ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Δ. Ε. ΑΩΛΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Σ. ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟΣ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ ΤΗΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ ΤΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΗ ΔΙΕΓΕΡΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ ΤΗΣ ΥΠΟΦΥΣΕΩΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΛΟΧΕΙΑ

ΥΠΟ
ΙΩΑΝΝΗ Ε. ΜΕΣΣΗΝΗ
ΕΙΔΙΚΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΑ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΓΙΑ ΥΦΗΓΕΣΙΑ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1982

ΑΝΤΙ ΓΙΑ ΠΡΟΛΟΓΟ

Τά ἀποτελέσματα μιᾶς ἐρευνητικῆς ἐργασίας μπορεῖ, σάν ὁλοκλήρωση μιᾶς συγκεκριμένης γνώσης, νά βροῦν ἄμεση ἐφαρμογή στήν πρακτική ἐνάσκηση τῆς Ἐπιστήμης. Μπορεῖ ὅμως, νά ἀποτελέσουν τήν ἀρχή ἤ ἐνδιάμεσα βασικά στοιχεῖα τῶν δεδομένων, πού στή συνέχεια θά ὁδηγήσουν στήν ὁλοκλήρωση τῆς γνώσης.

Ἐπειδή οἱ παράγοντες καί οἱ μηχανισμοί, πού συμβάλλουν στήν ἀνερεθιστότητα τῆς ὑποφύσεως κατά τή διέγερση μέ LHRH τίς πρῶτες μέρες μετά τόν τοκετό, δέν εἶναι ἐξακριβωμένοι, στήν παροῦσα ἐργασία μελετήθηκε ἡ σημασία τέτοιων πιθανῶν παραγόντων, ὅπως τῆς προλακτίνης, τῆς ντοπαμίνης, τῆς σεροτονίνης καί τῶν οἰστρογόνων.

Αἰσθάνομαι ὑποχρέωση νά ἐκφράσω τίς θερμές μου εὐχαριστίες καί τήν εὐγνωμοσύνη μου στόν καθηγητή κ. Δ. Λώλη, Διευθυντή τῆς Μαιευτικῆς καί Γυναικολογικῆς Κλινικῆς τοῦ Πανεπιστημίου Ἰωαννίνων γιά τή συναίνεση, προτροπή, καθοδήγηση καί συμπαράστασή του στήν ἐκτέλεση τῆς ἐργασίας αὐτῆς. Ἐπίσης καί γιά τήν ἐκτίμηση καί τήν ἐμπιστοσύνη πού μέ περιβάλλει ἀπό τήν ἀρχή τῆς σταδιοδρομίας μου μέχρι σήμερα.

Ἀκόμα, θέλω νά εὐχαριστήσω θερμά τόν καθηγητή τοῦ Πανεπιστημίου τοῦ Μονάχου κ. Α. Σουβατζόγλου, Διευθυντή τοῦ Ἐργαστηρίου Ὁρμονολογικῶν ἐξετάσεων τῆς Θεραπευτικῆς Κλινικῆς τοῦ Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν (Μαιευτήριο Ἀλεξάνδρα), γιά τή βοήθειά του στή μέτρηση τῶν ὁρμονῶν τῆς παρούσας μελέτης καί γιά τίς πολύτιμες ὑποδείξεις του. Ἐπίσης, τήν Ἰατρό δ. Μ. Βροντάκη γιά τή βοήθειά της στίς μετρήσεις τῶν ὁρμονῶν.

Στόν καθηγητή τῆς Ὑγιεινῆς τοῦ Πανεπιστημίου Ἰωαννίνων κ. Β. Κατσουγιαννόπουλο ἐκφράζω θερμές εὐχαριστίες γιά τή σημαντική βοήθειά του στή στατιστική ἀνάλυση τῶν ἀποτελεσμάτων.

Τέλος, εὐχαριστῶ θερμά τόν Ἐπιστημονικό Συνεργάτη τῆς Μαιευτικῆς καί Γυναικολογικῆς Κλινικῆς τοῦ Πανεπιστημίου Ἰωαννίνων Ἰατρό κ. Θ. Στέφο γιά τή βοήθειά του στή λήψη τῶν δειγμάτων αἵματος.

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

Γ Ε Ν Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

Ε Ι Δ Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΕΩΣ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΤΗΣ ΥΠΟΦΥΣΕΩΣ

α) Γενικά

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Τό γοναδοτρόπο κύτταρο τῆς [illegible] τῆς ὑποφύσεως ἐκκρίνει δύο γλυκοπρωτεϊνικῆς φύσεως ὁρμόνες τοῦ ὀνομάζονται γοναδοτροφίνες. Οἱ ὁρμόνες αὐτές εἶναι ἡ ὁρμόνη ὠριμάνσεως τοῦ ὠοθυλακίου, [illegible] καί [illegible] μορφολογική καί λειτουργική ἀνάπτυξη τοῦ ὠοθυλακίου, καί [illegible] ὀνομάζεται μέ τά ἀρχικά τῶν λέξεων Follicle Stimulating Hormone (FSH) καί ἡ ὠχρινοποιητική ὁρμόνη [illegible] γιά τήν ὠχρινοποίηση [illegible] αὐτή μετατροπή τοῦ ὠοθυλακίου σέ ὠχρό σωμάτιο, τοῦ ὁποίου [illegible] μέ τά ἀρχικά τῶν Luteinizing [illegible].

Ἡ σύνθεση καί ἡ ἔκκριση τῶν ὁρμονῶν αὐτῶν ἀπό τήν ὑπόφυση ἐλέγχεται ἀπό υποθαλαμονευρικές ἐκκρίσεις [illegible] καί τόν ὑποθάλαμο καί [illegible] φυλετικά στεροειδῆ. Ὁ ἔλεγχος τῶν ἐκκρίσεων αὐτῶν ἐπιτυγχάνεται ἀφ' ἑνός μέν ἀπό τήν ἴδια τήν ὑποφυσιακή ἔκκριση μέ μηχανισμό βραχείας ἀλληλεπιδράσεως (short feedback mechanism) καί ἀφ' ἑτέρου ἀπό τήν ὠοθηκική ἔκκριση μέ μακρούς μηχανισμό (long feedback mechanism). Ἀκόμη πιστεύεται ὅτι πολύπλοκοι ἀλληλοεπιδράσεις συμβαίνουν καί μέσα στόν ἴδιο τόν ὑποθάλαμο, ὅπου αἱ ἐκκρίσεις τῶν ζωνῶν τῶν κυττάρων του ἐπιδροῦν [illegible] γιά νά ρυθμίσουν τήν παραπέρα ἔκκρισή τους.

Ὁ ὑποθάλαμος ἀποτελεῖ σχηματισμό μεγάλης σημασίας γιά τή διατήρηση τῆς γεννητικῆς λειτουργίας στά θήλεα ἄτομα ρυθμίζοντας τή λειτουργία τ

Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο Α

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΕΩΣ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΝΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΤΗΣ ΥΠΟΦΥΣΕΩΣ

α) Γενικά

Τό γοναδοτρόπο κύτταρο τοῦ πρόσθιου λοβοῦ τῆς ὑποφύσεως ἐκκρίνει δύο γλυκοπρωτεϊνικῆς φύσεως ὁρμόνες πού ὀνομάζονται γοναδοτροφίνες. Οἱ ὁρμόνες αὐτές εἶναι: ἡ ὁρμόνη ὡριμάνσεως τοῦ ὠοθυλακίου, ὑπεύθυνη γιά τήν μορφολογική καί λειτουργική ὡρίμανση τοῦ ὠοθυλακίου, πού διεθνῶς συμβολίζεται μέ τά ἀρχικά τῶν λέξεων Follicle stimulating hormone (FSH) καί ἡ ὠχρινοποιητική ὁρμόνη, ὑπεύθυνη γιά τήν ὠοθυλακιορρηξία καί τή μετά ἀπ' αὐτή μετατροπή τοῦ ὠοθυλακίου σέ ὠχρό σωμάτιο, πού διεθνῶς συμβολίζεται μέ τά ἀρχικά τῶν λέξεων Luteinizing hormone (LH).

Ἡ σύνθεση καί ἡ ἔκκριση τῶν ὁρμονῶν αὐτῶν ἀπό τήν ὑπόφυση ἐξαρτᾶται ἀπό νευροορμονικές ἐπιδράσεις προερχόμενες ἀπό τόν ὑποθάλαμο καί ἀπό ὑπερυποθαλαμικά φλοιώδη κέντρα. Τό εἶδος τῶν ἐπιδράσεων αὐτῶν ἐπηρεάζεται ἀφ'ἑνός μέν ἀπό τήν ἴδια τήν ὑποφυσιακή ἔκκριση μέ μηχανισμό παλίνδρομης ἀλληλορρύθμισης (short feedback mechanism) καί ἀφ'ἑτέρου ἀπό τήν ὠοθηκική ἔκκριση μέ παρόμοιο μηχανισμό (long feedback mechanism). Ἀκόμα πιστεύεται, ὅτι παλίνδρομη ἀλληλορρύθμιση συμβαίνει καί μέσα στόν ἴδιο τόν ὑποθάλαμο, ὅπου οἱ ἐκκρίσεις τῶν ἴδιων τῶν κυττάρων του ἐπιδροῦν σ'αὐτά γιά νά ρυθμίσουν τήν παραπέρα ἔκκρισή τους.

Ὁ ὑποθάλαμος ἀποτελεῖ σχηματισμό μεγάλης σημασίας γιά τή διατήρηση τῆς γεννητικῆς λειτουργίας στά θήλεα ἄτομα ρυθμίζοντας τή λειτουργία τοῦ

ἄξονα ὑπόφυση-ὠοθήκες. Ἀποτελεῖται ἀπό νευρικά κύτταρα πού συγκεντρώνονται σέ λειτουργικούς σχηματισμούς τούς λεγόμενους πυρήνες. Σημαντική ὑπῆρξε ἡ ἀνακάλυψη, ὅτι τά νευρικά κύτταρα διαφόρων περιοχῶν τοῦ ἐγκεφάλου ἔχουν τήν ἱκανότητα νά ἐκκρίνουν πραγματικές ὁρμόνες, δηλ. νά παράγουν οὐσίες τίς ὁποῖες ἐκκρίνουν μέσα στήν κυκλοφορία τοῦ αἵματος (ἀνασκόπηση, Scharrer καί Scharrer 1963). Τά νευρικά κύτταρα τοῦ ὑποθάλαμου ἐκκρίνουν ὁρμόνες μέσα στήν κυκλοφορία τοῦ πυλαίου φλεβικοῦ συστήματος, πού τίς μεταφέρει στόν πρόσθιο λοβό τῆς ὑποφύσεως γιά νά δράσουν. Μιά μικρή περιοχή στό μέσο ὑποθάλαμο ἀποτελεῖται ἀπό κύτταρα πού μέ τήν ἔκκρισή τους φαίνεται, ὅτι κυρίως ἐπηρεάζουν τήν ὑποφυσιακή λειτουργία. Αὐτό πρόκυψε ἀπό μελέτες Οὔγγρων ἐρευνητῶν πού ὀνόμασαν τήν περιοχή αὐτή ὑποφυσιοτροπική περιοχή (Szentagothai καί συν. 1968).

Ἡ ὑπόθεση γιά τήν ὕπαρξη κάποιας οὐσίας στόν ὑποθάλαμο, ἡ ὁποία διεγείρει τήν ἔκκριση τῆς LH τῆς ὑποφύσεως, διατυπώθηκε πρίν 20 περίπου χρόνια (McCann 1962). Δέκα χρόνια ἀργότερα βρέθηκε ἡ φύση καί ἡ σύσταση τῆς οὐσίας αὐτῆς στόν ὑποθάλαμο χοίρων (Schally καί συν. 1971) καί προβάτων (Amoss καί συν. 1971), ἀπ'ὅπου καί ἀπομονώθηκε. Διαπιστώθηκε, ὅτι πρόκειται γιά ἕνα δεκαπεπτίδιο, p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2, (Matsuo καί συν. 1971 α, Burgus καί συν. 1972), τοῦ ὁποίου ἔγινε δυνατή ἡ συνθετική παρασκευή (Matsuo καί συν. 1971 β). Ὀνομάστηκε ἐκλυτικός τῆς LH παράγοντας ἤ ὁρμόνη καί συμβολίζεται διεθνῶς μέ τά ἀρχικά τῶν λέξεων Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH ἤ LRH ἤ LRF).

Ὀνομάζεται ἀκόμη καί Gonadotropin releasing hormone (GnRH) (Kastin καί συν. 1972) ἐπειδή ἡ ὁρμόνη αὐτή ἔχει τήν ἱκανότητα, χορηγούμενη ἐξωγενῶς τόσο σέ ζῶα ὅσο καί στόν ἄνθρωπο, νά προκαλεῖ τήν ἔκκριση καί τῶν δύο γοναδοτροφινῶν, FSH καί LH καί ὄχι μόνο τῆς LH. Μέχρι σήμερα δέν ἔχει ἀπομονοθεῖ ὑποθαλαμική οὐσία, ἡ ὁποία νά προκαλεῖ ἀποκλειστικά τήν ἔκκριση τῆς FSH ἀπό τήν ὑπόφυση. Παρά τίς λίγες ἀντιρρήσεις στό θέμα αὐτό (Mess καί συν. 1970), σήμερα πιστεύεται ὅτι ἕνας μόνο παράγοντας, ὁ LHRH, ρυθμίζει τήν ἔκκριση καί τῶν δύο γοναδοτροφινῶν.

Ἡ συνθετική παρασκευή τοῦ LHRH κατέστησε δυνατή τή χρησιμοποίησή του στήν κλινική πράξη, γιά τόν ἔλεγχο φυσιολογικῶν καί παθολογικῶν κα-

• Αντικατάσταση Gly στο LHRH από δύο καλοφίλους εστέρες
= clinitage ?

ταστάσεων τῆς λειτουργίας τοῦ συστήματος ὑποθάλαμος-ὑπόφυση, μέ ἀποτέλεσμα μέχρι σήμερα νά ὑπάρχει στή βιβλιογραφία μεγάλος ἀριθμός σχετικῶν ἐργασιῶν. Τά τελευταῖα μάλιστα χρόνια ἔχουν παρασκευαστεῖ συνθετικῶς μετά ἀπό μεταβολές στό δεκαπεπτίδιο τοῦ LHRH καί παράγωγα μέ πολύ ἰσχυρότερη δράση ἀπό τόν LHRH. Ὀνομάζονται ἀνάλογα ἤ συναγωνιστές LHRH (ἀνασκόπηση, Schally 1978). Ἡ δράση τους, ὅταν χορηγηθοῦν ἐφ'ἅπαξ, εἶναι πολύ ἰσχυρή καί παρατεταμένη μέ πολύ μεγάλη αὔξηση τῶν γοναδοτροφινῶν, ἐνῶ ὅταν χορηγηθοῦν χρόνια ἐλαττώνουν τήν ἔκκριση τῶν ὑποφυσιακῶν γοναδοτροφινῶν (Nillius καί Wide 1977 α καί 1977 β).

Νευρικά κύτταρα πού ἐκκρίνουν LHRH ἔχουν ἐντοπιστεῖ, κυρίως σέ πειραματόζωα, στήν ὑπερ- καί προχιασματική περιοχή τοῦ πρόσθιου ὑποθάλαμου (προοπτική περιοχή), στό ἀγγειῶδες σπείραμα τοῦ τελικοῦ πετάλου, στό μέσο ὑποθάλαμο (tuberal hypothalamus) (πυρῆνες, τοξοειδής καί ὑπερκοιλιακός), στήν περιοχή τῶν μαστίων καί στήν ὑποεπενδυματική στιβάδα τῆς μέσης προεξοχῆς (median eminence ἤ infundibulum) (ἀνασκόπηση, Fuxe καί συν.1978). Παρόμοια κατανομή τῶν νευρώνων πού ἐκκρίνουν LHRH ἔχει βρεθεῖ καί στόν ἀνθρώπινο ἐγκέφαλο (Barry 1976). Μέ ἀνοσοϊστοχημική μέθοδο βρέθηκε, ὅτι στά κοντίκια τό μεγαλύτερο μέρος τοῦ LHRH συντίθεται στήν πρόσθια ὑποθαλαμική περιοχή, ἀπ'ὅπου μεταφέρεται στό ἀγγειῶδες ὄργανο τοῦ τελικοῦ πετάλου καί στή μέση προεξοχή (Kawano καί Daikoku 1981). Οἱ τελικές ἀπολήξεις τῶν ἀξόνων τῶν κυττάρων πού ἐκκρίνουν LHRH ἔχει βρεθεῖ, ὅτι καταλήγουν κυρίως στήν κλάγια καί λιγώτερο στή μέση περιοχή τῆς ἐξωτερικῆς στιβάδας τῆς μέσης προεξοχῆς καί στό μίσχο τῆς ὑποφύσεως (ἀνασκόπηση, Fuxe καί συν. 1978).

Οἱ παραπάνω περιοχές τοῦ ὑποθάλαμου μαζί μέ τή μέση προεξοχή ἀποτελοῦν οὐσιώδους σημασίας σύστημα γιά τήν ἔκκριση τῶν ὑποφυσιακῶν γοναδοτροφινῶν (tubero-infundibular system) καί τή λειτουργία τοῦ ὑποθαλαμο--υποφυσιο-ωοθηκικοῦ ἄξονα. Αὐτό προκύπτει ἀπό πολλές ἐργαστηριακές καί κλινικές μελέτες, ὅπως π.χ. ἠλεκτρικός ἐρεθισμός τῆς προοπτικῆς περιοχῆς θηλέων ποντικῶν στή φάση τοῦ πρόοιστρου αὔξησε τή στάθμη τοῦ LHRH στό αἷμα τῶν πυλαίων ἀγγείων καί τήν ἔκκριση τῆς LH ἀπό τόν πρόσθιο λοβό τῆς

ὑποφύσεως, ἐνῶ χορήγηση ἀντισωμάτων ἔναντι τοῦ LHRH πρόλαβε τήν παραπάνω αὔξηση τῆς LH (Eskay καί συν. 1977). Ἐπίσης, ἡ χορήγηση ἀντι-LHRH ὀροῦ σέ ποντίκια στή φάση τοῦ πρόοιστρου πρόλαβε τήν ὠοθυλακιορρηκτική αἰχμή τῆς LH καί τῆς FSH καί τήν ὠοθυλακιορρηξία (Arimura 1976).

Μέτρηση τῶν ἐπιπέδων τοῦ LHRH στό περιφερικό αἷμα γυναικῶν ἔδειξε αὐξημένες τιμές στό χρόνο τῆς ἐκκριτικῆς αἰχμῆς τῆς LH (Malacara καί συν. 1972, Arimura καί συν. 1974). Ἐκκριτική αἰχμή τοῦ LHRH βρέθηκε στήν ἀρχή τῆς αὐξήσεως τῶν LH καί FSH, δηλ. λίγο πρίν τήν ἐκκριτική αἰχμή τῶν γοναδοτροφινῶν (Sarda καί συν. 1981). Ἐπίσης, μεγαλύτερες τιμές LHRH βρέθηκαν σέ μετεμμηνοπαυσιακές παρά σέ προεμμηνοπαυσιακές γυναῖκες (Seyler καί Reichlin 1973, Sarda καί συν. 1981). Τά παραπάνω δείχνουν, ὅτι οἱ αὐξημένες τιμές τῶν LH καί FSH πού παρατηροῦνται στό χρόνο τῆς ὠοθυλακιορρηξίας καί στήν ἐμμηνόπαυση ὀφείλονται σέ αὔξηση τῶν τιμῶν τοῦ LHRH. Ἑπομένως, ὁ LHRH συμμετέχει στήν ἔκκριση τῶν ὑποφυσιακῶν γοναδοτροφινῶν.

Ἡ λειτουργία, συνεπῶς, τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου τῆς ὑποφύσεως δέν εἶναι αὐτόνομη, ἀλλά ἐξαρτώμενη ἀπό τήν ὑποθαλαμική λειτουργία μέ τήν ἔννοια τῆς ὀδωτικῆς ἐπιδράσεως τοῦ LHRH. Μελέτες τῶν τελευταίων ἐτῶν ἔχουν δείξει, ὅτι καί ἡ λειτουργία τοῦ ὑποθάλαμου δέν εἶναι αὐτόνομη, ἀλλά δέχεται συνεχῶς ἐπιδράσεις ἀνώτερων ἐγκεφαλικῶν κέντρων. Παράλληλα, ὁ ὑποθάλαμος, ὅπως καί ἡ ὑπόφυση, δέχεται τήν τροποποιητική ἐπίδραση τῶν ὠοθηκικῶν στεροειδῶν (οἰστρογόνων καί προγεστερόνης), καθώς καί τῶν γοναδοτροφινῶν ὁρμονῶν τῆς ὑποφύσεως (feedback). Ἐπιδράσεις πού ἀσκοῦνται στόν ὑποθάλαμο ἀπό τό Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) προέρχονται ἀπό διάφορες ὑπερυποθαλαμικές περιοχές, ὅπως τόν ὀπίσθιο ἱππόκαμπο, τήν ἀμυγδαλῆ τῆς παρεγκεφαλίδας καί τήν μέση προοπτική περιοχή. Αὐτό προκύπτει ἀπό μελέτες σέ πειραματόζωα, ὅπου ἠλεκτρικός ἐρεθισμός τῶν περιοχῶν αὐτῶν ὁδηγεῖ σέ αὔξηση ἤ ἐλάττωση τῆς διεγερσιμότητας τοῦ συστήματος ὑποθάλαμος-μέση προεξοχή (tubero - infundibular system) (Renaud 1976), μέ ἀκόλουθη ἐπίδραση στή λειτουργία τοῦ ὑποφυσιο-ωοθηκικοῦ ἄξονα (Velaxo καί Taleisnik 1969, Carrillo 1981).

Ἔρευνες τῶν τελευταίων ἐτῶν ἔχουν δείξει, ὅτι ἡ λειτουργία τοῦ ὑποθάλαμου καί τοῦ πρόσθιου λοβοῦ τῆς ὑποφύσεως μπορεῖ νά ἐπηρεάζεται ἀπό τήν ἐπίδραση διαφόρων χημικῶν οὐσιῶν, πού ἐκκρίνονται στίς τελικές ἀπολήξεις νευρικῶν κυττάρων καί πού λέγονται νευρομεταβιβαστές (neurotransmitters). Οἱ οὐσίες αὐτές δροῦν ἀπ'εὐθείας πάνω σ'ἄλλα νευρικά κύτταρα, χωρίς νά εἶναι ἀπαραίτητη ἡ εἴσοδός τους στήν κυκλοφορία τοῦ αἵματος. Τέτοιες οὐσίες εἶναι οἱ κατεχολαμῖνες, νορεπινεφρίνη καί ἐπινεφρίνη, ἡ ντοπαμίνη, καί ἄλλες οὐσίες, ὅπως ἡ σεροτονίνη, οἱ ἐγκεφαλῖνες καί ἡ β-ἐνδορφίνη, ἡ ἀκετυλχολίνη, ἡ ἱσταμίνη καί ὡρισμένα ἀμινοξέα (γ-ἀμινοβουτυρικό ὀξύ ἤ GABA, γλυκίνη) (ἀνασκόπηση, Fuxe καί συν. 1978).

β) Ὁ ρόλος τῆς νορεπινεφρίνης καί τῆς ἐπινεφρίνης

Τά νευρικά κύτταρα πού ἐκκρίνουν τή νορεπινεφρίνη καί τήν ἐπινεφρίνη βρίσκονται ἔξω ἀπό τόν ὑποθάλαμο σέ διάφορα μέρη τοῦ κατώτερου ἐγκεφαλικοῦ στελέχους (προμήκης μυελός, γέφυρα κ.λ.π.). Περιγραφή τῶν θέσεων αὐτῶν, καθώς καί τῆς πορείας πού ἀκολουθοῦν οἱ νευράξονες τῶν κυττάρων μέχρι τόν ὑποθάλαμο ἔγινε πρόσφατα σέ ἀνασκόπηση ἀπό τόν Palkovits (1981). Οἱ τελικές ἀπολήξεις τῶν νευρικῶν κυττάρων πού ἐκκρίνουν νορεπινεφρίνη καταλήγουν στίς περιοχές, ὅπου βρίσκονται τά ὑποθαλαμικά νευρικά κύτταρα παραγωγῆς LHRH καί πού περιγράφηκαν παρακάνω, δηλ. στήν προοπτική περιοχή, στό μέσο ὑποθάλαμο καί στήν ὑποεπενδυματική στιβάδα τῆς μέσης προεξοχῆς (Fuxe καί συν. 1978). Ἄρα, ἡ νορεπινεφρίνη παράγεται ἐξωυποθαλαμικῶς καί μέ μακρούς νευράξονες μεταφέρεται στόν ὑποθάλαμο. Ἡ συνάφεια αὐτή μεταξύ τελικῶν ἀπολήξεων τῶν κυττάρων τῆς νορεπινεφρίνης καί τῶν κυττάρων πού ἐκκρίνουν LHRH δηλώνει, ὅτι ὑπάρχει κάποια ἐπίδραση τῆς νορεπινεφρίνης στή λειτουργία τῶν κυττάρων τοῦ LHRH. Ἔχει ὑποστηριχτεῖ, ὅτι ἡ ἐπίδραση αὐτή εἶναι διεγερτική γιά τήν ἔκκριση τοῦ LHRH. Αὐτό προκύψε ἀπό διάφορες κλινικοπειραματικές μελέτες τόσο σέ πειραματόζωα ὅσο καί στόν ἄνθρωπο. Ἔτσι, αὐξημένη παραγωγή νορεπινεφρίνης βρέθηκε στήν ὑποεπενδυματική στιβάδα τῆς μέσης προεξοχῆς καί στή μέση προοπτική περιοχή κοντικῶν στό χρόνο ἐμφανίσεως τῆς ἐκκριτικῆς αἰχμῆς τοῦ LHRH καί

τῆς LH, πού ὁδηγεῖ στήν ὠοθυλακιορρηξία (Löfström 1977). Ἐπίσης, ἡ ἔνεση νορεπινεφρίνης μέσα στήν τρίτη κοιλία τοῦ ἐγκεφάλου ποντικῶν αὔξησε τήν ἔκκριση τῆς LH καί προκάλεσε ὠοθυλακιορρηξία (Krieg καί Sawyer 1976), ἐνῶ ἡ χορήγηση ἀντιαδρενεργικῶν φαρμάκων προκάλεσε ἀναστολή τῆς ὠοθυλακιορρηξίας (Kun καί συν. 1977). Μέτρηση τῆς νορεπινεφρίνης στό περιφερικό αἷμα γυναικῶν ἀπό τή δέκατη μέχρι τή δέκατη ἕβδομη μέρα τοῦ γεννητικοῦ κύκλου ἔδειξε ἀπότομη αὔξηση-αἰχμή τῆς τιμῆς τῆς νορεπινεφρίνης λίγο πρίν ἤ ταυτόχρονα μέ τήν ἐκκριτική αἰχμή τῆς LH (Rosner καί συν. 1976). Ἡ ἐπίδραση τῆς νορεπινεφρίνης στήν ἔκκριση τοῦ LHRH φαίνεται, ὅτι γίνεται μετά ἀπό διέγερση τῶν α-αδρενεργῶν ὑποδοχέων (ἀνασκόπηση, Sawyer 1975).

Ἐκτός ἀπό τή νορεπινεφρίνη, ἡ ἐπινεφρίνη θεωρεῖται, ὅτι ἔχει ἐπίσης ὀδωτική δράση πάνω στήν ἔκκριση τοῦ LHRH. Τελικές ἀπολήξεις τῶν νευρικῶν κυττάρων πού ἐκκρίνουν ἐπινεφρίνη ἔχουν βρεθεῖ στήν προοπτική περιοχή καί στό μέσο ὑποθάλαμο (Hökfelt καί συν. 1974). Ἡ ἐπινεφρίνη χορηγούμενη μέσα στήν τρίτη κοιλία ποντικῶν βρέθηκε πιό δραστική στήν πρόκληση ὠοθυλακιορρηξίας ἀπ'ὅ,τι ἡ νορεπινεφρίνη (Rubinstein καί Sawyer 1970). Ἐπίσης, βρέθηκε πιό δραστική στήν ἔκκριση LH, πράγμα πού πιθανολογεῖ ὅτι μέρος τῆς διεγερτικῆς ἐπιδράσεως τῆς νορεπινεφρίνης στήν ἔκκριση LHRH ὀφείλεται στήν ἐπινεφρίνη (ἀνασκόπηση, Ojeda καί McCann 1978).

γ) Ὁ ρόλος τῆς ντοπαμίνης

Ἐκτός ἀπό τήν σημασία τῆς νορεπινεφρίνης καί τῆς ἐπινεφρίνης στόν ὑποθάλαμο γιά τήν ἔκκριση τοῦ LHRH καί τῶν γοναδοτροφινῶν τῆς ὑποφύσεως, πού ὅπως ἀναφέρθηκε εἶναι διεγερτική τῆς ἐκκρίσεως, ἔχει ἀρκετά μελετηθεῖ καί ἡ ἐπίδραση τῆς ὑποθαλαμικῆς ντοπαμίνης. Σέ ἀντίθεση μέ τά κύτταρα πού ἐκκρίνουν νορεπινεφρίνη καί ἐπινεφρίνη, τά νευρικά κύτταρα πού ἐκκρίνουν ντοπαμίνη κατασκηνώνουν μέσα στόν ὑποθάλαμο (τοξοειδής πυρήνας, μεσοραχιαῖος πυρήνας, περικοιλιακός πυρήνας) (ἀνασκόπηση, Palkovits 1981). Οἱ τελικές ἀπολήξεις τῶν κυττάρων αὐτῶν καταλήγουν στήν ἔξω στι-

βάδα τῆς μέσης προεξοχῆς καί στόν μύσχο τῆς ὑποφύσεως (ἀνασκόπηση, Palkovits 1981, Fuxe καί συν. 1978). Στίς παραπάνω περιοχές, ὅπως ἤδη ἀναφέρθηκε, καταλήγουν καί οἱ τελικές ἀπολήξεις τῶν κυττάρων πού ἐκκρίνουν LHRH. Ἡ μορφολογική ἀνάλυση δείχνει, ὅτι πιθανῶς ὑπάρχουν ἀξο-αξονικές συνδέσεις μεταξύ τῶν τελικῶν ἀπολήξεων τῶν κυττάρων τῆς ντοπαμίνης καί τῶν κυττάρων τοῦ LHRH, κυρίως δέ στήν πλάγια περιοχή τῆς ἐξωτερικῆς στιβάδας τῆς μέσης προεξοχῆς, ὅπου βρέθηκε σημαντική συσχέτιση στήν κατανομή τῶν ἀπολήξεων τῶν παραπάνω δύο εἰδῶν κυττάρων (Agnati καί συν. 1977). Οἱ ἀπολήξεις τῶν κυττάρων τῆς ντοπαμίνης, πού καταλήγουν στήν μέση περιοχή τῆς ἔξω στιβάδας τῆς μέσης προεξοχῆς σχετίζονται μέ τήν καταστολή τῆς ἐκκρίσεως τῆς προλακτίνης (PRL) (Fuxe καί συν. 1978).

Ἡ ἐπίδραση τῆς ντοπαμίνης πάνω στήν ἔκκριση τοῦ LHRH θεωρεῖται ἀνασταλτική ἀπό πολλούς ἐρευνητές, παρά τό ὅτι, ὅπως θά ἀναφερθεῖ παρακάτω, ὑπάρχουν καί ἀντίθετες ἀπόψεις. Ἐλάττωση τῆς παραγωγῆς τῆς ντοπαμίνης ἔχει βρεθεῖ στή μέση προεξοχή ὡρίμων θηλέων ποντικῶν κατά τήν ἐκκριτική αἰχμή τοῦ LHRH στή φάση τοῦ πρόοιστρου ἢ ἀνωρίμων, στούς ὁποίους χορηγήθηκε γοναδοτροφίνη ἀπό ὀρό ἐγκύων φορβάδων (Ahrén καί συν. 1971, Löfström 1977), Fuxe καί συν. 1978). Εἶναι πιθανό, ἡ ἐλάττωση τῆς παραγωγῆς τῆς ντοπαμίνης στόν πρόοιστρο νά εἶναι ἀποτέλεσμα τῆς δράσης τῆς αὐξημένης παραγωγῆς τῆς νορεπινεφρίνης, ἀφοῦ ἡ τελευταία προηγεῖται τῆς πρώτης καί ἀφοῦ ἡ χορήγηση φαρμάκων πού ἀποκλείουν τούς α-αδρενεργούς ὑποδοχεῖς αὐξάνουν, ἐνῶ φαρμάκων πού διεγείρουν τούς α-αδρενεργούς ὑποδοχεῖς ἐλαττώνουν τήν παραγωγή τῆς ντοπαμίνης στή μέση προεξοχή (Fuxe καί Hökfelt 1975). Χορήγηση ἀπομορφίνης, διεγέρτη τῶν ντοπαμινικῶν ὑποδοχέων, σέ ὠοθηκεκτομηθέντα ποντίκια ἀνέστειλε τήν ἐπεισοδιακή ἔκκριση τῆς LH, ἐνῶ αὐτό δέν παρατηρήθηκε ὅταν προηγουμένως εἶχε χορηγηθεῖ ὁ ἀνταγωνιστής τῶν ντοπαμινικῶν ὑποδοχέων pimozide (Drouva καί Gallo 1977). Ἀναστολή τῆς ἐπεισοδιακῆς ἐκκρίσεως τῆς LH παρατηρήθηκε ἐπίσης καί μετά ἀπό χορήγηση τῆς ντοπαμίνης μέσα στήν τρίτη κοιλία ὠοθηκεκτομηθέντων ποντικῶν (Gallo καί Drouva 1979). Ἡ δράση αὐτή τῆς ντοπαμίνης στήν ἐπεισοδιακή ἔκκριση τῆς LH φαίνεται, ὅτι ἀσκεῖται μέσω ἐνεργοποιήσεως τῶν ντοπαμινι-

κῶν ὑποδοχέων (Gallo 1981).

Παρά τά παραπάνω δεδομένα σχετικά μέ τήν ἀνασταλτική δράση τῆς ντοπαμίνης στήν ἔκκριση τοῦ LHRH, ἀντίθετες ἀπόψεις, δηλ. ὅτι ἡ ντοπαμίνη διεγείρει παρά ἀναστέλλει τήν ἔκκριση τοῦ LHRH ἔχουν διατυπωθεῖ (Kordon καί Glowinski 1969, Schneider καί McCann 1970, Ojeda καί συν. 1974). Ἔτσι, ἡ προσθήκη ντοπαμίνης σέ ὑλικό ἐπωάσεως ἀποτελούμενο ἀπό ὑποφύσεις καί τμήματα ὑποθαλάμων προκάλεσε ἀπελευθέρωση LH, ἡ δέ χορήγηση ντοπαμίνης μέσα στήν τρίτη κοιλία ὑποφυσεκτομηθέντων ποντικῶν προκάλεσε αὔξηση τοῦ LHRH στό περιφερικό αἷμα (ἀνασκόπηση, McCann καί Ojeda 1976, Ojeda καί McCann 1978). Ἐν τούτοις, ἡ νορεπινεφρίνη καί ἡ ἐπινεφρίνη παρουσίασαν ἰσχυρότερη διεγερτική δράση ἀπό τή ντοπαμίνη (Ojeda καί McCann 1978). Ἡ ἐνδοφλέβια ἔγχυση μικρῶν δόσεων ντοπαμίνης ἢ ἀπομορφίνης σέ θήλεα ποντίκια στά ὁποῖα προηγουμένως δόθηκαν οἰστρογόνα καί προγεστερόνη αὔξησε τά ἐπίπεδα τῆς LH στό αἷμα, πράγμα πού δέν ἔγινε σέ εὐνουχισθέντα ζῶα. Στά τελευταῖα, ἄν καί ἡ ἐφ'ἅπαξ ἐνδοφλέβια χορήγηση ντοπαμίνης αὔξησε τήν LH, ἡ χορήγηση μεγάλων δόσεων στή συνέχεια ἐλάττωσε τά ἐπίπεδα τῆς LH. Αὐτά ὁδήγησαν στό συμπέρασμα, ὅτι τό εἶδος τῆς δράσεως τῆς ντοπαμίνης ἐξαρτᾶται ἀπό τή χορηγούμενη ποσότητά της καί ἀπό τήν ἐνδοκρινική κατάσταση τοῦ ζώου (Ojeda καί McCann 1978). Ἄν καί πιθανή δράση τῆς ντοπαμίνης ἀπ'εὐθείας στήν ὑπόφυση δέν πρέπει νά ἀποκλείεται, ἐν τούτοις ἐλλάτωση τῆς εὐαισθησίας τῆς ὑποφύσεως στόν LHRH ἀποδιδόμενη στή ντοπαμίνη δέν ἔχει ἐπιβεβαιωθεῖ (Ryn καί συν. 1980).

Οἱ Fuxe καί συν. (1978), κύριοι ὑποστηρικτές τῆς ἄποψης ὅτι ἡ ντοπαμίνη ἔχει ἀνασταλτική δράση στήν ἔκκριση τοῦ LHRH, ἐξηγοῦν τήν ἀπό ἄλλους ἀναφερόμενη διεγερτική ἐπίδραση σάν ἀποτέλεσμα τῆς δράσεως τῆς ντοπαμίνης μέσω διεγέρσεως τῶν τελικῶν ἀπολήξεων πού ἐκκρίνουν νορεπινεφρίνη, μέ ἀποτέλεσμα ἀπελευθέρωση τῆς τελευταίας στούς α-αδρενεργούς ὑποδοχεῖς. Ἄλλη ἄποψη ὑποστηρίζει, ὅτι τό ἀποτέλεσμα τῆς δράσεως τῆς ντοπαμίνης ἐξαρτᾶται ἀπό τή διέγερση ἢ ὄχι αὐτοϋποδοχέων στίς ντοπαμινεργικές ἀπολήξεις, πού μέ τοπικό μηχανισμό παλίνδρομης ἀλληλορρύθμισης

(feedback) ρυθμίζουν τήν ἐλάττωση ἤ αὔξηση τῆς συνθέσεως ντοπαμίνης (Carlsson 1977), καθώς καί ἀπό τή διέγερση τοῦ ἑνός ἤ τοῦ ἄλλου ἀπό τά δύο εἴδη ντοπαμινικῶν ὑποδοχέων πού ἔχουν φαρμακολογικά καθοριστεῖ: τῶν προκαλούντων δόωση καί τῶν προκαλούντων ἀναστολή (Cools 1977). Ὅσον ἀφορᾶ τή σημασία τοῦ ἐνδοκρινικοῦ περιβάλλοντος, τά οἰστρογόνα πιθανόν ἐπηρεάζουν τόν ἀριθμό τῶν ντοπαμινικῶν ὑποδοχέων (Ojeda καί McCann 1978).

Μελέτες σέ γυναῖκες ἔχουν δείξει ἀνασταλτική ἐπίδραση τῆς ντοπαμίνης στήν ἔκκριση τοῦ LHRH καί τῶν γοναδοτροφινῶν. Ἐνδοφλέβια ἔγχυση ντοπαμίνης προκάλεσε σημαντική ἐλάττωση τῶν ἐπιπέδων τῆς LH καί τῆς PRL, ὄχι ὅμως τῆς FSH στόν ὁρό γυναικῶν (Leblanc καί συν. 1976). Ἡ εὐαισθησία στήν ἀνασταλτική δράση τῆς ἐγχύσεως τῆς ντοπαμίνης ἦταν ἡ ἴδια στήν ἀρχή καί στό τέλος τῆς πρώτης φάσεως τοῦ γεννητικοῦ κύκλου, ἀλλά αὐξήθηκε σημαντικά λίγο πρίν ἀπό τήν ὠοθυλακιορρηξία (Yen 1978). Ἐφ'ἅπαξ χορήγηση ἀπό τοῦ στόματος τοῦ συναγωνιστή τῆς ντοπαμίνης, L-dopa, σέ φυσιολογικές γυναῖκες στήν ἀρχή τῆς πρώτης φάσεως τοῦ γεννητικοῦ κύκλου, ὁδήγησε σέ σημαντική πτώση τῶν ἐπιπέδων τῆς LH καί τῆς PRL στόν ὁρό, ὄχι ὅμως καί τῆς FSH (Lachelin καί συν. 1977). Ἐπίσης, ἡ ἐφ'ἅπαξ χορήγηση βρωμοεργοκρυπτίνης, συναγωνιστή τῆς ντοπαμίνης, σέ ὑπερπρολακτιναιμικές γυναῖκες ἐλάττωσε ἐκτός ἀπό τήν PRL σημαντικά καί τά ἐπίπεδα τῆς LH καί τῆς FSH (Lachelin καί συν. 1977). Αὐτό ὑποστηρίζει τήν ἄποψη, ὅτι ἡ ντοπαμίνη πιθανῶς παίζει σημαντικό ρόλο στήν ἔκκριση τῆς LH στόν ἄνθρωπο (Lachelin καί συν. 1977). Ἀντίθετα μέ τά εὑρήματα αὐτά, οἱ Evans καί συν. (1980) δέν βρῆκαν ἐλάττωση τῆς LH μετά ἀπό ἐφ'ἅπαξ χορήγηση βρωμοεργοκρυπτίνης σέ ὑπερπρολακτιναιμικές γυναῖκες, ἀπέδωσαν δέ αὐτό σέ πιθανή αὐξημένη ντοπαμινική δράση στόν ὑποθάλαμο λόγω τῆς ὑπερπρολακτιναιμίας, πού δέν μπορεῖ νά αὐξηθεῖ περισσότερο μέ τή χορήγηση τῆς βρωμοεργοκρυπτίνης (Quigley καί συν. 1979). Ἐπίσης, σέ νορμοπρολακτιναιμικές γυναῖκες στό τέλος τῆς πρώτης καί στήν ἀρχή τῆς δεύτερης φάσης τοῦ γεννητικοῦ κύκλου, ἡ βρωμοεργοκρυπτίνη σέ ἐφ'ἅπαξ δόση ὄχι μόνο δέν ἐλάττωσε, ἀλλά αὔξησε σημαντικά τά ἐπίπεδά τῆς LH στόν ὁρό τοῦ αἵματος, ἐνῶ ἡ 4ωρη ἔγχυση ντοπαμίνης προκάλεσε ἀντίθετα ἀποτελέσματα (Martin καί συν. 1981).

