

# Hypofysen og Hypothalamus

- Berne & Levy kap 49
- Warberg kap 8 p. 255-270

# Endokrinologi

- Adenohypofysen
- Neurohypofysen
- Vækstens fysiologi
- Hypothalamus

# Hypofysen

- Adenohypofysen
  - ACTH
    - $\beta$ -lipoprotein,  $\beta$ -endorfin,  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH, enkefalin
  - TSH
  - LH
  - FSH
  - Væksthormon (Somatotropin)
  - Prolaktin
- Neurohypofysen
  - Vasopressin (ADH)
  - Oxytocin

# Hypofysens anatomi

Lille kirtel 1 cm i diameter. Vejer ca  $\frac{1}{2}$ -1 g. Lidt større hos kvinder end hos mænd. Placeret i sella turcica i os sphenoidale. Forbundet til hypothalamus via hypofysestilken.

Udvikles fra ratkes lomme i den primitive mundbugt der vokser sammen med hjernen.

Kan deles op i tre områder **lobus ant.** (adenohypofysen), **lobus post.** (neurohypofysen) og **pars intermedia** (lidet fremtrædende hos mennesker)

# Hypofysens karforsyning

Hypofysestilken forsynes af a. hypophyseae sup. i et kapillærnet der også forsyner eminentia med.

Derved er der nem adgang for hypothalamushormonerne hvis nervegrene ender tæt ved dette kapillærnet.

Kapillærnettet tømmes til de lange portale vener der går ned i adenohypofysen (forlappen), Her dannes det andet kapillærnet der dræneres til sinus cavernosus.

Dette system tillader hypofysen i at blive badet i hypothalamushormoner uden fortyndingseffekt fra det store kredsløb.

Neurohypofysen forsynes fra a. hypophyseae inf.

Under visse forhold kan blodet løbe retrogradt tilbage fra hypofysen til hypothalamus i de portale vener og derved være et substrat for ultrakort feedback.

Det bemærkes at adenohypofysen ligger uden for blod-hjerne barrieren, og derfor har normalt kapillærendothel.

# Hypothalamus

Overordnet kontrolorgan for hypofysen der secernerer releasing og inhiberende faktorer via neurokrin sekretion til hypofysen.

Neurohypofysen er i virkeligheden strukturelt en del af hypothalamus hvor ADH og oxytocin secernerer.

Modtager afferente fibre fra thalamus, det retikulære aktiverende system, amygdala, olfactorius, og hippocampus.

Tager sig desuden af overordnet autonom regulering, tørst, appetit og temperaturregulation.

# Adenohypofysehormoner

- Glycoproteinhormoner
  - TSH (thyroidea stimulerende hormon)
  - FSH (Follikel stimulerende hormon)
  - LH (Luteiniserende hormon)
- Somatomammotropiner:
  - prolaktin
  - væksthormon
  - humant placentært laktogen
- Proopiomelanocorticotrophiner
  - ACTH
  - $\beta$  lipotropin,  $\beta$  endorfin
  - $\alpha$ -MSH  $\beta$ -MSH

# TSH

Glycoprotein består af fire subunits, 2  $\alpha$  kæder og 2  $\beta$  kæder. Produceres i adenoypofysen.

$\beta$  kæder er ansvarlige for den biologiske aktivitet.  $\alpha$  kæderne er identiske med LH, FSH, hCG.

Biologisk halveringstid      1 time

Stimuleres af TRH (Thyrotropin Releasing Hormone)

Hæmmes af  $T_3$  men ikke  $T_4$

Kommer i pulsbølger ca 6 pr. dag. Højest aktivitet ved midnat, men ikke relateret til søvn/vågen cyclus.

Virker på thyroidea epithelcellernes overflade formodentlig via et  $G_s$  protein og cAMP,  $IP_3$  og  $Ca^{++}$ . Øger iodoptagelsen i thyroidea samt exocytosen af thyreoglobulin. Kronisk høje TSH levels giver vækst af gl. Thyroidea (struma). Bedste indikator for thyroideafunktion (screening)

# TRH

TRH er et tripeptid (MW 362) der syntetiseres flere steder i hjernen og fungerer også som neurotransmitter. TRH genet koder i virkeligheden for 6 kopier af preproTRH, der spaltes til TRH ved proteolyse.

Stimuleres af østrogen. Hypothyroidisme øger ikke TRH frigivelsen.

Hæmmes af sig selv (down regulering) samt  $T_3$ . Selv ved manifest hyperthyroidisme kun 50% hæmning.

Virker på hypofysens TSH producerende celler via et G protein  $IP_3$ , DIAG og  $Ca^{++}$  kanaler. Øger TSH frigivelsen fra hypofysen. Har desuden en prolaktin-stimulerende effekt.

