. V., Enzmann, F. *et al.* (1970): *Endocrinology*, **86**, 1143.
- Guillemin, R. (1977): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **129**, 216.
- Schally, A. V., Arimura, A., Baba, Y. *et al.* (1971): *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **43**, 393.
- Burgus, R., Butcher, M. Ling, N. *et al.* (1971): *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, **273**, 1611.
- Knoback, C. R. en Demarest, R. J. (1975): *The Human Nervous System - Basic Principles of Neurobiology*, 2de uitg., bl. 327-343. Tokyo: McGraw-Hill Kogakusha.
- Bishop, W. H., Nureddin, A. en Ryan, R. J. in Parsons, J. A., red. (1976): *Reproductive Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*, bl. 3-33. Philadelphia: W. B. Saunders.
- Brodal, A. (1969): *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 2de uitg., bl. 575-597. Londen: University Press.
- Fernstrom, J. D. en Wurtman, R. J. in Geep, R. O. red. (1977): *International Review of Physiology, Reproductive Physiology II*, bl. 23-55. Baltimore: University Park Press.
- Sandow, J. (1977): *Clin. Endocr.*, **6**, 155.
- Robinson, A. G. (1965): *J. clin. Invest.*, **55**, 360.
- Edwards, C. R. W. (1977): *Clin. Endocr.*, **6**, 223.
- Moore, R. Y. in Yen, S. S. C. en Jaffe, R. B. reds. (1978): *Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*, bl. 3-33. Philadelphia: W. B. Saunders.
- Knigge, K. M. en Silverman, A. J. in Knobel, E. en Sawyer, W. H. reds. (1974): *Handbook of Physiology: Endocrinology*, bl. 1-32. Washington, DC: American Physiological Society.
- Ojeda, S. R. en McCann, S. M. (1978): *Clinics Obstet. Gynaec.*, **5**, 283.
- Fuxe, K., Löfström, A., Hörfeldt, T. *et al.* (1978): *Ibid.*, **5**, 251.
- Porter, J. C., Barnea, A., Cramer, O. M. *et al.* (1978): *Ibid.*, **5**, 271.
- Fuxe, K., Ferland, L., Anderson, K. *et al.* in Scott, D., red. (1978): *Brain - Endocrine Interaction III*. Basle: Karger.
- Leblanc, H., Lachelin, G. C. L., Abu-Fadil, S. *et al.* (1976): *J. clin. Endocr.*, **43**, 668.
- MacLeod, R. M. en Lehmyer, J. E. (1974): *Endocrinology*, **94**, 1077.
- Keye, W. R., Young, J. R. en Jaffe, R. B. (1976): *Obstet. gynec. Surv.*, **31**, 635.
- Kletzky, O. A. en Davajan, V. in Mishell, D. R. en Davajan, V., reds. (1979): *Reproductive Endocrinology, Infertility and Contraception*, bl. 8. Philadelphia: F. A. Davis.
- Netter, F. H. (1970): *Endocrine System and selected Metabolic Diseases* (Ciba Collection of Medical Illustrations), vol. 4, bl. 3-11.
- Porter, J. C., Ondo, J. G. en Cramer, O. M. in Sawyer, W. H. en Knobel, E., reds (1974): *The Pituitary Gland and its Neuroendocrine Control*, bl. 33-40. Washington DC: American Physiological Society.
- Homburg, R., Potashnik, G., Lunenfeld, B. *et al.* (1976): *Obstet. gynec. Surv.*, **31**, 455.
- Franchi, L. L., Mandl, A. M. en Zuckerman, S. in Zuckerman, S., Mandl, A. M. en Edstein, P., reds (1962): *The Ovary*. Londen: Academic Press.
- Block, E. (1952): *Acta anat. (Basel)*, **14**, 108.
- Baker, T. G. en Wai Sum, O. (1976): *Clinics Obstet. Gynaec.*, **3**, 3.
- Goldenburg, R. L., Powell, R. D. Rosen, S. W. *et al.* (1976): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **126**, 91.
- Lunenfeld, B., Kraiem, Z. en Eshkol, A. (1976): *Clinics Obstet. Gynaec.*, **3**, 27.
- Erickson, G. F. (1978): *Ibid.*, **21**, 31.
- Richards, J. S. en Farrookhi, R. (1978): *Ibid.*, **5**, 363.
- Richards, J. S., Ireland, J. J., Rao, M. C. *et al.* (1976): *Endocrinology*, **99**, 1562.
- Makris, A. en Ryan, K. J. (1975): *Ibid.*, **96**, 694.
- Baird, D. T. en Fraser, I. (1974): *J. clin. Endocr.*, **38**, 1009.
- Goodman, A. L., Wixen, W. E., Johnson, D. R. *et al.* (1977): *Endocrinology*, **100**, 155.
- Channing, C. P., Anderson, L. D. en Batta, S. K. (1978): *Clinics Obstet. Gynaec.*, **5**, 375.
- Daume, E., Chari, S., Hopkinson, C. R. N. *et al.* (1978): *Klin. Wschr.*, **56**, 369.
- Chari, S., Hopkinson, C. R. N., Daume, E. *et al.* (1979): *Acta endocr. (Kbh.)*, **90**, 157.
- Krause, W. (1979): *Der Hautarzt*, **30**, 1.
- Ross, G. T. en Schreiber, J. R. in Yen, S. S. C. en Jaffe, R. B. reds (1978): *Op. cit.*<sup>13</sup>, bl. 63-79.
- Beers, W. H., Strickland, S. en Reich, E. (1975): *Cell*, **6**, 387.
- Strickler, R. C. (1975): *Obstet. gynec. Surv.*, **30**, 289.
- Jones, G. E. S. en Wentz, A. C. (1976): *Clinics Obstet. Gynec.*, **3**, 43.