Ἡ ἀντίθετη αὐτή δράση τῆς ντοπαμίνης καί τῆς βρωμοεργοκρυπτίνης στήν ἔκκριση τῆς LH μπορεῖ νά ἐξηγηθεῖ μέ τήν ὕπαρξη διαφορετικῶν εἰδῶν ντοπαμινικῶν ὑποδοχέων. Ἀνάλογα ἄν τό ἐρέθισμα μεταβιβάζεται μέσω ἐνεργοποιήσεως τῆς ἀδενυλ-κυκλάσης (κυκλικό AMP) ἤ ὄχι, οἱ ὑποδοχεῖς αὐτοί χαρακτηρίζονται σάν D_1 καί D_2 ἀντίστοιχα (Kebanian καί Calne 1979). Ἔτσι πιστεύεται (Martin καί συν. 1981), ὅτι ἡ βρωμοεργοκρυπτίνη δρᾶ κυρίως σέ προσυναπτικούς ὑποδοχεῖς τῶν ντοπαμινικῶν ὑποθαλαμικῶν νευρώνων (κυρίως D_1) πού ἐλαττώνουν τήν ντοπαμινική δραστηριότητα μέ ἀποτέλεσμα αὔξηση τοῦ LHRH, ἐνῶ ἡ ντοπαμίνη σέ μετασυναπτικούς ὑποδοχεῖς (κυρίως D_2) πού αὐξάνουν τήν ντοπαμινική δραστηριότητα καί ἐλαττώνουν τήν ἔκκριση τοῦ LHRH.

Παρ'ὅλα αὐτά, πρόσφατες παρατηρήσεις τῶν Nikoletti καί συν. (1981) ἔδειξαν, ὅτι ἡ χορήγηση σέ γυναῖκες στήν ἀρχή τῆς πρώτης φάσεως τοῦ γεννητικοῦ κύκλου ἤ στή μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο τοῦ ἀνταγωνιστή τῆς ντοπαμίνης, μετοκλοπραμίδη, ἐνῶ αὔξησε σημαντικά τήν PRL δέν ἐπηρέασε τή στάθμη τῶν LH καί FSH στόν ὀρό τοῦ αἵματος, πράγμα πού δέν ὑποστηρίζει τήν ἄποψη ὅτι ἡ ντοπαμίνη καταστέλλει τήν ἔκκριση τοῦ LHRH καί τῶν γοναδοτροφινῶν. Ἀκόμα, παληότερη μελέτη τῶν Souvatzoglou καί συν. (1973) ἔδειξε, ὅτι ἡ ἐφ'ἅπαξ χορήγηση σέ φυσιολογικές γυναῖκες διαφορετικῶν δόσεων L-dopa ἀπό τό στόμα δέν ἐπηρέασε τίς βασικές τιμές τῆς FSH καί τῆς LH.

Ὁ μηχανισμός, μέ τόν ὁποῖο ἡ ντοπαμίνη μπορεῖ νά προκαλεῖ καταστολή τῆς ἐκκρίσεως τῶν γοναδοτροφινῶν, δέν εἶναι σαφῶς ἐξακριβωμένος. Πρόσφατες παρατηρήσεις, τόσο σέ γυναῖκες ὅσο καί σέ ἄνδρες, παρέχουν ἐνδείξεις, ὅτι ἡ ντοπαμίνη ὄχι μόνο ἐλαττώνει τήν παραγόμενη ποσότητα τοῦ LHRH, ἀλλά ἐλαττώνει καί τήν εὐαισθησία τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου στόν LHRH (Leebaw καί συν. 1978, Huseman καί συν. 1980).

δ) Ὁ ρόλος τῆς σεροτονίνης

Ἡ σημασία τῆς σεροτονίνης γιά τήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν τῆς ὑποφύσεως δέν εἶναι καλά ἐξακριβωμένη. Νευρικά κύτταρα πού ἐκκρίνουν σεροτονίνη βρίσκονται στόν πυρῆνα τῆς ραφῆς στήν περιοχή τῆς γέφυρας τοῦ ἐγκεφάλου. Νευρικές ἀπολήξεις τῶν ἀξόνων τῶν κυττάρων αὐτῶν κατα-

λήγουν στόν ὑποθάλαμο καί κυρίως στά μαστία καί στούς κυρῆνες περικοιλιακό, τοξοειδῆ καί ὑπερχιασματικό. Ἐπίσης, στή μέση προεξοχή καί στό ἀγγειῶδες ὄργανο τοῦ τελικοῦ κετάλου (ἀνασκόπηση, Moore 1978).

Ἀρκετές μελέτες ἔχουν δώσει ἐνδείξεις, ὅτι ἡ σεροτονίνη ἀσκεῖ ἀνασταλτική δράση στήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν. Ἔτσι, χορήγηση σεροτονίνης μέσα στήν τρίτη κοιλία τοῦ ἐγκεφάλου σέ κειραματόζωα ἐλάττωσε τά ἐπίκεδα τῆς LH καί τῆς FSH στό αἷμα (ἀνασκόπηση, McCann καί Ojeda 1976). Ἐπίσης, οἱ Gallo καί Moberg (1977) ἔδειξαν, ὅτι ἡ σεροτονίνη συμμετέχει στήν καταστολή τῆς ἐπεισοδιακῆς ἐκκρίσεως τῆς LH τήν ὁποία προκαλεῖ ἡ ἐφαρμογή ἠλεκτρικῶν ἐρεθισμάτων στήν περιοχή τοῦ τοξοειδῆ κυρῆνα. Κάτω ὅμως ἀπό εἰδικές συνθῆκες, κυρίως οἰστρογονικῆς ἐπιδράσεως, ἡ σεροτονίνη ἔχει βρεθεῖ, ὅτι αὐξάνει καρά ἀναστέλλει τήν ἔκκριση τῆς LH. Ἔτσι, ἐνδείξεις ἔχουν ἀναφερθεῖ, ὅτι ἡ κυκλική ἔκκριση τῆς LH προϋποθέτει ὕπαρξη αὐξημένης σεροτονινεργικῆς δραστηριότητας στόν ὑποθάλαμο (Hery καί συν. 1976, Walker 1980). Ἐπίσης, ἡ καραγωγή τῆς σεροτονίνης στόν ὑποθάλαμο κοντικῶν ἦταν μεγάλη μέ τήν ἔναρξη τῆς ἐκκριτικῆς αἰχμῆς τῆς LH καί καρέμεινε ψηλή ὅταν ἡ αἰχμή αὐτῆς καρατεινόταν (Walker 1980). Ἐν τούτοις, ἡ χορήγηση p-chlorophenylalanine, κού καρεμκοδίζει τή σύνθεση σεροτονίνης, δέν μετέβαλε τήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν (McCann καί Ojeda 1976), ἐνῶ ἡ χορήγηση τῶν ἀνταγωνιστῶν τῆς σεροτονίνης, cyproheptadine ἤ methysergide, κρόλαβε τήν ἐκκριτική αἰχμή τῆς LH σέ κοντίκια (Walker 1980). Ἐπίσης, ἡ χορήγηση methysergide σέ φυσιολογικές γυναῖκες στήν ἀρχή τῆς κρώτης φάσης τοῦ γεννητικοῦ κύκλου δέν ἐκκρέασε τήν ἔκκριση τῆς LH στήν ἀρχική κερίοδο τοῦ ὕκνου, κράγμα κού καρέχει ἐνδείξεις γιά τή μή συμμετοχή τῆς σεροτονίνης στήν καταστολή τῆς ἐκκρίσεως τῆς LH στήν καρακάνω κερίοδο τοῦ ὕκνου (Kapen καί συν. 1980).

Ἐκομένως, τό θέμα τῆς σημασίας τῆς ἐνδογενοῦς σεροτονίνης γιά τήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν καρουσιάζει μέχρι στιγμῆς ἀντιφατικά εὑρήματα.

Συγγενής μέ τή σεροτονίνη οὐσία εἶναι ἡ μελατονίνη (5-methoxy-N-acetylserotonin), κού καράγεται στό κωνάριο. Ἡ νεύρωση τοῦ κωναρίου γίνεται ἀπό ἄξονες τοῦ συμκαθητικοῦ νευρικοῦ συστήματος κού κροέρχονται ἀκό τό ἄνω τραχηλικό γάγγλιο (Moore 1978). Ἡ καραγωγή τῆς μελατονίνης εἶ-

ναι αὐξημένη στό σκοτάδι καί ἡ κατάλληλη βιοχημική ὁδός ἐνεργοποιεῖται ἀπό τή νορεπινεφρίνη (Klein 1974). Στά πειραματόζωα ὑπάρχουν ἐνδείξεις, ὅτι ἡ μελατονίνη ἀσκεῖ ἀντιγοναδική δράση (Reiter 1977) πιθανῶς μέσω μειώσεως τῆς ἐκκρίσεως τοῦ LHRH (Collu καί συν. 1973). Ὁ ρόλος τῆς μελατονίνης στή λειτουργία τοῦ ἄξονα ὑποθάλαμος-ὑπόφυση-ὠοθῆκες στόν ἄνθρωπο δέν εἶναι γνωστός.

ε) Ὁ ρόλος τῶν ἐνδογενῶν ὀπιοειδῶν

Τά τελευταῖα χρόνια ἄρχισε νά μελετᾶται ἡ σημασία πού ἔχουν τά ἐνδογενῆ ὀπιοειδῆ στήν ἔκκριση τῶν ὑποφυσιακῶν γοναδοτροφινῶν. Ἡ ὤθηση δόθηκε ἀπό παρατηρήσεις, ὅτι ἡ χορήγηση μορφίνης σέ ποντίκια παρεμπόδισε τήν ὠοθυλακιορρηξία (Pang καί συν. 1972) καί, ὅτι σέ γυναῖκες πού εἶχαν ἀναπτύξει ἐθισμό στά ἀναλγητικά ναρκωτικά, βρέθηκε μεγάλη συχνότητα ἀνωμαλιῶν τοῦ γεννητικοῦ κύκλου (Santen καί συν. 1975). Πρόσφατα, στόν ἐγκέφαλο ἔχουν βρεθεῖ δύο ξεχωριστά συστήματα ὀπιοειδῶν νευρώνων: τό ἕνα εἶναι τό σύστημα τῆς ἐγκεφαλίνης καί τό ἄλλο τό σύστημα τῆς β-ἐνδορφίνης (Watson καί συν. 1978). Οἱ Finley καί συν. (1981) σέ μιά πολύ πρόσφατη μελέτη σέ ποντίκια ἐντόπισαν τελικές ἀπολήξεις νευραξόνων μέ δραστηριότητα β-ἐνδορφίνης σέ πολλές περιοχές τοῦ ἐγκέφαλου μεταξύ τῶν ὁποίων στόν ὑποθάλαμο καί τήν προοπτική περιοχή. Στόν ἄνθρωπο, ἡ μεγαλύτερη συγκέντρωση ἐνδογενῶν ὀπιοειδῶν στόν ἐγκέφαλο ἔχει βρεθεῖ στήν περιοχή ὑποθαλάμου-μέσης προεξοχῆς (Wilkes καί συν. 1980). Ἔτσι, ἡ σχέση τῶν ὀπιοειδῶν τοῦ ἐγκέφαλου μέ τή λειτουργία τοῦ ὑποθάλαμου καί συνεπῶς τῆς ὑποφύσεως φαίνεται ἄμεση.

Πράγματι, μελέτες σέ ποντίκια ἔδειξαν, ὅτι ἡ ἀναστολή τῆς ὠοθυλακιορρηξίας, πού παρατηρεῖται μετά ἀπό χορήγηση μορφίνης (Packman καί Rothchild 1976, Pang καί συν. 1977), ὀφείλεται στήν ἀναστολή τῆς ἐκκρίσεως τῆς LH (Pang καί συν. 1977). Τή δράση αὐτή τῆς μορφίνης παρεμπόδισε ἡ χορήγηση τοῦ ἀνταγωνιστοῦ της, ναλοξόνης (Packman καί Rothchild 1976). Ἐκτός ἀπό τή μορφίνη, ἡ μετεγκεφαλίνη ἔχει βρεθεῖ ὅτι ἐλαττώνει τήν ἔκκριση τῆς LH σέ ἄρρενα ποντίκια, ἐνῶ ἡ ναξολόνη αὐξάνει τήν

LH καί τήν FSH (Bruni καί συν. 1977). Ἔνεση τοῦ ἀνάλογου τῆς ἐγκεφαλίνης, (D-Met^2, Pro^5)-enkephalinamide, μέσα στήν πλάγια ἐγκεφαλική κοιλία θηλέων κοντικῶν λίγο πρίν τήν ὠοθυλακιορρηξία, ἀνέστειλε τήν ἐκκριτική αἰχμή τόσο τῆς LH ὅσο καί τῆς FSH στό αἷμα, δράση κού ἐξουδετερώθηκε μέ τήν χορήγηση ναλοξόνης (Köves καί συν. 1981). Ἐπίσης, ἔνεση μέσα στήν πλάγια κοιλία τοῦ ἐγκεφάλου ἀρρένων κοντικῶν β-ἐνδορφίνης ἀνέστειλε τήν ἐπεισοδιακή ἔκκριση τῆς LH, δράση κού δέν ἐμφανίστηκε μέ σύγχρονη ἐνδοβλέβια χορήγηση ναλοξόνης (Kinoshita καί συν. 1980).

Τά παραπάνω εὑρήματα δείχνουν, ὅτι τόσο οἱ ἐγκεφαλίνες ὅσο καί ἡ β-ἐνδορφίνη ἀσκοῦν ρυθμιστικό ρόλο στήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν ὁρμονῶν τῆς ὑποφύσεως καί κυρίως τῆς LH. Ἡ ρύθμιση φαίνεται, ὅτι ἀσκεῖται στή διάρκεια τῆς γεννητικῆς περιόδου κυρίως, ἐνῶ σέ γηρασμένα ἄρρενα κοντίκια ἡ χορήγηση ναλοξόνης δέν αὔξησε σημαντικά τά ἐπίπεδα τῆς LH στόν ὁρό τοῦ αἵματος (Steger καί συν. 1980).

Μελέτες σέ γυναῖκες καί ἄνδρες συνηγοροῦν ἐπίσης γιά μιά ἀνασταλτική δράση τῶν ἐνδογενῶν ὀπιοειδῶν στήν ἔκκριση τῶν ὑποφυσιακῶν γοναδοτροφινῶν. Ἔτσι, χορήγηση ναλοξόνης σέ γυναῖκες προκάλεσε αὔξηση τῆς ἐκκρίσεως τῆς LH, τόσο στήν ἀρχή τῆς πρώτης φάσεως ὅσο καί στήν δεύτερη φάση τοῦ κύκλου (Quigley καί Yen 1980), πράγμα κού σημαίνει συμμετοχή τῶν ἐνδογενῶν ὀπιοειδῶν ὄχι μόνο στήν τονική ἔκκριση τῆς LH καί τῆς FSH, ἀλλά καί στήν ἐπεισοδιακή ἔκκριση τῆς LH (Moult καί συν. 1981, Ropert καί συν. 1981). Σέ ἀντίθεση μέ τά παραπάνω, οἱ Blankstein καί συν. (1981) δέν βρῆκαν αὔξηση τῶν ἐπιπέδων τῆς LH, ὅταν ἡ ναλοξόνη χορηγήθηκε σέ γυναῖκες στήν ἀρχή τῆς πρώτης φάσεως τοῦ κύκλου, ἐνῶ παρατηρήθηκε αὔξηση τόσο τῆς LH ὅσο καί τῆς FSH, ὅταν ἡ παραπάνω οὐσία χορηγήθηκε στό τέλος τῆς ἴδιας φάσεως τοῦ κύκλου. Πρόσφατα, ἡ ἐφ'ἅπαξ ἐνδοφλέβια χορήγηση συνθετικῆς ἀνθρώπινης β-ἐνδορφίνης σέ ἄνδρες καί γυναῖκες τῆς ἀναπαραγωγικῆς ἡλικίας προκάλεσε σημαντική ἐλάττωση τῶν ἐπιπέδων τῆς LH στό αἷμα (Reid καί συν. 1981). Ἐπίσης, ἡ ἐνδοφλέβια ἔγχυση τοῦ ἀνάλογου τῆς ἐγκεφαλίνης, D-ala^2, MePhe^4, Met(O)-enkephalin-ol, τόσο σέ φυσιολογικούς ἄνδρες ὅσο καί σέ μετεμμηνοπαυσιακές γυναῖκες, προκάλεσε σημαντική πτώση τῶν ἐπιπέδων τῆς LH

καί μικρότερη τῆς FSH (Stubbs καί συν. 1978, Grossman καί συν. 1981). Ἡ μετά ἀπό χορήγηση LHRH αὔξηση τῶν ἐπιπέδων τῆς LH καί τῆς FSH σέ νεαρά ἄρρενα ἄτομα δέν ἐπηρεάστηκε ἀπό τή χορήγηση τοῦ ὡς ἄνω ἀνάλογου τῆς ἐγκεφαλίνης, πράγμα πού παρέχει ἐνδείξεις γιά τή συμμετοχή τῶν ὀπιοειδῶν στή ρύθμιση τῆς ἐκκρίσεως τῶν ὑποφυσιακῶν γοναδοτροφινῶν μέ δράση πού ἀσκεῖται σέ ὑποθαλαμικό ἐπίπεδο (Grossman καί συν. 1981). Ἐνδείξεις γι'αὐτό παρέχονται καί ἀπό πρόσφατη in vitro μελέτη σέ τμήματα ὑποθάλαμου ἀρρένων ποντικῶν (Drouva καί συν. 1981). Ἐάν καί κατά πόσο τά ἐνδογενῆ ὀπιοειδῆ δροῦν ἀπ'εὐθείας πάνω στά νευρικά κύτταρα πού ἐκκρίνουν LHRH ἤ μέσω ἄλλων νευρομεταβιβαστῶν δέν εἶναι ἀπόλυτα ἐξακριβωμένο. Μελέτες σέ ποντίκια συνηγοροῦν γιά μιά συμμετοχή νοραδρενεργικῶν νευρομεταβιβαστῶν (Van Loon καί Appel 1981, Van Vugt καί συν. 1981) ἤ τῆς ντοπαμίνης (Pollars καί συν. 1977). Πιθανή δράση ὅμως τῶν ὀπιοειδῶν καί ἀπ'εὐθείας πάνω στά γοναδοτρόπα κύτταρα τῆς ὑποφύσεως ἔχει ὑποστηριχτεῖ (Beauvillain καί συν. 1980).

στ) Ἄλλοι νευρομεταβιβαστές

Ἐκτός ἀπό τίς παραπάνω οὐσίες, ἄλλες οὐσίες ἐπίσης μπορεῖ νά δράσουν σάν νευρομεταβιβαστές στό ΚΝΣ. Ἡ ἀκετυλχολίνη ἔχει βρεθεῖ, ὅτι ὑπάρχει κατανεμημένη μέσα στούς διάφορους πυρῆνες τοῦ ὑποθάλαμου (ἀνασκόπηση, Mulder καί Snyder 1976). Προσθήκη ἀκετυλχολίνης σέ in vitro σύστημα ἐπωάσεως τμημάτων ὑποθάλαμου μαζί μέ ὑπόφυση προκάλεσε αὔξηση τῆς ἐλευθερούμενης FSH (Simonovia καί συν. 1974). Ἐπίσης, ἔνεση ἀκετυλχολίνης μέσα στήν τρίτη κοιλία πειραματοζώων προκάλεσε αὔξηση τῆς LH, ἐνῶ ἡ χορήγηση ἀτροπίνης ἀνέστειλε τήν προωθυλακιορρηκτική ἐκκριτική αἰχμή τῶν γοναδοτροφινῶν. Ἐπί πλέον, ἡ ἐνδοϋποθαλαμική ἔνεση ἀτροπίνης παρεμπόδισε τήν μετά ἀπό εὐνουχισμό αὔξηση τῶν FSH καί LH (ἀνασκόπηση, McCann καί Ojeda 1976). Τά παραπάνω εὑρήματα παρέχουν ἐνδείξεις γιά συμμετοχή τῆς ἀκετυλχολίνης στό ΚΝΣ στήν ἔκκριση τῶν ὑποφυσιακῶν γοναδοτροφινῶν πιθανῶς μέσω τῆς ἐκκρίσεως LHRH.

Ἡ ἰσταμίνη εἶναι μιά ἄλλη οὐσία πού πιθανῶς δρᾶ σάν νευρομεταβι-

βαστής στό ΚΝΣ. Σημαντικές ποσότητες ἰσταμίνης ἔχουν βρεθεῖ στόν ὑποθάλαμο καί στή μέση προεξοχή, πού δικαιολογοῦν τό ρόλο της σάν νευρομεταβιβαστοῦ (Brownstein καί συν. 1974, Schwartz 1975). Ἐνῶ ὑπάρχουν σαφεῖς ἐνδείξεις γιά συμμετοχή τῆς ἰσταμίνης στό ΚΝΣ στήν ἔκκριση τῆς PRL (Libertum καί McCann 1976, Alvarez καί Donoso 1981), ἡ σημασία της γιά τήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν δέν εἶναι πολύ γνωστή. Ἔτσι, μόνο μεγάλες δόσεις ἰσταμίνης προκάλεσαν ἔκκριση τῆς LH σέ πειραματόζωα (Libertum καί McCann 1976).

Ἐπειδή τελικές ἀπολήξεις νευρώνων τοῦ ΚΝΣ πού χρησιμοποιοῦν σάν νευρομεταβιβαστές ὅλες τίς παραπάνω οὐσίες πού ἀναφέρθηκαν δέν ὑπερβαίνουν συνολικά τό 10% τοῦ συνόλου τῶν τελικῶν ἀπολήξεων στό ΚΝΣ, συμπεραίνεται ὅτι ἄλλες οὐσίες πιθανόν χρησιμοποιοῦνται περισσότερο γιά τό σκοπό αὐτό (Ojeda καί McCann 1978). Ὡρισμένα ἀμμινοξέα, ὅπως τό γ-ἀμινοβουτυρικό ὀξύ (GABA), ἡ γλυκίνη, ἡ ταυρίνη, τό γλουταμικό ὀξύ κ.ἄ. ἔχουν ἀναφερθεῖ, ὅτι παίζουν τέτοιο ρόλο (Curtis καί Johnston 1970). Τό GABA θεωρεῖται σάν ἕνας ἀπό τούς σπουδαιότερους νευρομεταβιβαστές ἀφοῦ μεγάλες ποσότητές του ἔχουν βρεθεῖ στό ΚΝΣ (Ondo 1974, Mulder καί Snyder 1976). Συμμετοχή τοῦ GABA στήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν ἔχει ὑποστηριχθεῖ ἀπό τό, ὅτι ἡ χορήγησή του μέσα στήν τρίτη κοιλία ἀναισθητοποιηθέντων μέ Nembutal ἀρρένων ποντικῶν προκάλεσε αὔξηση τῆς ἐκκρίσεως τῆς LH ἀλλά ὄχι τῆς FSH (Ondo 1974). Ἡ δράση αὐτή τοῦ GABA φαίνεται, ὅτι ἀσκεῖται μέσω τοῦ ὑποθάλαμου, ἀφοῦ στά ἴδια ζῶα ἡ ἔνεσή του μέσα στήν ὑπόφυση δέν αὔξησε τήν ἔκκριση τῆς LH (Ondo 1974). Παρόμοια δράση τοῦ GABA παρατηρήθηκε καί σέ μή ἀναισθητοποιηθέντα, ἀλλά ὠοθηκεκτομηθέντα ποντίκια, στά ὁποῖα δόθηκαν οἰστρογόνα καί προγεστερόνη (Ojeda καί McCann 1978).

Ἄλλα ἀμινοξέα, ὅπως τό γλουταμικό ὀξύ, ἡ λυσίνη καί ἡ β-ἀλανίνη ἔχουν βρεθεῖ, ὅτι διεγείρουν τήν ἔκκριση LH μετά ἀπό χορήγησή τους μέσα στήν τρίτη κοιλία τοῦ ἐγκεφάλου ἀρρένων ποντικῶν (Ondo καί συν. 1976). Παρά τίς παραπάνω διαπιστώσεις ἡ φυσιολογική σημασία τῶν οὐσιῶν αὐτῶν δέν εἶναι ἐξακριβωμένη.

ζ) Ὁ ρόλος τῶν προσταγλανδινῶν

Τελευταῖα ἔχει δοθεῖ σημασία στό ρόλο πού μπορεῖ νά παίζουν οἱ προσταγλανδίνες (PG) στήν ἔκκριση τοῦ LHRH. Αὐτό προκύπτει ἀπό μελέτες σέ πειραματόζωα, πού δείχνουν τήν ἱκανότητα τῶν PG νά προκαλοῦν αὔξηση τῶν γοναδοτροφινῶν μέ τόπο δράσεως τόν ὑποθάλαμο (McCann καί συν. 1976). Χορήγηση τῶν PG μέσα στήν τρίτη κοιλία ἐγκεφάλου ποντικῶν προκάλεσε αὔξηση τῆς LH στό αἷμα, ἡ δέ δράση τῆς PGE_2 ἦταν πολύ ἰσχυρότερη ἀπό τήν δράση τῆς PGF_{2a} (Ojeda καί McCann 1978). Ἡ PGF_{2a} διέγειρε τήν ἔκκριση τῆς LH ἐπίσης σέ πρόβατα (Roberts καί συν. 1976), ἀλλά ὄχι σέ ἀνθρώπους (Craig 1975). Σχετικά μέ τίς περιοχές τοῦ ὑποθάλαμου ὅπου ἡ PGE_2 καί ἡ PGF_{2a} δροῦν γιά νά διεγείρουν τήν ἔκκριση τῆς LH καί τῆς FSH ἔχει βρεθεῖ, ὅτι μεγαλύτερης σημασίας εἶναι ἡ περιοχή τοξοειδής πυρῆνας-μέση προεξοχή καί ἰδιαίτερα ἡ προπτική περιοχή (Ojeda καί συν. 1977 α καί 1977 β).

In vitro μελέτες ἔχουν δείξει, ὅτι ἡ νορεπινεφρίνη προστιθέμενη σέ ἐπωαζόμενα τμήματα ὑποθάλαμου προκάλεσε αὔξηση τῆς παραγωγῆς τῶν PGE. Αὐτό, σέ συνδυασμό καί μέ τήν διαπίστωση παρόμοιου πρότυπου ἐκκρίσεως LHRH μέ αὐτό τῶν PGE μετά ἀπό τήν προσθήκη τῆς νορεπινερφίνης, ὁδηγεῖ στό συμπέρασμα, ὅτι ὁ κύριος ρόλος τῶν PGE στήν ἔκκριση τοῦ LHRH εἶναι μεσολαβητικός στή δράση τῆς νορεπινεφρίνης. Δηλ. ἡ νορεπινεφρίνη, ἡ ὁποία δεσμεύεται ἀπό ὑποδοχεῖς πάνω στά LHRH κύτταρα, διεγείρει μετασυναπτική ἔκκριση PGE, οἱ ὁποῖες στή συνέχεια προκαλοῦν ἔκκριση LHRH (Ojeda καί McCann 1978).

η) Ὁ ρόλος τῶν ὑποφυσιακῶν ὁρμονῶν

Ὅπως ἀναφέρθηκε ἤδη, ὁ LHRH μεταφερόμενος μέ τήν κυκλοφορία τοῦ πυλαίου φλεβικοῦ συστήματος στόν πρόσθιο λοβό τῆς ὑποφύσεως διεγείρει τήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν ὁρμονῶν. Ἡ σημασία πού ἔχουν οἱ ὁρμόνες αὐτές γιά τήν παραπέρα ἔκκριση τοῦ LHRH μέ τήν μορφή τῆς παλίνδρομης ἀλληλορρύθμισης (feedback mechanism) δέν εἶναι ἀπόλυτα ἐξακριβωμένη. Ἡ σχετικά πρόσφατη διαπίστωση τῆς παλίνδρομης ροῆς αἵματος ἀπό τήν ὑπόφυση στήν περιοχή τῆς μέσης προεξοχῆς (retrograde-blood flow) δημιούρ-

γησε ἐνδείξεις, ὅτι ὑποφυσιακές ὁρμόνες μπορεῖ νά μεταφέρονται ἀπό τήν ὑπόφυση στόν ὑποθάλαμο (Oliver καί συν. 1977, Bergland καί Page 1978). Μεταξύ αὐτῶν τῶν ὁρμονῶν εἶναι ἡ LH, ἡ PRL, κ.ἄ.. Ἤδη, ἀπό τό 1964 βρέθηκε σέ ἐκχυλίσματα μέσης προεξοχῆς ἀνθρώπινου ἐγκέφαλου δραστηριότητα ὅμοια μέ τῆς LH (Croxatto καί συν. 1964). Πρόσφατες παρατηρήσεις βασιζόμενες σέ ραδιοανοσοβιολογικές καί ἀνοσοκυτταροχημικές μεθόδους βεβαίωσαν τά παραπάνω εὑρήματα καί ἔδειξαν, ὅτι σέ διάφορες περιοχές τοῦ ἐγκέφαλου κοντικῶν καί κυρίως στόν ὑποθάλαμο βρέθηκε οὐσία ἀντιγονικά ὅμοια μέ τήν LH (Emanuele καί συν. 1979, Hostetter καί συν. 1981). Ἡ οὐσία αὐτή φαίνεται, ὅτι δέν εἶναι ἀποκλειστικά ὑποφυσιακῆς προελεύσεως, ἀφοῦ βρέθηκε καί μετά ἀπό ὑποφυσεκτομή (Emanuele καί συν. 1979). Ἐνδείξεις παρέχονται, ὅτι ἡ ὑποθαλαμική αὐτή LH πιθανῶς σχετίζεται μέ τήν ἔκκριση τῆς ὑποφυσιακῆς LH, μέ τή μορφή παλίνδρομης ἀλληλορρύθμισης, ἀφοῦ ἡ ἐκκριτική αἰχμή τῆς ὑποφυσιακῆς LH στόν πρόοιστρο κοντικῶν συνοδεύεται ἀπό σημαντική μείωση τῆς ὑπαθαλαμικῆς LH, σχέση πού παρατηρεῖται καί σέ ὠοθηκεκτομηθέντα κοντίκια (Emanuele καί συν. 1981).

Ἡ σημασία τοῦ μηχανισμοῦ παλίνδρομης ἀλληλορρύθμισης μεταξύ ὑποφύσεως καί ὑποθάλαμου ἔχει πιό πολύ μελετηθεῖ γιά τήν PRL (ἀνασκόπηση, Porter καί συν. 1978). Οἱ μελέτες ὅμως ἀναφέρονται κυρίως σέ περιπτώσεις ὑπερπρολακτιναιμίας, ὅπου ἐξετάζεται ἡ σχέση τῆς αὐξημένης PRL μέ τή μείωση τῆς ἐκκρίσεως τῶν γοναδοτροφινῶν, χωρίς νά εἶναι γνωστό ἐάν παρόμοιες διεργασίες συμβαίνουν καί σέ φυσιολογικές νορμοπρολακτιναιμικές γυναίκες. Μελέτες σέ κοντίκια ἔδειξαν, ὅτι ἡ χορήγηση PRL διέγειρε τήν ὑποθαλαμική παραγωγή καί κινητοποίηση ντοπαμίνης μετά ἀπό 10 ἕως 26 ὧρες, ἐνῶ ἐλαττώθηκαν τά ἐπίπεδα τῆς LH καί τῆς FSH πού εἶχαν αὐξηθεῖ μετά ἀπό γοναδεκτομή (Gudelsky καί συν. 1976). Ἐπίσης, ἡ μεγαλύτερη τιμή τῆς ντοπαμίνης στό αἷμα τῶν πυλαίων ἀγγείων κοντικῶν βρέθηκε τήν ἡμέρα τοῦ οἴστρου, δηλ. τήν ἡμέρα πού ἀκολουθεῖ τήν προωθυλακιορρηκτική ἐκκριτική αἰχμή τῶν LH καί PRL (Ben-Jonathan καί συν. 1977). Πιστεύεται λοιπόν, τόσο σέ ζῶα ὅσο καί στόν ἄνθρωπο, ὅτι αὐτός πρέπει νά εἶναι ὁ μηχανισμός, δηλ. αὐξημένη ὑποθαλαμική ντοπαμίνη, μέσω τοῦ ὁποίου ἐλαττώνεται ἡ ἔκκριση τοῦ LHRH

καί συνεπῶς τῶν γοναδοτροφινῶν στήν ὑπερπρολακτιναιμία (Advis καί συν. 1977, Porter καί συν. 1978), ἄν καί πιθανή αὐξημένη δράση τῶν ὀπιοειδῶν ἔχει ὑποστηριχθεῖ (Quigley καί συν. 1980). Κατά πόσο ἡ PRL μπορεῖ νά ἐπηρεάσει τήν ἔκκριση τῶν ὑποφυσιακῶν γοναδοτροφινῶν μέ ἀπ'εὐθείας δράση στό γοναδότροπο κύτταρο δέν εἶναι ἐξακριβωμένο. Ἐπειδή, φυσιολογική ἤ καί αὐξημένη ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν βρέθηκε πρίν ἤ μετά ἀπό διέγερση μέ LHRH σέ περιπτώσεις πού οἱ τιμές τῆς PRL μεταβάλλονταν σημαντικά σέ σχέση μέ τό φυσιολογικό ἐπίπεδο προκύπτουν ἐνδείξεις, ὅτι ἡ ἀνασταλτική δράση τῆς PRL στήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν δέν ἀσκεῖται στήν ὑπόφυση ἀλλά πιθανότατα στόν ὑποθάλαμο (Schulz καί συν. 1978, Spellacy καί συν. 1978, Bergh 1978).

θ) Ὁ ρόλος τῶν ὠοθηκικῶν στεροειδῶν

Τά ἀπό τήν ὠοθήκη ἐκκρινόμενα στεροειδῆ, οἰστρογόνα καί προγεστερόνη, κάτω ἀπό τήν ἐπίδραση τῶν ὑποφυσιακῶν γοναδοτροφινῶν, δροῦν στήν συνέχεια στό ἐπίπεδο τοῦ ὑποθάλαμου καί τῆς ὑποφύσεως γιά νά ρυθμίσουν τήν παραπέρα ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν. Εἶναι σήμερα γνωστό, ὅτι τόσο τά οἰστρογόνα ὅσο καί ἡ προγεστερόνη ἀσκοῦν ἀρνητική (ἀνασταλτική) ἀφ' ἑνός καί θετική (διεγερτική) ἀφ'ἑτέρου ἐπίδραση στήν ἔκκριση τῶν παραπάνω ὁρμονῶν τῆς ὑποφύσεως στά ζῶα καί στόν ἄνθρωπο. Ἰσχύει δηλ. ὁ μηχανισμός τῆς παλίνδρομης ἀλληλορρύθμισης (negative ἤ positive feedback mechanism ἀντίστοιχα) (Caligaris καί συν. 1971, Nillius 1973).

Ἡ ἀρνητική ἤ θετική ἐπίδραση τῶν στεροειδῶν ὁρμονῶν φαίνεται,ὅτι ἀσκεῖται ἀφ'ἑνός στό ἐπίπεδο τοῦ ὑποθάλαμου καί ἀφ'ἑτέρου στό ἐπίπεδο τῆς ὑποφύσεως (Chappel καί συν. 1981). Ἔτσι, ἡ ἀρνητική ἐπίδραση τῶν οἰστρογόνων ἀναστέλλει τήν ἔκκριση τοῦ LHRH πιθανῶς μέσω αὐξήσεως τῆς ντοπαμίνης στόν ὑποθάλαμο, ὅπως προκύπτει ἀπό μελέτες σέ ποντίκια (Fuxe καί συν. 1969, Fuxe καί συν. 1977). Στό ἐπίπεδο τῆς ὑποφύσεως ἡ ἀνασταλτική δράση τῶν οἰστρογόνων ἀσκεῖται πιθανῶς μέσω ἐλαττώσεως τῆς εὐαισθησίας τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου στόν LHRH (Davidson καί συν. 1976, Chappel καί συν. 1981). Σχετικά μέ τήν προγεστερόνη, δέν εἶναι ἐξακριβω-

μένο ἄν ἡ ἀρνητική της ἐπίδραση στήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν ἀσκεῖται στό ἐπίπεδο τοῦ ὑποθάλαμου ἤ τῆς ὑποφύσεως. Ἐνῶ ἀπό μερικούς συγγραφεῖς βρέθηκε, ὅτι ἡ προγεστερόνη ἐλαττώνει τήν εὐαισθησία τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου στόν LHRH, κάτι τέτοιο δέν βρέθηκε ἀπό ἄλλους (ἀνασκόπηση, Krulich καί Fawcett 1977).

Ἡ θετική ἐπίδραση τῶν οἰστρογόνων στήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν ἀσκεῖται ἀφ'ἑνός στόν ὑποθάλαμο (Fuxe καί συν. 1978, Kawakami καί Arita 1981), ἀφ'ἑτέρου στήν ὑπόφυση (Fuxe καί συν. 1978). Στόν ὑποθάλαμο, ἡ αὔξηση τοῦ LHRH πραγματοποιεῖται ἔμμεσα, πιθανῶς μέσω τοῦ συστήματος νορεπινεφρίνης, ὅπως προκύπτει ἀπό μελέτες σέ ποντίκια (Fuxe καί συν. 1978). Ἡ θετική ἐπίδραση τῆς προγεστερόνης στήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν ἀσκεῖται μόνο παρουσία οἰστρογόνων (Nillius 1973, Terasawa καί συν. 1980). Ἐνδείξεις ὑπάρχουν, ὅτι ἡ δράση της αὐτή ἀσκεῖται στόν ὑποθάλαμο (Kawakami καί Arita 1981).

Τό παράδοξο φαινόμενο τῆς ἐξασκήσεως ἀπό τήν ἴδια ὁρμόνη ἀρνητικῆς καί θετικῆς ἐπιδράσεως στήν ἔκκριση τῶν ὑποφυσιακῶν γοναδοτροφινῶν μελετήθηκε σχετικά πρόσφατα ἀπό τούς Yen καί Lein (1976) σέ γυναῖκες στήν πρώτη φάση τοῦ γεννητικοῦ κύκλου καί σέ ὑπογοναδικές γυναῖκες πρίν ἤ μετά ἀπό χορήγηση οἰστρογόνων. Σύμφωνα μέ τά εὑρήματα τῆς μελέτης τους, ἡ ἀρνητική ἤ ἡ θετική ἐπίδραση τῶν οἰστρογόνων στήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν εἶναι ἑνιαία διαδικασία, ἀποτέλεσμα τῆς συνεργασίας τοῦ ἐνδογενοῦς LHRH καί τῆς στάθμης τῶν οἰστρογόνων στό αἷμα. Τά οἰστρογόνα φαίνεται, ὅτι, ἐνῶ ἐλαττώνουν τίς γοναδοτροφίνες, ὑποβοηθοῦν τή δράση τῶν μικρῶν ποσῶν τοῦ LHRH στή σύνθεση καί ἀποθήκευση γοναδοτροφινῶν στήν ὑπόφυση. Αὐτό συμβαίνει στήν πρώτη φάση τοῦ γεννητικοῦ κύκλου. Στό χρόνο λίγο πρίν τήν ὠοθυλακιορρηξία, ἡ εὐαισθησία τῶν γοναδοτρόπων κυττάρων στόν LHRH ἔχει σημαντικά αὐξηθεῖ λόγω τῶν οἰστρογόνων, πράγμα πού ὁδηγεῖ στήν ταχεῖα ἀπελευθέρωση γοναδοτροφινῶν ἀπό τήν ὑπόφυση. Αὔξηση τῆς εὐαισθησίας τῶν γοναδοτρόπων κυττάρων στόν LHRH προκαλούμενη ἀπό τήν οἰστραδιόλη ἔχει παρατηρηθεῖ καί ἀπό ἄλλους συγγραφεῖς (Jaffe καί Keye 1974). Πρόσφατα διατυπώθηκαν ἐνδείξεις, ὅτι ἡ οἰστραδιόλη καί ὁ LHRH δροῦν διαφορετικά τό κα-

θένα στήν αὔξηση τῆς εὐαισθησίας τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου (Meidan καί συν. 1981). Ἡ παραπάνω ὅμως θεωρία, ἄν καί ἑλκυστική, ἐξηγεῖ τίς μεταβολές στήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν χωρίς νά ἐξηγεῖ καί τή σύγχρονα μέ τήν ἐκκριτική αἰχμή τῶν γοναδοτροφινῶν παρατηρούμενη αὔξηση τῆς στάθμης τοῦ LHRH στό αἷμα γυναικῶν (Malacara καί συν. 1972, Arimura καί συν. 1974, Sarda καί συν. 1981). Αὐτό σημαίνει, ὅτι οἱ ἐπιδράσεις τῶν οἰστρογόνων δέν ἀσκοῦνται μόνον στήν ὑπόφυση, ὅπου συμβαίνουν οἱ προαναφερθεῖσες διεργασίες, ἀλλά πιθανῶς καί στόν ὑποθάλαμο, ἐνῶ πιθανολογεῖται ἀκόμη ἡ συνεργική δράση τῆς προγεστερόνης πού παρουσιάζει μικρή αὔξηση περί τῶν ὠοθυλακιορρηξία (Johansson καί Wide 1969, Yen 1978).