## Gonadotropin releasing hormone

Oprindeligt troede man at LHRH og FSHRH var to hormoner, men alt tyder på at det er samme hormon. MW=1182. Olfactoriske, visuelle og hørestimuli, samt hjernestammen og det limbiske system er involveret i reguleringen af GnRH. Virker på membranreceptor i FSH og LH celler i hypofysen med sekundær aktivering af  $Ca^{++}$ .

Secerneres i pulser hver 60-90 min.

Øges ved kastraktion, ved pulspriming af GnRH (positiv feedback), samt langvarig østrogenpåvirkning.

Hæmmes af androgener (down regulering af receptorer), dopamin (neurotransmitter), prolactin, amning, alder, samt kort østrogenpåvirkning.

GnRH kan bruges som præventionsmiddel til kvinder, behandling af infertilitet, samt til behandling af abnormal sexuel udvikling.

Puberteten skyldes formentlig en reduktion af det negative feedback fra kønshormonerne.

# FSH

## Follikel stimulerende hormon

Glycoprotein med en molekylvægt på 33000. Produceres i adenohipofysen. Består af en  $\alpha$  unit identisk med LH, TSH og HCG samt en unik  $\beta$  unit. Bindes til membranreceptor der via G-protein bruger cAMP. Halveringstid 3 timer.

Stimuleres af GnRH og activin. FSH sekretionen kan reguleres uafhængigt af LH sekretionen på ukendt vis trods fælles GnRH.

Variere med menstruationscyklus, men derudover er der pulsatorisk frigivelse ca 1 gang i timen.

Østrogen, follistatin og androgener hæmmer GnRHs virkning på FSH. FSH sekretion hæmmes af inhibin der produceres i Sertolicellerne i testis samt granulosaacellerne i ovarierne.

FSH regulerer udvikling, vækst, pubertet og reproduktion. Stimulerer hos mænd sædcelledannelsen og inducerer sammen med LH ægløsning og dannelse af corpus luteum hos kvinder. Circulerer frit i plasma hvorfor det udskilles renalt (udnyttes ved graviditetstest)

# LH

## Luteiniserende hormon

Glycoprotein med en molekylvægt på 28000. Produceres i adenohipofysen.

Består af en  $\alpha$  unit identisk med FSH, TSH og HCG samt en unik  $\beta$  unit. Bindes til membranreceptor der via G-protein benytter cAMP. Halveringstid 1 time. Secerneres pulsativt frekvens 1 time.

Stimuleres af GnRH. LH sekretionen kan reguleres uafhængigt af FSH sekretionen på ukendt vis trods fælles GnRH.

Østrogen og androgen hæmmer LH. Akut progesteron stimulerer LH, men kronisk progesteronindgift hæmmer LH (udnyttes af p-piller)

LH regulerer udvikling, vækst, pubertet og reproduktion. Stimulerer thecalcellerne i ovariet og Leydig-cellerne i testes (testosteron producerende)

Circulerer frit i plasma hvorfor det udskilles renalt (udnyttes ved graviditetstest)

# Prolaktin

Enkeltkædet protein med en molekylvægt på 23000. Producerses i adenohypofysen.

Secerneres hovedsagligt om natten hos ikke ammende.

Stimuleres ved amning, bryststimulation og mekanisk stimulation af cervix uteri. TRH virker som releasing factor.

Hæmmes af fysisk og emotionel stress.

Deltager i brystudviklingen i puberteten, og væksten under graviditeten. Er ansvarlig for mælkedannelsen. Hæmmer GnRH. Prolaktinomer giver nedsat libido, oligo- el. amenore, nedsat spermproduktion og impotens. Behandles med operation el. evt. dopamin-agonister.

# PIH

## Prolaktin inhiberende hormon

Flere forskellige. Dopamin er den vigtigste. Har en tonisk virkning på hypofysen. Overskæring af hypofysestilken øger prolaktin sekretionen.

# POMC

## Preproopiomelanocortin

POMC kodes for af en enkelt gen i DNA. Posttranslationelt spaltes POMC til flere mindre peptider herunder

$\beta$ - og  $\gamma$ -lipotropin

N terminalt peptid

$\beta$ -endorphin

ACTH

CLIP

$\alpha$ -,  $\beta$ - og  $\gamma$ -MSH (næppe selvstændige hos mennesker, men udøver sin effekt inde i de øvrige peptider)

# ACTH

## Adrenocorticotropt hormon

ACTH er et enkeltstrenget peptid med MW 4500 (39 aminosyrer). Produceres i adenohipofysen.

Halveringstid 15 min. Findes ubundet i plasma. Har døgnsvingninger med en top et par timer før personen vågner. Svingningerne forsvinder ved bevidstløshed, blindhed, konstant mørke eller lys. Kommer i pulser ca. hver 20. min.

Stimuleres af CRH, ADH, AII og stress.

Hæmmes af cortisol der blokerer bl.a. CRHs virkning.