- Ross, G. T. en Hillier, S. G. (1978): *Ibid.*, **5**, 391.
- Lee, C. Y., Coulam, C. B., Jiang, N. S. *et al.* (1973): *J. clin. Endocr.*, **36**, 148.
- Lee, C. Y. en Takahashi, H. (1977): *Endocrinology*, **101**, 869.
- Richards, J. S. en Midgley, A. R. (1976): *Biol. Reprod.*, **14**, 82.
- Davies, T. F., Dufau, M. L. en Catt, K. J. (1978): *Clinics Obstet. Gynec.*, **5**, 329.
- McNatty, K. P., Sawyers, R. E. en McNeilly, A. S. (1974): *Nature*, **250**, 653.
- Labhserwar, A. P. (1971): *Ibid.*, **230**, 528.
- Rall, H. J. S., Zuurmond, T. J. en Weidemann, A. (1979): *Int. J. Fertil.*, **24**, 21.
- Behrman, H. R., Orzyk, G. P., MacDonald, G. J. *et al.* (1970): *Endocrinology*, **89**, 1.
- Gore, B. Z. Caldwell, B. V. en Sperhoff, L. (1973): *J. clin. Endocr.*, **36**, 615.
- Aulette, F. J., Caldwell, B. V., Van Wagenen, G. (1972): *Contraception*, **6**, 411.
- McNatty, K. P., Henderson, K. M. en Sawyers, R. S. (1975): *J. Endocr.*, **67**, 231.
- Challis, J. R. G., Calder, A. A., Diley, S. *et al.* (1976): *Ibid.*, **68**, 401.
- Swanson, I. A., McNatty, K. P. en Baird, D. T. (1977): *Ibid.*, **73**, 115.
- Chaslow, F. I. en Pharriss, B. B. (1972): *Prostaglandins*, **1**, 107.
- Powell, W. S., Hammerstrom, S., Samuelsson, B. *et al.* (1974): *Lancet*, **1**, 1120.
- Baird, D. T., Burger, P., Heaven-Jones, G. D. *et al.* (1974): *J. Endocr.*, **63**, 201.
- Channing, C. P. (1969): *Ibid.*, **45**, 297.
- Savard, K., Marsh, J. M. en Rice, B. F. (1965): *Recent Progr. Hormone Res.*, **21**, 285.
- Ryan, K. J. en Smith, O. W. (1965): *Ibid.*, **21**, 367.
- Ryan, K. J. en Petro, Z. (1966): *J. clin. Endocr.*, **26**, 46.
- Ryan, K. J., Petro, Z. en Kaiser, J. (1968): *Ibid.*, **28**, 355.
- Saffran, M., Schally, A. V. en Benefrey, B. G. (1955): *Endocrinology*, **57**, 439.
- Schally, A. V., Arimura, A., Bowers, C. Y. *et al.* (1968): *Recent Progr. Hormone Res.*, **24**, 497.
- Gay, V. L. (1972): *Fertil. and Steril.*, **23**, 50.
- Jeffcoate, S. L., Fraser, H. M., Holland, D. T. *et al.* (1974): *Acta Endocr.*, **75**, 625.
- Keye, W. R., Kelch, R. P., Niswender, G. D. *et al.* (1973): *J. clin. Endocr.*, **41**, 1003.
- Miyachi, Y., Mecklenburg, R. S., Hansen, J. W. *et al.* (1973): *Ibid.*, **37**, 63.
- Redding, T. W., Kastin, A. J., Gonzalez-Barcena, D. *et al.* (1973): *Ibid.*, **37**, 626.
- Wirkkunen, P., Lybeck, H., Partanen, J. *et al.* (1974): *Ibid.*, **39**, 630.
- Schally, A. V., Arimur, A. en Kastin, A. J. (1971): *Science*, **173**, 1036.
- Bowers, C. Y., Currie, B. L., Johansson, K. N. G. *et al.* (1973): *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **50**, 20.
- Arimura, A. in Geep, R. O. red. (1977): *International Review of Physiology: Reproductive Physiology II*, bl. 1-21. Baltimore: University Press.
- Enjalbert, A., Ruberg, M. en Kordon, C. in Robyn, C. en Harter, M., reds (1978): *Progress in Physiology and Pathology*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
- Thorne, M. O. (1977): *Clin. Endocr.*, **6**, 201.
- Griffiths, E. C. en Kelly, J. A. (1980): *Internasionale Simposium oor Neuropeptiedhormone*, Kaapstad, 6 Februarie.
- Malarkey, W. B. (1976): *Clin. Chem.*, **22**, 5.
- Vijayan, E. en McCann, S. M. (1979): *Endocrinology*, **105**, 64.
- Kimball, C. D. (1979): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **134**, 127.
- Frantz, A. G. (1978): *New Engl. J. Med.*, **298**, 201.
- Meites, J., Simpkins, J., Bruni, J. *et al.* (1977): *J. med. Sci.*, **5**, 1.
- Bennett, G. W. (1980): *Internasionale Simposium oor Neuropeptiedhormone*, Kaapstad, 5 Februarie.
- Jones, G. E. S. (1979): *Intensiewe Kursus in Ginekologiese Endokriologie*, Bloemfontein, 4 Oktober.
- Ball, P., Gelbke, H. en Knuppen, R. (1975): *J. clin. Endocr.*, **40**, 406.
- Ball, P., Knuppen, R., Haupt, M. *et al.* (1972): *Ibid.*, **34**, 736.
- Paul, S. M. en Axelrod, J. (1977): *Science*, **197**, 657.
- Horrobin, D. F., Manku, M. S., Karmali, R. A. *et al.* in Robyn, C. en Harter, M., reds (1978): *Op. cit.*<sup>78</sup>