Ἐκτός ἀπό τά ἴδια τά οἰστρογόνα, πρόσφατα βρέθηκε ἀπό μελέτες σέ ποντίκια, ὅτι στόν ὑποθάλαμο ὑπάρχουν σέ μεγάλες συγκεντρώσεις ὡρισμένα παράγωγα τῶν οἰστρογόνων πού λέγονται κατεχολοοιστρογόνα (Paul καί Axelrod 1977). Ὁ φυσιολογικός τους ὅμως ρόλος στήν ἔκκριση τοῦ LHRH καί τῶν γοναδοτροφινῶν εἶναι ὑποθετικός (Ball καί συν. 1972, Paul καί Axelrod 1977).

Πλήν τῶν παραπάνω στεροειδῶν, πού ἀσκοῦν θετική ἤ ἀρνητική ἐπίδραση στήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν, τά τελευταῖα χρόνια ἔχει τονιστεῖ ἡ ὕπαρξη μιᾶς οὐσίας στό ὑγρό τοῦ ὠοθυλακίου, πού κατά προτίμηση ἀναστέλλει τήν ἔκκριση τῆς FSH (Marder καί συν. 1977) καί πού ἔχει ὀνομαστεῖ inhibin. Ὁ φυσιολογικός της ρόλος, καθώς καί ὁ ρόλος μιᾶς ἄλλης οὐσίας στό ὑγρό τοῦ ὠοθυλακίου πού διεγείρει in vitro τήν ἔκκριση LH καί FSH καί πού ὀνομάστηκε γοναδοκρινίνη (Ying καί συν. 1981) δέν ἔχει διευκρινιστεῖ.

ι) Τύποι ἐκκρίσεως τῶν γοναδοτροφινῶν

Ἡ ἔκκριση τῶν ὑποφυσιακῶν γοναδοτροφινῶν ἐμφανίζει τρεῖς τύπους:

1) Τονική ἤ βασική ἔκκριση, κατά τήν ὁποία ὑπάρχει συνεχῶς ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν, ὁ βαθμός τῆς ὁποίας ρυθμίζεται ἀπό τήν ἀρνητική ἐπίδραση τῶν οἰστρογόνων (πυρῆνες, τοξοειδής καί μεσοκοιλιακός).

2) Τήν κυκλική ἔκκριση, πού ἀφορᾶ τήν ἐκκριτική αἰχμή τῆς LH καί

τῆς FSH στό χρόνο τῆς ὠοθυλακιορρηξίας καί πού ρυθμίζεται, ὅπως ἀναφέρθηκε, μέ τό μηχανισμό τῆς θετικῆς οἰστρογονικῆς ἐπιδράσεως (κυρῆνες, ὑπερχιασματικός καί μέσος προοπτικός) καί

3) Τήν κατά ὥσεις ἤ ἐπεισοδιακή ἔκκριση, πού γίνεται ἀνεξάρτητα ἄν ὑπάρχει τονική ἤ κυκλική ἔκκριση (Santen καί Bardin 1973) καί πού φαίνεται, ὅτι ὀφείλεται σέ ἀντίστοιχη ἐπεισοδιακή ἔκκριση τοῦ ὑποθαλαμικοῦ LHRH (Carmel καί συν. 1976). Ἡ συχνότητα καί τό εὖρος τῶν ὥσεων ἐπηρεάζεται ἀπό τήν ἔκκριση τῶν ὠοθηκικῶν στεροειδῶν, μέ διαφορές σέ ὑπογοναδικούς ἀσθενεῖς καθώς καί στίς δύο φάσεις τοῦ γεννητικοῦ κύκλου (Yen καί συν. 1972, Yen 1978). Σχετικά μέ τό τελευταῖο ἔχουν διατυπωθεῖ ἀντιρρήσεις (Μακρῆς 1977).

Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο Β

Η ΕΚΚΡΙΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ ΤΗΣ ΥΠΟΦΥΣΕΩΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΛΟΧΕΙΑ

α) Κύηση

Στή διάρκεια τῆς κυήσεως, ὅπως εἶναι γνωστό, παρατηροῦνται οὐσιώδεις μεταβολές στήν ἐνδοκρινική λειτουργία, μέ ἀποτέλεσμα ἡ στάθμη τῶν κυριωτέρων ὁρμονῶν πού κυκλοφοροῦν στό αἷμα νά μεταβάλλεται σημαντικά (ἀνασκόπηση, Jaffe 1978). Ἡ παραγωγή ἀπό τήν τροφοβλάστη τῆς χοριακῆς γοναδοτροφίνης (HCG) σέ προοδευτικά αὐξανόμενα ποσά, γιά τή διατήρηση τῆς λειτουργίας τοῦ ὠχροῦ σωματίου καί ἡ στή συνέχεια ἀνάπτυξη τῆς ἐνδοκρινικῆς λειτουργίας ἑνός τελείως νέου ὀργάνου, τοῦ πλακούντα, θεωροῦνται ἀπό τούς κυριότερους ὑπεύθυνους τῶν ὁρμονικῶν μεταβολῶν. Τά οἰστρογόνα, ἡ προγεστερόνη καί ἡ PRL ἐκκρίνονται σέ ὑπερβολικά ποσά πού προοδευτικά ἀνεβάζουν τήν στάθμη τους στό αἷμα σέ πολύ ψηλά ἐπίπεδα, ἐνῶ παράλληλα ἐκκρίνονται νέες ὁρμόνες, ὅπως ἡ πλακουντιακή γαλακτογόνος ὁρμόνη (Lolis καί συν. 1977).

Ἡ ἐκκριτική λειτουργία τοῦ πρόσθιου λοβοῦ τῆς ὑποφύσεως στή διάρκεια τῆς κυήσεως ἄρχισε νά μελετᾶται τήν τελευταία δεκαετία. Οἱ ἀρχικές παρατηρήσεις σχετικά μέ τήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν ἔδειξαν, ὅτι ἡ FSH ἦταν δυνατό νά ἀνιχνευθεῖ στό αἷμα ἐγγύων γυναικῶν, ἀλλά οἱ τιμές ἦταν σημαντικά χαμηλότερες ἀπό τίς παρατηρούμενες στή διάρκεια τοῦ γεννητικοῦ κύκλου (Faiman καί συν. 1968, Jaffe καί συν. 1969). Ἡ LH, τόσο στή μελέτη αὐτή ὅσο καί στίς ἑπόμενες πού θά ἀναφερθοῦν, δέν ἦταν δυνα-

τόν νά μετρηθεῖ λόγω τῆς διασταυρούμενης ἀντίδρασης πού παρουσίαζε μέ τήν HCG. Οἱ παραπάνω παρατηρήσεις κατέληξαν στό συμπέρασμα, ὅτι στή διάρκεια τῆς κυήσεως ἡ λειτουργικότητα τῆς ὑποφύσεως εἶναι μέν μειωμένη, ἀλλά ὄχι τελείως καταργημένη.

Ἀργότερα, οἱ προσπάθειες κατευθύνθηκαν πρός τόν ἔλεγχο τῆς ὑποφυσιακῆς διεγέρσεως μετά ἀπό χορήγηση τοῦ LHRH. Ἔτσι, οἱ Zarate καί συν. (1973) διαπίστωσαν, ὅτι ἡ FSH αὐξήθηκε σημαντικά μετά ἐφ'ἅπαξ ἐνδοφλέβια χορήγηση 50 μg LHRH στίς 10 ἀπό τίς 13 ἔγκυες γυναῖκες πού ἐξετάστηκαν. Ἡ αὔξηση ἦταν ἀνεξάρτητη τῆς ἡλικίας κυήσεως καί παρατηρήθηκε, τόσο στό δεύτερο ὅσο καί τό τρίτο τρίμηνο τῆς κυήσεως. Τό συμπέρασμα ἦταν, ὅτι στή διάρκεια τῆς κυήσεως ἡ ὑπόφυση διατηρεῖ τήν διεγερσιμότητά της στόν LHRH, χωρίς νά ἐπηρεάζεται ἀπό τίς μεταβολές στό ὁρμονικό περιβάλλον.

Λίγο ἀργότερα, οἱ Jeppsson καί συν. (1974) ἀνακοίνωσαν, ὅτι ἡ ἐφ' ἅπαξ ἐνδοφλέβια χορήγηση τῆς μισῆς δόσεως (25 μg), ἀπ'αὐτή πού χρησιμοποίησαν οἱ Zarate καί συν. (1973), σέ ἔγκυες γυναῖκες στό πρῶτο ἢ δεύτερο τρίμηνο τῆς κυήσεως (Jeppsson καί Rannevik 1976) δέν διέγειρε τήν ἀδενοϋπόφυση, ἀφοῦ δέν παρατηρήθηκε αὔξηση τῆς τιμῆς τῆς FSH στό αἷμα. Ἡ διαφορά στά ἀποτελέσματα τῶν Jeppsson καί συν. (1974) καί Zarate καί συν. (1973) δέν μπορεῖ νά ἀποδωθεῖ στή μικρότερη δόση πού χρησιμοποιήθηκε ἀπό τούς πρώτους, ἀφοῦ ἡ χορήγηση 200 μg LHRH (Nakano καί συν. 1974) ἢ 500 μg LHRH (Jeppsson καί Rannevik 1976, Jeppsson καί συν. 1977) δέν αὔξησε τά ἐπίπεδα τῆς FSH στό αἷμα ἐγκύων γυναικῶν ἀνεξάρτητα ἀπό τήν ἡλικία τῆς κυήσεως.

Σέ μιά προσπάθεια νά διαπιστωθεῖ ὁ χρόνος στήν κύηση, πού ἀρχίζει ἡ ὑπόφυση νά μήν ἀντιδρᾶ μέ αὔξηση τῆς FSH στή διέγερση μέ LHRH, οἱ Jeppsson καί συν. (1977) χρησιμοποίησαν ἔγκυες γυναῖκες στά ἀρχικά στάδια τῆς κυήσεως. Γιά νά εἶναι γνωστός ὁ χρόνος τῆς συλλήψεως, ἡ ἐγκυμοσύνη κραγματοποιήθηκε μετά ἀπό τεχνητή σπερματέγχυση. Βρέθηκε, ὅτι στίς 4 ἀπό τίς 6 γυναῖκες πού μελετήθηκαν, ἡ ὑπόφυση ἦταν ἱκανή νά ἀπαντᾶ στή διέγερση μέ LHRH, μέ σημαντική αὔξηση τῆς FSH, μόνο μέχρι τήν 5η ἑβδομάδα ἀπό τό χρόνο τῆς σπερματεγχύσεως καί ὄχι πέρα ἀπ'αὐτή. Στίς ἄλλες δυό γυναῖκες, ἡ

ὑπόφυση ἀπάντησε γιά λιγώτερο ἀπό 5 ἑβδομάδες. Σέ μιά ἀπό τίς περιπτώσεις αὐτές, ὅπου ὑπῆρχε ἀνεπάρκεια τοῦ ὠχροῦ σωματίου, τά ἐλαττωμένα ποσά τῆς ἀποβαλλόμενης προγνανδιόλης στά οὖρα δέν ἐπηρέασαν τήν ἐλάττωση τῆς ὑποφυσιακῆς διεγερσιμότητας.

Ἀπό τά παραπάνω δεδομένα διαπιστώνεται, ὅτι στή διάρκεια τῆς ἐγκυμοσύνης παρατηρεῖται μιά ἀναστολή στή λειτουργικότητα τοῦ πρόσθιου λοβοῦ τῆς ὑποφύσεως, ἐκδηλούμενη μέ τή μορφή τῆς ἀδυναμίας διεγέρσεώς της μέ τό συνθετικό ὑποθαλαμικό ἐκλυτικό παράγοντα, LHRH. Τά αἴτια πού προκαλοῦν τή μεταβολή δέν εἶναι γνωστά καί τά ὑπάρχοντα δεδομένα, κυρίως γιά τόν ἄνθρωπο, εἶναι περισσότερο ὑποθετικά. Οἱ αἰτίες ἀναζητήθηκαν κυρίως στίς ὁρμονικές μεταβολές πού συμβαίνουν στή διάρκεια τῆς κυήσεως. Ἔτσι, ἔχουν ἐνοχοποιηθεῖ ἡ HCG καί τά οἰστρογόνα, χωρίς ὅμως νά ὑπάρχουν σαφῆ δεδομένα συσχετισμοῦ τῶν τιμῶν τῶν ὁρμονῶν αὐτῶν καί τῶν μεταβολῶν τῆς διεγερσιμότητας τῆς ὑποφύσεως (Jeppsson καί Rannevik 1976). Σχετικά μέ τά οἰστρογόνα, ἡ ἀνασταλτική τους δράση στήν ἔκκριση τῆς FSH θά μποροῦσε νά θεωρηθεῖ σάν ἀρνητικός μηχανισμός παλίνδρομης ἀλληλορρύθμισης.

Μεγαλύτερη σημασία ἔχει δοθεῖ στό ρόλο τῆς PRL κατά τή διάρκεια τῆς κυήσεως, σχετικά μέ τήν ἀναστολή τῆς λειτουργίας τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου. Οἱ τιμές τῆς PRL στό αἷμα ἐγκύων γυναικῶν αὐξάνουν προοδευτικά ἀπό τήν ἀρχή τῆς κυήσεως καί φθάνουν σέ ψηλά ἐπίπεδα στό τέλος αὐτῆς (Tyson καί συν. 1972). Πιθανότατα, ἡ αὔξηση αὐτή ὀφείλεται στά μεγάλα ποσά οἰστρογόνων πού κυκλοφοροῦν στό αἷμα (Yen καί συν. 1974). Ἡ μελέτη τῆς σχέσεως PRL-γοναδοτροφινῶν στήν κύηση ἔγινε σέ μιά σχετικά πρόσφατη ἐργασία, ὅπου μετρήθηκαν τά ἐπίπεδα τῆς FSH στό αἷμα ἐγκύων γυναικῶν στό πρῶτο τρίμηνο τῆς κυήσεως μετά ἀπό ἐφ'ἅπαξ χορήγηση 5 mg βρωμοεργοκρυπτίνης (Khattab καί συν. 1978). Διαπιστώθηκε, ὅτι, ἐνῶ οἱ τιμές τῆς PRL ἐλαττώθηκαν σημαντικά μέχρι 6 ὧρες μετά τήν χορήγηση τῆς βρωμοεργοκρυπτίνης σέ ἐπίπεδα τιμῶν φυσιολογικῶν μή ἐγκύων γυναικῶν, ἡ στάθμη τῆς FSH στό αἷμα δέν μεταβλήθηκε. Τό ἀξιοσημείωτο ἀπό τήν μελέτη αὐτή εἶναι, ὅτι 20 ὧρες μετά τή χορήγηση τοῦ φαρμάκου παρατηρήθηκε μιά ὑπερβολική αὔξηση τῆς τιμῆς τῆς PRL μέχρι 400% πάνω ἀπό τή βασική τιμή,

ένῶ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε μιά σημαντική ἐλάττωση τῆς τιμῆς τῆς FSH. Οἱ ἐνδείξεις, πού παρέχονται ἀπό τή μελέτη αὐτή εἶναι, ὅτι στήν ἐγκυμοσύνη ἡ PRL πιθανῶς ἐπηρεάζει τήν ὑποφυσιακή ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν, ἡ ἔκκριση δέ αὐτή ἐπηρεάζεται περισσότερο ἀπό τίς αὐξημένες παρά ἀπό τίς ἐλαττωμένες συγκεντρώσεις τῆς PRL στό αἷμα.

Ἐάν ἡ παραπάνω ἐλάττωση τῆς FSH ὀφείλεται σέ ἀπ'εὐθείας δράση τῆς αὐξημένης PRL στό ἐπίπεδο τῆς ὑποφύσεως ἢ τοῦ ὑποθάλαμου δέν εἶναι γνωστό. Ἡ διαπίστωση, ὅτι αὐξημένη δραστηριότητα τῶν ντοπαμινικῶν ὑποθαλαμικῶν νευρώνων ὑπάρχει σέ ποντίκια στήν κύηση, πιθανῶς ἐξηγεῖ τή μειωμένη ἔκκριση τῆς FSH, μέσω ἐλαττώσεως τῆς ἐκκρίσεως τοῦ LHRH (Fuxe καί συν. 1969, Hökfelt καί Fuxe 1972). Ἀπό τήν ἐλάττωση δέ τῆς δραστηριότητας τοῦ ντοπαμινικοῦ συστήματος, πού παρατηρεῖται μετά ἀπό ὑποφυσεκτομή, προκύπτουν ἐνδείξεις γιά τή συμμετοχή τῆς PRL στή διατήρηση τῆς παραπάνω αὐξημένης παραγωγῆς ντοπαμίνης στήν ἐγκυμοσύνη (Hökfelt καί Fuxe 1972). Συμπερασματικά, μπορεῖ νά εἰπωθεῖ, ὅτι, σέ γυναῖκες στή διάρκεια τῆς κυήσεως, ἡ ἔκκριση τῆς FSH ἀπό τήν ἀδενοϋπόφυση περιορίζεται σημαντικότατα. Ἡ διεγερσιμότητα τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου μετά ἀπό χορήγηση LHRH καταργεῖται. Γιά τήν LH ὑπάρχουν πρόσφατα δεδομένα, πού δείχνουν μέ ἀνιχνεύσιμα ποσά της στό αἷμα ἐγκύων γυναικῶν (Marrs καί συν. 1981 β). Πιθανολογεῖται, ὅτι καί ἡ ἔκκριση αὐτῆς εἶναι ἐξαιρετικά μικρή, ἄν ληφθεῖ ὑπόψη, ὅτι ἡ ὑπόφυση γυναικῶν στό τέλος τῆς κυήσεως περιέχει LH σέ ποσότητα μικρότερη τοῦ 1% ἐκείνης, πού περιέχει σέ μή ἔγκυες γυναῖκες μέ φυσιολογικό γεννητικό κύκλο (de la Lastra καί Llados 1977).

Ἐάν ἡ περιορισμένη ἔκκριση τῆς FSH στήν κύηση ὀφείλεται σέ ἐλάττωση τῆς ἐκκρίσεως τοῦ ὑποθαλαμικοῦ LHRH ἢ τῆς ἐκκριτικῆς ἱκανότητας τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου τῆς ὑποφύσεως ἢ καί τῶν δύο, δέν εἶναι γνωστό. Ἐπίσης, δέν εἶναι γνωστό ποιά εἶναι τά κύρια αἴτια πού προκαλοῦν τήν ἀναστολή αὐτή. Ἀκόμα, ἄν ὑποτεθεῖ, ὅτι ἡ ἀναστολή ὀφείλεται στά μεγάλα ποσά τῶν οἰστρογόνων, στό αἷμα δέν εἶναι γνωστός ὁ ἀκριβής μηχανισμός μέ τόν ὁποῖο προκαλεῖται. Ἐνδείξεις ὑπάρχουν, ὅτι ἡ PRL συμετέχει στήν ἀναστολή αὐτή, μέ μηχανισμό ὅμως πού εἶναι ἄγνωστος.

β) Λοχεία

Στή διάρκεια τῆς λοχείας παρατηρεῖται προοδευτική ἐπάνοδος στό "φυσιολογικό" τῶν ὁρμονικῶν μεταβολῶν πού ἐμφανίστηκαν στή διάρκεια τῆς ἐγκυμοσύνης. Ἔτσι, τά ἐπίπεδα τῶν οἰστρογόνων καί τῆς προγεστερόνης μειώνονται γρήγορα στό αἷμα καί φθάνουν τίς βασικές τιμές μή ἐγκύων γυναικῶν περίπου μέσα σέ μία ἑβδομάδα (ἀνασκόπηση, McNeilly 1979, Andersen καί συν. 1981). Ἐπίσης, οἱ τιμές τῆς PRL σέ γυναῖκες πού δέν θηλάζουν τά νεογνά τους ἐπανέρχονται στά ἐπίπεδα τῶν μή ἐγκύων γυναικῶν μετά ἀπό 15-20 μέρες περίπου ἀπό τόν τοκετό (ἀνασκόπηση, McNeilly 1979).

Ἡ λειτουργία τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου τῆς ὑποφύσεως στή λοχεία ἀποτέλεσε ἀντικείμενο μελετῶν, οἱ ὁποῖες ἦταν συνέχεια ἐκείνων πού σκοπό εἶχαν τή διερεύνηση τῆς λειτουργίας του στήν κύηση. Οἱ ἀρχικές παρατηρήσεις στηρίχτηκαν στό ἀποτέλεσμα τῆς διέγερσης τοῦ πρόσθιου λοβοῦ τῆς ὑποφύσεως μετά ἀπό χορήγηση LHRH σέ διάφορες περιόδους στή διάρκεια τῆς λοχείας. Οἱ δυσκολίες στήν προσπάθεια αὐτή ἐντοπίζονται, ὅπως καί στήν κύηση, κυρίως στήν ἀδυναμία μετρήσεως τῆς LH τίς πρῶτες 15-20 μέρες μετά τόν τοκετό, ἐπειδή οἱ μέθοδοι παρουσιάζουν διασταυρούμενη ἀντίδραση μέ τήν HCG. Ἐργασίες στίς ὁποῖες ἐκτός ἀπό τήν FSH μετρήθηκε καί ἡ LH μέ ὑπολογισμό τῆς β-LH, χωρίς διασταυρούμενη ἀντίδραση μέ τήν HCG, βρέθηκαν δύο μόνο στήν προσιτή βιβλιογραφία (Miyake καί συν. 1978, Marrs καί συν. 1981 β). Στίς πιό πρόσφατες μελέτες παρατηρεῖται μιά προσπάθεια συσχετισμοῦ διαφόρων μεταβολῶν, πού συμβαίνουν στή λοχεία (τιμές PRL, θηλασμός κ.λ.π.), μέ τήν ἐκκριτική δραστηριότητα τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου τῆς ὑποφύσεως. Τά ἐρωτηματικά ὅμως πού προκύπτουν εἶναι ἀρκετά, ὅπως θά φανεῖ στή συνέχεια.

Οἱ πρῶτες ἐνδείξεις γιά τή λειτουργική κατάσταση τῆς ἀδενοϋποφύσεως στή λοχεία προέρχονται ἀπό παρατηρήσεις τῶν Jeppsson καί συν.(1974). Σύμφωνα μέ αὐτές, ἡ ἐφ'ἅπαξ ἐνδοφλέβια χορήγηση 25 μg LHRH σέ 3 γυναῖκες μεταξύ τῆς 8ης καί τῆς 10ης μέρας τῆς λοχείας δέν αὔξησε τά ἐπίπεδα τῆς FSH στό αἷμα, ἐνῶ ἡ FSH αὐξήθηκε σημαντικά δύο ἑβδομάδες μετά τόν τοκετό. Στόν ἴδιο χρόνο, παρατηρήθηκε καί αὔξηση τῆς LH. Ἡ εὐαισ-

θησία της ὑποφύσεως στόν LHRH αὐξήθηκε ἀκόμα περισσότερο ἕνα μήνα μετά τόν τοκετό. Προηγούμενες μελέτες τῶν Reyes καί συν. (1972) καί Said καί Wide (1973), ἔδειξαν πολύ χαμηλές τιμές τῆς FSH στή διάρκεια τῶν δύο πρώτων ἑβδομάδων μετά τόν τοκετό. Στή χρονική αὐτή περίοδο ἡ HCG ἐξαφανίστηκε ἀπό τήν κυκλοφορία τοῦ αἵματος. Στόν ἴδιο χρόνο μέ τούς Jeppsson καί συν. (1974), οἱ Canales καί συν. (1974) διαπίστωσαν ἐπίσης τήν ἀδυναμία τῆς ὑποφύσεως νά ἀπαντήσει στή διέγερση μέ LHRH (50 μg) 48 ὧρες μετά τόν τοκετό, ὁπότε οἱ τιμές τῆς FSH βρίσκονταν σέ μή ἀνιχνεύσιμα ἐπίπεδα. Ἡ ὑπόφυση ἦταν ἱκανή νά ἀντιδρᾶ 15 μέρες μετά τόν τοκετό μέ αὔξηση τῆς FSH καί τῆς LH. Ἐπειδή δέ ἡ αὔξηση τῆς FSH ἦταν μεγαλύτερη τῆς LH, οἱ παραπάνω συγγραφεῖς συμπέραναν, ὅτι ἡ ἀποκατάσταση στό φυσιολογικό τῆς ἐκκρίσεως τῶν γοναδοτροφινῶν γίνεται γρηγορότερα γιά τήν FSH παρά γιά τήν LH. Σέ ἄλλη μελέτη, ἡ χορήγηση 100 μg LHRH 1, 3 καί 8 μέρες μετά τόν τοκετό, σέ γυναῖκες πού δέν θήλασαν τά νεογνά τους, δέν αὔξησε τά ἐπίπεδα τῆς FSH, ἐνῶ ἡ ἀπάντηση τῆς ὑποφύσεως ἦταν φυσιολογική τήν 36η μέρα τῆς λοχείας (Friedman καί συν. 1976). Τά εὑρήματα αὐτά ἐναρμονίζονται περισσότερο μέ τά εὑρήματα τῶν LeMaire καί συν. (1974), σύμφωνα μέ τά ὁποῖα δύο ἑβδομάδες μετά τόν τοκετό ἡ ὑπόφυση δέν ἀπάντησε στή διέγερση μέ 100 μg LHRH, ἐνῶ σημαντική ἀπάντηση παρατηρήθηκε 6 ἑβδομάδες μετά τόν τοκετό. Ἐπίσης, δέν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ τῆς ὑποφυσιακῆς ἀπαντήσεως στόν LHRH καί τῶν τιμῶν τῆς οἰστραδιόλης καί τῆς προγεστερόνης στό πλάσμα (Friedman καί συν. 1976). Οἱ τελευταῖες ἐπανῆλθαν σέ φυσιολογικά ἐπίπεδα 3 μέρες μετά τόν τοκετό.

Ἡ ἀδυναμία τῆς ὑποφύσεως νά αὐξήσει τήν ἔκκριση τῆς FSH μετά ἀπό χορήγηση LHRH ἀποδόθηκε στή γιά μακρύ χρόνο κατά τήν κύηση ἀνασταλτική δράση τῶν οἰστρογόνων. Ὅτι πιθανῶς αὐτό νά ἔχει σημασία φαίνεται ἀπό τή μελέτη τῆς διεγερσιμότητας τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου μετά ἀπό θεραπευτικές ἐκτρώσεις στό δεύτερο τρίμηνο τῆς κυήσεως, ὁπότε ἡ διεγερσιμότητα τῆς ὑποφύσεως ἐπανεμφανίστηκε νωρίτερα μετά ἀπό ἔκτρωση (8η-10η μέρα) παρά μετά ἀπό τελειόμηνη ἐγκυμοσύνη (Jeppson καί Rannevik 1976). Οἱ Keye καί Jaffe (1976) διαπίστωσαν ἀδυναμία τῆς ὑποφύσεως νά ἀπαντήσει στή διέ-

γερση μέ LHRH μέχρι τή δεύτερη ἑβδομάδα μετά τόν τοκετό, ὁπότε παρατηρήθηκε αὔξηση τῆς LH. Ἡ αὔξηση αὐτή μέχρι τὴν τέταρτη ἑβδομάδα τῆς λοχείας ἦταν μικρότερη ἀπό τήν παρατηρούμενη σέ γυναῖκες στήν πρώτη φάση τοῦ γεννητικοῦ κύκλου. Γιά τήν FSH ἐπίσης, τά εὑρήματα ἦταν παρόμοια μέ τή διαφορά, ὅτι ἀπό τήν τρίτη ἑβδομάδα τῆς λοχείας ἡ ἀπάντηση στόν LHRH ἦταν περίπου ἴδια μέ τήν παρατηρούμενη στήν ἀρχή τῆς πρώτης φάσεως τοῦ γεννητικοῦ κύκλου. Σέ μιά σχετικά πρόσφατη μελέτη, οἱ Miyake καί συν. (1978) μέτρησαν γιά πρώτη φορά ἐκτός ἀπό τήν FSH καί τήν LH ἀπό τήν πρώτη μέρα μετά τόν τοκετό μέ εἰδική ραδιοανοσοβιολογική μέθοδο, πού δέν παρουσίαζε διασταυρούμενη ἀντίδραση μέ τήν HCG. Ἀπό τή διέγερση μέ 100 μg LHRH δέν παρατηρήθηκε αὔξηση τῆς LH μέχρι 6 - 10 μέρες ἀπό τόν τοκετό. Ἀπό τόν χρόνο αὐτό καί μετά παρατηρήθηκε προοδευτική αὔξηση μετά ἀπό τή διέγερση, ἀλλά ἀκόμη καί μέχρι τήν 26η ἕως 35η μέρα μετά τόν τοκετό ἡ αὔξηση αὐτή ἦταν σημαντικά μικρότερη ἀπό ὅ,τι στό γεννητικό κύκλο φυσιολογικῶν γυναικῶν. Ἐπίσης, αὔξηση τῆς FSH μετά ἀπό τή διέγερση βρέθηκε μετά τίς πρῶτες δύο ἑβδομάδες καί ἦταν μεγαλύτερη ἀπό ὅ,τι στούς μάρτυρες.

Ἀπό τίς παραπάνω μελέτες προκύπτει τό συμπέρασμα, ὅτι, ὅπως καί στήν ἐγκυμοσύνη, τίς πρῶτες μέρες μετά τόν τοκετό ἡ ὑπόφυση ἔχει χάσει τήν ἱκανότητά της νά ἀντιδρᾶ στή διέγερση μέ LHRH μέ αὔξηση τῶν γοναδοτροφινῶν ὁρμονῶν. Ἡ "ἀνερέθιστη" αὐτή περίοδος γιά τήν ὑπόφυση διατηρεῖται περίπου μέχρι 6 - 15 μέρες μετά τόν τοκετό, ὁπότε ἀρχίζει προοδευτική ἐπανάκτηση τῆς διεγερσιμότητάς της. Γιά τήν LH φαίνεται, πώς ἡ διαδικασία ἐπανόδου στή φυσιολογική της ἔκκριση ἀρχίζει μέν γρηγορώτερα ἀπό ὅ,τι γιά τήν FSH, ἀλλά τῆς τελευταίας ἡ ἀποκατάσταση εἶναι συντομότερη. Παρά τίς διαπιστώσεις αὐτές, τά δεδομένα πού ἀφοροῦν τήν LH εἶναι πολύ περιορισμένα, ἐνῶ καί γιά τήν FSH ὑπάρχουν ἀντιφάσεις. Ἔτσι, πρόσφατα βρέθηκε, ὅτι ἡ FSH αὐξήθηκε σχετικά νωρίς, δηλ. ἀπό τήν δέκατη μέρα μετά τόν τοκετό μετά ἀπό διέγερση μέ LHRH (Marrs καί συν. 1980 καί 1981 β).

Ἐνῶ ὅμως εἶναι γνωστή ἡ ἀνερεθιστότητα τῶν γοναδοτρόπων κυττάρων τῆς ὑποφύσεως τίς πρῶτες μέρες μετά τόν τοκετό, δέν εἶναι γνωστά τά αὔ-

τια πού τήν προκαλοῦν. Μελέτες τῶν τελευταίων ἐτῶν παρέχουν ἐνδείξεις γιά τή συμμετοχή διαφόρων παραγόντων κυρίως ὁρμονικῶν, τῶν ὁποίων μεταβολές παρατηροῦνται στό παραπάνω χρονικό διάστημα. Ὁ μηχανισμός ὅμως μέ τόν ὁποῖο προκαλοῦν τήν καταστολή τῆς λειτουργίας τῆς ὑποφύσεως εἶναι περισσότερο ὑποθετικός. Ὁ θηλασμός, πού γίνεται στή διάρκεια τῆς λοχείας, ἔχει ἐνοχοποιηθεῖ σάν ἕνας ἀπό τούς παράγοντες αὐτούς. Αὐτό προκύπτει ἀπό εὑρήματα πού δείχνουν, ὅτι σέ γυναῖκες πού θήλαζαν τά νεογνά τους βρέθηκε μικρότερη αὔξηση τῆς LH σέ σχέση μέ τήν FSH μετά ἀπό χορήγηση LHRH τή δεύτερη ἑβδομάδα τῆς λοχείας (Jeppsson καί συν. 1974, Le-Maire καί συν. 1974). Μετά τήν 5η ἑβδομάδα ἀπό τόν τοκετό μεγαλύτερη ἀπάντηση τῆς ὑποφύσεως βρέθηκε σέ γυναῖκες πού θήλαζαν παρά σέ γυναῖκες πού δέν θήλαζαν τά νεογνά τους (Andreassen καί Tyson 1976). Ἐπίσης, σέ γυναῖκες πού δέν θήλαζαν τά νεογνά τους, ἡ αὔξηση τῆς LH ἦταν παρόμοια μέ τήν παρατηρούμενη σέ γυναῖκες στήν πρώτη φάση τοῦ γεννητικοῦ κύκλου ἀπό τήν 6η ἑβδομάδα μετά τόν τοκετό (Keye καί Jaffe 1976). Ὅταν ὁ θηλασμός παρατεινόταν γιά πολύ χρόνο (μέχρι 2 χρόνια μετά τόν τοκετό) ἡ μέση τιμή τῆς LH ἦταν σημαντικά μεγαλύτερη σέ γυναῖκες μέ φυσιολογικό κύκλο παρά σέ γυναῖκες μέ ἀμηνόρροια (Delvoye καί συν. 1978).

Ἡ σημασία τοῦ θηλασμοῦ γιά τήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν διαπιστώθηκε καί σέ πειραματόζωα. Ἔτσι, σέ κοντίκια ὁ θηλασμός καρεμπόδισε τήν αὔξηση τῆς LH πού παρατηρεῖται μετά ἀπό ὠοθηκεκτομή (Hammons καί συν. 1973). Οἱ Ford καί Melampy (1973) παρουσίασαν παρόμοια ἀποτελέσματα ὄχι μόνο γιά τήν LH, ἀλλά καί γιά τήν FSH. Ὅσο μεγαλύτερη ἦταν ἡ ἔνταση τοῦ θηλασμοῦ τόσο μεγαλύτερη ἦταν ἡ ἀνωοθυλακιορρηκτική περίοδος, ἐνῶ σέ ἐλάττωση τῆς ἐντάσεως τοῦ θηλασμοῦ καί ταυτόχρονη χορήγηση PRL ἡ ὠοθυλακιορρηξία καθυστεροῦσε (Maneckjee καί Moudgal 1975).

Φαίνεται λοιπόν, ὅτι ἡ PRL, πού φυσιολογικά αὐξάνει στό θηλασμό (Maneckjee καί Moudgal 1975, Messinis καί συν. 1981), εἶναι ὁ κυριότερος παράγοντας καταστολῆς τῆς ἐκκρίσεως τῶν γοναδοτροφινῶν. Σέ μιά μελέτη ὅμως τῶν Lu καί συν. (1976), πού ἔγινε σέ κοντίκια τέτοια δράση τῆς PRL δέν ἐπιβεβαιώθηκε πλήρως. Οἱ συγγραφεῖς αὐτοί χορήγησαν ἐργοκρυπτίνη στίς

μητέρες γιά νά ἀναστείλουν τήν ἔκκριση τῆς PRL καί ἄφησαν τά νεογνά τους νά θηλάσουν. Τότε ἡ FSH στόν ὀρό ἔδειξε μιά γρήγορη καί σημαντική αὔξηση, ἐνῶ ἡ LH δέν μεταβλήθηκε ἀκόμη καί μετά 10 μέρες θεραπείας μέ ἐργοκρυπτίνη. Αὐτό δείχνει, ὅτι ἴσως ἡ κατασταλτική δράση τῆς PRL κατευθύνεται μόνο στήν ἔκκριση τῆς FSH, ἐνῶ τῆς LH ἐπηρεάζεται κυρίως ἀπό τόν θηλασμό, χωρίς ὅμως νά ἀποκλείεται πιθανή δράση τῆς ἐργοκρυπτίνης ἀπ'εὐθείας στήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν. Πειραματικά δεδομένα σέ Rhesus πιθήκους δείχνουν, ὅτι ἡ καταστολή αὐτή τῶν γοναδοτροφινῶν εἶναι ἀποτέλεσμα συνδυασμένης δράσεως τοῦ θηλασμοῦ καί τῆς PRL (Maneckjee καί συν. 1976). Ἀπό μελέτες δέ σέ ποντίκια προκύπτει, ὅτι ἡ κατασταλτική αὐτή δράση ἀσκεῖται τόσο στήν ὑπόφυση, μέ ἐλάττωση τῆς εὐαισθησίας τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου στόν LHRH, ὅσο καί στόν ὑποθάλαμο μέ ἐλάττωση τῆς ἐκκρίσεως τοῦ LHRH (Smith 1978). Ἐπειδή, αὐξημένη δραστηριότητα τοῦ ντοπαμινικοῦ συστήματος ἔχει βρεθεῖ στόν ὑποθάλαμο ποντικῶν στή διάρκεια τῆς γαλουχίας, πιθανῶς αὐτός εἶναι ὁ μηχανισμός τῆς καταστολῆς τῆς ἐκκρίσεως τοῦ LHRH (Fuxe καί συν. 1969).

Ἡ σημασία τοῦ θηλασμοῦ καί τῆς κατ'αὐτόν παρατηρούμενης ὑπερπρολακτιναιμίας γιά τήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν ἔχει ἐπίσης μελετηθεῖ σέ γυναῖκες, χωρίς ὅμως σαφῆ συμπεράσματα. Ἤδη ἀναφέρθηκε ἡ διακύμανση τῆς στάθμης τῶν FSH καί LH καί τῆς ἀπαντήσεως τῆς ὑποφύσεως στόν LHRH σέ γυναῖκες πού θήλαζαν καί σέ αὐτές πού δέν θήλαζαν τά νεογνά τους. Χαμηλότερες τιμές βρέθηκαν σέ γυναῖκες πού θήλαζαν. Τά αὐξημένα ποσά PRL κατά τό θηλασμό θεωροῦνται κατασταλτικά τῆς ἐκκρίσεως τῶν γοναδοτροφινῶν. Παρ'ὅλα αὐτά, μελέτη ἑνός ἐπεισοδίου θηλασμοῦ τήν ἕβδομη μέρα μετά τόν τοκετό, στή διάρκεια τοῦ ὁποίου ἡ PRL αὐξήθηκε σημαντικά ἔδειξε, ὅτι δέν παρατηρήθηκε μείωση στά ἤδη μικρά ποσά τῆς FSH στό αἷμα (Khattab καί Jequier 1978). Τά εὑρήματα αὐτά συνηγοροῦν στήν ἄποψη, ὅτι μεγαλύτερη σημασία ἔχει ἡ διάρκεια τῆς ὑπερπρολακτιναιμίας παρά ἡ συγκέντρωση τῆς PRL στό αἷμα σέ μιά χρονική στιγμή.

Ἡ χορήγηση βρωμοεργοκρυπτίνης σέ γυναῖκες τίς πρῶτες 7 μέρες τῆς λοχείας ἔδειξε, ὅτι τά ἐπίπεδα τῆς PRL μειώθηκαν σημαντικά ἀπό τή δεύ-

τερη μέρα μετά τόν τοκετό, ἡ δέ βασική τιμή τῆς FSH αὐξήθηκε ἀπό τή δεύτερη ἑβδομάδα, ἀλλά σέ ἐπίπεδα χαμηλότερα ἀπό ὅ,τι σέ γυναῖκες πού δέν πῆραν βρωμοεργοκρυπτίνη καί θήλασαν τά νεογνά τους. Ἐπίσης, ἡ LH ἀποκαταστάθηκε ἀπό τήν δεύτερη ἑβδομάδα,ἀλλά σέ ἐπίπεδα ψηλότερα ἀπό ὅ,τι στούς μάρτυρες (Villalobos καί συν. 1976). Αὐτά δείχνουν, ὅτι ἡ διατήρηση τῶν τιμῶν τῆς PRL σέ χαμηλά ἐπίπεδα προκαλεῖ γρηγορότερη ἐπάνοδο τῆς σχέσεως FSH/LH σέ ἐκείνη τοῦ φυσιολογικοῦ γεννητικοῦ κύκλου. Δηλαδή, τά ψηλά ἐπίπεδα PRL φαίνεται νά ἐπηρεάζουν - καταστέλλουν περισσότερο τήν ἔκκριση τῆς LH παρά τῆς FSH. Αὐτό ἐπιβεβαιώνεται καί ἀπό νεώτερα δεδομένα τῶν Marrs καί συν. (1981α)σέ γυναῖκες μετά ἀπό διακοπή τῆς κυήσεως στό πρῶτο ἤ δεύτερο τρίμηνο. Σύμφωνα μέ αὐτά, ἡ FSH ἄρχισε νά αὐξάνει ἀμέσως μόλις τά ἐπίπεδα τῶν οἰστρογόνων καί τῆς προγεστερόνης μειώθηκαν σημαντικά, παρ'ὅλο πού ἡ PRL ἐξακολουθοῦσε νά βρίσκεται σέ ψηλά ἐπίπεδα. Ἀντίθετα, ἡ LH ἄρχισε νά αὐξάνει, μόνο ὅταν ἡ PRL μειώθηκε σέ πολύ χαμηλά ἐπίπεδα. Τά εὑρήματα δείχνουν ἐπιπλέον τή σημασία τῆς ἀνασταλτικῆς δράσεως τῶν οἰστρογόνων καί τῆς προγεστερόνης στήν ἔκκριση τῆς FSH, πού ὑπάρχει στήν διάρκεια τῆς κυήσεως καί τήν ὕπαρξη διαφορετικοῦ μηχανισμοῦ καλύνδρομης ἀλληλορρύθμισης γιά τήν FSH καί τήν LH. Ἐπίσης δείχνουν,ὅτι γιά τήν FSH καί τήν LH ὑπάρχει διαφορετικός γιά τήν καθεμιά μηχανισμός ἐπανόδου στή φυσιολογική ἔκκριση μετά ἀπό τή διακοπή τῆς κυήσεως. Τό ὅτι ἡ PRL ἀσκεῖ ἰσχυρότερη κατασταλτική δράση στήν ἔκκριση τῆς LH παρά τῆς FSH προκύπτει καί ἀπό πρόσφατα δεδομένα τῶν Andersen καί συν. (1981),σύμφωνα μέ τά ὁποῖα στή διάρκεια ἑνός ἐπεισοδίου θηλασμοῦ τήν 21η μέρα τῆς λοχείας σέ φυσιολογικές θηλάζουσες γυναῖκες, τή σημαντική αὔξηση τῶν ἐπιπέδων τῆς PRL ἀκολούθησε σημαντική πτώση τῶν βασικῶν τιμῶν τῆς LH, ἐνῶ οἱ τιμές τῆς FSH δέν μεταβλήθηκαν.