Virker stimulerende på de steroidproducerende områder i binyrebarken. Indeholder MSH sekvenser hvorfor det også øger pigmentering. Hæmmer CRH frigivelse (Short loop negativt feed back). Testes klinisk ved indgift af en cortisolsyntese hæmmer, hvor et normalt individ responderer med en stigning i ACTH

# CRH

## Corticotroft releasing hormone

CRH syntetiseres i nucleus paraventricularis. Secerneres rytmisk ca 3 timer pr. puls.

Stimuleres af stress, aktivering af immunsystemet, hypoglycæmi, shock, kulde, frygt og smerte.

Hæmmes af cortisol.

Virker på hypofysens ACTH producerende celler via et G protein og cAMP. Øger ACTH frigivelsen fra hypofysen.

Ser us til ved smerte at stimulerer endogene opioider der måske kan virke cancerfremkaldende ved at hæmme immunsystemet

# $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -MSH

## Melanocyt stimulerende hormoner

Øger pigmenteringen i huden via melanocytterne. Næppe nogen større betydning.

# $\beta$ -lipoprotein

Stimulerer lipolysen. Men derudover er dets fysiologiske betydning ukendt.

# $\beta$ -endorfin

Bindes til opioid receptorer (centrale smertereceptorer), men derudover er dets fysiologiske betydning ukendt.

# Væksthormon

enkeltstrenget polypeptid med MW 22000 (191 aminosyrer). Produceres i adenohypofysen.

Binder til en membranreceptor. Secerneres pulsativt med ca. 2 timers intervaller oven i en basal sekretion.

Stimuleres af GHRH, TSH, basal cortisol, prostaglandiner, fald i b-Glucose, stress, operation,  $\alpha$ -adrenerg stimulation.

Hæmmes af somatostatin, GH, fedme,  $\beta$ -stimulation, somatomediner, graviditet og høje cortisolniveauer.

**CAVE:** store mængder glukokorticoider til børn  $\Rightarrow$  vækstretardering.

Virker formodentlig ikke via kendte second messenger systemer. Benytter somatomediner.

# Væksthormons virkninger

- Væksthormon er et anabolt hormon der simulerer brusk og knoglevækst især i epifysezonen.
- Øger aminosyreoptagelsen i cellerne og proteinsyntesen
- Giver hypertrofi og hyperplasi af indre organer.
- Er nødvendig for normal  $\beta$ -celle funktion i pancreas og insulindannelse.
- Er lipolytisk (især ved lave insulin-koncentrationer hvor sukker ikke kan komme ind i cellerne)
- Nedsætter glucose optaget (Insulin antagonisme)
- stimulerer Renin-Angiotensin-Systemet og dermed øger extracellulærvæsken

# Somatomediner

Identisk med Insulinlike Growth Factors (IGF)

ligner proinsulin

Dannes i leveren efter GH stimulation.

Medierer på en eller anden måde GH responset.

Hæmmes af faste, insulinmangel og østrogener.

# Kliniske tegn på øget væksthormon produktion

- Før puberteten
  - meget høje individer med lange arme
- Efter puberteten
  - brede fingre, tæer, hænder og fødder
  - store næser, underkæbe og tunge
  - vækst af indre organer
  - Diabetes Mellitus

Dør oftest af hjertekar sygdom eller infektioner

# Somatostatin

Hypothalamus hormon der hæmmer væksthormons frigivelse fra hypofysen. Hæmmer endvidere GHRHs frigivelse fra hypothalamus.

Virker via et inhibitorisk G-protein og hæmmer cAMP og  $Ca^{++}$

# Antidiuretisk Hormon (ADH) Vasopressin

Nonapeptid der produceres i hypothalamuskernerne nucleus supraopticus og nucleus paraventricularis.

Translateres sammen med et transportprotein neurofysin II i axoner endende i neurohypofysen, hvor de fraspaltes og frigives.

ADH øger via  $V_2$  receptorer vandtransporten i samlørerne og den distale tubulus. Via  $V_1$  receptorer virker ADH vasokonstriktorisk.

Frigivelsen stimuleres af osmoreceptorer og nicotin. Hæmmes af ethanol samt volumenreceptorer.

$Posm \uparrow \Rightarrow ADH \uparrow$

$Vol \uparrow \Rightarrow ADH \downarrow$

# Oxytocin

Ligeledes et nonapeptid der produceres i hypothalamuskernerne nucleus supraopticus og nucleus paraventricularis.

Translateres sammen med et transportprotein neurofysin I i axoner endende i neurohypofysen, hvor de fraspaltes og frigives.

Oxytocin stimulerer livmodermuskulaturen og fremmer veaktiviteten. Frembringer ejektion af brystmælk stimuleret via berøring af brystvorterne. Stimuleres endvidere ved udvidelse af vagina og sexuel ophidselse og har måske en rolle i frembringelse af orgasme.