Ἐνῶ ἀναφέρθηκε ἡ σημασία τῶν γεγονότων, πού συμβαίνουν κυρίως μετά τήν δεύτερη ἑβδομάδα ἀπό τόν τοκετό καί πού ἔχουν σχέση μέ τήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν ὁρμονῶν τῆς ὑποφύσεως, οἱ παράγοντες ἐκεῖνοι πού συμμετέχουν στήν καταστολή τῆς ἐκκρίσεως τῶν ὁρμονῶν αὐτῶν τήν πρώτη ἑβδομάδα τῆς λοχείας δέν εἶναι καθορισμένοι. Σχετικά μέ τήν ἐπίδραση τοῦ θη-

λασμοῦ, δέν βρέθηκε διαφορά στίς τιμές τῆς FSH μεταξύ τῶν γυναικῶν πού θήλαζαν καί αὐτῶν πού δέν θήλαζαν τά νεογνά τους στόν παραπάνω χρόνο (Khattab καί Jequier 1978). Οἱ Seki καί συν. (1974) διαπίστωσαν σημαντική αὔξηση τῆς βασικῆς τιμῆς τῆς FSH ἀπό τήν 6η μέρα τῆς λοχείας, σέ λεχωίδες γυναῖκες στίς ὁποίες χορηγήθηκε βρωμοεργοκρυπτίνη τίς πρῶτες δέκα μέρες μετά ἀπό τόν τοκετό. Τό συμπέρασμα ἀπ'αὐτή τή μελέτη ἦταν, ὅτι ἡ πτώση τῶν τιμῶν τῆς PRL, πού προκλήθηκε ἀπό τήν βρωμοεργοκρυπτίνη, ἦταν ἡ αἰτία γιά τήν αὔξηση τῆς FSH. Ἐν τούτοις, οἱ Khattab καί Jequier (1978) δέν παρατήρησαν αὔξηση τῆς FSH μετά ἀπό χορήγηση βρωμοεργοκρυπτίνης τίς πρῶτες 7 μέρες τῆς λοχείας καί οἱ τιμές δέν διέφεραν ἀπό ἐκεῖνες γυναικῶν, πού δέν πῆραν βρωμοεργοκρυπτίνη. Νεώτερα δεδομένα ὅμως τῶν Andersen καί συν. (1981) ἐπιβεβαίωσαν τά εὑρήματα τῶν Seki καί συν. (1974).

Παρ'ὅλα αὐτά, ἐάν γίνει λεπτομερέστερη ἀνάλυση τῶν εὑρημάτων τῶν Andersen καί συν. (1981) παρατηρεῖται, ὅτι ἡ αὔξηση τῆς στάθμης τῆς FSH, πού ἐμφανίστηκε στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν μετά ἀπό τή χορήγηση τῆς βρωμοεργοκρυπτίνης, ἄρχισε τήν 6η μέρα τῆς λοχείας, ἐνῶ ἡ PRL εἶχε ἤδη μειωθεῖ σέ πολύ χαμηλά ἐπίπεδα ἀμέσως μετά τίς πρῶτες δόσεις τοῦ φαρμάκου. Ἀκόμα, ἡ αὔξηση τῆς στάθμης τῆς FSH ἄρχισε ἀφοῦ ἡ στάθμη τῶν οἰστρογόνων εἶχε φθάσει σέ ἐπίπεδα μή ἐγκύων γυναικῶν. Αὐτά δείχνουν, ὅτι ἡ μεταβολή αὐτή στήν ἔκκριση τῆς FSH πιθανῶς σχετίζεται περισσότερο μέ τή μείωση τῆς ἐκκρίσεως τῶν οἰστρογόνων (παλίνδρομη ἀλληλορρύθμιση) καί λιγότερο μέ τήν μείωση τῆς στάθμης τῆς PRL. Ἴσως λοιπόν, τά οἰστρογόνα νά ἀσκοῦν ἀρνητική ἐπίδραση στό ΚΝΣ, πού καταστέλλει τήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν τίς πρῶτες μέρες μετά τόν τοκετό.

Ἀπό τίς παραπάνω μελέτες τῶν βασικῶν τιμῶν τῶν γοναδοτροφινῶν προκύπτει, ὅτι στόν ἄνθρωπο ἡ ἔκκριση τῶν ὁρμονῶν αὐτῶν, τουλάχιστον τίς πρῶτες 6 μέρες μετά τόν τοκετό, δέν ἐπηρεάζεται ἀπό τό θηλασμό ἤ τίς μεταβολές τῶν ἐπιπέδων τῆς PRL. Δέν ἔχει ὅμως μελετηθεῖ κατά πόσο οἱ παραπάνω μεταβολές τῆς PRL ἤ ἄλλοι παράγοντες ἐπηρεάζουν τή διέγερση τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου στόν LHRH τίς πρῶτες αὐτές μέρες τῆς λοχείας. Ἀκόμα

καί ἄν γίνει δεκτό, ὅτι ἡ PRL ἤ τά οἰστρογόνα ἤ ἄλλοι ἄγνωστοι παράγοντες προκαλοῦν τήν καταστολή τῆς ἐκκρίσεως τῶν γοναδοτροφινῶν τήν παραπάνω περίοδο, δέν εἶναι γνωστό ἄν αὐτή ἡ δράση ἀσκεῖται ἀπ'εὐθείας ἤ ἔμμεσα,δηλ. μέσω ἄλλων οὐσιῶν, πάνω στό γοναδοτρόπο κύτταρο ἤ τόν ὑποθάλαμο. Ἐνδείξεις γιά συμμετοχή τοῦ ὑποθάλαμου μέ ἀνεπαρκῆ ἔκκριση ἐνδογενοῦς LHRH ὑπάρχουν (Sheehan καί Yen 1979).

Μπορεῖ λοιπόν νά ὑποτεθεῖ, ὅτι ἡ πρώτη αὐτή περίοδος μετά τόν τοκετό σχετίζεται πολύ μέ τή μόλις προηγούμενη περίοδο τῆς κυήσεως, γιά τήν ὁποία, ὅπως ἀναφέρθηκε, προκύπτουν παρόμοια ἐρωτήματα. Δηλαδή, εἶναι πράγματι ἡ PRL κατασταλτικός παράγοντας γιά τήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν τήν περίοδο αὐτή; Ἀσκεῖ τήν πιθανή δράση της στό γοναδοτρόπο κύτταρο ἤ τόν ὑποθάλαμο, ἀπ'εὐθείας ἤ μέσω νευρομεταβιβαστῶν (ντοπαμίνης, σεροτονίνης, ὀπιοειδῶν); ποιός εἶναι ὁ ρόλος τῶν οἰστρογόνων;

Νέες μελέτες χρειάζονται γιά τήν ἀπάντηση στά ἐρωτήματα αὐτά, καθώς καί σέ ἄλλα πού μπορεῖ νά προκύψουν μέ τήν ἔρευνα στήν κατεύθυνση αὐτή.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ

Στήν παροῦσα ἐργασία περιλήφθηκαν 35 λεχωίδες γυναῖκες ἡλικίας 19--35 ἐτῶν (μέση 27). Ὅλες εἶχαν φυσιολογική ἐγκυμοσύνη καί γέννησαν μέ φυσιολογικό τοκετό ἰσάριθμα νεογνά μεταξύ 38ης καί 41ης ἑβδομάδας τῆς κυήσεως στή Μαιευτική καί Γυναικολογική Κλινική τοῦ Πανεπιστημίου Ἰωαννίνων. Σέ καμμιά ἀπό τίς παραπάνω γυναῖκες δέν δόθηκαν φάρμακα στή διάρκεια τῆς ἐγκυμοσύνης, ἐκτός ἀπό σίδηρο καί ἀσβέστιο. Ἐπίσης, δέν δόθηκαν φάρμακα στή διάρκεια τοῦ τοκετοῦ, ἐκτός ἀπό ἐνδοφλέβια ἔγχυση διαλύματος dextrose 5%. Ἡ μελέτη ἄρχισε τήν 1η μέρα μετά τόν τοκετό καί συνεχιζόταν μέχρι τήν 3η ἤ 6η μέρα στίς ἴδιες πάντα γυναῖκες. Σέ ὅλη τή διάρκεια τῆς μελέτης, οἱ γυναῖκες δέν θήλαζαν τά νεογνά τους. Συγκατάθεση γιά τήν ἐκτέλεση τῆς ἐργασίας πάρθηκε ἀπό ὅλες τίς γυναῖκες ἀφοῦ πρῶτα δόθηκαν σχετικές πληροφορίες. Οἱ παραπάνω 35 γυναῖκες χωρίστηκαν σέ 7 ὁμάδες, συγκρίσιμες γιά τήν ἡλικία καί τόν τόκο τῶν γυναικῶν, τή διάρκεια τοῦ τοκετοῦ, τή βαθμολόγηση κατά Apgar καί τό βάρος γεννήσεως τῶν νεογνῶν τους.

Ὁμάδα 1: Περιέλαβε 5 γυναῖκες, στίς ὁποῖες χορηγήθηκε ἐφ'ἅπαξ ἐνδοφλεβίως LHRH (Hoechst) σέ δόση 100 μg στίς 08.00 τό πρωί τῆς 1ης μέρας μετά τόν τοκετό. Λήψεις δειγμάτων αἵματος (6-7 ml) γίνονταν λίγο πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά ἀπό τή χορήγηση τοῦ LHRH. Τίς ἑπόμενες ὧρες καί μέρες κανένα φάρμακο δέν χορηγήθηκε καί στίς 08.00 τό πρωί τῆς 6ης μέρας τῆς λοχείας ἐπαναλήφθηκε ἡ ἔνεση τοῦ LHRH, ὅπως τήν 1η μέρα καί μέ αἱμοληψίες στούς ἴδιους χρόνους. Οἱ γυναῖκες τῆς ὁμάδας αὐτῆς χρησίμευσαν σάν μάρτυρες τῶν γυναικῶν τῆς ἑπόμενης ὁμάδας 2.

Ομάδα 2: Περιέλαβε 10 γυναῖκες, στίς ὁποῖες δόθηκε LHRH, ὅπως στήν ὁμάδα 1 τήν 1η μέρα μετά ἀπό τόν τοκετό, μέ αἱμοληψίες πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60 καί 120 min μετά ἀπό τήν ἔνεσή του. Στή συνέχεια, χορηγήθηκαν στίς γυναῖκες ἀπό τό στόμα δισκία μετοκλοπραμίδης (Primperan R) σέ δόση 40 mg τό 24ωρο (10 mg ἀνά 6ωρο) μέχρι στίς 06.00 τό πρωί τῆς 6ης μέρας τῆς λοχείας. Δύο ὧρες μετά ἀπό τήν τελευταία δόση (08.00 τό πρωί τῆς 6ης μέρας), ἐπαναλήφθηκε ἡ χορήγηση τοῦ LHRH, ὅπως παραπάνω καί μέ αἱμοληψίες στούς ἴδιους χρόνους.

Ομάδα 3: Περιέλαβε 4 γυναῖκες, στίς ὁποῖες ἔγινε ἔνεση LHRH, ὅπως στίς προηγούμενες ὁμάδες τήν 1η μέρα τῆς λοχείας, μέ αἱμοληψίες -15 min καί 0 min πρίν, καθώς καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά τήν ἔνεσή του. Γιά τίς ἑπόμενες 48 ὧρες δέν χορηγήθηκε κανένα φάρμακο στίς γυναῖκες καί τήν 3η μέρα στίς 08.00 τό πρωί δόθηκε πάλι LHRH, ὅπως στήν ἀρχή, μέ αἱμοληψίες στούς ἴδιους χρόνους. Οἱ γυναῖκες τῆς ὁμάδας αὐτῆς χρησίμευσαν σάν μάρτυρες τῶν γυναικῶν τῶν ἑπόμενων ὁμάδων 4, 5 καί 6.

Ομάδα 4: Περιλήφθηκαν 4 γυναῖκες, στίς ὁποῖες ὁ LHRH χορηγήθηκε ὅπως στίς προηγούμενες ὁμάδες τήν 1η μέρα μετά ἀπό τόν τοκετό, μέ αἱμοληψίες ὅπως στήν ὁμάδα 3. Ἀμέσως μετά, στίς γυναῖκες δόθηκαν δισκία βρωμοεργοκρυπτίνης (Parlodel R) ἀπό τό στόμα (2.5 mg ἀνά 6ωρο)* γιά τίς ἑπόμενες 48 ὧρες, μέ τελευταία δόση στίς 06.00 τό πρωί τῆς 3ης μέρας τῆς λοχείας. Στίς 08.00 τό πρωί τῆς ἴδιας μέρας ἐπαναλήφθηκε ἡ χορήγηση τοῦ LHRH, ὅπως στήν ἀρχή, μέ αἱμοληψίες στούς ἴδιους χρόνους.

Ομάδα 5: Σ'αὐτή περιλήφθηκαν 4 γυναῖκες, στίς ὁποῖες ἔγινε ἔνεση LHRH, ὅπως στίς παραπάνω ὁμάδες τήν 1η μέρα τῆς λοχείας, μέ αἱμοληψίες ὅπως στίς ὁμάδες 3 καί 4. Κατόπιν, στίς γυναῖκες δόθηκαν δισκία μεθυσεργίδης (Deseril R) ἀπό τό στόμα (2.8 mg ἀνά 8ωρο) γιά τίς ἑπόμενες 48 ὧρες, μέ τελευταία δόση στίς 06.00 τό πρωί τῆς 3ης μέρας μετά ἀπό τόν τοκετό.

---

* Στήν παροῦσα μελέτη οἱ δεκαδικοί ἀριθμοί ἀναγράφονται σύμφωνα μέ τό Ἀγγλοσαξωνικό σύστημα.

Δύο ὧρες μετά τήν τελευταία δόση ἐπαναλήφθηκε ἡ ἔνεση LHRH, ὅπως στήν ἀρχή καί μέ ἀντίστοιχες χρονικά αἱμοληψίες.

Ὁμάδα 6: Περιέλαβε 4 γυναῖκες, στίς ὁποῖες ὁ LHRH δόθηκε ὅπως στίς προηγούμενες ὁμάδες τήν 1η μέρα τῆς λοχείας καί μέ λήψεις αἵματος ὅπως στίς ὁμάδες 3, 4 καί 5. Γιά τίς ἑπόμενες 48 ὧρες χορηγήθηκαν δισκία ταμοξιφένης (Nolvadex^{R}) σέ ποσότητα 20 mg ἀνά 8ωρο (τελευταία δόση στίς 06.00 τό πρωί τῆς 3ης μέρας μετά ἀπό τόν τοκετό). Στίς 08.00 τό πρωί τῆς 3ης μέρας ἔγινε πάλι ἔνεση LHRH, ὅπως στήν ἀρχή, μέ αἱμοληψίες στούς ἴδιους χρόνους.

Ὁμάδα 7: Περιέλαβε τίς ὑπόλοιπες 4 γυναῖκες, στίς ὁποῖες χορηγήθηκε ἐφ'ἅπαξ ὑποδόρια τό ἀνάλογο τοῦ LHRH, συνθετικό παράγωγό του, D-Ser(TBU)^{6}-EA^{10}-LHRH (Hoechst 766), σέ δόση 5 μg στίς 08.00 τό πρωί τῆς 1ης μέρας μετά ἀπό τόν τοκετό. Λήψεις δειγμάτων αἵματος ἔγιναν -15 min καί 0 min πρίν καί 30, 60, 90 καί 120 min, καθώς καί 4, 8 καί 12 ὧρες μετά ἀπό τήν ἔνεση τοῦ ἀνάλογου LHRH.

Δέν παρατηρήθηκαν παρενέργειες ἀπό τή χορήγηση τῶν παραπάνω φαρμάκων.

Ὅλα τά δείγματα αἵματος φυγοκεντροῦνταν καί ὁ ὀρός φυλαγόταν σέ -20°C μέχρι νά μετρηθοῦν σ'αὐτά οἱ ὁρμόνες FSH, β-LH καί PRL. Οἱ μετρήσεις ἔγιναν στό Ἐργαστήριο Ὁρμονολογικῶν ἐξετάσεων τῆς Θεραπευτικῆς Κλινικῆς τοῦ Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν (Μαιευτήριο Ἀλεξάνδρα). Ἡ μεταφορά τῶν ὀρῶν στό Ἐργαστήριο γινόταν μέσα σέ εἰδικό ψυγεῖο, ὥστε νά διατηρεῖται ἡ χαμηλή θερμοκρασία καί σέ χρόνο δύο περίπου ὡρῶν.

ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Μέθοδος μετρήσεως β-LH

Χρησιμοποιήθηκε είδική μέθοδος μετρήσεως της β υπομονάδας της LH.

α) Αντιδραστήρια: Γιά σήμανση μέ ^{125}J καί γιά Standards στήν καμπύλη αναφοράς χρησιμοποιήθηκε ανθρώπινη β-LH της Εταιρείας UCB. Η σήμανση της ανθρώπινης β-LH έγινε μέ χλωραμίνη Τ. Γιά πρώτο αντίσωμα χρησιμοποιήθηκε anti-human β-LH antiserum (Rabbit anti-human β-LH 1:100000) της Εταιρείας UCB. Γιά δεύτερο αντίσωμα χρησιμοποιήθηκε anti-rabbit precipitating serum monkey for Radioimmunoassay της Εταιρείας Wellcome. Buffer χρησιμοποιήθηκε soerensen 0.05 M μέ 5% BSA.

β) Τεχνική: Σέ πλαστικό δοκιμαστικό σωληνάριο 7×1 εκ. προσθέτονται διαδοχικά 50 μl του υπό εξέταση δείγματος ή Standard, 300 μl από τό πρώτο αντίσωμα καί 100 μl σημασμένης ανθρώπινης β-LH μέ ^{125}J. Ακολουθεί επώαση γιά 24 ώρες σέ 20°C καί στή συνέχεια προσθήκη 100 μl από τό δεύτερο αντίσωμα. Μετά από νέα επώαση γιά 24 ώρες σέ 20°C, γίνεται φυγοκέντρηση καί αναρρόφηση του υπερκείμενου υγρού καί μέτρηση της ραδιενέργειας του ιζήματος σέ μετρητή γ-ακτινοβολίας.

γ) Ευαισθησία της μεθόδου: 0.975 ng/ml.

δ) Διασταυρούμενη αντίδραση: Μέ HCG ίση μέ 2.5-16%.

Η διασταυρούμενη αντίδραση μέ τήν HCG παρουσίαζε τήν παρακάτω συμπεριφορά:

1 IU/ml	HCG	ἀνταποκρίνονται	σέ	6.4 ng/ml	β-LH
9.2 IU/ml	"	"	"	9.2 ng/ml	"
19.5 IU/ml	"	"	"	11.2 ng/ml	"
39 IU/ml	"	"	"	13.2 ng/ml	"
78 IU/ml	"	"	"	16 ng/ml	"
156 IU/ml	"	"	"	19 ng/ml	"
312 IU/ml	"	"	"	23 ng/ml	"
625 IU/ml	"	"	"	28 ng/ml	"
1250 IU/ml	"	"	"	35 ng/ml	"
2500 IU/ml	"	"	"	43 ng/ml	"
9600 IU/ml	"	"	"	100 ng/ml	".

ε) Συντελεστής διακυμάνσεως τῶν τιμῶν τῆς ἴδιας μετρήσεως: 5.84%.

2. <u>Μέθοδος μετρήσεως</u> FSH

α) Ἀντιδραστήρια: Γιά σήμανση μέ ^{125}J καί γιά Standards στήν καμπύλη ἀναφορᾶς χρησιμοποιήθηκε ἀνθρώπινη ὑποφυσιακή FSH LER 1366 (Dr. L.H. Reichert, I Department of Biochemistry, Emory University, Atlanta, Georgia). Ἡ σήμανση ἔγινε μέ χλωραμίνη Τ. Γιά πρῶτο ἀντίσωμα χρησιμοποιήθηκε rabbit anti-human FSH NIAMDD (National Institute of Arthritis metabolism and Digestive diseases, Bethesda). Γιά δεύτερο ἀντίσωμα χρησιμοποιήθηκε anti-rabbit precipitating serum monkey for Radioimmunoassay τῆς Ἑταιρείας Wellcome. Buffer χρησιμοποιήθηκε soerensen 0.05M μέ 5% BSA.

β) Τεχνική: Σέ πλαστικό δοκιμαστικό σωληνάριο 7×1 ἑκ. προσθέτονται διαδοχικά 0.3 ml ἀντισώματος καί 0.2 ml τοῦ ὑπό ἐξέταση δείγματος. Τό διάλυμα παραμένει γιά 48 ὧρες σέ θερμοκρασία 20°C (προεπώαση) καί ἀκολούθως προστίθεται 0.1 ml διαλύματος σημασμένης ὁρμόνης (100-200 pg) καί ἐπωάζεται γιά 72 ὧρες σέ θερμοκρασία 20°C. Τέλος προστίθεται 0.1ml

διαλύματος άντισώματος έναντι τοῦ πρώτου (δεύτερο άντίσωμα), ὅλο δέ τό διάλυμα έπωάζεται γιά 24 ὧρες σέ θερμοκρασία 20° C. Στή συνέχεια ὁ δοκιμαστικός σωλήνας φυγοκεντρεῖται σέ 5000 G, άναρροφᾶται τό ὑπερκείμενο ὑγρό καί μετρᾶται ἡ ραδιενέργεια τοῦ ἰζήματος.

γ) Εὐαισθησία τῆς μεθόδου: 0.195 ng/ml.

δ) Συντελεστής διακυμάνσεως σέ διαφορετικές μετρήσεις: Περιοχή 5.62 ng/ml ἴσος μέ 6.7%, περιοχή 2.77 ng/ml ἴσος μέ 5.4%, περιοχή 1.49 ng/ml ἴσος μέ 6.7%.

ε) Συντελεστής διακυμάνσεως τῶν τιμῶν τῆς ἴδιας μετρήσεως: 5-11%.

3. <u>Μέθοδος μετρήσεως</u> PRL

α) Άντιδραστήρια: Γιά σήμανση μέ ^{125}J καί γιά Standards στήν καμπύλη άναφορᾶς χρησιμοποιήθηκε NIH R-Prl-Vls-4 τῆς NTL Pituitary agency--NIAMDD, Bethesda, MB. Ἡ σήμανση ἔγινε μέ χλωραμίνη T. Γιά πρῶτο άντίσωμα χρησιμοποιήθηκε rabbit anti-human Prolactin antiserum 1:40 NIAMDD. Δεύτερο άντίσωμα χρησιμοποιήθηκε anti-rabbit precipitating serum monkey for Radioimmunoassay τῆς Ἑταιρείας Wellcome. Buffer χρησιμοποιήθηκε soerensen 0.05 M μέ 5% BSA.

β) Τεχνική: Σέ πλαστικό δοκιμαστικό σωληνάριο 7×1 ἐκ. προσθέτονται διαδοχικά 0.3 ml άντισώματος καί 0.2 ml τοῦ ὑπό ἐξέταση δείγματος. Τό διάλυμα παραμένει γιά 48 ὧρες σέ θερμοκρασία 20° C (προεπώαση) καί άκολούθως προστίθεται 0.1 ml διαλύματος σημασμένης ὁρμόνης (100-200 pg) καί ἐπωάζεται γιά 72 ὧρες σέ θερμοκρασία 20° C. Τέλος προστίθεται 0.1 ml διαλύματος άντισώματος ἔναντι τοῦ πρώτου (δεύτερο άντίσωμα), ὅλο δέ τό διάλυμα ἐπωάζεται γιά 24 ὧρες σέ θερμοκρασία 20° C. Στή συνέχεια ὁ δοκιμαστικός σωλήνας φυγοκεντρεῖται σέ 5000 G, άναρροφᾶται τό ὑπερκείμενο ὑγρό καί με-

τρᾶται ἡ ραδιενέργεια τοῦ ἰζήματος. Σέ κάθε δεῖγμα γίνεται πάντα τριπλός προσδιορισμός τῆς ὁρμονικῆς συγκεντρώσεως.

γ) Εὐαισθησία τῆς μεθόδου: 0.2 ng/ml.

δ) Συντελεστής διακυμάνσεως τῶν τιμῶν τῆς ἴδιας μετρήσεως: Περιοχή 12.8 ng/ml ἴσος μέ 6.68%, περιοχή 3.1 ng/ml ἴσος μέ 4.19%, περιοχή 1.9 ng/ml ἴσος μέ 6.3%.

ε) Συντελεστής διακυμάνσεως τῶν τιμῶν σέ διαφορετικές μετρήσεις: Περιοχή 12.8 ng/ml ἴσος μέ 8.1%, περιοχή 3.1 ng/ml ἴσος μέ 6.4%, περιοχή 1.9 ng/ml ἴσος μέ 6.33%.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Ἡ στατιστική ἀνάλυση τῶν ἀποτελεσμάτων ἔγινε μέ τό Student's t-test. καί τό κριτήριο F (Schwartz 1975).

Γιά τή σύγκριση τῶν μέσων ὅρων δύο ὁμάδων, πού προκύψανε ἀπό παρατηρήσεις ἀνεξάρτητες (ὄχι ζεύγη), χρησιμοποιήθηκε τό unpaired t-test σύμφωνα μέ τόν τύπο:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{S^2}{n_1} + \frac{S^2}{n_2}}},$$

ὅπου $\bar{x}_1$ καί $\bar{x}_2$ οἱ δύο μέσοι ὅροι, n_1 καί n_2 ὁ ἀριθμός τῶν παρατηρήσεων κάθε ὁμάδας. Ὡς γνωστό $\bar{x}_1 = \frac{\Sigma x_1}{n_1}$ καί $\bar{x}_2 = \frac{\Sigma x_2}{n_2}$.

Τό S^2 δίνεται ἀπό τόν παρακάτω τύπο:

$$S^2 = \frac{\Sigma x_1^2 - \frac{(\Sigma x_1)^2}{n_1} + \Sigma x_2^2 - \frac{(\Sigma x_2)^2}{n_2}}{n_1 + n_2 - 2}.$$

Γιά τή σύγκριση τῶν μέσων ὅρων δύο ὁμάδων, πού οἱ παρατηρήσεις τους ἀποτελοῦσαν ζεύγη, χρησιμοποιήθηκε τό paired t-test σύμφωνα μέ τόν τύπο:

$$t = \frac{\bar{D}}{\sqrt{\frac{S_D}{n}}},$$

ὅπου $\bar{D}$ ὁ μέσος ὅρος τῶν διαφορῶν τῶν ἐπί μέρους παρατηρήσεων μεταξύ τῶν δύο ὁμάδων, $(\bar{D} = \frac{\Sigma_D}{n})$, S_D ἡ τυπική ἀπόκλιση τοῦ $\bar{D}$ δηλ. ἡ κοινή διακύμανση

(pooled variance) καί n ὁ ἀριθμός τῶν ζευγῶν.

Ἡ σύγκριση τῶν μέσων ὅρων τῶν C στηλῶν τῶν μετρήσεων μιᾶς μεταβλητῆς x, ἀναγεγραμμένης στίς C στῆλες ἑνός πίνακα, βασίζεται στό κριτήριο F, ὅπου:

ὁ ἀριθμητής τῆς διακυμάνσεως "μεταξύ τῶν στηλῶν" εἶναι

$$\frac{\Sigma(Ti^2/ni)-TG^2/N}{C-1}$$

ὁ παρανομαστής τῆς "ὑπολειπόμενης" διακυμάνσεως εἶναι

$$\frac{\Sigma x^2-\Sigma(Ti^2/ni)}{N-C}$$

μέ ni = ὁ ἀριθμός μετρήσεων τῆς στήλης i, N = ὁ ἀριθμός τοῦ συνόλου τῶν μετρήσεων = Σni.

Ti = σύνολο μετρήσεων τῆς στήλης i, TG = γενικό σύνολο τῶν μετρήσεων = ΣTi.

Οἱ μέσοι ὅροι διαφέρουν σημαντικά στό σύνολό τους μέ περιθώριο λάθους 5% ἐάν τό F περνάει τό ὅριο F_{N-C}^{C-1} τό ὁποῖο ὑπάρχει στούς σχετικούς πίνακες τοῦ κριτηρίου F "ἐπίπεδο ἐμπιστοσύνης 5%" μέ βαθμούς ἐλευθερίας (C-1) καί (N-C).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οἱ ἀπόλυτες τιμές τῶν FSH, β-LH καί PRL στό αἷμα τῶν λεχωΐδων γυναικῶν, πού περιλήφθηκαν στήν παροῦσα μελέτη, ἀναγράφονται ἀναλυτικά στό Παράρτημα στό τέλος τῆς ἐργασίας. Ἀπό τίς τιμές αὐτές ὑπολογίστηκαν ἡ μέση τιμή καί ἡ τυπική ἀπόκλιση γιά κάθε μιά ὁμάδα χωριστά, στίς χρονικές στιγμές πού ἔγιναν οἱ μετρήσεις τῶν ὁρμονῶν αὐτῶν σέ σχέση μέ τή χορήγηση τοῦ LHRH. Ἡ τελική ἔκφραση τῶν τιμῶν αὐτῶν ἔγινε σάν μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα ($\bar{x}$±SE)(ng/ml). Γιά τίς ὁμάδες 5, 6 καί 7 ὅλες οἱ τιμές τῆς FSH ἦταν μικρότερες ἀπό τό ἀνώτερο ὅριο χαμηλῶν τιμῶν πού μποροῦσε νά μετρηθεῖ μέ τή χρησιμοποιηθεῖσα μέθοδο. Τό ἴδιο παρατηρήθηκε καί στήν ὁμάδα 1 τήν 1η μέρα τῆς λοχείας. Γιά τίς ὑπόλοιπες ὁμάδες (2, 3 καί 4) οἱ περισσότερες ἀπό τίς τιμές τῆς FSH ἦταν σέ μή ἀνιχνεύσιμα ἐπίπεδα. Γιά τά δείγματα αὐτά, προκειμένου νά ὑπολογισθεῖ ἡ μέση τιμή τῆς ὁμάδας, θεωρήθηκε σάν τιμή τους τό ἀνώτερο ἀνιχνεύσιμο ὅριο χαμηλῶν τιμῶν.

Στίς ὁμάδες, πού λήφθηκε αἷμα -15 καί 0 min πρίν ἀπό τή χορήγηση τοῦ LHRH, σάν βασική τιμή γιά τίς παραπάνω ὁρμόνες ὑπολογίστηκε ὁ μέσος ὅρος τῶν δύο τιμῶν, πού ἀντιστοιχοῦσαν στίς παραπάνω χρονικές στιγμές. Γιά τίς ὑπόλοιπες ὁμάδες σάν βασική τιμή θεωρήθηκε ἡ τιμή πού μετρήθηκε στά δείγματα αἵματος, πού λήφθηκαν στό χρόνο 0 min πρίν ἀπό τή χορήγηση τοῦ LHRH. Ἐπειδή δέν ὑπῆρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στίς βασικές τιμές τόσο τῆς β-LH, ὅσο καί τῆς PRL τήν 1η μέρα τῆς λοχείας μεταξύ τῶν διαφόρων ὁμάδων πού μελετήθηκαν, ὑπολογίστηκε γιά ὅλες τίς ὁμάδες μιά κοινή βασική τιμή γιά κάθε μιά ἀπό τίς δυό αὐτές ὁρμόνες σάν μέσος ὅρος τῶν βασικῶν τιμῶν αὐτῶν στό αἷμα τῶν γυναικῶν ὅλων τῶν ὁμάδων.

Τά ἀποτελέσματα ἀναλύονται παραπέρα στούς πίνακες 1-7 καί δίνονται

Πίνακας 1. Τιμές ($\bar{x}$±SE) FSH (ng/ml), β-LH (ng/ml) καί PRL (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν, πού δέν θήλασαν τά νεογνά τους, πρίν (χρόνος 0) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά ἀπό ἐφ'ἅπαξ ἐν χορήγηση 100 μg LHRH τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας.

	0	30	60	90	120
FSH					
1η μέρα (n=4)	0.27 ± 0.02	0.28 ± 0.04	0.31 ± 0.03	0.25 ± 0.01	0.24 ± 0.01
3η μέρα (n=4)	0.24 ± 0.01	0.24 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.27 ± 0.03	0.24 ± 0.01
β-LH					
1η μέρα (n=33)	5.28 ± 0.45	5.09 ± 0.51 (n=24)	4.65 ± 0.59 (n=24)	5.19 ± 0.60 (n=17)	4.33 ± 0.45 (n=24)
3η μέρα (n=4)	3.32 ± 1.03	3.24 ± 0.80	3.58 ± 0.97		
PRL					
1η μέρα (n=34)	311 ± 22	279 ± 34 (n=30)	267 ± 30 (n=29)	248 ± 24 (n=18)	268 ± 28 (n=27)
3η μέρα (n= 4)	331 ± 81	391 ± 96	399 ± 93		

σέ γραφικές παραστάσεις στίς εἰκόνες 1-16.

Στόν πίνακα 1 ἀναγράφονται οἱ τιμές τῶν FSH, β-LH καί PRL στό αἷμα λεχωίδων γυναικῶν, πού δέν χορηγήθηκαν φάρμακα, στούς διάφορους χρόνους πρίν καί μετά ἀπό τήν ἔνεση LHRH τήν 1η καί τήν 3η μέρα τῆς λοχείας (ὁμάδα 3). Παρατηρεῖται, ὅτι ἡ βασική τιμή τῆς PRL τήν 3η μέρα μετά ἀπό τόν τοκετό (331±81) δέν διέφερε σημαντικά εἴτε ἀπό τήν κοινή βασική τιμή τήν 1η μέρα (311±22 unpaired t-test, $p > 0.1$) (εἰκόνα 1), εἴτε ἀπό τή βασική τιμή τῆς ἴδιας τῆς ὁμάδας 3 τήν 1η μέρα (318±57 paired t-test, $p > 0.1$). Ἡ βασική τιμή τῆς FSH τόσο τήν 1η ὅσο καί τήν 3η μέρα τῆς λοχείας, ἦταν σέ πολύ χαμηλά ἐπίπεδα καί συνήθως κάτω ἀπό τό ἀνώτερο ἀνιχνεύσιμο ὅριο χαμηλῶν τιμῶν. Ἐπίσης, τόσο τήν 1η ὅσο καί τήν 3η μέρα μετά ἀπό τόν τοκετό, ἡ χορήγηση τοῦ LHRH δέν προκάλεσε αὔξηση τῆς τιμῆς τῆς FSH στό αἷμα. Οἱ ὑπόλοιπες τιμές ἦταν ἢ καθόλου μόλις ἀνιχνευόμενες (εἰκόνα 2). Ἡ βασική τιμή τῆς β-LH ἦταν σημαντικά μικρότερη τήν 3η μέρα τῆς λοχείας (3.32±1.03) ἀπό τήν ἀντίστοιχη τιμή τῆς ὁμάδας 3 τήν 1η μέρα τῆς λοχείας (6.46±1.31) (paired t-test, $p < 0.01$). Δέν παρατηρήθηκε αὔξηση τῶν τιμῶν τῆς β-LH 30 ἢ 60 min μετά ἀπό τή χορήγηση LHRH (εἰκόνα 3).

Στόν πίνακα 2 ἀναγράφονται οἱ τιμές τῶν FSH, β-LH καί PRL στό αἷμα λεχωίδων γυναικῶν, πού δέν τούς χορηγήθηκαν φάρμακα, στούς διάφορους χρόνους πρίν καί μετά τή χορήγηση τοῦ LHRH τήν 1η καί τήν 6η μέρα τῆς λοχείας (ὁμάδα 1). Παρατηρεῖται, ὅτι, σέ ἀντίθεση μέ τήν ὁμάδα 3, τήν 6η μέρα μετά ἀπό τόν τοκετό ἡ βασική τιμή τῆς PRL (154±19) ἦταν σημαντικά μικρότερη ἀπό τή βασική της τιμή τήν 1η μέρα τῆς λοχείας (κοινή βασική τιμή 311±22 unpaired t-test, $p < 0.01$, εἰκόνα 1, βασική τιμή τῆς ὁμάδας 1 284± ±43 paired t-test, $p < 0.05$). Ἡ βασική τιμή τῆς FSH κυμάνθηκε τόσο τήν 1η ὅσο καί τήν 6η μέρα τῆς λοχείας σέ πολύ χαμηλά ἐπίπεδα, κάτω ἀπό τό ἀνώτερο ἀνιχνεύσιμο ὅριο (<0.195 ng/ml). Ἡ χορήγηση τοῦ LHRH, ἐνῶ δέν αὔξησε τήν τιμή τῆς FSH τήν 1η μέρα, διέγειρε τήν ὑπόφυση τήν 6η μέρα τῆς λοχείας αὐξάνοντας τήν τιμή τῆς FSH στό αἷμα σέ ἐπίπεδα σημαντικά 30 min (0.50±0.06), 60 min (0.47±0.05) καί 90 min (0.43±0.04) μετά ἀπό τή χορήγησή του (paired t-test, $p < 0.05$) (εἰκόνα 4). Τό κριτήριο F^{C-1}_{N-C} ἦταν σημαντικό

Πίνακας 2. Τιμές ($\bar{x}$±SE) FSH (ng/ml), β-LH (ng/ml) καί PRL (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν, πού δέν θήλασαν τά νεογνά τους, πρίν (χρόνος 0) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά ἀπό ἐφ'ἅπαξ ἐν χορήγηση 100 μg LHRH τήν 1η καί 6η μέρα τῆς λοχείας.

χρόνος (min)	0	30	60	90	120
FSH					
1η μέρα (n=5)	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
6η μέρα (n=5)	0.22 ± 0.01	0.50 ± 0.06*	0.47 ± 0.05*	0.43 ± 0.04*	0.39 ± 0.07
β-LH					
1η μέρα (n=33)	5.28 ± 0.45	5.09 ± 0.51 (n=24)	4.65 ± 0.59 (n=24)	5.19 ± 0.60 (n=17)	4.33 ± 0.45 (n=24)
6η μέρα (n=5)	1.87 ± 0.42+	1.92 ± 0.49	2.00 ± 0.43	1.59 ± 0.51	
PRL					
1η μέρα (n=34)	311 ± 22	279 ± 34 (n=30)	267 ± 30 (n=29)	248 ± 24 (n=18)	268 ± 28 (n=27)
6η μέρα (n=5)	154 ± 19+	153 ± 33	145 ± 31	141 ± 25	164 ± 29

* t-test, $p < 0.05$ σέ σύγκριση μέ τήν ἀντίστοιχη τιμή σέ χρόνο 0. $F^{4}_{20} = 2.87$, $p = 0.05$.

\+ $0.001 < p < 0.01$ σέ σύγκριση μέ τήν ἀντίστοιχη τιμή τήν 1η μέρα.

στό ἐπίπεδο 0.05. Ἡ τιμή τῆς FSH διατηρήθηκε σέ ἀνιχνευόμενα ἐπίπεδα καί στό 120 min μετά ἀπό τήν ἔνεση τοῦ LHRH (0.39±0.07). Σημαντικά χαμηλότερη βασική τιμή τῆς β-LH βρέθηκε τήν 6η μέρα (1.87±0.42) σέ σχέση μέ τήν κοινή βασική τιμή τήν 1η μέρα τῆς λοχείας (5.28±0.45) (unpaired t-test, $p < 0.01$). Ἡ χορήγηση τοῦ LHRH δέν προκάλεσε αὔξηση τῆς τιμῆς τῆς β-LH (εἰκόνα 5).

Ὁ πίνακας 3 δείχνει τίς τιμές τῶν FSH, β-LH καί PRL τήν 1η καί 6η μέρα τῆς λοχείας πρίν καί μετά ἀπό τή χορήγηση LHRH στό αἷμα λεχωίδων γυναικῶν, πού δόθηκε μετοκλοπραμίδη μεταξύ 1ης καί 6ης μέρας (ὁμάδα 2). Παρατηρεῖται, ὅτι, σέ ἀντίθεση μέ τήν ὁμάδα 1, ἡ βασική τιμή τῆς PRL τήν 6η μέρα τῆς λοχείας (452±69) δέν μειώθηκε σέ σχέση μέ τήν τιμή τήν 1η μέρα, ἀλλά διατηρήθηκε περίπου στά ἴδια ἐπίπεδα μέ αὐτή (κοινή βασική τιμή 311± ±22 unpaired t-test, $p > 0.1$, βασική τιμή 1ης μέρας ὁμάδας 2, 386±36 paired t-test, $p > 0.1$) (εἰκόνα 1). Ἡ βασική τιμή τῆς FSH τήν 1η καί 6η μέρα τῆς λοχείας στίς περισσότερες ἀπό τίς περιπτώσεις δέν ἦταν ἀνιχνεύσιμη καί δέν αὐξήθηκε σημαντικά μετά ἀπό τή χορήγηση τοῦ LHRH (εἰκόνα 6). Οἱ τιμές τῆς FSH μετά τή διέγερση μέ LHRH δέν διέφεραν σημαντικά ἀπό τή βασική τιμή ἔστω καί ἄν γιά τόν ὑπολογισμό τῆς τελευταίας στά δείγματα μέ μή ἀνιχνεύσιμα ποσά FSH δινόταν τιμή μηδέν (paired t-test, $p > 0.1$). Ἡ βασική τιμή τῆς β-LH τήν 6η μέρα τῆς λοχείας (1.22±0.13) ἦταν σημαντικά μικρότερη ἀπό τήν κοινή βασική τιμή τήν 1η μέρα τῆς λοχείας (5.28±0.45) (unpaired t-test, $p < 0.001$). Μετά ἀπό τήν χορήγηση LHRH τόσο τήν 1η ὅσο καί τήν 6η μέρα μετά ἀπό τόν τοκετό δέν παρατηρήθηκε αὔξηση τῆς τιμῆς τῆς β-LH (εἰκόνα 7).

Οἱ τιμές τῶν FSH, β-LH καί PRL πρίν καί μετά ἀπό τήν ἔνεση τοῦ LHRH τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας στό αἷμα τῶν γυναικῶν, πού χορηγήθηκε βρωμοεργοκτυπτίνη (ὁμάδα 4), ἀναγράφονται στόν πίνακα 4. Ὅπως φαίνεται, ἡ βασική τιμή τῆς PRL μειώθηκε σημαντικά μετά ἀπό τή χορήγηση τῆς βρωμοεργοκρυπτίνης (εἰκόνα 1). Ἔτσι, τήν 3η μέρα μετά ἀπό τόν τοκετό (6.07±1.3) ἦταν σημαντικά μικρότερη σέ σχέση μέ τήν 1η μέρα εἴτε ἀπό τήν κοινή βασική τιμή (311±22 unpaired t-test, $p < 0.001$), εἴτε ἀπό τή βασική τιμή τῆς

Πίνακας 3 . Τιμές ($\bar{x}$±SE) FSH (ng/ml), β-LH (ng/ml) καί PRL (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν, πού δέν θήλασαν τά νεογνά τους, πρίν (χρόνος 0) καί 30, 60 καί 120 min μετά ἀπό ἐφ'ἅπαξ ἐν χορήγηση 100 μg LHRH τήν 1η καί τήν 6η μέρα τῆς λοχείας. Τίς μέρες 1-6 χορηγήθηκε μετοκλοπραμίδη (10 mg ἀνά 6ωρο). (Ἡ πρώτη δοκιμασία LHRH ἔγινε πρίν ἀπό τήν ἔναρξη χορηγήσεως μετοκλοπραμίδης).

χρόνος (min)	0	30	60	120
FSH				
1η μέρα (n=10)	0.23 ± 0.03	0.26 ± 0.02	0.24 ± 0.02	0.26 ± 0.02
6η μέρα (n=10)	0.31 ± 0.04	0.41 ± 0.06	0.39 ± 0.06	0.33 ± 0.05
β-LH				
1η μέρα (n=33)	5.28 ± 0.45	5.09 ± 0.51 (n=24)	4.65 ± 0.59 (n=24)	4.33 ± 0.45 (n=24)
6η μέρα (n=7)	1.22 ± 0.13*	1.91 ± 0.32	1.75 ± 0.57	
PRL				
1η μέρα (n=34)	311 ± 22	279 ± 34 (n=30)	267 ± 30 (n=29)	268 ± 28 (n=27)
6η μέρα (n=10)	452 ± 69	390 ± 46	439 ± 55	320 ± 25

* $p < 0.001$ σέ σύγκριση μέ τήν ἀντίστοιχη τιμή τήν 1η μέρα.

ὁμάδας 4 (257±43 paired t-test, $p < 0.05$). Ἡ βασική τιμή τῆς FSH ἦταν σέ χαμηλά ἐπίπεδα καί τήν 1η καί τήν 6η μέρα μετά ἀπό τόν τοκετό (εἰκόνα 8). Ἡ τιμή αὐτή τῆς FSH δέν αὐξήθηκε μετά ἀπό τή χορήγηση τοῦ LHRH τόσο πρίν ὅσο καί μετά ἀπό τή χορήγηση τῆς βρωμοεργοκρυπτίνης (1η καί 3η μέρα ἀντίστοιχα) (εἰκόνα 8). Σχετικά μέ τήν β-LH, ἡ βασική της τιμή τήν 3η μέρα (2.91±0.60) ἦταν σημαντικά μικρότερη ἀπό τήν ἀντίστοιχη τιμή τῆς ἴδιας ὁμάδας τήν 1η μέρα μετά τόν τοκετό (6.92±0.45) (paired t-test, $p < 0.05$). Ἡ χορήγηση τοῦ LHRH δέν αὔξησε τήν τιμή τῆς β-LH τόσο τήν 1η ὅσο καί τήν 3η μέρα τῆς λοχείας (εἰκόνα 9).

Στόν πίνακα 5 ἀναγράφονται οἱ τιμές τῶν FSH, β-LH καί PRL πρίν καί μετά ἀπό τή χορήγηση LHRH τήν 1η καί 3η μέρα μετά τόν τοκετό στό αἷμα λεχωίδων γυναικῶν στίς ὁποῖες δόθηκε μεθυσεργίδη (ὁμάδα 5). Ἡ χορήγηση τῆς μεθυσεργίδης μείωσε σημαντικά τή βασική τιμή τῆς PRL (εἰκόνα 1). Δηλ.τήν 3η μέρα τῆς λοχείας ἡ βασική τιμή τῆς PRL (27.5±10) ἦταν σημαντικά μικρότερη ἀπό τήν τιμή της τήν 1η μέρα (κοινή βασική τιμή 311±22 unpaired t-test, $p < 0.001$, βασική τιμή τῆς ἴδιας τῆς ὁμάδας 5, 278±67 paired t-test, $p < 0.05$). Ἡ βασική τιμή τῆς FSH ἦταν σέ μή ἀνιχνεύσιμα ποσά (<0.195 ng/ml) τόσο τήν 1η, ὅσο καί τήν 3η μέρα τῆς λοχείας καί δέν αὐξήθηκε μετά ἀπό τή χορήγηση τοῦ LHRH (εἰκόνα 10). Ἡ βασική τιμή τῆς β-LH τήν 3η μέρα (1.44±0.32) βρέθηκε σημαντικά μικρότερη ἀπό τή βασική τιμή της τήν 1η μέρα τῆς λοχείας (κοινή βασική τιμή 5.28±0.45, unpaired t-test, $p < 0.001$, εἰκόνα 11, βασική τιμή τῆς ὁμάδας 5, 3.11±0.68, paired t-test, $p < 0.01$). Μετά ἀπό τή χορήγηση τοῦ LHRH δέν παρατηρήθηκε αὔξηση τῆς β-LH, τόσο τήν 1η ὅσο καί τήν 3η μέρα τῆς λοχείας (εἰκόνα 11).

Ὁ πίνακας 6 δείχνει τίς τιμές τῶν FSH, β-LH καί PRL στό αἷμα λεχωίδων γυναικῶν πρίν καί μετά τήν ἔνεση LHRH τήν 1η καί τήν 3η μέρα τῆς λοχείας, στίς ὁποῖες δόθηκε ταμοξιφένη (ὁμάδα 6). Ὅπως προκύπτει, ἡ βασική τιμή τῆς PRL τήν 3η μέρα μετά ἀπό τόν τοκετό (400±109) δέν διέφερε σημαντικά ἀπό τή βασική της τιμή τήν 1η μέρα (κοινή βασική τιμή ἤ βασική τιμή τῆς ὁμάδας 5) (εἰκόνα 1). Ἐπίσης, ἡ βασική τιμή τῆς FSH ἦταν τόσο τήν 1η ὅσο καί τήν 3η μέρα τῆς λοχείας σέ πολύ μικρά μή ἀνιχνεύσιμα ποσά

Πίνακας 4. Τιμές ($\bar{x}$±SE) FSH (ng/ml), β-LH (ng/ml) καί PRL (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν, πού δέν θήλασαν τά νεογνά τους, πρίν (χρόνος 0) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά ἀπό ἐφ'ἅπαξ ἐν χορήγηση 100 μg LHRH τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας. Τίς μέρες 1-3 χορηγήθηκε βρωμοεργοκρυπτίνη (2.5 mg ἀνά 6ωρο). (Ἡ πρώτη δοκιμασία LHRH ἔγινε πρίν ἀπό τήν ἔναρξη τῆς χορηγήσεως βρωμοεργοκρυπτίνης).

	0	30	60	90	120
FSH					
1η μέρα (n=4)	0.23 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.23 ± 0.02
3η μέρα (n=4)	0.32 ± 0.01	0.31 ± 0.01	0.32 ± 0.01	0.27 ± 0.03	0.24 ± 0.01
β-LH					
1η μέρα (n=33)	5.28 ± 0.45	5.09 ± 0.51 (n=24)	4.65 ± 0.59 (n=24)	5.19 ± 0.60 (n=17)	4.33 ± 0.45 (n=24)
3η μέρα (n=4)	2.91 ± 0.60	3.34 ± 1.20	3.03 ± 0.74		
PRL					
1η μέρα (n=34)	311 ± 22	279 ± 34 (n=30)	267 ± 30 (n=29)	248 ± 24 (n=18)	268 ± 28 (n=27)
3η μέρα (n=4)	6.07 ± 1.3*	9.16 ± 2.2	6.03 ± 2.2	7.57 ± 2.3	

* $p < 0.001$ σέ σύγκριση μέ τήν ἀντίστοιχη τιμή τήν 1η μέρα.

(<0.195 ng/ml) καί δέν αύξήθηκε μετά άπό τή χορήγηση τοῦ LHRH (εἰκόνα 12). Σχετικά μέ τήν β-LH, ἡ βασική της τιμή ἦταν σημαντικά μικρότερη τήν 3η μέρα (2.29±0.61) άπό τήν τιμή τήν 1η μέρα τῆς λοχείας, τόσο τήν κοινή βασική τιμή (5.28±0.45, unpaired t-test, $p < 0.05$) (εἰκόνα 13), όσο τή βασική τιμή τῆς ὁμάδας 6 (7.08±1.57, paired t-test, $p < 0.05$). Δέν παρατηρήθηκε αὔξηση τῆς τιμῆς τῆς β-LH μετά άπό τή χορήγηση τοῦ LHRH τήν 1η ἤ τήν 3η μέρα τῆς λοχείας (εἰκόνα 13).

Οἱ τιμές τῶν FSH, β-LH καί PRL στό αἷμα λεχωίδων γυναικῶν πρίν καί μετά άπό τή χορήγηση τοῦ άνάλογου παράγωγου τοῦ LHRH τοῦ D-Ser(TBU)^{6}-EA^{10}-LHRH τήν 1η μέρα τῆς λοχείας άναγράφονται στόν πίνακα 7 (ὁμάδα 7). Ἡ βασική τιμή τῆς FSH ἦταν σέ μή άνιχνεύσιμα ποσά (<0.195 ng/ml). Ἡ χορήγηση τοῦ παραπάνω άνάλογου τοῦ LHRH δέν αὔξησε τήν FSH, πού παρέμεινε κάτω άπό τό άνώτερο άνιχνεύσιμο ὅριο τιμῶν (εἰκόνα 14). Ἡ τιμή τῆς PRL δέν μεταβλήθηκε σημαντικά μέχρι 12 ὧρες άπό τή χορήγηση τοῦ άνάλογου LHRH σέ σχέση μέ τή βασική τιμή. Ἐπίσης καί ἡ τιμή τῆς β-LH δέν μεταβλήθηκε σημαντικά μετά άπό τή χορήγηση τοῦ άνάλογου LHRH (εἰκόνα 15).

Στήν εἰκόνα 16 γίνεται γραφική παράσταση τῶν τιμῶν τῆς PRL στό αἷμα λεχωίδων γυναικῶν ὅλων τῶν ὁμάδων τήν 1η μέρα τῆς λοχείας πρίν καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά άπό τή χορήγηση τοῦ LHRH. Οἱ τιμές παρέμειναν περίπου σταθερές, χωρίς σημαντική μεταβολή σέ σχέση μέ τή βασική τιμή σέ ὅλους τούς χρόνους πού ἐλέγχθηκαν. Ἐπίσης, στίς ἐπί μέρους ὁμάδες οἱ τιμές τῆς PRL δέν μεταβλήθηκαν σημαντικά μετά τή δεύτερη ἔνεση τοῦ LHRH (3η ἤ 6η μέρα τῆς λοχείας) σέ σχέση μέ τήν άντίστοιχη βασική τιμή (πίνακες 1-7).

Πίνακας 5 . Τιμές ($\bar{x}$±SE) FSH (ng/ml), β-LH (ng/ml) καί PRL (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν, πού δέν θήλασαν τά νεογνά τους, πρίν (χρόνος 0) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά ἀπό ἐφ'ἅπαξ ἐν χορήγηση 100 μg LHRH τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας. Τίς μέρες 1-3 χορηγήθηκε μεθυσεργίδη (2.8 mg ἀνά 8ωρο). ('Η πρώτη δοκιμασία LHRH ἔγινε πρίν τήν ἔναρξη τῆς χορηγήσεως μεθυσεργίδης).

	0	30	60	90	120
FSH					
1η μέρα (n=4)	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195
3η μέρα (n=4)	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195
β-LH					
1η μέρα (n=33)	5.28 ± 0.45	5.09 ± 0.51 (n=24)	4.65 ± 0.59 (n=24)	5.19 ± 0.60 (n=17)	4.33 ± 0.45 (n=24)
3η μέρα (n=4)	1.44 ± 0.32+	1.33 ± 0.34	1.28 ± 0.15	1.87 ± 0.35	1.77 ± 0.39
PRL					
1η μέρα (n=34)	311 ± 22	279 ± 34 (n=30)	267 ± 30 (n=29)	248 ± 24 (n=18)	268 ± 28 (n=27)
3η μέρα (n=4)	27.5 ± 10*	24.0 ± 6.5	24.5 ± 6.3	20.0 ± 3.6	26.3 ± 5.4

* $p < 0.001$ σέ σύγκριση μέ τήν ἀντίστοιχη τιμή τήν 1η μέρα.

+ $0.001 < p < 0.01$ σέ σύγκριση μέ τήν ἀντίστοιχη τιμή τήν 1η μέρα.

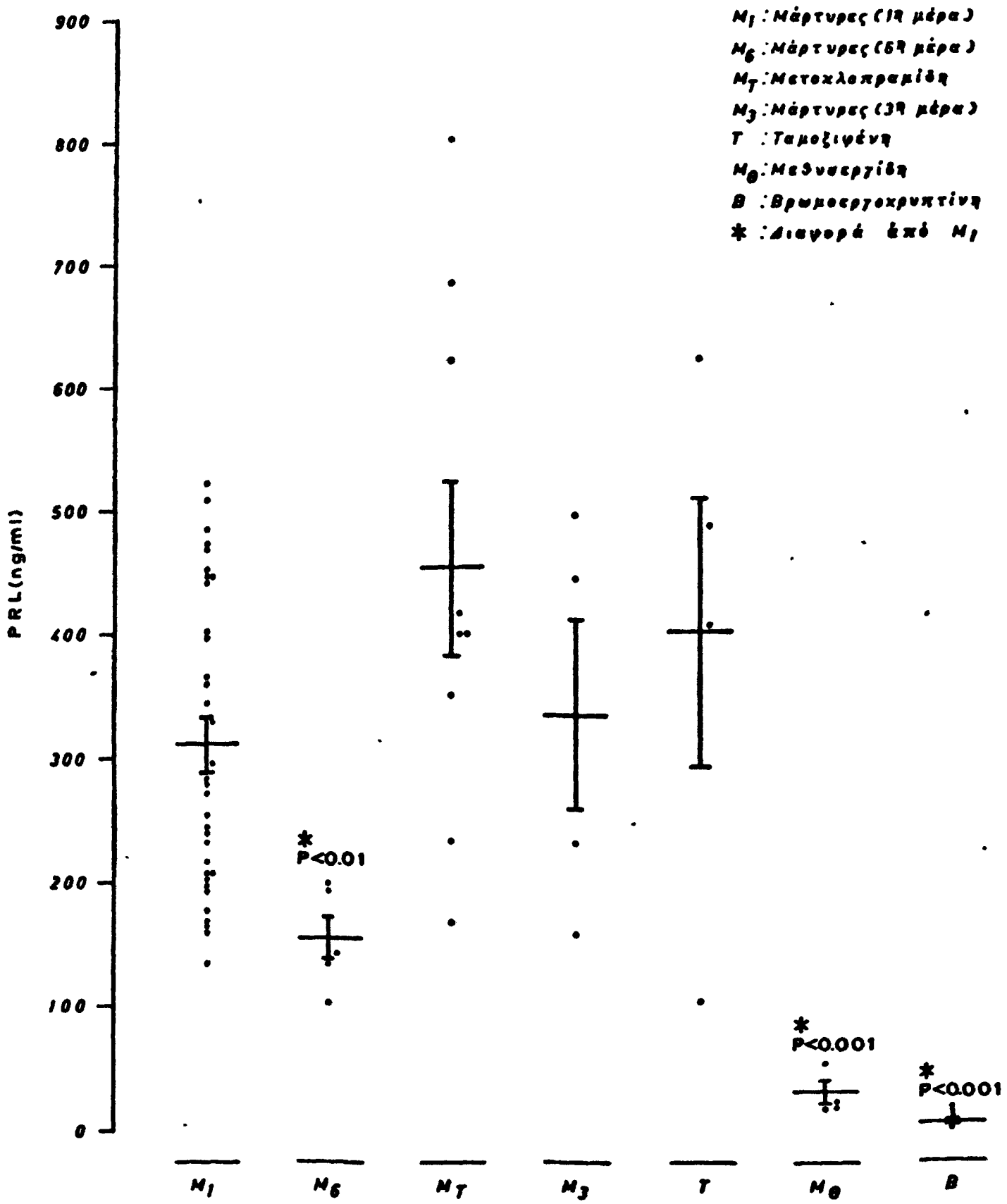
Πίνακας 6 . Τιμές ($\bar{x}$±SE) FSH (ng/ml), β-LH (ng/ml) καί PRL (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν, πού δέν θήλασαν τά νεογνά τους, πρίν (χρόνος 0) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά ἀπό ἐφ'ἅπαξ ἐν χορήγηση 100 μg LHRH τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας. Τίς μέρες 1-3 χορηγήθηκε ταμοξιφένη (20 mg ἀνά 8ωρο). ('Η πρώτη δοκιμασία LHRH ἔγινε πρίν τήν ἔναρξη τῆς χορηγήσεως ταμοξιφένης).

	0	30	60	90	120
FSH					
1η μέρα (n=4)	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195
3η μέρα (n=4)	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195
β-LH					
1η μέρα (n=33)	5.28 ± 0.45	5.09 ± 0.51 (n=24)	4.65 ± 0.59 (n=24)	5.19 ± 0.60 (n=17)	4.33 ± 0.45 (n=24)
3η μέρα (n=4)	2.29 ± 0.61*	2.06 ± 0.57	2.59 ± 0.69	1.78 ± 0.69	
PRL					
1η μέρα (n=34)	311 ± 22	279 ± 34 (n=30)	267 ± 30 (n=29)	248 ± 24 (n=18)	268 ± 28 (n=27)
3η μέρα (n=4)	400 ± 109	243 ± 56	285 ± 85	378 ± 97	417 ± 73

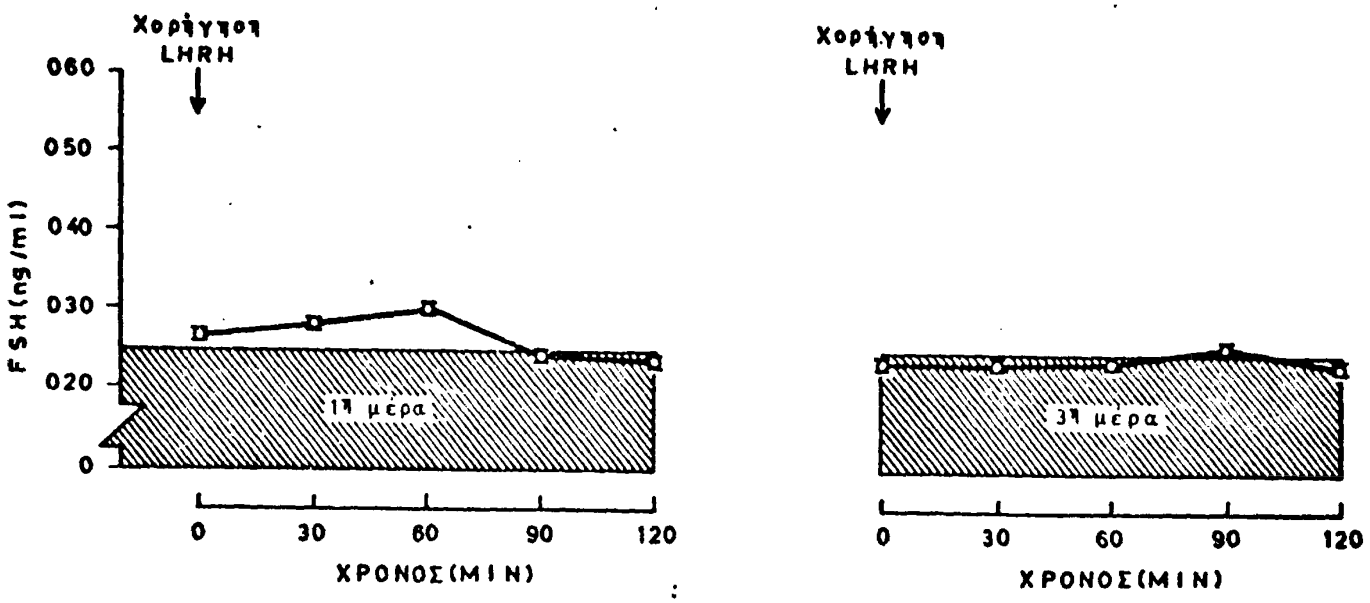
* $0.01 < p < 0.05$ σέ σύγκριση μέ τήν ἀντίστοιχη τιμή τήν 1η μέρα.

Πίνακας 7. Τιμές FSH (ng/ml), β-LH (ng/ml) καί PRL (ng/ml) στό αἷμα 4 λευχωΐδων γυναικῶν, πού δέν θήλασαν τά νεογνά τους, πρίν (χρόνος 0) καί μετά 1/2, 1, $1^1/_2$, 2, 4, 8 καί 12 ὧρες ἀπό τή χορήγηση τοῦ D-Ser $(TBU)^6$-EA^{10}-LHRH σέ ἐφ'ἅπαξ ὑποδόρια ἔνεση 5 μg τήν 1η μέρα τῆς λοχείας. (Οἱ τιμές εἶναι σέ $\bar{x}$±SE).

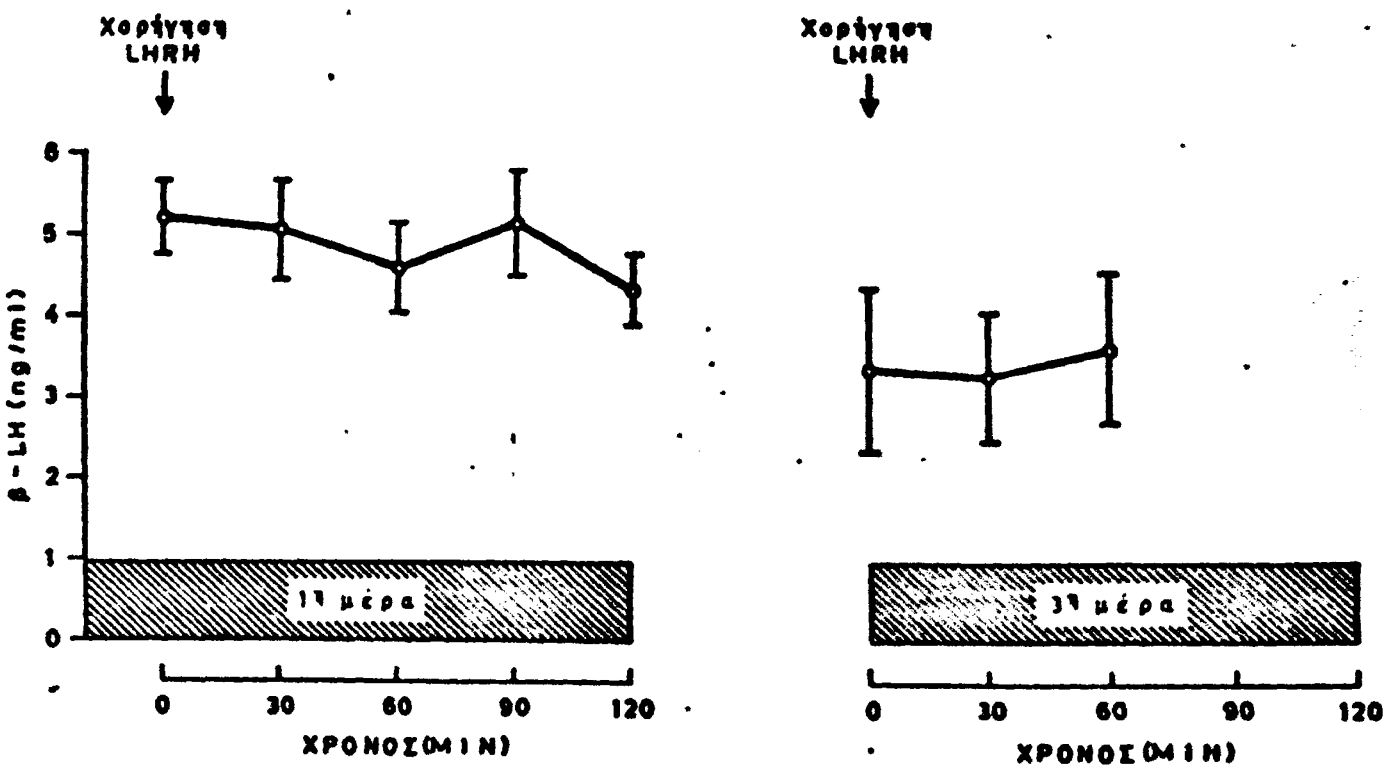
	FSH	β-LH	PRL
0	< 0.195	4.56 ± 1.02	294 ± 75
1/2	< 0.195	4.58 ± 1.13	245 ± 37
1	< 0.195	4.66 ± 1.33	251 ± 49
$1^1/_2$	< 0.195	4.80 ± 1.33	240 ± 98
2	< 0.195	4.68 ± 1.12	286 ± 137
4	< 0.195	3.65 ± 0.88	229 ± 86
8	< 0.195	4.13 ± 0.88	174 ± 55
12	< 0.195	2.90 ± 0.67	122 ± 28



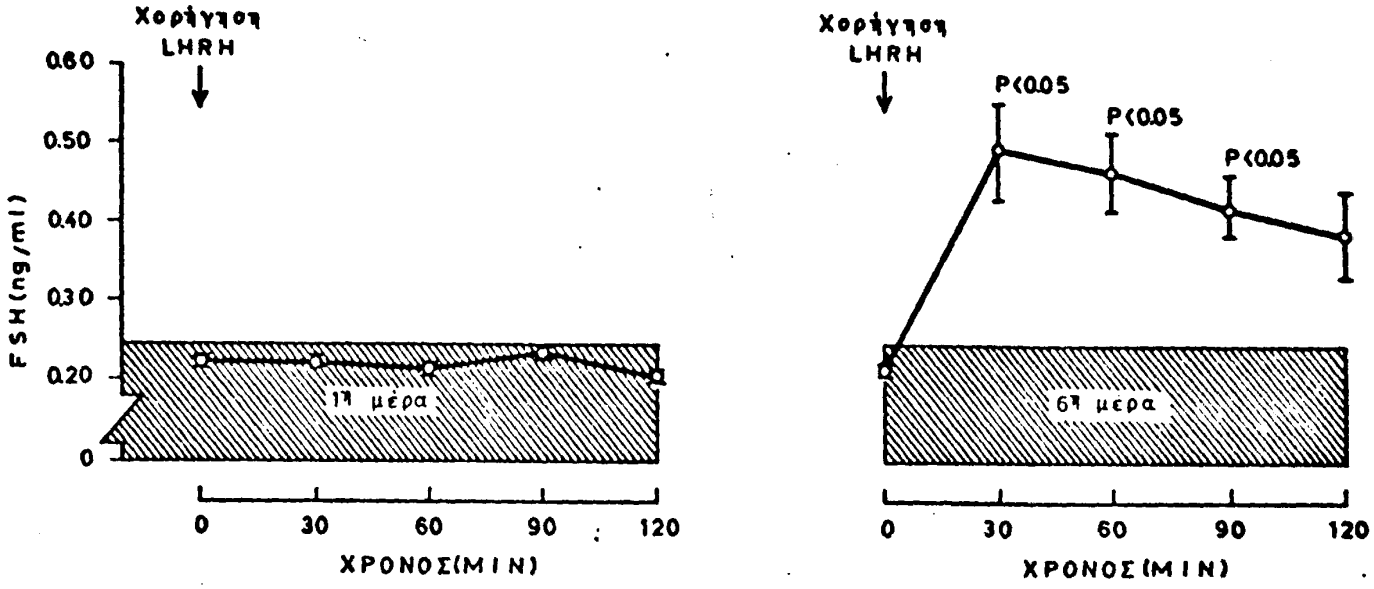
Εἰκόνα 1. Μέση τιμή, SE καί διασπορά τιμῶν PRL (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν κατά ὁμάδες πρίν τή χορήγηση 100 μg LHRH iv τήν 1η μέρα τῆς λοχείας (M_1), τήν 3η μέρα τῆς λοχείας (M_3,M_θ,T,B) καί τήν 6η μέρα τῆς λοχείας (M_6,M_T).



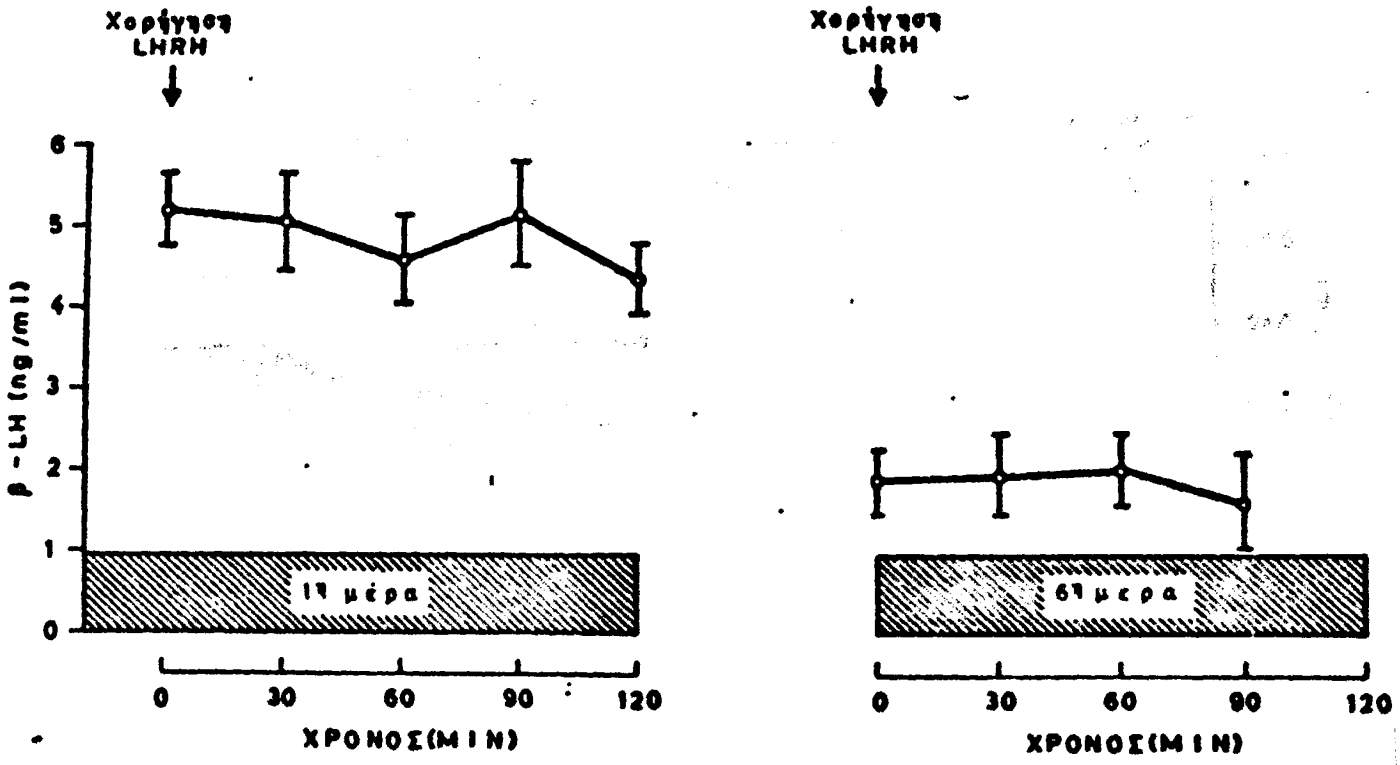
Εἰκόνα 2. Τιμές ($\bar{x}$±SE) FSH (ng/ml) στό αἷμα λεχωίδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH iv τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας.



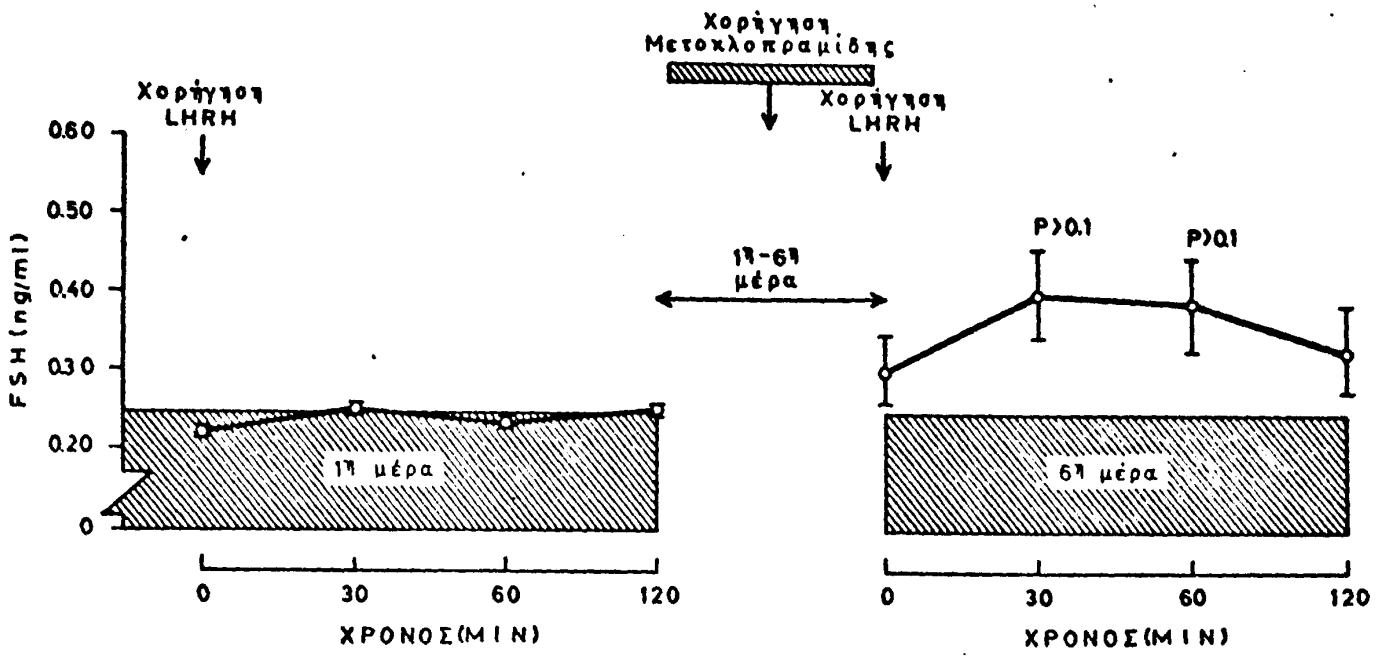
Εἰκόνα 3. Τιμές ($\bar{x}$±SE) β-LH (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH ἐν τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας.



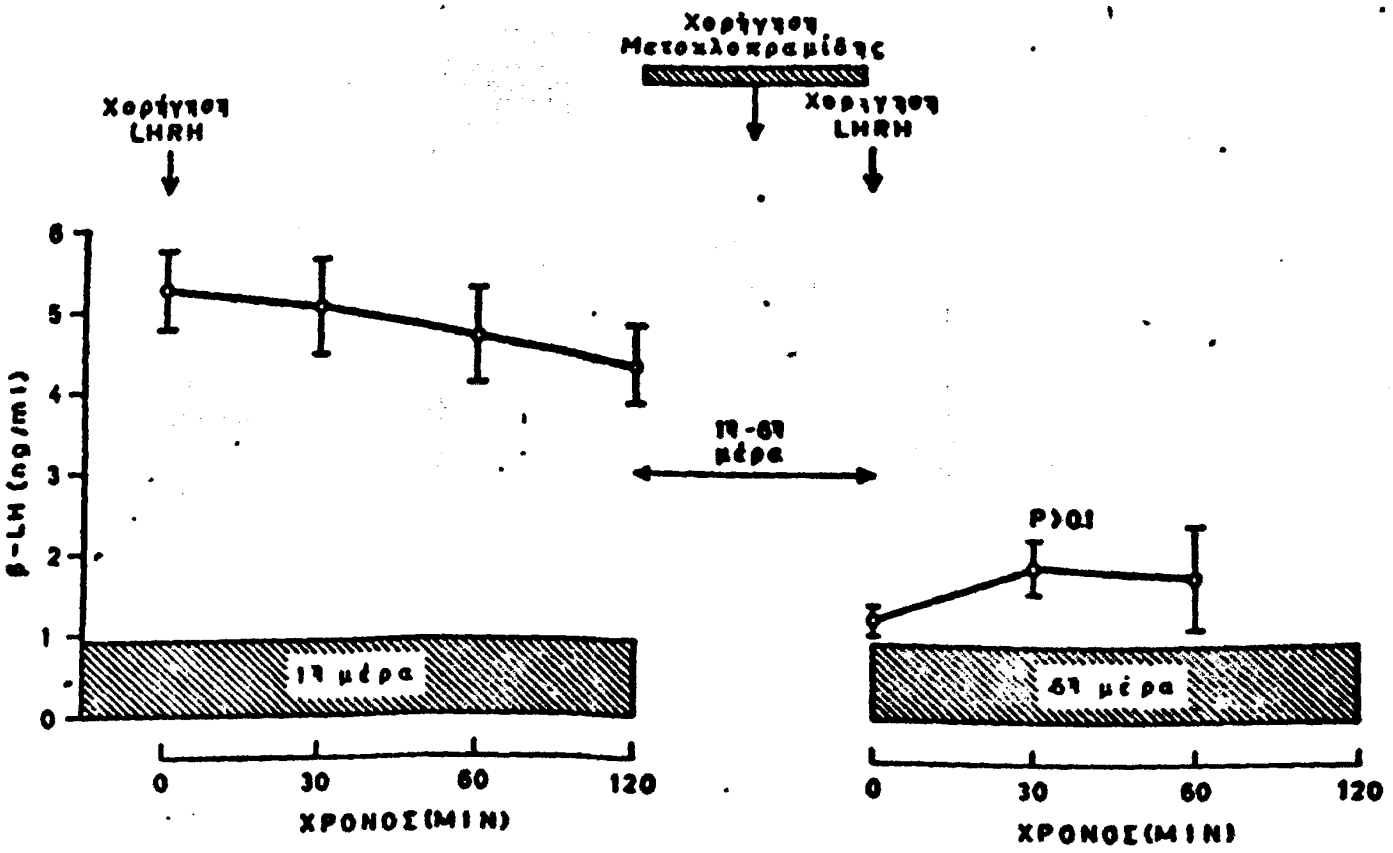
Εἰκόνα 4. Τιμές ($\bar{x}$±SE) FSH (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH iv τήν 1η καί 6η μέρα τῆς λοχείας.



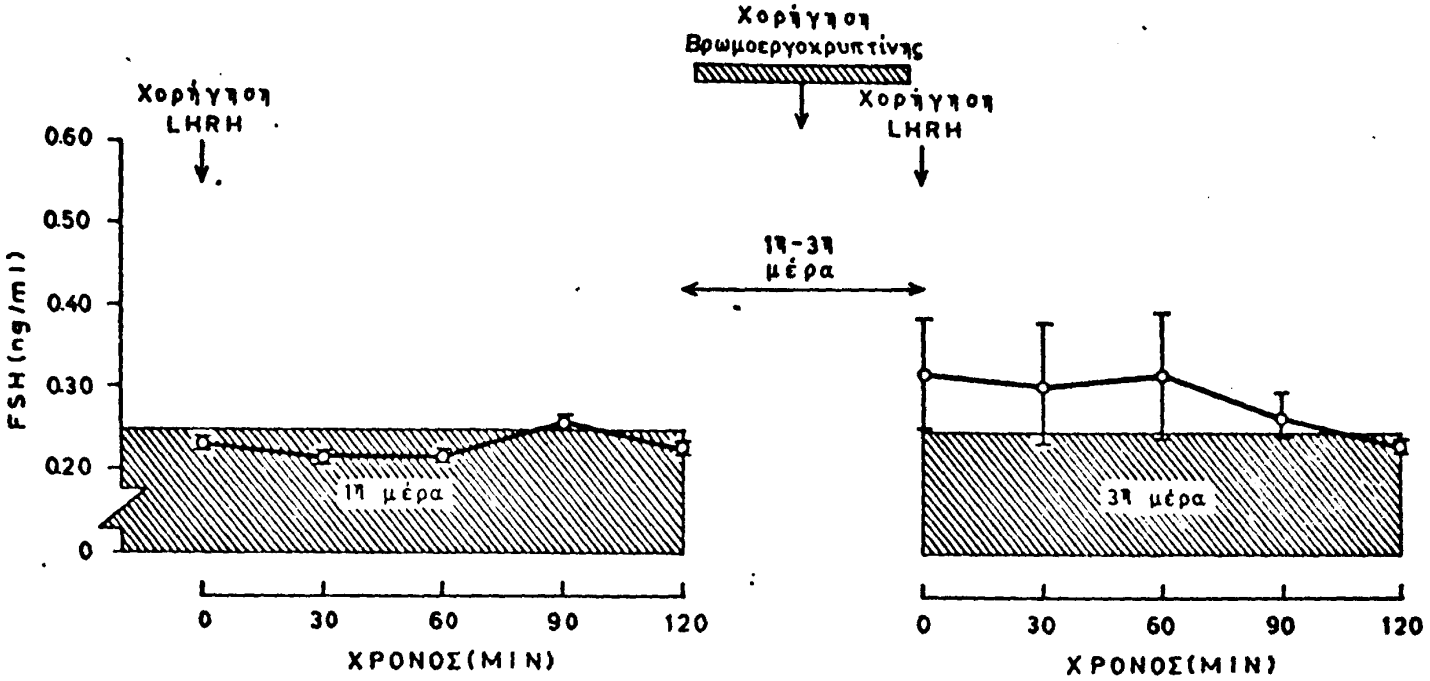
Εἰκόνα 5. Τιμές ($\bar{x}$±SE) β-LH (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH ἐν τήν 1η καί 6η μέρα τῆς λοχείας.



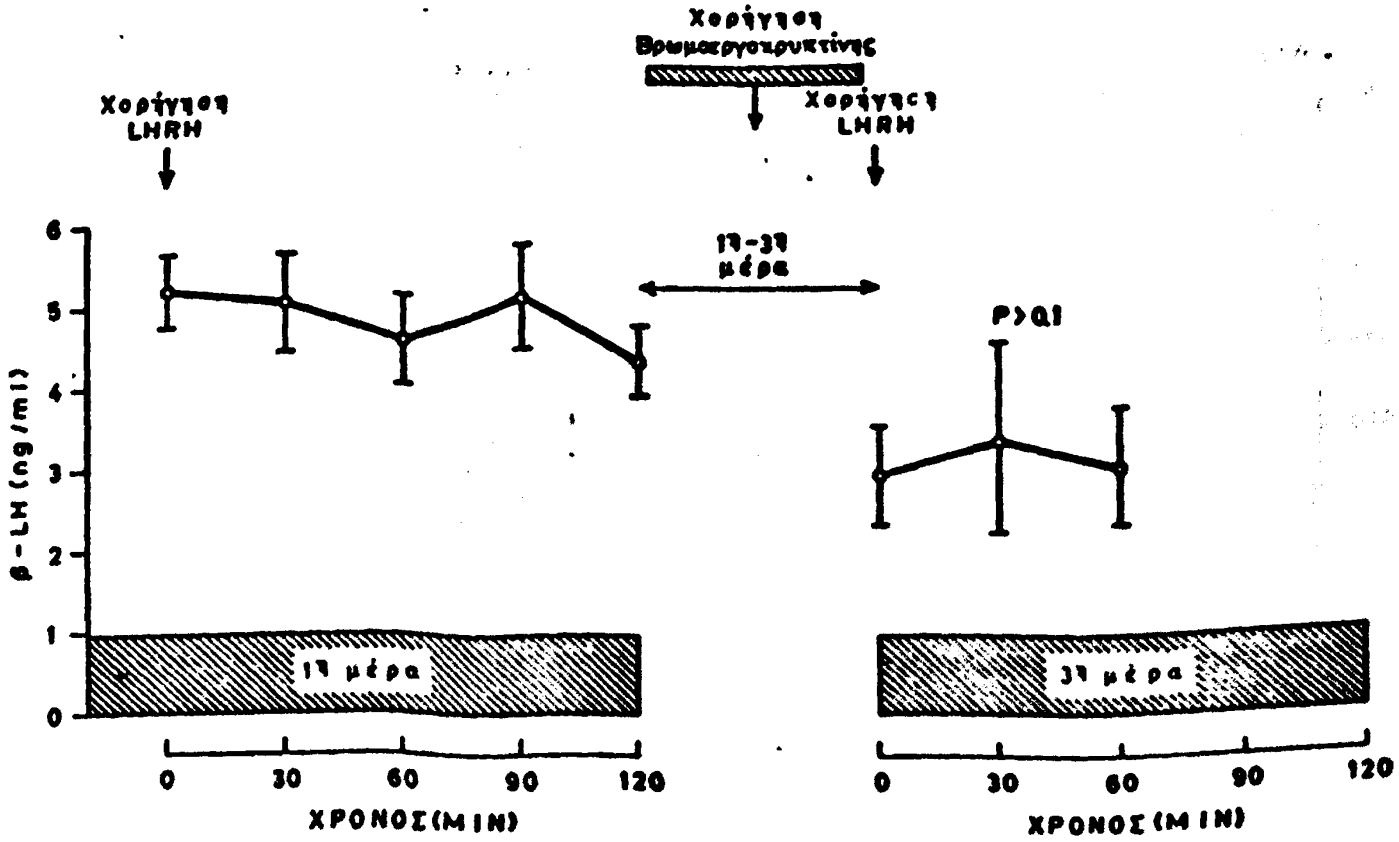
Εἰκόνα 6. Τιμές ($\bar{x}$±SE) FSH (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH iv τήν 1η καί 6η μέρα τῆς λοχείας. Μεταξύ 1ης καί 6ης μέρας δόθηκε μετοκλοπραμίδη (40 mg τή μέρα).



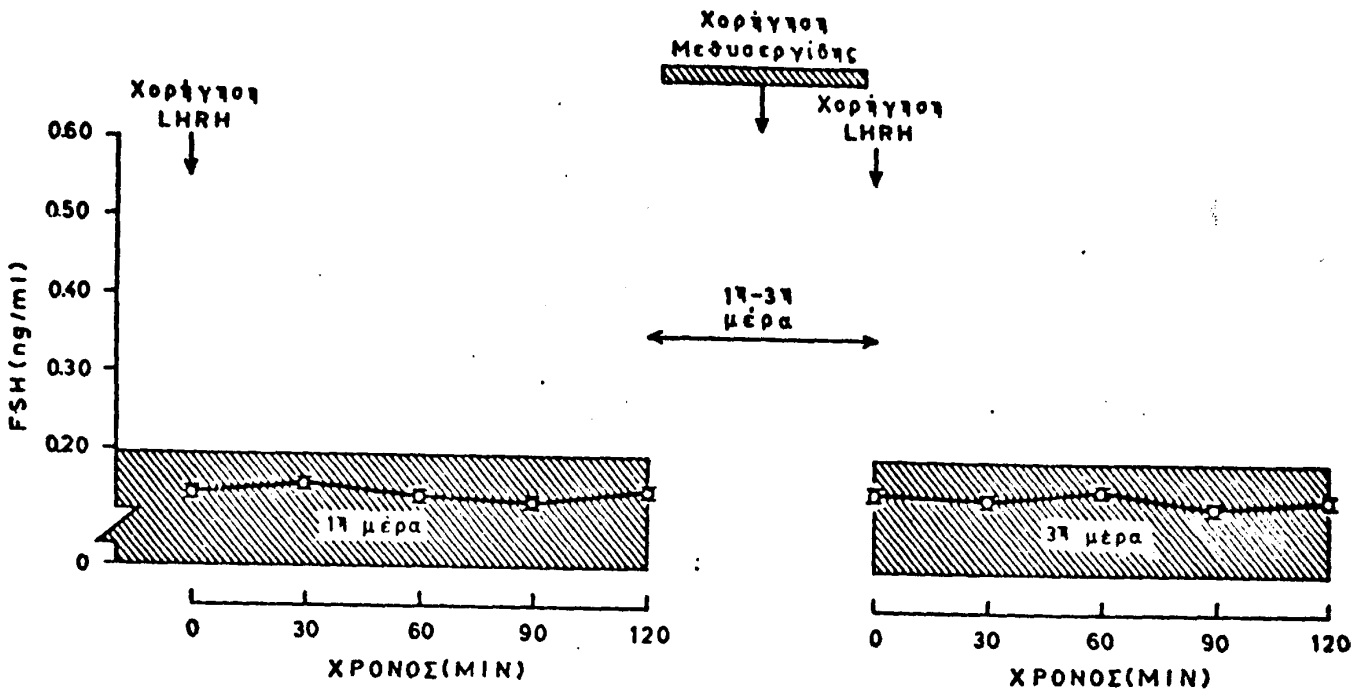
Εἰκόνα 7. Τιμές ($\bar{x}$±SE) β-LH (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH iv τήν 1η καί 6η μέρα τῆς λοχείας. Μεταξύ 1ης καί 6ης μέρας δόθηκε μετοκλοπραμίδη (40 mg τή μέρα).



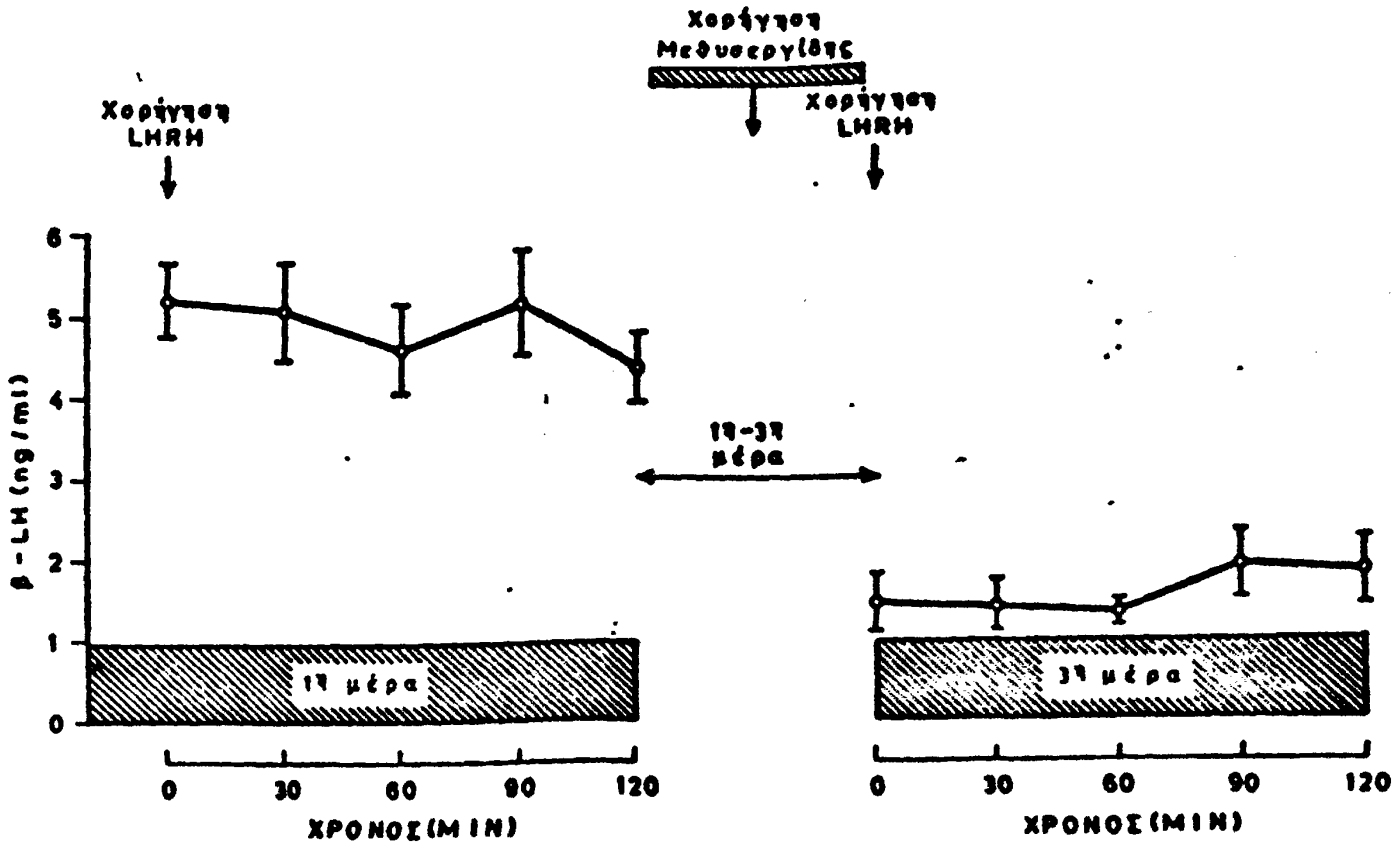
Εἰκόνα 8. Τιμές ($\bar{x}$±SE) FSH (ng/ml) στό αἷμα λεχωίδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH iv τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας. Μεταξύ 1ης καί 3ης μέρας δόθηκε βρωμοεργοκρυπτίνη (10 mg τή μέρα).



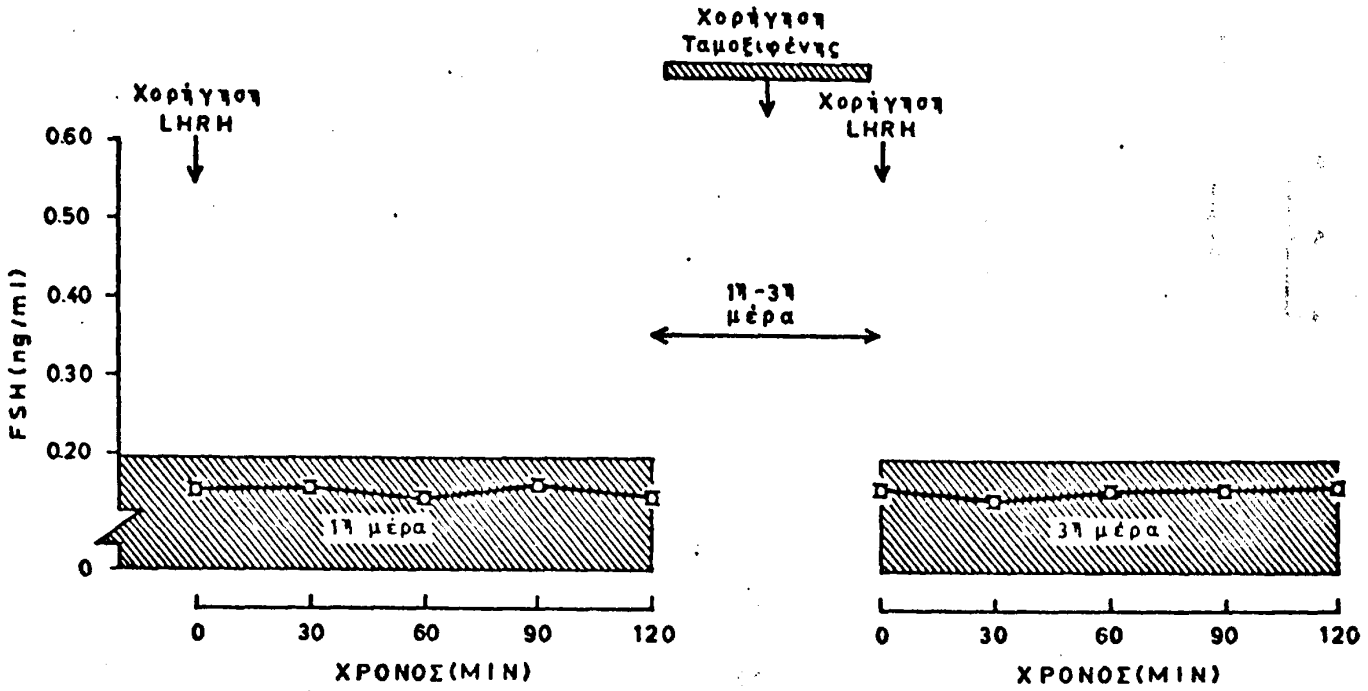
Εἰκόνα 9. Τιμές ($\bar{x}$±SE) β-LH (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH ἐν τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας. Μεταξύ 1ης καί 3ης μέρας δόθηκε βρωμοεργοκρυπτίνη (10 mg τή μέρα).



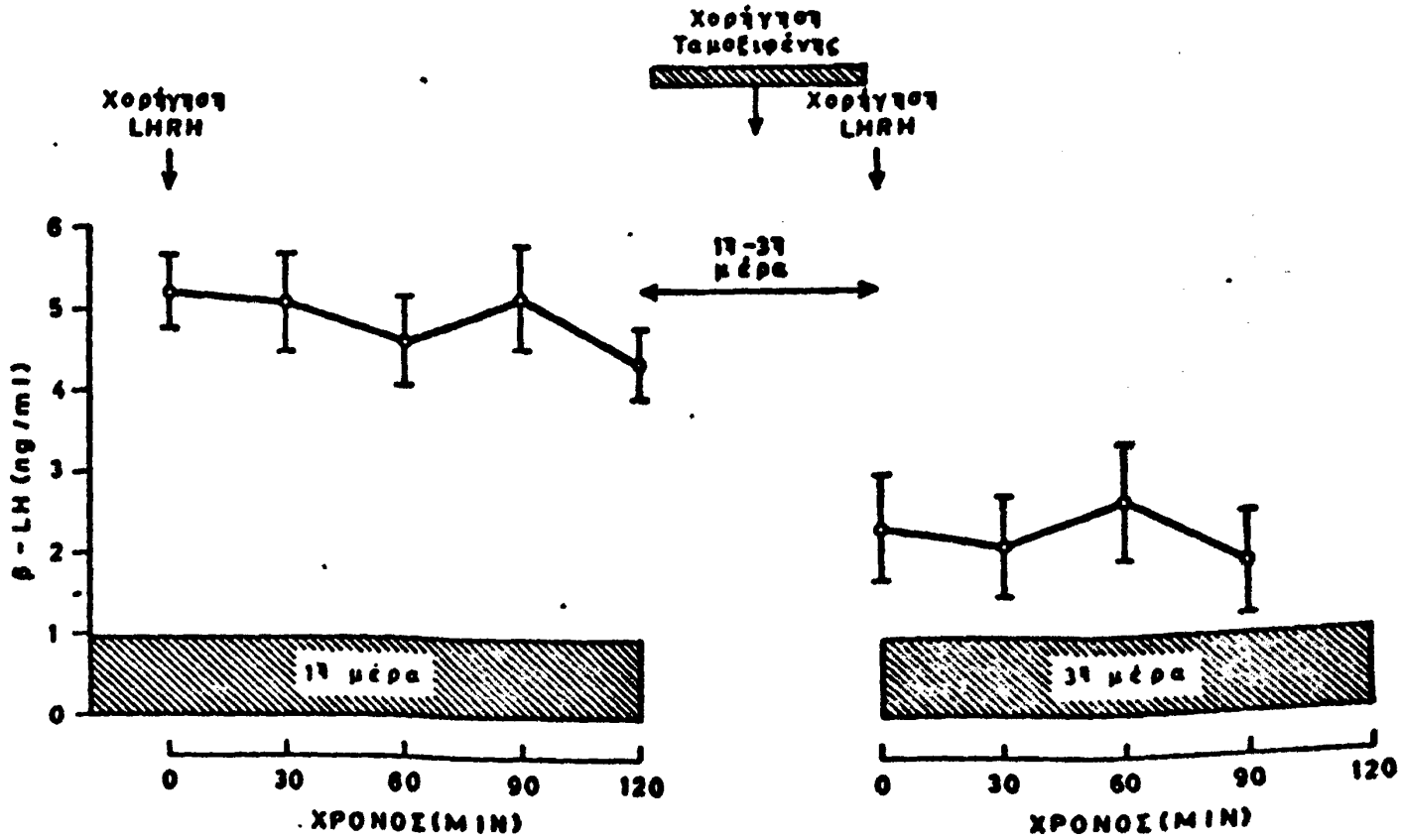
Εἰκόνα 10. Τιμές ($\bar{x}$±SE) FSH (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH iv τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας. Μεταξύ 1ης καί 3ης μέρας δόθηκε μεθυσεργίδη (8.4 mg τή μέρα).



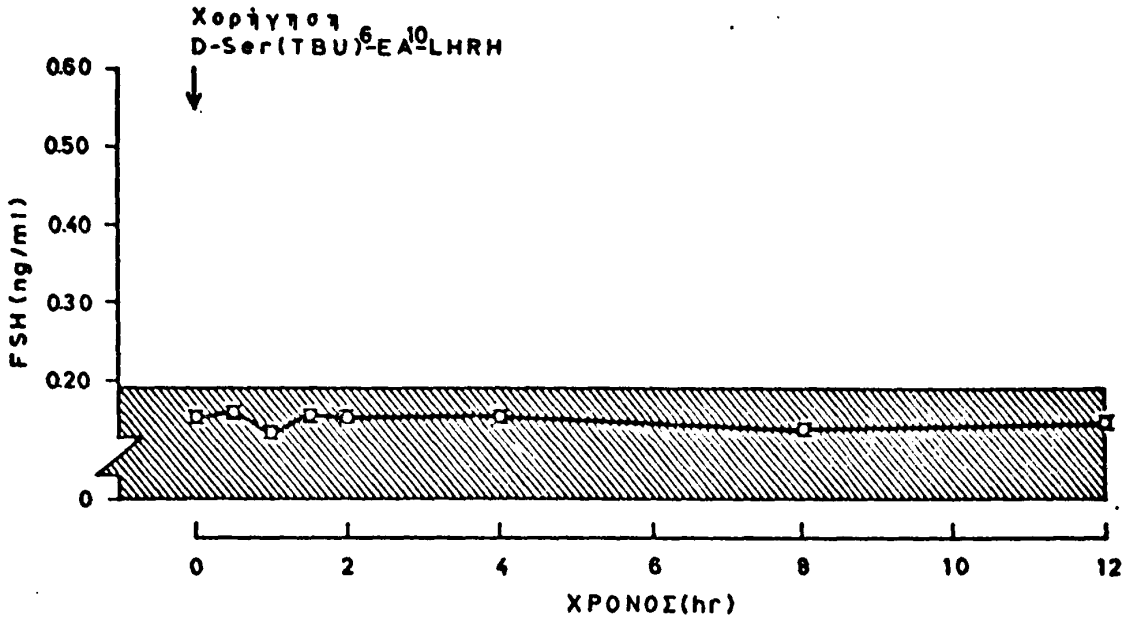
Εἰκόνα 11. Τιμές ($\bar{x}$±SE) β-LH (ng/ml) στό αἷμα λεχωίδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH ἐν τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας. Μεταξύ 1ης καί 3ης μέρας δόθηκε μεθυσεργίδη (8.4 mg τή μέρα).



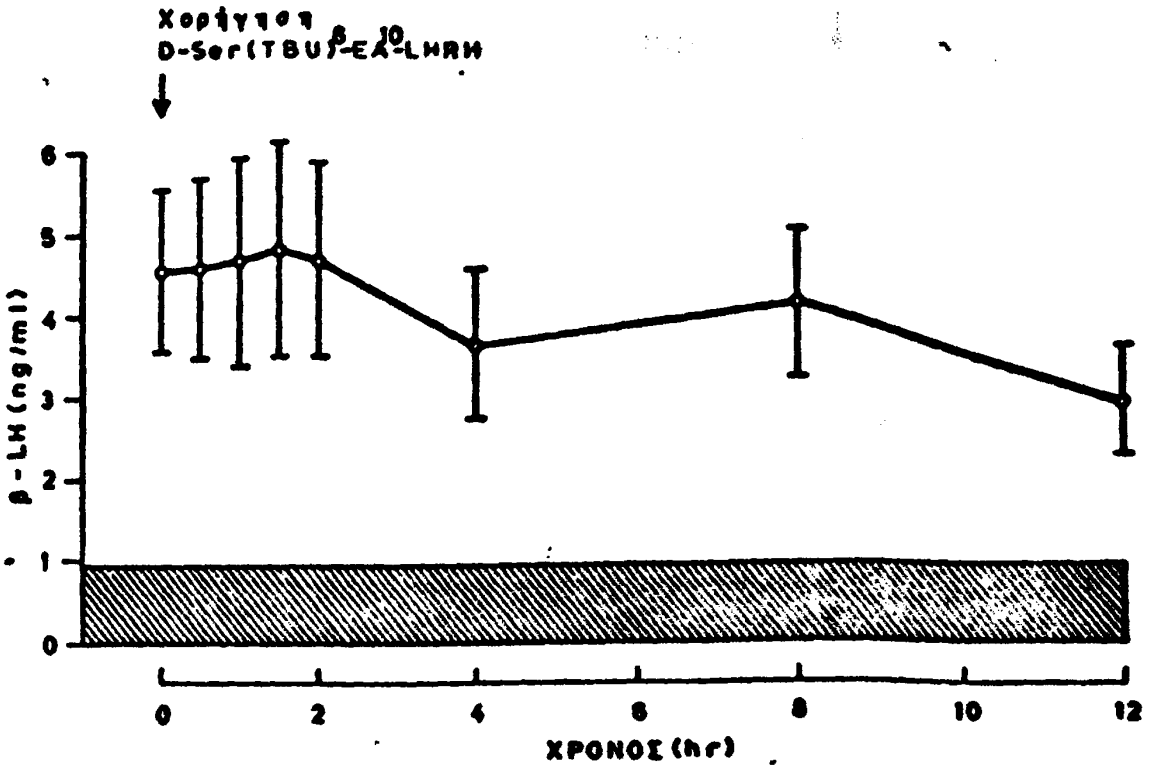
Εἰκόνα 12. Τιμές ($\bar{x}$±SE) FSH (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH iv τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας. Μεταξύ 1ης καί 3ης μέρας δόθηκε ταμοξιφένη (60 mg τή μέρα).



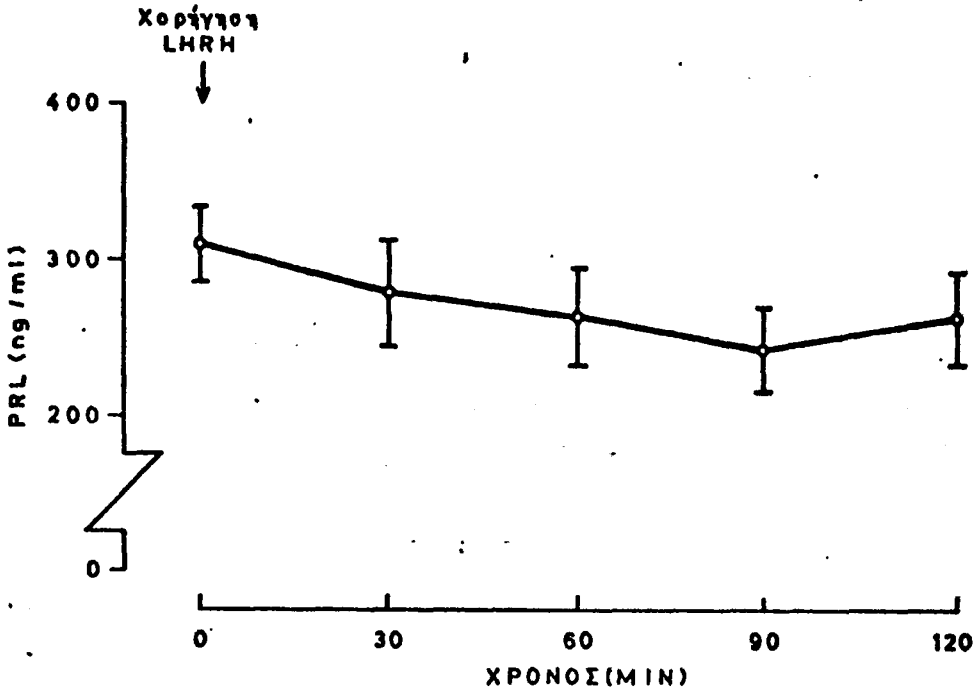
Εἰκόνα 13. Τιμές ($\bar{x}$±SE) β-LH (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH ἐν τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας. Μεταξύ 1ης καί 3ης μέρας δόθηκε ταμοξιφένη (60 mg τή μέρα).



Εἰκόνα 14. Τιμές ($\bar{x}$±SE) FSH (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 1/2, 1, $1^1/_2$, 2, 4, 8 καί 12 ὧρες μετά τή χορήγηση 5 μg τοῦ ἀνόλογου τοῦ LHRH, D-Ser $(TBU)^6$-EA^{10}--LHRH ὑποδόρια τήν 1η μέρα τῆς λοχείας.



Εἰκόνα 15. Τιμές ($\bar{x}$±SE) β-LH (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 1/2, 1, $1^1/_2$, 2, 4, 8 καί 12 ὧρες μετά τή χορήγηση 5 μg τοῦ ἀνάλογου τοῦ LHRH, D-Ser $(TBU)^6$-EA^{10}-LHRH ὑποδόρια τήν 1η μέρα τῆς λοχείας.



Εἰκόνα 16. Τιμές ($\bar{x}$±SE) PRL (ng/ml) στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH ἐν τήν 1η μέρα τῆς λοχείας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τά μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά μέ τήν έκκριτική λειτουργία τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου τῆς ὑποφύσεως κατά τή λοχεία έχουν δείξει άφ'ένός, ὅτι οἱ βασικές τιμές τῶν γοναδοτροφινῶν ὁρμονῶν FSH καί LH στό αἷμα βρίσκονται σέ πολύ χαμηλά έπίπεδα καί άφ'έτέρου, ὅτι ὑπάρχει πρόσκαιρη κατάργηση τῆς διεγερσιμότητας τῆς ὑποφύσεως μετά άπό χορήγηση LHRH (Reyes καί συν. 1972, Said καί Wide 1973, Jeppsson καί συν. 1974, Canales καί συν. 1974, LeMaire καί συν. 1974, Friedman καί συν. 1976, Keye καί Jaffe 1976, Miyake καί συν. 1978). Ἡ άνερέθιστη αὐτή περίοδος τῆς ὑποφύσεως έχει παρατηρηθεῖ τίς πρῶτες 10-15 μέρες μετά άπό τόν τοκετό μέ προοδευτική στή συνέχεια έπανεμφάνιση τῆς διεγερσιμότητας (Jeppsson καί συν. 1974, Canales καί συν. 1974, Miyake καί συν. 1978, Marrs καί συν. 1981 β).

Ἐνῶ ὅμως ἡ άδυναμία αὐτή τῆς ὑποφύσεως νά έκκρίνει γοναδοτροφίνες μετά άπό χορήγηση LHRH τίς πρῶτες μέρες τῆς λοχείας εἶναι, ὅπως άναφέρθηκε, τεκμηριωμένη μέ πολλές μελέτες, οἱ παράγοντες πού τήν προκαλοῦν δέν εἶναι γνωστοί. Οἱ μέχρι σήμερα μελέτες στρέφονται κυρίως στή διερεύνηση τῆς σχέσεως ὡρισμένων γεγονότων πού συμβαίνουν στή λοχεία, ὅπως θηλασμοῦ, αὔξησης τιμῶν PRL κ.λ.π., μέ τή στάθμη τῶν γοναδοτροφινῶν ὁρμονῶν τῆς ὑποφύσεως στό αἷμα σέ χρόνο μετά τίς 15 πρῶτες μέρες τῆς λοχείας (Jeppsson καί συν. 1974, LeMaire καί συν. 1974, Andreassen καί Tyson 1976, Keye καί Jaffe 1976, Delvoye καί συν. 1978). Ἀντίθετα, τά δεδομένα άπό τή διερεύνηση τῶν παραγόντων πού σχετίζονται μέ τήν έκκριση τῶν FSH καί LH τήν πρώτη έβδομάδα μετά τόν τοκετό εἶναι πολύ περιορισμένα σέ άριθμό καί άφοροῦν περισσότερο μελέτη τῶν βασικῶν τιμῶν τῆς FSH σέ σχέση μέ τό θηλασμό ἤ τή

στάθμη τῆς PRL στό αἷμα (Seki καί συν. 1974, Villalobos καί συν. 1976, Khattab καί Jequier 1978, Andersen καί συν. 1981). Ἔτσι οἱ παράγοντες, πού ἐπηρεάζουν τή διεγερσιμότητα τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου τῆς ὑποφύσεως μετά ἀπό χορήγηση LHRH τίς πρῶτες μέρες τῆς λοχείας δέν ἔχουν μελετηθεῖ.

Τά ἀποτελέσματα τῆς παρούσας ἐργασίας ἐπιβεβαιώνουν εὑρήματα προηγούμενων ἐργασιῶν σχετικά μέ τήν ἀδυναμία τῆς ὑποφύσεως νά ἐκκρίνει γοναδοτροφίνες μετά ἀπό χορήγηση LHRH. Ἡ διεγερσιμότητα τῆς ὑποφύσεως τήν 1η μέρα τῆς λοχείας ἔχει καταργηθεῖ σέ τέτοιο βαθμό, ὥστε δέν παρατηρήθηκε αὔξηση τῆς FSH καί τῆς β-LH, οὔτε μετά ἀπό χορήγηση τοῦ ἀνάλογου τοῦ LHRH, D-Ser(TBU)^{6}-EA^{10}-LHRH, γιά τό ὁποῖο ἔχει βρεθεῖ ὅτι σέ μή ἔγκυες φυσιολογικές ἤ ἀμμηνορροϊκές γυναῖκες ἔχει δράση περίπου 40-50 φορές ἰσχυρότερη ἀπό τόν LHRH πάνω στήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν (Dericks-Tan καί συν. 1977, Nillius καί Wide 1977 α). Ὁ D-Ser(TBU)^{6}-EA^{10}--LHRH θεωρεῖται, ὅτι ἀρχικά διεγείρει τήν ἄμεση ἀπελευθέρωση γοναδοτροφινῶν ἀπό τήν ὑπόφυση (first functional pool) καί στή συνέχεια λόγω παρατεταμένης δράσης τή σύνθεση καί ἀπελευθέρωση νέων γοναδοτροφινῶν (second functional pool), πού ἀντιπροσωπεύουν τίς ἐφεδρεῖες τῆς ὑποφύσεως σέ γοναδοτροφίνες (Nillius καί Wide 1977 α). Ἄν ληφθοῦν ὑπ' ὄψη αὐτά, ἀπό τά εὑρήματά μας προκύπτουν ἐνδείξεις γιά σημαντική ἐλάττωση τῆς συνθέσεως τῶν γοναδοτροφινῶν ἀπό τό γοναδοτρόπο κύτταρο τῆς ὑποφύσεως κατά τή λοχεία. Ἄν αὐτό ὀφείλεται σέ ἔλλειψη ἐνδογενοῦς LHRH ἤ σέ μή ἀνταπόκριση τῆς ὑποφύσεως στόν LHRH δέν εἶναι γνωστό, ἄν καί ὑπάρχουν ἐνδείξεις γιά μειωμένη ἔκκριση τοῦ ὑποθαλαμικοῦ LHRH (Sheehan καί Yen 1979).

Ἀπό τά εὑρήματα τῆς παρούσας μελέτης προκύπτει, ὅτι ἡ ἀδυναμία τῆς ὑποφύσεως νά αὐξήσει τήν ἔκκριση τῆς FSH μετά τή χορήγηση τοῦ LHRH βρέθηκε τήν 1η καί 3η μέρα τῆς λοχείας σέ γυναῖκες πού δέν θήλασαν τά νεογνά τους, ἐνῶ τήν 6η μέρα τῆς λοχείας παρατηρήθηκε διέγερση μέ σημαντική αὔξηση τῶν τιμῶν τῆς FSH στό αἷμα. Συνεπῶς, ἡ ἀνερέθιστη περίοδος γιά τό γοναδοτρόπο κύτταρο σχετικά μέ τήν ἔκκριση τῆς FSH εἶχε διάρκεια μικρότερη ἀπό τίς πρῶτες ἕξι μέρες τῆς λοχείας. Αὐτό ἀποτελεῖ εὕρημα πού πα-

ρουσιάζεται γιά πρώτη φορά, ἄν ληφθεῖ ὑπ'ὄψη ὅτι σέ μιά πρόσφατη μελέτη τῶν Marrs καί συν. (1981 β) αὔξηση τῆς FSH μετά ἀπό χορήγηση LHRH βρέθηκε γιά πρώτη φορά τή δέκατη μέρα τῆς λοχείας. Τά μέχρι σήμερα δεδομένα καθόριζαν τό ὅριο αὐτό περίπου στίς 14 μέρες (Jeppsson καί συν. 1974, Canales καί συν. 1974, Keye καί συν. 1976, Miyake καί συν. 1978). Ἡ σχετικά γρηγορώτερη ἐπανεμφάνιση τῆς διεγερσιμότητας τῆς ὑποφύσεως πού βρέθηκε στήν παροῦσα μελέτη σέ σύγκριση μέ τίς προηγούμενες, πιθανῶς ὀφείλεται στή μεθοδολογία καί στίς μεταβολές τοῦ ὁρμονικοῦ περιβάλλοντος, π.χ. ὁρμόνες, πού μπορεῖ νά ἐπηρεάζουν τήν ἔκκριση τῆς FSH ὅπως ἡ PRL, τά οἰστρογόνα κ.λ.π., εἶναι δυνατό νά μήν παρουσιάζουν πάντα ὁμοιόμορφες διακυμάνσεις στό αἷμα τῶν λεχωΐδων γυναικῶν, ἀφοῦ ἡ στάθμη τους ἐξαρτᾶται ἀπό ἄλλους παράγοντες, ὅπως ἡ μεταβολική κάθαρση κ.λ.π.

Ἡ παροῦσα ἐργασία παρέχει γιά πρώτη φορά ἐνδείξεις σχετικά μέ τή σημασία πού ἔχουν τά ψηλά ἐπίπεδα PRL στό αἷμα τίς πρῶτες ἕξη μέρες τῆς λοχείας γιά τή διέγερση τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου τῆς ὑποφύσεως μετά ἀπό τή χορήγηση LHRH. Ὅπως ἤδη ἀναφέρθηκε, ὁ LHRH αὔξησε τά ἐπίπεδα τῆς FSH στό αἷμα τῶν λεχωΐδων γυναικῶν, στίς ὁποῖες δέν χορηγήθηκαν φάρμακα, τήν 6η μέρα μετά τόν τοκετό. Στό χρόνο αὐτό ἡ βασική τιμή τῆς PRL στό αἷμα εἶχε σημαντικά μειωθεῖ σέ σχέση μέ τήν ἀντίστοιχη τιμή της τήν 1η μέρα τῆς λοχείας. Ἀντίθετα, τήν 3η μέρα τῆς λοχείας ὁπότε ἡ τιμή τῆς PRL ἦταν ἀκόμη σέ ψηλά ἐπίπεδα, δέν παρατηρήθηκε αὔξηση τῆς FSH μετά ἀπό χορήγηση LHRH. Ὅμως καί τήν 6η μέρα τῆς λοχείας, ὅταν ἡ τιμή τῆς PRL δέν μειώθηκε μέ τή χορήγηση μετοκλοπραμίδης, ἀλλά διατηρήθηκε στά ἴδια περίπου ἐπίπεδα μέ τήν τιμή τήν 1η μέρα, δέν βρέθηκε διέγερση τῆς ὑποφύσεως μέ τή χορήγηση LHRH, δηλ. ἡ τιμή τῆς FSH δέν αὐξήθηκε στό αἷμα. Τά εὑρήματα αὐτά δείχνουν, ὅτι ἡ διεγερσιμότητα τῆς ὑποφύσεως γιά τήν ἔκκριση τῆς FSH σχετίζεται μέ τή στάθμη τῶν τιμῶν PRL στό αἷμα καί παρέχουν ἐνδείξεις γιά τήν ἀνασταλτική δράση τῶν ψηλῶν τιμῶν τῆς PRL στήν ἔκκριση τῆς FSH μετά ἀπό χορήγηση LHRH. Ἐάν ἡ δράση αὐτή τῆς PRL ἀσκεῖται ἀπ'εὐθείας στό γοναδοτρόπο κύτταρο τῆς ὑποφύσεως ἤ μέσω ἐλαττώσεως τῆς ἐκκρίσεως τοῦ LHRH στόν ὑποθάλαμο δέν εἶναι εὔκολο νά ὑποστηριχθεῖ καί χρειάζεται παραπέρα ἔρευνα γιά τή διαπίστωσή του.

Ἐπειδή ἡ μετοκλοπραμίδη θεωρεῖται ἀντιντοπαμινεργική οὐσία (κατάληψη τῶν ὑποδοχέων τῆς ντοπαμίνης στόν ὑποθάλαμο καί τήν ὑπόφυση)(Mccallum καί συν. 1976), ἡ χορήγησή της στίς λεχωΐδες γυναῖκες πρέπει νά ἐλάττωσε τή ντοπαμινική δράση, πράγμα πού αὔξησε τήν PRL. Συνεπῶς παρέχονται ἐνδείξεις, ὅτι ἡ προαναφερθεῖσα ἀνασταλτική δράση τῆς PRL στήν ἔκκριση τῆς FSH μετά ἀπό χορήγηση LHRH, ἀσκήθηκε χωρίς τήν παρουσία δράσεως ντοπαμίνης. Ἐπί πλέον ἡ ντοπαμίνη εἴτε δέν ἀσκεῖ περιοριστική δράση στήν ἔκκριση τῆς FSH μετά διέγερση μέ LHRH, εἴτε ἀσκεῖ πολύ μικρή ἀνασταλτική δράση, πού ὅμως εἶναι μικρότερης σημασίας ἀπό τήν ἀνασταλτική δράση τῆς PRL. Τά παραπάνω εὑρήματα δέν ὑποστηρίζουν γιά τίς λεχωΐδες γυναῖκες τήν ἄποψη πού διατυπώθηκε γιά τά ποντίκια, ὅτι δηλ. ἡ πιθανή ἀνασταλτική δράση τῆς PRL στήν ἔκκριση τοῦ LHRH ἀσκεῖται μέσω τῆς ντοπαμίνης, πράγμα πού πρόκυψε ἀπό τήν ἀνεύρεση αὐξημένης ντοπαμινικῆς δραστηριότητας στόν ὑποθάλαμο στή διάρκεια τῆς γαλουχίας (Fuxe καί συν. 1969). Ἐπίσης, φαίνεται ὅτι ἐναρμονίζονται μέ τήν ἄποψη πού πρόσφατα διατυπώθηκε γιά μή λεχωΐδες γυναῖκες, ὅτι δηλ. εἴτε ἡ ἐνδογενής ντοπαμίνη δέν ἀναστέλλει τήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν ὁρμονῶν, εἴτε ἡ ντοπαμινική δραστηριότητα στόν ὑποθάλαμο δέν εἶναι αὐξημένη σέ ὑπερπρολακτιναιμικές γυναῖκες (Nikoletti καί συν. 1981).

Μετά τίς παραπάνω διαπιστώσεις, ὅτι δηλ. ἡ PRL ἀνέστειλε τήν ἔκκριση τῆς FSH ἀπό τήν ὑπόφυση πού προκλήθηκε μετά διέγερση μέ LHRH τίς πρῶτες ἕξι μέρες τῆς λοχείας, προκύπτει τό ἐρώτημα τῆς σημασίας πού θά εἶχε ἡ μείωση τῶν τιμῶν τῆς PRL νωρίτερα ἀπό τήν 6η μέρα. Αὐτό πραγματοποιήθηκε μέ τή χορήγηση τῆς βρωμοεργοκρυπτίνης σέ μιά ἄλλη ὁμάδα λεχωΐδων γυναικῶν ἀμέσως μετά τόν τοκετό. Ἡ βρωμοεργοκρυπτίνη ἀποτελεῖ οὐσία μέ δράση ντοπαμινική, δηλ. οὐσία πού διεγείρει τούς ντοπαμινικούς ὑποδοχεῖς στόν ὑποθάλαμο καί τήν ὑπόφυση (ἀνασκόπηση, Thorner καί συν. 1980) καί συνεπῶς ἐλαττώνει τήν ἔκκριση τῆς PRL ἀπό τά γαλακτοτρόπα κύτταρα τῆς ὑποφύσεως. Πράγματι, ἡ τιμή τῆς PRL στό αἷμα τῶν λεχωΐδων γυναικῶν πού πῆραν βρωμοεργοκρυπτίνη βρέθηκε τήν 3η μέρα τῆς λοχείας σημαντικά μικρότερη ἀπ'αὐτή τῆς 1ης μέρας καί μάλιστα σέ ἐπίπεδα φυσιολογικῶν μή ἐγκύων γυναικῶν. Παρά τή μείωση ὅμως αὐτή τῶν τιμῶν τῆς PRL σέ σημαντικά χαμη-

λά ἐπίπεδα, δέν παρατηρήθηκε διέγερση τῆς ὑποφύσεως μέ LHRH, ἀφοῦ ἡ τιμή τῆς FSH στό αἷμα δέν αὐξήθηκε. Τά εὑρήματα αὐτά δείχνουν, ὅτι μόνη ἡ ἐλάττωση τῶν τιμῶν τῆς PRL στό αἷμα δέν εἶναι ἀρκετή γιά τήν ἐπανενεργοποίηση τῆς ἐκκρίσεως τῆς FSH, ἀλλά ὅτι σπουδαῖο ἴσως ρόλο παίζει ὁ παράγοντας χρόνος. Δηλ. στό διάστημα τῶν ἕξι πρώτων ἡμερῶν ἐκτός ἀπό τήν ἐλάττωση τῆς PRL, εἶναι πιθανῶς ἀπαραίτητο νά γίνουν ταυτόχρονες μεταβολές καί σέ ἄλλους ἄγνωστους παράγοντες, ὥστε νά ἐπανεμφανιστεῖ ἡ διεγερσιμότητα τῆς ὑποφύσεως.

Ἔχει βρεθεῖ, ὅτι ἡ χορήγηση τῆς βρωμοεργοκρυπτίνης σέ λεχωΐδες γυναῖκες τίς πρῶτες δέκα μέρες μετά τόν τοκετό δέν αὐξάνει τή βασική τιμή τῆς FSH στό αἷμα μέχρι τήν 6η μέρα τῆς λοχείας, ὁπότε ἀρχίζει μιά σημαντική αὔξησή της (Seki καί συν. 1974, Andersen καί συν. 1981). Ἡ παροῦσα ἐργασία δείχνει, ὄχι μόνο χαμηλές βασικές τιμές FSH τίς τρεῖς πρῶτες μέρες, ἀλλά ἐπί πλέον ὅτι ἡ ὑπόφυση δέν διεγέρθηκε μέ τόν LHRH πού δόθηκε τήν 3η μέρα δηλ. μετά ἀπό χορήγηση βρωμοεργοκρυπτίνης γιά δυό συνεχεῖς μέρες. Ἡ πιθανότητα ἡ ἴδια ἡ βρωμοεργοκρυπτίνη νά ἀνέστειλε τή διέγερση τῆς ὑποφύσεως μέ LHRH τίς τρεῖς πρῶτες μέρες τῆς λοχείας δέν πρέπει νά ἀποκλεισθεῖ, πράγμα πού ἔχει διαπιστωθεῖ γιά τή βασική ἔκκριση τῆς FSH σέ ὑπερπρολακτιναιμικές μή λεχωΐδες γυναῖκες (Lachelin καί συν. 1977). Ἑπομένως, τά εὑρήματα τῆς παρούσας μελέτης σέ συνδυασμό μέ τά βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν μιά μεταβολή στή συμπεριφορά τῆς βρωμοεργοκρυπτίνης μέ τήν πρύοδο τῆς λοχείας, ὅσον ἀφορᾶ στήν ἔκκριση τῆς FSH ἀπό τήν ὑπόφυση. Τό γιατί συμβαίνει αὐτό δέν εἶναι γνωστό. Στό ΚΝΣ ἔχει βρεθεῖ, ὅτι ὑπάρχουν διαφόρων εἰδῶν προσυναπτικοί καί μετασυναπτικοί ντοπαμινικοί ὑποδοχεῖς μέ διαφορετική λειτουργία γιά κάθε εἶδος ἀπ'αὐτούς (Aghajanian καί Bunney 1974). Μικρές δόσεις ντοπαμινικῶν συναγωνιστῶν, ὅπως τῆς βρωμοεργοκρυπτίνης, χορηγούμενες σέ πειραματόζωα βρέθηκε ὅτι προσδένονται κυρίως σέ προσυναπτικούς ὑποδοχεῖς (ἕνα εἶδος αὐτοϋποδοχέων) μέ ἀποτέλεσμα περιορισμό τῆς συνθέσεως καί ἐκκρίσεως τῆς ντοπαμίνης (Fuxe καί συν. 1974, Carlsson 1975). Πρόσφατα οἱ Martin καί συν. (1981) σέ γυναῖκες μέ φυσιολογικό γεννητικό κύκλο πιθανολόγησαν τή λειτουργία παρόμοιων ὑποδοχέων γιά νά ἐξηγήσουν τή

διαφορετική συμπεριφορά της βρωμοεργοκρυπτίνης και της ντοπαμίνης στην έκκριση της LH. Εάν τέτοιοι υποδοχείς λειτουργούν και στή λοχεία φυσιολογικών γυναικών δέν είναι γνωστό. Τά αποτελέσματα της παρούσας εργασίας σέ συνδυασμό μέ τά βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν, ότι ή ίδια δόση βρωμοεργοκρυπτίνης άσκεί διαφορετική επίδραση στήν έκκριση της FSH τίς τρείς πρώτες μέρες από αύτήν πού άσκεί τήν 6η μέρα της λοχείας. Μπορεί λοιπόν νά υποτεθεί, ότι στό ΚΝΣ λεχωίδων γυναικών μέ τήν πάροδο τοῦ χρόνου συμβαίνουν μεταβολές στούς ντοπαμινικούς μηχανισμούς, πού μπορεί νά αφοροῦν μεταβολές στόν αριθμό ή τή λειτουργία τῶν διαφόρων ειδῶν υποδοχέων. Οί μεταβολές δέ αύτές πρέπει ούσιαστικά νά είναι επάνοδος στή φυσιολογική σχέση υποδοχέων (προσυναπτικῶν - μετασυναπτικῶν), πού υπήρχε πιθανώτατα πρίν τήν εγκυμοσύνη και πού μεταβλήθηκε στή διάρκειά της. Ενδείξεις γιά τέτοιου είδους μεταβολές σέ υποδοχείς ή μηχανισμούς πού αφοροῦν δράση ούσιῶν ορμονικῶν ή όχι στό ΚΝΣ λεχωίδων γυναικῶν έχουν πρόσφατα αναφερθεί (Messinis και συν. 1981).

Τά αποτελέσματα της εργασίας αύτῆς, πού προκύψανε από τή χορήγηση της βρωμοεργοκρυπτίνης, σχετικά μέ τήν έκκριση της PRL υποστηρίζονται από τά παραπέρα εύρήματα της παρούσας μελέτης μετά από τή χορήγηση της μεθυσεργίδης στίς λεχωίδες γυναίκες. Η μεθυσεργίδη είναι μιά αντισεροτονινεργική ούσία. Επειδή δέ ή σεροτονίνη έχει υποστηριχθεί ότι διεγείρει τήν έκκριση της PRL (Mcindoe και Turkington 1973), ή χορήγηση της μεθυστεργίδης στίς λεχωίδες γυναίκες αναμένεται νά προκαλέσει ελάττωση της εκκρίσεως της PRL (Crosignani και συν. 1979). Πράγματι, σημαντική μείωση τῶν βασικῶν τιμῶν της PRL σέ χαμηλά επίπεδα βρέθηκε τήν 3η μέρα της λοχείας σέ σχέση μέ τήν 1η. Παρά τή σημαντική όμως μείωση τῶν τιμῶν της PRL δέν παρατηρήθηκε διέγερση της υποφύσεως μετά τή χορήγηση τοῦ LHRH, άφοῦ ή στάθμη της FSH δέν αύξήθηκε στό αίμα. Τά εύρήματα αύτά υποστηρίζουν τήν παραπάνω διατυπωθείσα άποψη, ότι δηλ. μόνη ή ελάττωση της PRL στό αίμα δέν είναι αρκετή γιά τήν επανενεργοποίηση της λειτουργίας τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου της υποφύσεως και ότι σημαντικό ίσως ρόλο παίζει ό παράγοντας χρόνος. Στό διάστημα τῶν έξι ημερῶν εκτός από τήν ελάττωση της

PRL συμβαίνουν καί ἄλλες ἴσως μεταβολές. Ἡ παροῦσα ἐργασία παρέχει ἀκόμα ἐνδείξεις, ὅτι ἡ σεροτονίνη δέν εἶναι ἕνας οὐσιώδης κατασταλτικός παράγοντας τῆς διεγέρσεως τῆς ὑποφύσεως, ὅσον ἀφορᾶ στήν ἔκκριση τῆς FSH, τίς τρεῖς πρῶτες μέρες τῆς λοχείας.

Σέ μιά πρόσφατη μελέτη τῶν Marrs καί συν. (1981β) βρέθηκε, ὅτι ἡ χορήγηση οἰστρογόνων σέ λεχωΐδες γυναῖκες τή δέκατη μέρα τῆς λοχείας καρεμπόδισε τή διέγερση τῶν γοναδοτρόπων κυττάρων τῆς ὑποφύσεως μέ LHRH, πράγμα πού δέν συνέβηκε στίς γυναῖκες πού δέν χορηγήθηκαν οἰστρογόνα. Αὐτό δείχνει τήν ἀνασταλτική δράση τῶν οἰστρογόνων στή διεγερσιμότητα τῆς ὑποφύσεως κατά τόν παραπάνω χρόνο τῆς λοχείας. Πρόσφατα ἐπίσης, οἱ Andersen καί συν. (1981) παρατήρησαν ὅτι ἡ αὔξηση ἢ ἐλάττωση τῆς βασικῆς τιμῆς τῆς FSH στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν συνοδευόταν ἀπό ἀντίστοιχη μείωση ἢ αὔξηση τῆς στάθμης τῶν οἰστρογόνων. Αὐτό δείχνει, ὅτι ὁ ἀρνητικός μηχανισμός καλίνδρομης ἀλληλορρύθμισης μεταξύ FSH καί οἰστρογόνων ἀνευρίσκεται νωρίς στή λοχεία. Τό ἴδιο παρατηρήθηκε καί σέ περιπτώσεις τεχνητῆς διακοπῆς τῆς κυήσεως στό πρῶτο ἢ δεύτερο τρίμηνο τῆς κυήσεως (Marrs καί συν. 1981α). Τά οἰστρογόνα, ὅπως εἶναι γνωστό, βρίσκονται σέ μεγάλες συγκεντρώσεις στό αἷμα τῶν ἐγκύων γυναικῶν, καθώς καί τῶν λεχωΐδων τίς πρῶτες μέρες μετά ἀπό τόν τοκετό (ἀνασκόπηση, McNeilly 1979, Andersen καί συν. 1981). Δέν εἶναι ὅμως γνωστό ἄν ὁ ἀρνητικός μηχανισμός τῆς καλίνδρομης ἀλληλορρύθμισης μεταξύ οἰστρογόνων καί FSH πού φυσιολογικά ἀσκεῖται στόν ὑποθάλαμο καί τήν ὑπόφυση (Chappel καί συν. 1981), εἶναι ὑπεύθυνος γιά τήν ἀναστολή τῆς διεγέρσεως τῆς ὑποφύσεως μετά ἀπό χορήγηση LHRH. Ἡ ταμοξιφένη εἶναι μιά οὐσία μέ ἀντιοιστρογονική δράση, ἡ ὁποία προκύπτει ἀπό τήν ἱκανότητά της νά καταλαμβάνει τούς ὑποδοχεῖς τῶν οἰστρογόνων στόν ὑποθάλαμο καί τήν ὑπόφυση (ἀνασκόπηση, Lunan καί Klopper 1975). Αὐτό ἔχει σάν ἀποτέλεσμα τήν κατάργηση τῆς ἀρνητικῆς ἐπιδράσεως τῶν οἰστρογόνων στήν ἔκκριση τῶν γοναδοτροφινῶν καί συνεπῶς αὔξηση τῆς ἐκκρίσεως τῶν τελευταίων. Στήν παροῦσα ἐργασία ὁ LHRH δέν διέγειρε τήν ὑπόφυση μέ αὔξηση τῆς FSH στίς λεχωΐδες, στίς ὁποῖες δόθηκε ταμοξιφένη. Αὐτό παρέχει ἐνδείξεις, ὅτι τά οἰστρογόνα εἴτε δέν ἀποτελοῦν ἀνασταλτικό παράγοντα γιά τήν ἔκκριση

τῆς FSH τύς τρεῖς πρῶτες μέρες τῆς λοχείας, εἴτε, ἄν πράγματι ἀναστέλλουν τήν ἔκκρισή της, εἶναι μικρότερης σημασίας ἀπό ἄλλους παράγοντες, ὅπως εἶναι ἡ PRL, ἡ ὁποία στόν ἴδιο χρόνο ἦταν στά ἴδια ψηλά ἐπίπεδα τῆς 1ης μέρας.

Σχετικά μέ τήν ἔκκριση τῆς LH ἀπό τό γοναδοτρόπο κύτταρο τῆς ὑποφύσεως, τά ἀποτελέσματα τῆς παρούσας μελέτης δέν ἔδειξαν αὔξηση τῶν τιμῶν της στό αἷμα μετά ἀπό τή χορήγηση LHRH. Στήν ἐργασία αὐτή μετρήθηκε ἡ β ὑποομάδα τῆς LH (β-LH) μέ εἰδική ραδιοανοσοβιολογική μέθοδο. Παρ'ὅλα αὐτά τό πρόβλημα τῆς διασταυρούμενης ἀντύδρασης μέ τήν HCG δέν λύθηκε τελεύως, ὥστε οἱ τιμές νά μήν ἀντιπροσωπεύουν ἀποκλειστικά τύς τιμές τῆς β-LH. Ἡ μή αὔξηση τῶν τιμῶν τῆς β-LH, ἐπομένως, μετά ἀπό τή χορήγηση τοῦ LHRH τήν 1η μέρα τῆς λοχείας δέν σημαίνει ὁπωσδήποτε ἔλλειψη ὑποφυσιακῆς διεγερσιμότητας, διότι καί μικρή αὔξηση τῆς β-LH ἄν συνέβαινε στό αἷμα θά μποροῦσε νά καλυφθεῖ ἀπό τύς τιμές τῆς HCG. Τό ἴδιο θά πρέπει νά εἰπωθεῖ καί γιά τή διέγερση τήν 6η μέρα τῆς λοχείας, ὅπου παρά τή σημαντική μείωση τῶν βασικῶν τιμῶν σέ χαμηλά ἐπίπεδα, ἡ διασταυρούμενη ἀντύδραση μέ τήν HCG ὑπάρχει ἔστω καί σέ μικρό ποσοστό. Τό πρόβλημα τῆς διασταυρούμενης ἀντύδρασης τῆς LH μέ τήν HCG τύς πρῶτες μέρες τῆς λοχείας παραμένει στή διεθνῆ βιβλιογραφία. Ἀναφέρονται δυό μόνο ἐργασύες, στύς ὁποῖες ὑποστηρύζεται ὅτι ἡ μέτρηση τῆς β-LH ἔγινε χωρύς τήν παρεμβολή τῆς HCG, ὅμως ὁ τρόπος μέ τόν ὁποῖο πραγματοποιήθηκε φαίνεται νά μειονεκτεῖ ἀπό πλευρᾶς μεθοδολογύας (Miyake καί συν. 1978, Marrs καί συν. 1981 β). Μετά τούς παραπάνω περιορισμούς, δέν μποροῦν νά ἐξαχθοῦν συμπεράσματα ἀπό τήν παροῦσα μελέτη σχετικά μέ τήν ἔκκριση τῆς LH στή λοχεία καί τή σημασία γι'αὐτήν τῶν παραγόντων πού ἀναφέρθηκαν γιά τήν FSH. Εἶναι ὅμως πιθανό ἡ ἔκκριση τῆς LH νά συμπεριφέρεται παρόμοια μέ τῆς FSH, ἀφοῦ μάλιστα σέ λεχωΐδες γυναῖκες 21 μέρες μετά τόν τοκετό ὑπάρχουν ἐνδεύξεις γιά ἀνασταλτική ἐπύδραση τῆς PRL στήν ἔκκριση τῆς LH. (Andersen καί συν. 1981).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ἀπό τά ἀποτελέσματα τῆς παρούσας ἐργασίας σέ λεχωΐδες γυναῖκες προκύπτουν γιά πρώτη φορά οἱ παρακάτω ἐνδείξεις:

1. Ἡ κατάργηση τῆς διεγερσιμότητας τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου τῆς ὑποφύσεως μετά ἀπό χορήγηση LHRH τήν 1η μέρα τῆς λοχείας σχετίζεται μέ σημαντική ἐλάττωση τῆς συνθέσεως τῶν γοναδοτροφινῶν ὁρμονῶν.

2. Ἡ ἐπανεμφάνιση τῆς διεγερσιμότητας τοῦ γοναδοτρόπου κυττάρου τῆς ὑποφύσεως σχετικά μέ τήν ἔκκριση τῆς FSH βρέθηκε νά συμβαίνει τήν 6η μέρα τῆς λοχείας, δηλ. σέ χρόνο συντομώτερο ἀπό τόν μέχρι σήμερα ἀναφερόμενο στή βιβλιογραφία (10η μέρα).

3. Ἡ διέγερση τῆς ὑποφύσεως μέ LHRH γιά τήν ἔκκριση τῆς FSH ἐπηρεάζεται ἀπό τή στάθμη τῆς PRL στό αἷμα. Ψηλές τιμές PRL ἀναστέλλουν τήν ἔκκριση τῆς FSH.

4. Ἡ ἀνασταλτική ἐπίδραση τῆς PRL στή μετά ἀπό διέγερση τῆς ὑποφύσεως ἔκκριση τῆς FSH ἀσκεῖται χωρίς τήν παρουσία δράσεως ντοπαμίνης. Ἡ ντοπαμίνη εἴτε δέν ἀναστέλλει τήν ἔκκριση τῆς FSH, εἴτε ἀσκεῖ μικρότερης σημασίας ἀνασταλτική ἐπίδραση ἀπ'ὅ,τι ἡ PRL.

5. Μόνη ἡ ἐλάττωση τῶν τιμῶν τῆς PRL στό αἷμα δέν εἶναι ἀρκετή γιά τήν ἐπανεμφάνιση τῆς διεγερσιμότητας τῆς ὑποφύσεως. Σημασία ἔχει ὁ παράγοντας χρόνος, δηλ. στό διάστημα τῶν ἕξι πρώτων ἡμερῶν τῆς λοχείας εἶναι ἀπαραίτητο νά συμβοῦν μεταβολές καί σέ ἄλλους ἄγνωστους παράγοντες ἐκτός ἀπό τήν PRL.

6. Μεταβολές φαίνεται νά συμβαίνουν στούς μηχανισμούς δράσεως ντοπαμίνης στό ΚΝΣ (ὑποδοχεῖς) μέ τήν πάροδο τοῦ χρόνου ἀπό τήν 1η μέχρι τήν 6η μέρα τῆς λοχείας.

7. Ἡ σεροτονίνη δέν εἶναι σημαντικός παράγοντας ἀναστολῆς τῆς διεγερσιμότητας τῆς ὑποφύσεως ὅσον ἀφορᾶ στήν ἔκκριση τῆς FSH τύς τρεῖς πρῶτες μέρες τῆς λοχείας.

8. Τά οἰστρογόνα εἴτε δέν ἀποτελοῦν ἀνασταλτικό παράγοντα ἐκκρίσεως τῆς FSH τύς τρεῖς πρῶτες μέρες τῆς λοχείας, εἴτε εἶναι μικρότερης σημασίας ἀπό ἄλλους ἀνασταλτικούς παράγοντες καί κυρίως τήν PRL.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι γνωστό, ότι ή διεγερσιμότητα του γοναδοτρόπου κυττάρου της ύποφύσεως μετά από χορήγηση του LHRH έχει καταργηθεί τις πρώτες μέρες της λοχείας. Οι παράγοντες όμως που την προκαλούν δέν είναι γνωστοί. Στην παρούσα έργασία μελετήθηκε ή επίδραση της PRL, της ντοπαμίνης, της σεροτονίνης και των οιστρογόνων στην άναστολή της έκκρίσεως των γοναδοτροφινών όρμονών της ύποφύσεως μετά από διέγερση με LHRH σε λεχωίδες γυναίκες.

Συνολικά μελετήθηκαν 35 φυσιολογικές λεχωίδες γυναίκες, που δέν θήλασαν τά νεογνά τους από την 1η μέχρι την 6η μέρα της λοχείας. Όλες είχαν φυσιολογική κύηση και γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό ισάριθμα νεογνά μεταξύ 38ης και 41ης εβδομάδας της κυήσεως. Σε 31 από τις γυναίκες δόθηκε LHRH (100 μg) εφ'άπαξ ενδοφλεβίως στις 08.00 τό πρωί της 1ης μέρας μετά τόν τοκετό. Δείγματα αίματος λήφθηκαν -15 και 0 min πρίν, 30, 60, 90 και 120 min μετά την ένεση του LHRH. Η ίδια δοκιμασία επαναλήφθηκε σε 16 γυναίκες την 3η μέρα και σε 15 γυναίκες την 6η μέρα της λοχείας με αιμοληψίες όπως παραπάνω. Στις 16 γυναίκες μεταξύ 1ης και 3ης μέρας δόθηκε ένα από τά έξης φάρμακα: βρωμοεργοκρυπτίνη (Parlodel^R) (10 mg τή μέρα, 4 γυναίκες), μεθυσεργίδη (Deseril^R) (8.4 mg τή μέρα, 4 γυναίκες), ταμοξιφένη (Nolvadex^R) (60 mg τή μέρα, 4 γυναίκες) ή τίποτε (4 γυναίκες). Στις 15 γυναίκες δόθηκε μεταξύ 1ης και 6ης μέρας είτε μετοκλοπραμίδη (Primperan^R) (40 mg τή μέρα, 10 γυναίκες) είτε τίποτε (5 γυναίκες). Στις υπόλοιπες 4 από τις 35 γυναίκες δόθηκε την 1η μέρα της λοχείας (08.00 τό πρωί) ό D-Ser(TBU)^6-EA^{10}-LHRH, ανάλογο του LHRH, σε δόση 5 μg εφ'άπαξ υποδόρια. Αιμοληψίες σε χρόνους 0, 1/2, 1, $1^1/_2$, 2, 4, 8 και 12 ώρες μετά την ένεση της παραπάνω ουσίας. Σε όλα τά δείγματα αίματος μετρήθηκαν οι FSH, β-LH

καί PRL ραδιοανοσοβιολογικά (ng/ml). (Οἱ τιμές δίνονται σέ $\bar{x} \pm SE$).

Ἡ FSH δέν αὐξήθηκε στό αἷμα τήν 1η μέρα τῆς λοχείας μετά τή χορήγηση τοῦ LHRH ἤ τοῦ ἀνάλογου LHRH. Σημαντική ἐλάττωση τῆς βασικῆς τιμῆς τῆς PRL στό αἷμα βρέθηκε τήν 6η μέρα τῆς λοχείας ἔναντι τῆς 1ης, στίς γυναῖκες πού δέν δόθηκαν φάρμακα (154 ± 19 ἔναντι 311 ± 22, $p < 0.01$). Στίς ἴδιες γυναῖκες τήν 6η μέρα τῆς λοχείας παρατηρήθηκε διέγερση τῆς ὑποφύσεως μέ αὔξηση τῆς τιμῆς τῆς FSH στό αἷμα 30, 60 καί 90 min μετά τή χορήγηση τοῦ LHRH (0.50 ± 0.06, 0.47 ± 0.05 καί 0.43 ± 0.04 ἀντίστοιχα, διαφορά ἀπό τιμή σέ χρόνο 0 min στατιστικά σημαντική, $p < 0.05$). Ἡ διέγερση αὐτή δέν παρατηρήθηκε ὅταν ἡ βασική τιμή τῆς PRL δέν μειώθηκε, ἀλλά διατηρήθηκε σέ ψηλά ἐπίπεδα μέ τή χορήγηση τῆς μετοκλοπραμίδης. Σημαντική μείωση τῆς βασικῆς τιμῆς τῆς PRL βρέθηκε τήν 3η μέρα τῆς λοχείας σέ σχέση μέ τήν 1η, στίς γυναῖκες πού χορηγήθηκε βρωμοεργοκρυπτίνη (6.07 ± 1.3 ἔναντι 311 ± 22, $p < 0.001$) ἤ μεθυσεργίδη (27.5 ± 10 ἔναντι 311 ± 22, $p < 0.01$), ἐνῶ τήν ἴδια μέρα ἡ FSH δέν αὐξήθηκε μετά ἀπό τή χορήγηση τοῦ LHRH. Ἡ βασική τιμή τῆς PRL τήν 3η μέρα τῆς λοχείας, στίς γυναῖκες πού δόθηκε ταμοξιφένη δέν μεταβλήθηκε σέ σχέση μέ τήν τιμή τήν 1η μέρα καί ἡ FSH δέν αὐξήθηκε μετά τή χορήγηση τοῦ LHRH. Δέν παρατηρήθηκαν μεταβολές στίς τιμές τῆς β-LH μετά τή χορήγηση τοῦ LHRH σέ ὅλες τίς ὁμάδες γυναικῶν πρίν ἤ μετά τή χορήγηση τῶν προαναφερθέντων φαρμάκων ἀπό τό στόμα. Ἡ βασική τιμή τῆς β-LH τήν 3η ἤ τήν 6η μέρα τῆς λοχείας ἦταν σημαντικά μικρότερη τῆς βασικῆς τιμῆς τήν 1η μέρα σέ ὅλες τίς ὁμάδες γυναικῶν. Βρέθηκε διασταυρούμενη ἀντίδραση μεταξύ τῆς β-LH καί τῆς HCG σέ ποσοστό 2.5-16%.

Τά παραπάνω εὑρήματα παρέχουν γιά πρώτη φορά ἐνδείξεις ὅτι ὅσον ἀφορᾶ τήν ἔκκριση τῆς FSH μετά ἀπό χορήγηση LHRH στή λοχεία 1) ψηλές τιμές PRL εἶναι ἀνασταλτικός παράγοντας 2) ἡ δράση τῆς PRL ἀσκεῖται χωρίς τήν παρουσία δράσεως ντοπαμίνης 3) ἡ σεροτονίνη δέν εἶναι ἀνασταλτικός παράγοντας τίς τρεῖς πρῶτες μέρες τῆς λοχείας καί 4) τά οἰστρογόνα δέν εἶναι ἀνασταλτικός παράγοντας τίς τρεῖς πρῶτες μέρες τῆς λοχείας ἤ εἶναι, ἀλλά μικρότερης σημασίας ἀπό τήν PRL.

SUMMARY

Effect of prolactin, dopamine, serotonin and estrogen on the pituitary responsiveness to LHRH stimulus in puerperal women

by

Ioannis E. Messinis

Low or undetectable levels of gonadotrophins and pituitary unresponsiveness to LHRH stimulus have been found in the immediate postpartum in women. The factors which control that are not known. In the present study the role of endogenous PRL, dopamine, serotonin and estrogen in suppressing LHRH--stimulated gonadotrophin secretion in early puerperium was investigated in women.

Thirty-five normal puerperal women who delivered normal babies spontaneously after an uneventful singleton term pregnancy were included in the study. They did not nurse their infants. The effect of synthetic LHRH administration (100 μg iv as bolus) on serum FSH, β-LH and PRL concentrations (ng/ml) was studied in 31 of the women on the first postpartum day (08.00 o'clock). The LHRH test was repeated in 16 women on the 3rd and in 15 on the 6th postpartum day. Blood samples were drawn at -15 and 0 min before and 30, 60, 90 and 120 min after LHRH injection. To the 16 women oral medication was given during the 48 hr interval between the two LHRH tests as follows: bromoergocriptin (Parlodel^R) 10 mg daily (4 women), methysergide (Deseril^R) 8.4 mg daily (4 women), tamoxifen (Nolvadex^R) 60 mg daily (4 women), no medication (4 women). Ten of the 15 women were given metoclopramide (Primperan^R) 40 mg daily (10 women). No medication was given to the remaining 5 women. The remaining 4 out of the total 35 women were given D-Ser(TBU)^6-EA^{10}-LHRH injection of 5 μg subcuntaneously. Blood samples were drawn at -15 and 0 min before and 1/2, 1, $1^1/_2$, 2, 4, 8 and 12 hr after the LHRH analog injection.

Serum FSH values ($\bar{x} \pm$ SE) did not increase after the LHRH or the LHRH analog injection on the 1st postpartum day. Basal PRL value ($\bar{x} \pm$ SE) was significantly lower on the 6th than on the 1st day in the women who did not receive medication (154±19 VS 311±22 $p < 0.01$). In the same women pituitary responsiveness to LHRH injection concerning FSH secretion was found (FSH values 30, 60 and 90 min after LHRH injection 0.50±0.06, 047±0.05 and 0.43 ± ±0.04 respectively; $p < 0.05$; difference from value at 0 min). In contrast, pituitary unresponsiveness was found when PRL did not decrease, but remained elevated because of the administration of metoclopramide. Significantly lower basal PRL value was found on the 3rd than on the 1st postpartum day in the serum of women who were given bromoergocriptin (6.07±1.3 and 311±22 respectively, $p < 0.001$) or methysergide (27.5±10 and 311±22 respectively, $p < 0.01$). At the same time (3rd day) serum FSH did not increase after LHRH injection. Basal PRL value on the 3rd day did not differ appreciably from the value on the 1st day in tamoxifen treated women. In the same women, LHRH did not stimulate FSH secretion. No pituitary responsiveness to LHRH injection concerning β-LH secretion was found in the women of all groups before or after oral medication. Basal β-LH values on the 3rd or 6th postpartum day were significantly lower than on the 1st day in all women. Cross reaction of β-LH with HCG was found equal to 2.5-16%.

These results concerning pituitary responsiveness to LHRH stimulus in puerperal women provide supportive evidence showing that 1) Elevated PRL in serum inhibits FSH secretion 2) the inhibitory action of PRL appears not to be mediated by increased dopamine activity 3) serotonin is not involved in the suppression of FSH secretion during the first 3 days after delivery and 4) estrogen either do not inhibit FSH secretion during the first 3 postpartum days or influence that to a lesser degree than PRL.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ADVIS J.P., HALL T.R., HODSON C.A., MUELLER G.P., MEITES J.: Temporal relationship and role of dopamine in "short-loop" feedback of prolactin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 155 : 567, 1977.

2. AGHAJANIAN G.K., BUNNEY B.S.: Pre and postsynaptic feedback mechanisms in central dopaminergic neurons. In "Frontiers of neurology and neuroscience research" Ed. Sheehan, Brown, p. 4. Toronto, University of Toronto Press, 1974.

3. ÁGNATI L., FUXE K., HÖKFELT T., GOLDSTEIN M., JEFFCOATE S.L., ELDE P.: A method to measure the distribution of specific nerve terminals in sampled regions. Studies on tyrosine hydroxylase LHRH and GHRIH immunofluorescence. J. Histochem. Cytochem. 25 : 1222, 1977.

4. AHREN K., FUXE K., HAMBERGER L., HÖKFELT T.: Turnover changes in the tuberoinfundibular dopamine neurons during the ovarian cycle of the rat. Endocrinol. 88 : 1415, 1971.

5. ALVAREZ F.O., DONOSO A.O.: Effects of histamine implants in several brain regions on the release of prolactin in conscious adult male rats. J. Endocr. 88 : 351, 1981.

6. AMOSS M.: BURGUS R., BLACKWELL R., VALE W., FELLOWS R., GUILLEMIN R.: Purification, amino acid composition and N-terminus of the hypothalamic Luteinizing hormone releasing factor (LRF) of ovine origin. Biochem. Biophys. Res. Common. 44 : 205, 1971.

7. ANDERSEN A.N., TABOR A., HERTZ J.B., SCHIGLER V.: Abnormal prolactin

levels and pituitary-gonadal axis in the puerperium. Obstet. Gynecol. 57 : 725, 1981.

8. ANDREASSEN B., TYSON J.E.: Role of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in puerperal infertility. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42 : 1114, 1976.

9. ARIMURA A., KASTIN A.J., SCHALLY A.V.: Immunoreactive LH-releasing hormone in plasma: Midycle elevation in women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38 : 510, 1974.

10. ARIMURA A.: Recent developments in the study of hypothalamic hormones with special reference to LHRH and somatostatin. Folia Endocrinol. Jpn. 52 : 1159, 1976.

11. BALL P., KNUPPEN R., HAUPT M., BREUER H.: Interactions between estrogens and catecholamines. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34 : 736, 1972.

12. BARRY J.: Characterization and topography of LHRH neurons in the human brain. Neurosci. Lett. 3 : 287, 1976.

13. BEAUVILLAIN J.C., TRAMU G., CROIX D.: Electron microscopic localization of enkephalin in the median eminence and the adenohypophysis of the guinea-pig. Neurosci. 5 : 1705, 1980.

14. BEN-JONATHAN N., OLIVER C., WEINER H.J., MICAL R.S., PORTER J.C.: Dopamine in hypophysial portal plasma of the rat during the estrous cycle and throughout pregnancy. Endocrinol. 100 : 452, 1977.

15. BERGH T.: The clinical value of prolactin and gonadotrophin determinations in serum in the evaluation and treatment of women with amenorrhoea. Doctoral Thesis, University of Uppsala. pp. 14-15,1978.

16. BERGLAND R.M., PAGE R.B.: Can the pituitary secrete directly into the brain? Endocrinol. 102 : 1325, 1978.

17. BLANKSTEIN J., REYES F.I., WINTER J.S.D., FAIMAN C.: Endorphins and the regulation of the human menstrual cycle. Clin. Endocrinol. 14 : : 287, 1981.

18. BROWNSTEIN M.J., SAAVEDRA J.M., PALKOVITZ M., AXELROD J.: Histamine content of hypothalamic nuclei of the rat. Brain Res. 77 : 151,1974.

19. BRUNI J.F., VAN VUGT D., MARSHALL S., MEITES J.: Effects of naloxone, morphine and methionine enkephalin on serum prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, thyroid stimulating hormone and growth hormone. Life Sci. 21 : 461, 1977.

20. BURGUS R., BUTCHER M., AMOSS M., LING N., MONAHAN M., RIVIER J., FELLOWS R., BLACKWELL R., VALE W., GUILLEMIN R.: Primary structure of the ovine hypothalamic luteinizing-hormone-releasing factor (LRF). Proc. Nation. Acad. Scien. USA. 69 : 278, 1972.

21. CALIGARIS L., ASTRADA J.J., TALEISNIK S.: Biphasic effect of progesterone on the release of gonadotrophin in rats. Endocrinol. 89 : 331, 1971.

22. CANALES E.S., ZÁRATE A., GARRIDO J., LEÓN C., SORIA J., SCHALLY A.V.: Study on the recovery of pituitary FSH function during puerperium using synthetic LRH. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38 : 1140, 1974.

23. CARLSSON A.: Receptor-mediated control of dopamine metabolism. In "Pre-and postsynaptic receptors". Ed Usdin, Bunney. p. 49, New York, Dekker, 1975.

24. CARLSSON A.: Dopaminergic autoreceptors: background and implications. In "Advances in Biochemical Psychopharmacology". Ed. Gessa G.L., Costa E. pp. 439-442 New York: Raven Press, 1977.

25. CARMEL P.D., ARAKI S., FERIN M.: Prolonged stalk portal blood collection in rhesus monkeys. Pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (Gn-RH). Endocrinol. 99 : 243, 1976.

26. CARRILLO A.J.: Stimulation of the hippocampus and ovulation in the rat: specific or nonspecific effects. Neuroendocrinol. 33:223,1981.

27. CHAPPEL S.C., RESKO J.A., NORMAN R.L., SPIES H.G.: Studies in rhesus

monkeys on the site where estrogen inhibits gonadotropins: delivery of 17 β-estradiol to the hypothalamus and pituitary gland. J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 : 1, 1981.

28. COLLU R., FRANCHINI F., MARTINI L.: Role of indoleamines and catecholamines in the control of gonadotropin and growth hormone secretion. Prog. Brain Res. 39 : 289, 1973.

29. COOLS A.R.: Two functionally and pharmacologically distinct dopamine receptors in the rat brain. In "Advances in Biochemical Psychopharmacology" Ed. Costa E., Gessa G.L. pp. 215-226. New York: Raven Press, 1977.

30. CURTIS D.R., JOHNSTON G.A.R.: Amino acid transmitters. In "Handbook of Neurochemistry". Vol. 4. Ed. Laytha A. p. 115. New York: Plenum Press, 1970.

31. CRAIG W.M.: The effect of intravenous prostaglandin F_{2a} on Serum luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and plasma cortisol in normal men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41 : 180, 1975.

32. CROSIGNANI P.G., LOMBROSO G.C., MATTEI A., CACCAMO A., TROJSI L.: Effect of three serotonin antagonists on plasma prolactin response to suckling in puerperal women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:335, 1979.

33. CROXATTO H., ARRAU J., CROXATTO H.: Luteinizing-hormone-like activity in human median eminence extracts. Nature, Lond. 204 : 584,1964.

34. DAVIDSON J.M., DAMASSA D.A., SMITH E.R., CHEUNG C.: Feedback control of gonadotrophin secretion in the rat. In "Regulatory Mechanisms of male reproductive physiology". Ed. Spilman C.H., Lobl T.J., Kirton K.T., pp. 151-168. Amsterdam: Excerpta Medica, 1976.

35. DE LA LASTRA M., LLADOS C.: Luteinizing hormone content of the pituitary gland in pregnant and nonpregnant women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 44 : 921, 1977.

36. DELVOYE P., DEMAEGD M., NYAMPETA U., ROBYN C.: Serum prolactin, gonadotropins and estradiol in menstruating and amenorrheic mothers during two years' lactation. Am. J. Obstet. Gynecol. 130 : 635, 1978.

37. DERICKS-TAN J.S.E., HAMMER E., TAUBERT H.-D.: The effect of D-Ser $(TBU)^6$-LH-RH-EA^{10} upon gonadotropin release in normally cyclic women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 45 : 597, 1977.

38. DROUVA S.V., GALLO R.V.: Further evidence for inhibition of episodic luteinizing hormone release in ovariectomized rats by stimulation of dopamine receptors. Endocrinology 100 : 792, 1977.

39. DROUVA S.V., EPELBAUM J., TAPIA-ARANCIBIA L., LAPLANTE E., KORDON C.: Opiate receptors modulate LHRH and SRIF release from mediobasal hypothalamic neurons. Neuroendocrinol. 32 : 163, 1981.

40. EMANUELE N., KIRSTEINS L., LAWRENCE A.M.: Brain LH. Localization, response to hypophysectomy and ovariectomy. Clin Res. 27 : 250,1979.

41. EMANUELE N., OSLAPAS R., CONNICK E., KIRSTEINS L., LAWRENCE A.M.: Hypothalamic LH may play a role in conttol of pituitary LH release. Neuroendocrinol. 33 : 12, 1981.

42. ESKAY R.L., MICAL R.S., PORTER J.C.: Relationship between luteinizing hormone releasing hormone concentration in hypophysial portal blood and luteinizing hormone release in intact, castrated and electrochemically-stimulated rats. Endocrinology 100 : 263, 1977.

43. EVANS W.S., ROGOL A.D., MACLEOD R.M., THORNER M.O.: Dopaminergic mechanisms and luteinizing hormone secretion. I. Acute administration of the dopamine agonist bromocriptine does not inhibit luteinizing hormone releare in hyperprolactinemic women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 50 : 103, 1980.

44. FAIMAN C., RYAN R., ZWIREK S., RUBIN M.: Serum FSH and HCG during human pregnancy and puerperium. J. Clin. Endocrinol. Metab. 28:1323, 1968.

45. FINLEY J.C.W., LINDSTRÖM P., Petrusz P.: Immunocytochemical localization of e-endorphin-containing neurons in the rat brain. Neuroendocrinol. 33 : 28, 1981.

46. FORD J.J., MELAMPY R.M.: Gonadotropin levels in lactating rats: effect of ovariectomy. Endocrinol. 93 : 540, 1973.

47. FRIEDMAN C., GAEKE M.E., FANG V., KIM M.H.: Pituitary responses to LRH in the postpartum periods. Am. J. Obstet. Gynecol. 124 : 75,1976.

48. FUXE K., HÖKFELT T., NILSSON O.: Castration, sex hormones and tubero-infundibular dopamine neurons. Neuroendocrinol. 5 : 107, 1969.

49. FUXE K., HÖKFELT T., NILSSON O.: Factors involved in the control of the activity of thetubero-infundibular dopamine neurons during pregnancy and lactation. Neuroendocrinol. 5 : 257, 1969.

50. FUXE K., CORRODI H., HÖKFELT T., LIDBRINK P., UNGERSTEDT U.: Ergocornine and 2-βr-a-ergocryptine. Evidence for prolonged dopamine receptor stimulation. Med. Biol. 52 : 121, 1974.

51. FUXE K., HÖKFELT T.: The effects of hormones and psychoactive drugs on the tubero-infundibular neurons. In "Some aspects of hypothalamic regulation of endocrine functions". Ed. Franchimont, P. pp. 51-61. Stuttgart, New York: F.K. Schattauer Verlag., 1975.

52. FUXE K., LÖFSTRÖM A., ENEROTH P., GUSTAFSSON J.-A., SKETT P., HÖKFELT T., WIESEL F.-A., AGNATI L.: Involvement of central catecholamines in the feedback actions of 17 b- estradiolbensoate on luteinizing hormone secretion in the ovariectomized female rat. Psychoneuroendocrinol. 2 : 203, 1977.

53. FUXE K., LÖFSTRÖM A., HÖKFELT T., FERLAND L., ANDERSSON K., AGNATI L., ENEROTH P., Gustafsson J.-A., SKETT P.: Influence of central catacholamines on LHRH-containing pathways. Clin. Obstet. Gynaecol. 5 : 251, 1978.

54. GALLO R.V., MOBERG G.P.: Serotonin mediated inhibition of episodic luteinizing hormone release during electrical stimulation of the arcuate nucleus in ovariectomized rats. Endocrinol. 100 : 945, 1977.

55. GALLO R.V., DROUVA S.V.: Effect of intraventricular infusion of catecholamines on luteinizing hormone release in ovariectomized, steroid primed rats. Neuroendocrinol. 29 : 149, 1979.

56. GALLO R.V.: Further studies on dopamine-induced suppression of pulsatile LH release in ovariectomized rats. Neuroendocrinol. 32 : 187, 1981.

57. GROSSMAN A., MOULT P.J.A., GAILLARD R.C., DELITALA G. TOFT W.D., REES L.H., BESSER G.M.: The opioid control of LH and FSH release: effects of a met-enkephalin analogue and naloxone. Clin. Endocrinol. 14 : 41, 1981.

58. GUDELSKY G.A., SIMPKINS J., MUELLER G.P., MEITES J., MOORE K.E.: Selective actions of prolactin on catecholamine turnover in the hypothalamus and on serum LH and FSH. Neuroendarinol. 22 : 206, 1976.

59. HAMMONS J.A., VELASCO M., ROTHCHILD I.: Effect of the sudden withdrawal or increase of suckling on serum LH levels in ovariectamized postparturient rats. Endocrinol. 92 : 206, 1973.

60. HÉRY M., LAPLANTE E., KORDON C.: Participation of serotonin in the phasic release of LH. I. Evidence from pharmacological experiments. Endocrinol. 99 : 496, 1976.

61. HÖKFELT T., FUXE K.: Effects of prolactin and ergot alkaloids on the tubero-infundibular dopamine (DA) neurons. Neuroendocrinol. 9 : 100, 1972.

62. HÖKFELT T., FUXE K., GOLDSTEIN M., JOHANSSON O.: Immunohistochemical evidence for the existence of adrenaline neurons in the rat brain. Brain Res. 66 : 235, 1974.

63. HOSTETTER G., GALLO R.V., BROWNFIELD M.S.: Presence of immunoreactive luteinizing hormone in the rat forebrain. Neuroendocrinol. 33 : : 241, 1981.

64. HUSEMAN C.A., KUGLER J.A., SCHNEIDER I.G.: Mechanism of dopaminergic suppression of gonadotropin secretion in men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 51 : 209, 1980.

65. JAFFE R.B., LEE P.A., MIDGLEY A.R.: Serum gonadotrophins before, at the inception of, and following human pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 29 : 1281, 1969.

66. JAFFE R.B., KEYE W.R.: Estradiol augmentation of pituitary responsiveness to gonadotropin- releasing hormone in woren. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39 : 850, 1974.

67. JAFFE R.B.: The endocrinology of pregnancy. In "Reproductive Endocrinology". Ed. Yen S.S.C., Jaffe R.B. pp. 521-536. Philadelphia, London, Toronto. Saunders W.B. Co., 1978.

68. JEPPSSON S., RANNEVIK G., KULLANDER S.: Studies on the decreased gonadotropin response after administration of LH/FSH-releasing hormone during pregnancy and the puerperium. Am. J. Obstet. Gynaecol. 120 : 1029, 1974.

69. JEPPSSON S., RANNEVIK G.: Studies on the gonadotropin release after administration of LH/FSH-releasing hormone (LRH) during pregnancy and after therapeutic abortion in the second trimester. Am. J. Obstet. Gynecol. 125 : 484, 1976.

70. JEPPSSON S., RANNEVIK G., LIEDHOLM P., THORELL J.I.: Basal and LRH--stimulated secretion of FSH during early pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 127 : 32, 1977.

71. JOHANSSON E.D.B., WIDE L.: Periovulatory levels of plasma progesterone and luteinizing hormone in women. Acta Endocrinol. 62:82,1969.

72. KASTIN A.J., SCHALLY A.V., GUAL C., ARIMURA A.: Release of LH and FSH after administration of synthetic LH releasing hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34 : 753, 1972.

73. KAPEN S., VAGENAKIS A., BRAVERMAN L.: Failure of a serotonergic receptorblocking drug to change the twenty-four-hour luteinizing hormone secretory pattern in women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 51:302, 1980.

74. KAWAKAMI M., ARITA J.: Effects of lesions in the medial basal part of the suprachiasmatic area on prolactin and gonadotropin surges induced by estrogen and progesterone treatment in ovariectomized rats. Neuroendocrinol. 32 : 242, 1981.

75. KAWANO H., DAIKOKU S.: Immunohistochemical demonstration of LHRH neurons and their pathways in the rat hypothalamus. Neuroendocrinol. 32 : 179, 1981.

76. KEBANIAN J.W., CALNE D.B.: Multiple receptors for dopamine. Nature 277 : 93, 1979.

77. KEYE W.R., JAFFE R.B.: Changing patterns of FSH and LH response to gonadotropin- releasing hormone in the puerperium. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42 : 1133, 1976.

78. KHATTAB T.Y., JEQUIER A.M.: Relationships between prolactin and follicle-stimulating hormone during early pregnancy and the puerperium. J. Endocr. 78 : 351, 1978.

79. KINOSHITA F., NAKAI Y., KATAKAMI H., KATO Y., YAJIMA H., IMURA H.: Effect of β-endorphin on pulsatile luteinizing hromone release in consious castrated rats. Life Sci. 27 : 843, 1980.

80. KLEIN D.C.: Circadian rhythms in indole metabolism in the rat pineal gland. In Schmitt F.O., Worden F.G. Ed. The Neurosciences-Third study program. MIT Press, Cambridge, Mass., pp. 509-515, 1974.

81. KORDON C., GLOWINSKI J.: Selective inhibition of superovulation by blockade of dopamine synthesis during the "critical period" in the immature rat. Endocrinol. 85 : 924, 1969.

82. KÖVES K., MARTON J., MOLNÁR J., HOLÁSZ B.: (D-Met^2, Pro^5)-enkephalinamide-induced blockade of ovulation and its reversal by naloxone in the rat. Neuroendocrinol. 32 : 82, 1981.

83. KRIEG R.J., SAWYER C.H.: Effects of intraventricular catecholamines on luteinizing hormone release in ovariectomized-steroid-primed rats. Endocrinol. 99 : 411, 1976.

84. KRULICH L., FAWCETT C.P.: The hypothalamic hypophysiotropic hormones. In "Endocrine Physiology II", Vol. 16, Ed. McCann S.M. pp. 35-92, Baltimore: University Park Press, 1977.

85. KUN I., FESZT G., CUPARENCU B., ORBAN I.: The different influence of predominantly antiandrenergic and antidopaminergic neuroleptics on the estrous cycle in rats. Pharmacol. 15 : 104, 1977.

86. LACHELIN G.C.L., LEBLANC H., YEN S.S.C.: The inhibitory effect of dopamine agonists on LH release in women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 44 : 728, 1977.

87. LEBLANC H., LACHELIN G.C.L., ABU-FADIL S., YEN S.S.C.: Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 43 : 668, 1976.

88. LEEBAW W.F., LEE L.A., WOOLF P.D.: Dopamine effects basal and augmented pituitary hormone secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 47 : : 480, 1978.

89. LEMAIRE W.J., SHAPIRO A.G., RIGALL F., YANG N.S.T.: Temporary pituitary insensitivity to stimulation by synthetic LRF during the postpartum period. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38 : 916, 1974.

90. LIBERTUM C., MCCANN S.M.: The possible role of histamine in the

control of prolactin and gonadotropin release. Neuroendocrinol. 20: : 110, 1976.

91. LÖFSTRÖM A.: Catecholamine turnover alterations in discrete areas of the median eminence in the 4 - and 5 - day cyclic rat. Brain Res. 120: : 113, 1977.

92. LOLIS D., KONSTANTINIDIS K., PAPAEVANGELOY G., KASKARELIS D.: Comparative study of amniotic fluid and maternal blood serum, Human Placental lactogen in normal and prolonged pregnancies. Am. J. Obstet. Gynecol. 128 : 724, 1977.

93. LU K.H., CHEN H.T., HUANG H.H., GRANDISEN L., MARSHALL S., MEITES J.: Relation between prolactin and gonadotrophin secretion in postpartum lactating rats. J. Endocr. 68 : 241, 1976.

94. LUNAN C.B., KLOPPER A.: Antioestrogens: a review. Clin. Endocrinol. 4 : 551, 1975.

95. ΜΑΚΡΗΣ Ν.: Ἔκκρισις κατά ὥσεις τῆς LH καί τῆς FSH. Μελέτη ἐπί φυσιολογικῆς καί ἀνωμάλου λειτουργίας τῶν ὠοθηκῶν. Διατριβή ἐπί διδακτορία, Ἀθῆναι 1977.

96. MALACARA J.M., SEYLER E. Jr., REICHLIN S.: Luteinizing hormone releasing factor activity in peripheral blood during the midcycle luteinizing hormone ovulatory surge. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34 : 271, 1972.

97. MANECKJEE R., MOUDGAL N.R.: The onset of oestrous and ovulation in lactating rats. J. Reprod. Fertil. 44 : 313, 1975.

98. MANECKJEE R., SRINATH B.R., MOUDGAL N.R.: Prolactin suppresses release of luteinizing hormone during lactation in the monkey. Nature 262 : 507, 1976.

99. MARDER M.L., CHANNING C.P., SCHWARTZ N.B.: Suppression of serum follicle stimulating hormone in intact and acutely ovariectomized rats by porcine follicular fluid. Endicrinol. 101 : 1639, 1977.

100. MARRS R.P., KLETZKY O.A., MISHELL D.R.: Functional capacity of gonadotrophs during pregnancy and the puerperium. Program of the 27th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation. Denver

Co, (Abstract 192), 1980.

101. MARRS R.P., KLETZKY O.A., MISHELL D.R.: A separate mechanism of gonadotropin recovery after pregnancy termination. J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 : 545, 1981 α.

102. MARRS R.P., KLETZKY O.A., MISHELL D.R.: Functional capacity of the gonadotrophs during pregnancy and the puerperium. Am. J. Obstet. Gynecol. 141 : 658, 1981 β.

103. MARTIN W.H., ROGOL A.D., KAISER D.L., Thorner M.O.: Dopaminergic mechanisms and luteinizing hormone (LH) secretion. II. Differential effects of dopamine and bromocriptine on LH release in normal women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 : 650, 1981.

104. MATSUO H., BABA Y., NAIR R.M.G., ARIMURA A., SCHALLY A.V.: Structure of the porcine LH-and FSH-releasing hormone. Biochem. Biophys. Res. Comm. 43 : 1374, 1971 a.

105. MATSUO H., ARIMURA A., NAIR R.M.G., SCHALLY A.V.: Synthesis of the porcine LH - and FSH - releasing hormone by the solid phase method. Biochem. Biophys. Res. Comm. 45 : 822, 1971 β.

106. MCCALLUM R.W., SOWERS J.R., HERSHMAN J.M., STURDEVANT R.: Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42 : 1148, 1976.

107. MCCANN S.M.: A hypothalamic luteinizing hormone releasing factor. Am. J. Physiol. 202 : 395, 1962.

108. MCCANN S.M., OJEDA S.R.: Synaptic transmitters involved in the release of hypothalamic releasing and inhibiting hormones. In "Reviews of Neuroscience", Vol. 2 Ed. Ehrenpreis S., Kopin I.J. pp. 91-110, New York: Raven Press, 1976.

109. MCCANN S.M., OJEDA S.R., HARMS P.G., WHEATON J.E., SUNDBERG D.K., FAWCETT C.P.: Control of adenohypophysial hormone secretion by pro-

staglandins. In "Subcellular mechanisms in reproductive Neuroendocrinology" Ed. Naftolin F., Ryan K.J., Davies J.J. pp. 407-422, Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing, 1976.

110. MCINDOE J.H., TURKINGTON R.W.: Stimulation of human prolactin secretion by intravenous infusion of L-tryptopnan. J. Clin. Invest. 52 : : 1972, 1973.

111. MCNEILLY A.S.: Effects of lactation on fertility. Br. Med. Bull. 35 : 151, 1979.

112. MEIDAN R., FINK G., KOCH Y.: Ontogeny of the sensitizing effect of oestradiol and luteinizing hormone releasing hormone on the anterior pituitary gland of the female rat. J. Endocr. 91 : 347, 1981.

113. MESS B., ZANISI M., TIMA L.: In the Hypothalamus. Eds. L. Martini M. Motta, F. Fraschini. Academic Press, New York, N.Y. p. 259-276, 1970.

114. MESSINIS J., SOUVATZOGLOU A., MICHALAS S., KOUTRAS D., KASKARELIS D.: Suppression of puerperal prolactin secretion by methylergometrin and bromoergocryptin. Acta Endocrinol. (Suppl.) 98 : 14, 1981.

115. MIYAKE A., TANIZAWA D., AONO T., KURACHI K.: Pituitary LH response to LHRH during puerperium. Obstet. Gynecol. 51 : 37, 1978.

116. MOORE R.Y.: Neuroendocrine regulation of reproduction. In " Reproductive Endocrinology". Ed. Yen S.S.C., Jaffe R.B. pp. 3-33, Philadelphia, London, Torondo, W.B. Saunders Co. 1978.

117. MOULT P.J.A., GROSSMAN A., EVANS J.M., REES L.H., BESSER G.M.: The effect of naloxone on pulsatile gonadotrophin release in normal subjects. Clin. Endocrinol. 14 : 321, 1981.

118. MULDER A.H., SNYDER S.: Putative central neurotransmitters. In "Molecular and Functional Neurobiology". Ed. Gispen W.H. pp. 161-199. Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing, 1976.

119. NAKANO R., KAYASHIMA F., KATAYAMA K., MIZUNO T., WASHIO M., TOJO S.: The radio-immunoassay of follicle-stimulating hormone (FSH) during human pregnancy: serum concentration and response to luteinizing hormone releasing factor (LRF). Acta Obstet. Gynecol. Scand. 53 : 259, 1974.

120. NICOLETTI I., FILIPPONI P., FEDELI L., SANTEUSANIO F., BRUNETTI P.: Methyl-p-Tyrosine effect on gonadotropin and prolactin pituitary release in women. Horm. Metab. Res. 13 : 299, 1981.

121. NILLIUS S.J.: On the regulation of gonadotrophin secretion in women. Follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in serum assayed by a radioimmunosorbent technique during the meustrual cycle, after the menopause and after administration of oestradiol, progesterone and a gonadotrophin-releasing decapeptide. Doctoral thesis. University of Uppsala, pp. 6-8, 1973.

122. NILLIUS S.J., WIDE L.: Arute effects of a new stimulatory luteinizing hormone-releasing hormone analogue D-Ser(TBU)^{6}-EA^{10}-LRH on the gonadotrophin and gonadal steroid secretion in women with amenorrhoea. Upsala J. Med. Sci. 82 : 21, 1977 α.

123. NILLIUS S.J., WIDE L.: Acute and chronic effect of the stimulatory luteinizing hormone-releasing hormone analogue D-Ser(TBU)^{6}-EA^{10}--LRH on the gonadotrophin and gonadal steroid secretion in women with amenorrhoea. Acta Endocrinol. (Suppl.) 212 : 138, 1977 β.

124. OJEDA S.R., HARMS P.G., MCCANN S.M.: Effect of blockade of dopaminergic receptors on prolactin and LH release: median eminence and pituitary sites of action. Endocrinol. 94 : 1650, 1974.

125. OJEDA S.R., JAMESON H.E., MCCANN S.M.: Hypothalamic areas involved in prostaglandin (PG)-induced gonadotropin release. I: Effect of PGE_2 and PGF_{2a} implants on LH release. Endocrinol. 100 : 1585, 1977 α.

126. OJEDA S.R., JAMESON H.E., MCCANN S.M.: Hypothalamic areas involved

in prostaglandin (PG)-induced gonadotropin release II. Effect of PGE_2 and PGF_{2a} implants on FSH release. Endocrinol. 100 : 1595, 1977 β.

127. OJEDA S.R., MCCANN S.M.: Control of LH and FSH release by LHRH: influence of putative neurotransmitters. Clin. Obstet. Gynaecol. 5 : 283, 1978.

128. OLIVER C., MICAL R.S., PORTER J.C.: Hypothalamic-pituitary vasculature: evidence for retrograde blood flow in the pituitary stalk. Endocrinol. 101 : 598, 1977.

129. ONDO J.G.: Gamma-aminobutyric acid effects on pituitary gonadotropin secretion. Science. 186 : 738, 1974.

130. ONDO J.G., PASS K.A., BALDWIN R.: The effects of neurally active amino acids on pituitary gonadotropin secretion. Neuroendocrinol. 21 : 79, 1976.

131. PACKMAN P.M., ROTCHCHILD J.A.: Morphine inhibition of ovulation: reversal by naloxone. Endocrinol. 99 : 7, 1976.

132. PALKOVITS M.: Catecholamines in the hypothalamus: an anatomical review. Neuroendocrinol. 33 : 123, 1981.

133. PANG C.N., ZIMMERMAN E., SAWYER C.H.: Morphine inhibition of the preovulatory surges of plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the rat. Endocrinol. 101 : 1726, 1972.

134. PANG C.N., ZIMMERMAN E., SAWYER C.H.: Morphine inhibition of the preovulatory surges of plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the rat. Endocrinol. 101 : 1726, 1977.

135. PAUL S.M., AXELROD J.: Catecholestrogens: Presence in brain and endocrine tissues. Science. 197 : 657, 1977.

136. POLLARS B., LLOREN-CORTEX C., SCHWARTZ J.C.: Enkephalin receptors on dopaminergic neurons in rat striatum. Nature 268 : 1745, 1977.

137. PORTER J.C., BARNEA A., CRAMER O.M., PARKER C.R.: Hypothalamic peptide and catecholamine secretion: roles for portal and retrograde blood flow in the pituitary stalk in the release of hypothalamic dopamine and pituitary prolactin and LH. Clin. Obstet. Gynaecol. 5 : 271, 1978.

138. QUIGLEY M.E., JUDD S.J., GILLILAND G.B., YEN S.S.C.: Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotrophin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 48 : 718, 1979.

139. QUIGLEY M.E., YEN S.S.C.: The role of endogenous opiates on LH secretion during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 51 : 179, 1980.

140. QUIGLEY M.E., SHEEHAN K.L., CASPER R.F., YEN S.S.C.: Evidence for an increased opioid inhibition of luteinizing hormone secretion in hyperprolactinemic patients with pituitary microadenoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 50 : 427, 1980.

141. REID R.L., HOFF J.D., YEN S.S.C.: Effects of exogenous β_h-endorphin on pituitary hormone secretion and its disappearance rate in normal human subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 : 1179, 1981.

142. REITER R. J.: The pineal, Eden Press, Montreal pp. 1-179, 1977.

143. RENAUD L.P.: Tuberoinfundibular neurons in the basomedial hypothalamus of the rat: electrophysiological evidence for axon collaterals to hypothalamic and extrahypothalamic areas. Brain Res. 105: : 59, 1976.

144. REYES F.I., WINTER J.S.D., FAIMAN C.: Pituitary-ovarian inter-relationships during the puerperium. Am. J. Obstet. Gynecol. 114 : : 589, 1972.

145. ROBERTS J.S., CARLSON J.C., MCCRACKEN J.A.: Prostaglandin F_{2a} production by the brain and its role in LH secretion. In "Advances

in prostaglandin and thromboxane research". Vol. 2, pp. 609-619, New York: Raven Press, 1976.

146. ROPERT J.F., QUIGLEY M.E., YEN S.S.C.: Endogenous opiates modulate pulsatile luteinizing hormone release in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 : 583, 1981.

147. ROSNER J.M., NAGLE C.A., DE LABORDE N.P., PEDROZA E., BADANO A., FIGUEROA CASAS P.R., CARRIL M.: Plasma levels of norepinephrine (NE) during the periovulatory period and after LH-RH stimulation in women. Am. J. Obstet. Gynecol. 124 : 567, 1976.

148. RUBINSTEIN L., SAWYER C.H.: Role of catecholamines in stimulating the release of pituitary ovulating hormone(s) in rats. Endocrinol. 86 : 988, 1970.

149. RYU K., WILLIAMS J.A., GALLO R.V.: Studies on a possible pituitary effect of monoamines on luteinizing hormone release in ovariectomized rats. Life Sci. 27 : 1083, 1980.

150. SAID S.A.M., WIDE L.: Serum levels of FSH and LH following normal parturition. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 52 : 361, 1973.

151. SANTEN R.J., BARDIN C.W.: Episodic luteinizing hormone secretion in man. Pulse analysis, clinical interpretation, physiological mechanisms. J. Clin. Invest. 52 : 2617, 1973.

152. SANTEN R.J., SOFSKY J., BILIC N., LIPPERT R.: Mechanism of action of narcotics in the production of menstrual dysfunction in women. Fertil. Steril. 26 : 538, 1975.

153. SARDA A.K., BARNES M.A., NAIR R.M.G.: Inter-relationship between changing patterns of LHRH and gonadotrophins in the menstrual cycle. Clin. Endicrinol. 15 : 265, 1981.

154. SAWYER C.H.: Some recent developments in brain-pituitary-ovarian physiology. Neuroendocrinol. 17 : 97, 1975.

155. SCHALLY A.V., ARIMURA A., BABA Y., NAIR R.M.G., MATSUO H., REDDING T.W., DEBELJUK L., WHITE W.F.: Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. Biochem. Biophys. Res. Comm. 43 : 393,1971.

156. SCHALLY A.V.: Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland. Its implications for the control of reproductive proresses. Science 202 : 18, 1978.

157. SCHARRER E., SCHARRER B.: Neurosecretion. Columbia University Press, New York, 1963.

158. SCHNEIDER H.P.G., MCCANN S.M.: Mono-and indolamines and control of LH secretion. Endocrinol. 86 : 1127, 1970.

159. SCHULZ K.D., GEIGER W., DEL POZO E., KÜNZIG H.J.: Pattern of sexual steroids, prolactin, and gonadotropic hormones during prolactin inhibition in normally cycling women. Am. J. Obstet. Gynecol. 132: :561, 1978.

160. SCHWARTZ D.: Méthods statistiques. Ed. Flammarion Med - Sci. Paris pp. 183, 1975.

161. SCHWARTZ J.C.: Histamine as a transmitter in brain. Life Sci. 17 : : 503, 1975.

162. SEKI K., SEKI M., OKUMURA T.: Serum FSH rise induced by CB-154 (2--Br-a-ergocryptine) in pospartum women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39 : 206, 1974.

163. SEYLER L.E.Jr., REICHLIN S.: Luteinizing hormone-releasing factor (LRF) in plasma in postmenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37 : 197, 1973.

164. SHEEHAN K.L., YEN S.S.C.: Activation of pituitary gonadotropic function by an agonist of luteinizing hormone-releasing factor in the puerperium. Am. J. Obstet. Gynecol. 135 : 755, 1979.

165. SIMONOVIA I., MOTTA M., MARTINI L.: Acetylcholine and the release of the follicle-stimulating-hormone releasing factor. Endocrinol. 95 : : 1373, 1974.

166. SMITH M.S.: A comparison of pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone during lactation and the estrous cycle of the rat. Endocrinol. 102 : 114, 1978.

167. SOUVATZOGLOU A., WERDER K., BOTTERMANN P.: The effect of intravenous L-Dopa on growth hormone and luteinizing hormone levels in man. Acta Endocrinol. 73 : 259, 1973.

168. SPELLACY W.N., CANTOR B., KALRA P.S., BUHI W.C., BIRK S.A.: The effect of varying prolactin levels on pituitary luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone response to gonadotropin-releasing hormone. Am. J. Obstet. Gynecol. 132 : 157, 1978.

169. STEGER R.W., SONNTAG W.E., VAN VUGT D.A., FORMAN L.J., MEITES J.: Reduced ability of naloxone to stimulate LH and tetosterone release in aging male rats; possible relation to increase in hypothalamic met^5-enkephalin. Life Sci. 27 : 747, 1980.

170. STUBBS W.A., DELITALA G., JONES A., JEFFCOATE W.J., EDWARDS C.R.W., RATTER, S.J., BESSER G.M., BLOOM S.R., ALBERTI K.G.M.M.: Hormonal and metabolic responses to an enkephalin analogue in normal man. Lancet ii : 1225, 1978.

171. SZENTAGOTHAI J., FLERKO B., MESS B., HALASZ B.: Hypothalamic control of the anterior pituitary. 3rd ed., Akademiai Kiado, Budapest, 1968.

172. TERASAWA E.I., RODRIGUEZ-SIERRA J.F., DIERSCHKE D.J., BRIDSON W.E., GOY R.W.: Positive feedback effect of progesterone on luteinizing hormone (LH) release in cyclic female rhesus monkeys: LH response occurs in two phases. J. Clin. Endocrinol. Metab. 51 : 1245, 1980.

173. THORNER M.O., FLÜCKIGER E., CALNE D.B.: Bromocriptine. A clinical and pharmacological review. pp. 2-55 New York, Raven Press, 1980.

174. TYSON J.E., HWANG P., GUYDA H., FRIESEN H.G.: Studies of prolactin secretion in human pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 113 : 14,1972.

175. VAN LOON G.R., APPEL N.M.: Plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine responses to intracerebral administration of a met-enkephalin analog, D-Ala^2-Met-enkephalinamide, in rats. Neuroendocrinol. 33 : 153, 1981.

176. VAN VUGT D.A., AYLSWORTH C.F., SYLVESTER P.W., LEUNG F.C., MEITES J.: Evidence for hypothalamic noradrenergic involvement in naloxone-induced stimulation of luteinizing hormone release. Neuroendocrinol. 33 : 261, 1981.

177. VELASCO M.E., TALEISNIK S.: Release of gonadotropins induces by amygdaloid stimulation in the rat. Endocrinol. 84 : 132, 1969.

178. VILLALOBOS H., CANALES E.S., ZÁRATE A., SORIA J., MACGREGOR C.: Effect of prolactin suppression on gonadotrophic secretion in the puerperium. Acta Endocrinol. 83 : 236, 1976.

179. WALKER R.F.: Serotonin neuroleptics change patterns of preovulatory secretion of luteinizing hormone in rats. Life Sci. 27 : 1063, 1980.

180. WATSON S.J., AKIL H., RICHARD C.W. III, BARCHAS J.D.: Evidence for two separate opiate peptide neuronal systems. Nature. 275 : 226,1978.

181. WILKES M.M., WATKINS W.B., STEWART R.D., YEN S.S.C.: Localization and quantitation of β-endorphin in human brain and pituitary. Neuroendocrinol. 30 : 113, 1980.

182. YEN S.S.C., TSAI C.C., VANDENBERG G., REBAR E.: Gonadotropin dynamics in patients with gonadal dysgenesis. A model for the study of gonadotropin regulation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35 : 897,1972.

183. YEN S.S.C., EHARA Y., SILER T.M.: Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women. J. Clin. Invest. 53 : 652, 1974.

184. YEN S.S.C., LEIN A.: The apparent paradox of the negative and posi-

tive feedback control system on gonadotropin secretion. Am. J. Obstet. Gynecol. 126 : 942, 1976.

185. YEN S.S.C.: The human menstrual cycle. In "Reproductive Endocrinology" Ed. Yen S.S.C., Jaffe R.B., pp. 126-151. Philadelphia, London, Toronto, W.B. Saunders Co., 1978.

186. YING S.-Y., LING N., BÖHLEN P., GUILLEMIN R.: Gonadocrinins: Peptides in ovarian follicular fluid stimulating the secretion of pituitary gonadotropins. Endocrinol. 108 : 1206, 1981.

187. ZARATE A., CANALES E.S., SORIA J., MACGREGOR C., MANEIRO P.J., SCHALLY A.V.: Pituitary responsiveness to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone during pregnancy: Effect on follicle-stimulating hormone secretion. Am. J. Obstet. Gynecol. 116 : 1121, 1973.

Πίνακας 8. Λαμβάνει [illegible] χωρίς γονάδες, [illegible] νοι 0 min) καί 30, [illegible] 100 μg LHRH [illegible] ΙΙ [illegible]

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

	Ιν vitro						Ιν vivo			
1.	0	30	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	30	60	90	[illegible]
1.	[illegible]	<0.23	<0.154	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ			0.50	0.40	0.32	<0.[illegible]
2.	<0.[illegible]	<0.25	<0.156	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0.62	0.64	0.[illegible]	0.50
3.	<0.195	<0.195	<0.[illegible]	[illegible]	<0.[illegible]	[illegible]	0.[illegible]	0.60	0.[illegible]	0.29
4.	<0.28	<0.23	<0.2[illegible]	<0.[illegible]	<0.[illegible]	[illegible]	0.[illegible]	0.[illegible]	0.[illegible]	0.[illegible]
5.	<0.27	<0.23	<0.2[illegible]	<0.[illegible]	<0.[illegible]	[illegible]	0.[illegible]	0.42	0.[illegible]	0.35

[illegible]

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	<0.875	[illegible]
[illegible]	2	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1.1	
1.	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1.08	[illegible]	[illegible]	[illegible]	<0.875	
2.	3.3	3.9	[illegible]	[illegible]	1.8	2.6	2.[illegible]	2.0	[illegible]	
3.	5.3	5.35	[illegible]	[illegible]	[illegible]	3.8	3.0	3.2	[illegible]	3.2

[illegible]

1.	218	[illegible]	335	[illegible]	[illegible]	105	[illegible]	[illegible]	[illegible]	61.
2.	285	[illegible]	313	[illegible]	[illegible]	200	[illegible]	85	155	[illegible]
3.	365	[illegible]	256	[illegible]	[illegible]	197	[illegible]	[illegible]	177	[illegible]
4.	390	[illegible]	135	[illegible]	[illegible]	150	[illegible]	[illegible]	110	[illegible]
5.	154	180	137	[illegible]	150	[illegible]	[illegible]	[illegible]	204	[illegible]

Πίνακας 8. Ἀπόλυτες τιμές (ng/ml) τῶν FSH, β-LH, καί PRL στό αἷμα λεχωΐδων γυναικῶν, πού δέν θήλασαν τά νεογνά τους, πρίν (χρόνος 0 min) καί 30, 60, 90 καί 120 min μετά τή χορήγηση 100 μg LHRH ἐν τήν 1η καί τήν 3η ἤ 6η μέρα τῆς λοχείας.

ΟΜΑΔΑ 1

	1η μέρα					6η μέρα				
min	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
					FSH					
1.	<0.25	<0.23	<0.195	<0.195	<0.195	<0.23	0.52	0.42	0.42	<0.23
2.	<0.23	<0.25	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	0.62	0.64	0.56	0.59
3.	<0.195	<0.195	<0.195	0.34	<0.195	<0.195	0.66	0.50	0.51	0.28
4.	<0.23	<0.23	<0.25	<0.23	<0.23	<0.23	0.39	0.35	0.34	0.49
5.	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	0.33	0.42	0.34	0.35
					β-LH					
1.	9.7	7	5.8			1.45	1.4	1.3	<0.975	1.2
2.	2			3.35		<0.975	<0.975	1.1	1.1	
3.	4.35	4.4	2.9		3.95	1.2	1.2	1.5	<0.975	
4.	9.3	8.7		6.3	9.5	2.5	2.4	2.9		
5.	6.5	6.25		9.1	7.9	3.2	3.6	3.2	3.3	3.2
					PRL					
1.	218	415	335	228	319	101	66	65	63	61
2.	285	110	315	326		200	104	85	155	227
3.	366	282	256	433	463	197	253	234	177	208
4.	390	267	125	208		140	144	164	110	150
5.	164	130	137	141	150	134	202	174	204	174

ΟΜΑΔΑ 2

	1η μέρα				6η μέρα			
min	0	30	60	120	0	30	60	120
				FSH				
1.	<0.195	0.38	<0.195	0.28	0.40	<0.195	<0.195	<0.195
2.	<0.195	0.46	<0.195	<0.195	<0.195	0.69	0.70	0.67
3.	<0.195	<0.195	0.42	<0.195	<0.195	0.53	0.46	0.46
4.	<0.195	<0.195	0.22	0.25	<0.195	0.67	0.68	<0.195
5.	<0.195	0.20	<0.195	0.35	0.57	0.57	0.54	0.58
6.	<0.23	<0.23	<0.195	<0.195	<0.23	<0.23	<0.195	<0.195
7.	<0.195	<0.195	<0.195	0.44	0.42	0.51	0.47	<0.195
8.	0.50	0.36	0.42	0.28	0.27	0.29	<0.25	0.33
9.		<0.195	<0.195	<0.25	0.41	0.26	0.25	0.25
10.	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195
				β-LH				
1.	4.9	4.8		4.8				2.1
2.	3.6		3.1	2.5		1.9	1.4	2.15
3.					1.8	2.55	<0.975	2.9
4.	5	6	4.1		1.4	2.3		2.1
5.	2.05	1.7	1.8	1.7		<0.975	1.3	
6.	3.7	4.15	3.7	4.85	<0.975		<0.975	
7.			1.8					
8.	3	<0.975	<0.975	2.2	1	3.25	5.1	<0.975
9.	3.7		4.6	3.6	1.2	1.4	1.5	<0.975
10.	4.35	3.95	6.1	4.55	<0.975	<0.975	<0.975	<0.975

PRL

1.	445	160		198	800	670	390	400
2.	450	760	700	495	350	340	380	320
3.	470	407	400	440				
4.	520	800	740		623	283	700	341
5.	445	341	370	358	233	233	233	192
6.	400	400	245	740	400		440	370
7.	288	400	337	400	415	400	440	400
8.		116	212	293	400	400	453	283
9.	253			288	170	400	238	260
10.	210	219	123	172	680	400	680	

ΟΜΑΔΑ 3

	1η μέρα					3η μέρα				
min	0	30	60	90	120	0	30	60.	90	120
					FSH					
1.	<0.25	<0.195	0.34	0.25	<0.23	<0.23	<0.23	0.28	<0.23	<0.23
2.	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23	0.35	<0.23
3.	0.32	0.33	0.28	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
4.	0.27	0.36	0.40	0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25

β-LH

1.	10.4		10.5	10	5.9	6.15	5.3	6.45
2.	6.25	6.65	6	4.8	3.5	3.27	3.65	2.9
3.	4.8	4.6	3.3		2.7	2.5	2.25	2.55
4.	4	2.95	3.9	3.55	1.7	1.35	1.75	2.4

PRL

1.	161	147	170		281	440	265	360
2.	343	360	380	390	212	495	500	446
3.	330	280	111	182	127	160	194	170
4.	440	680	490	470	241	230	606	620

ΟΜΑΔΑ 4

	1η μέρα					3η μέρα				
min	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
					FSH					
1.	<0.195	<0.195	<0.195	0.21	<0.23	0.30	<0.23	<0.25	<0.23	<0.23
2.	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
3.	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23
4.	0.25	<0.195	<0.195	0.34	<0.195	0.51	0.51	0.54	0.36	0.25
					β-LH					
1.	6.3	7.4	7.25	6.6	2.6	3.57	2.5	2.6		
2.	8.4	10.3				2	2	2.2		
3.	6.16	4.95	5	5.1	2.3	1.8	1.9	2.1		
4.	6.85	8		5	4.5	4.27	6.95	5.2	4.5	
					PRL					
1.	193	150	136	169		7.3	3.8	4.8	2.3	
2.	361	240	298	290	270	2.6	13.6	5.3	4.1	
3.	298	279	230	267	260	5.8	7.8	2.3	9.8	
4.	176	158	134	197	166	8.7	11.6	11	10.6	9.1

ΟΜΑΔΑ 5

	1η μέρα					3η μέρα				
min	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
					FSH					
1.	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.19
2.	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.915	<0.195	<0.19
3.	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.19
4.	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	0.20	0.33
					β-LH					
1.	3.25		3.55	4.35	5	<0.975	<0.975	1	1.3	1.6
2.	1.3	<0.975	1	<0.975		<0.975	1	1.2		
3.	2.8	2.5	2.3	2.4	2.4	1.5	1	1.2	2.5	2.5
4.	5.12	3.6	4.15	4	3.55	2.3	2.35	1.7	1.8	1.2
					PRL					
1.	205	148	125	245	343	15	17	14	20	19
2.	195	124	225	265	100	20	25	28	30	23
3.	233	182	182	105	193	58	42	41	15	37
4.	480	199	245	156	147	17	12	15	15	

ΟΜΑΔΑ 6

	1η μέρα					3η μέρα				
ιin	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
					FSH					
1.	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195
2.	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195
3.	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195
4.	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195
					β-LH					
1.	7.15	7.6	6.6	6.2	6.2	2	1.5	2.1	1.2	
2.	10.6	7.2	12	9	9.8	3.9	3.6	4.2	3.15	3.1
3.	8.5	5.8	9.25	6.15	5.8	2.3	2.15	3.1		2.3
4.	2	1.8	1.9	1.4	2.6	<0.975	<0.975	<0.975	<0.975	
					PRL					
1.	472	292	243		240	102	174	95	168	233
2.	272	85	276		56	620	248	460	525	536
3.	129	112	94	226	208	480	400	395	560	533
4.	210	150	113	168	102	400	150	192	259	369

ΟΜΑΔΑ 7

hr	0	1/2	1	$1^1/_2$	2	4	8	12
				FSH				
1.	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195
2.	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195
3.	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195
4.	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195	<0.195
				β-LH				
1.	4.2	4.1	4	4.7	5.05	4.7		
2.	2.25	2.3	1.85	2.55	2.6	1.9	2.7	1.65
3.	4.55	4.2	4.55			4.35	3.95	3.1
4.	7.22	7.7	8.25	7.15	6.4		5.75	3.95
				PRL				
1.	270	240	250		268	340	300	
2.	165	149	128	190	92	54	51	68
3.	232	270	258	100	106	114	122	166
4.	510	324	370	430	680	410	226	134