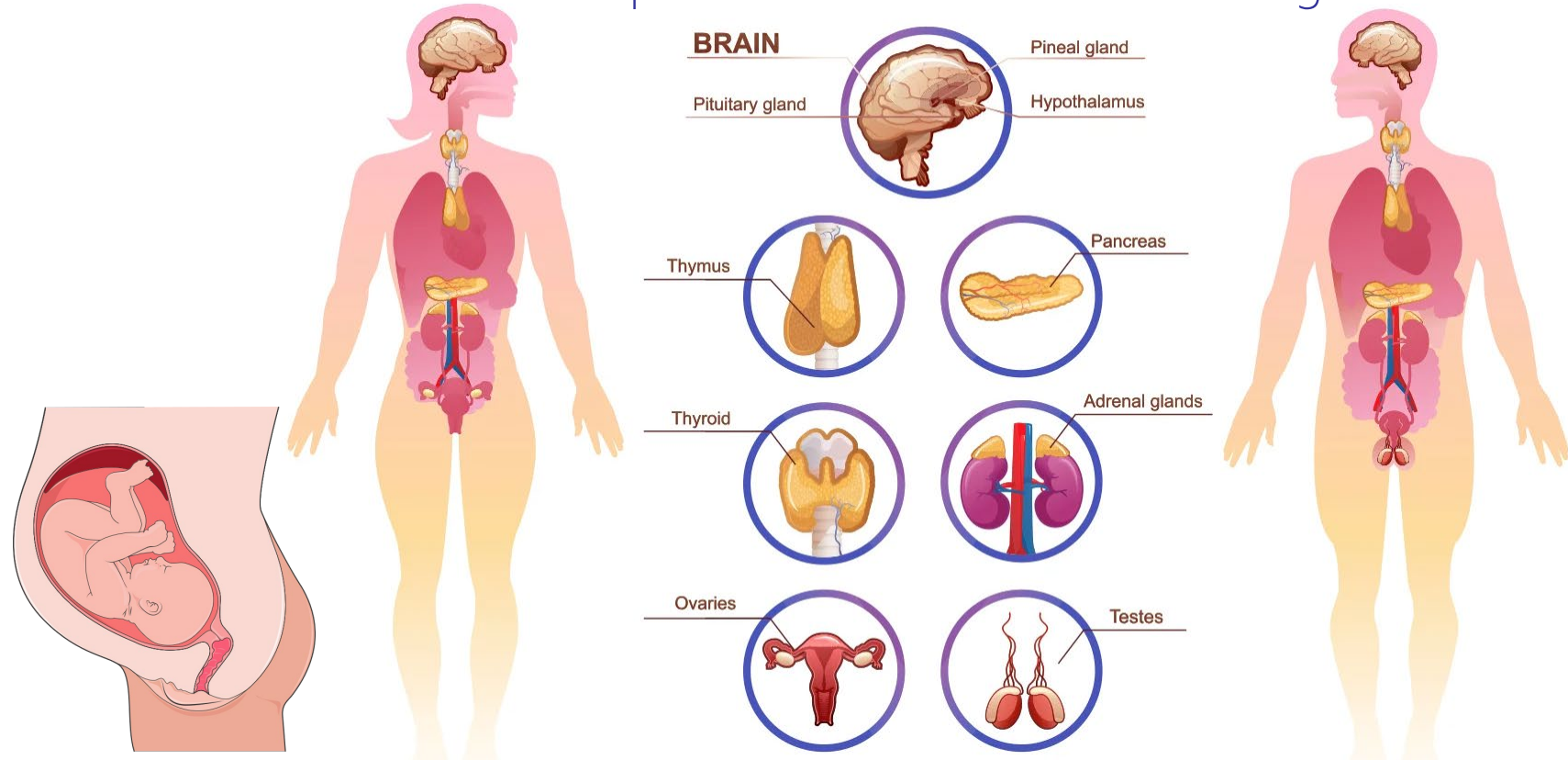
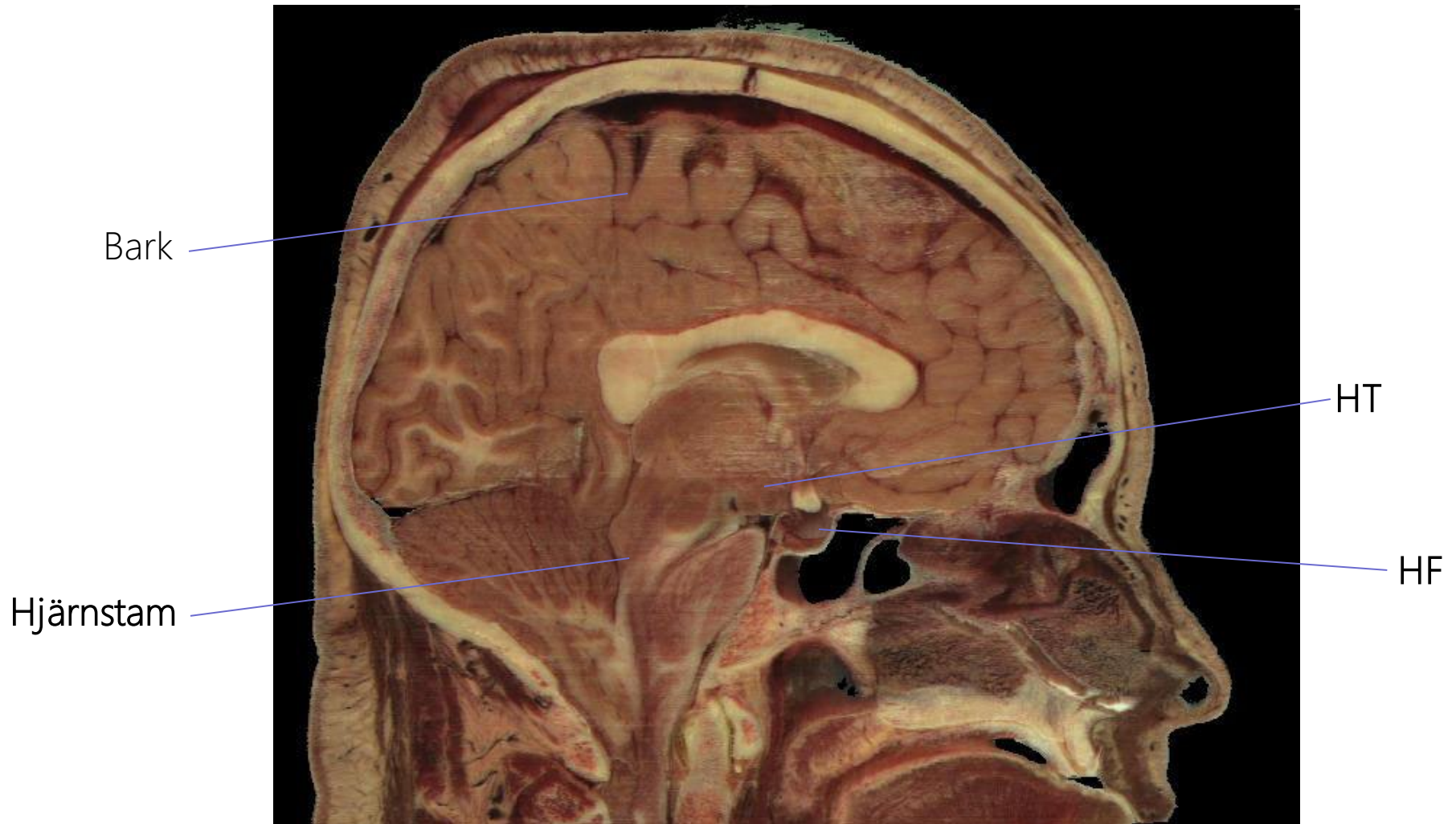


Välkommen till endokrinologin och reproduktionsfysiologin

Hormonproducerande körtlar eller målorgan



Medvetandet, kognition vs. **basala**, omedvetna funktioner

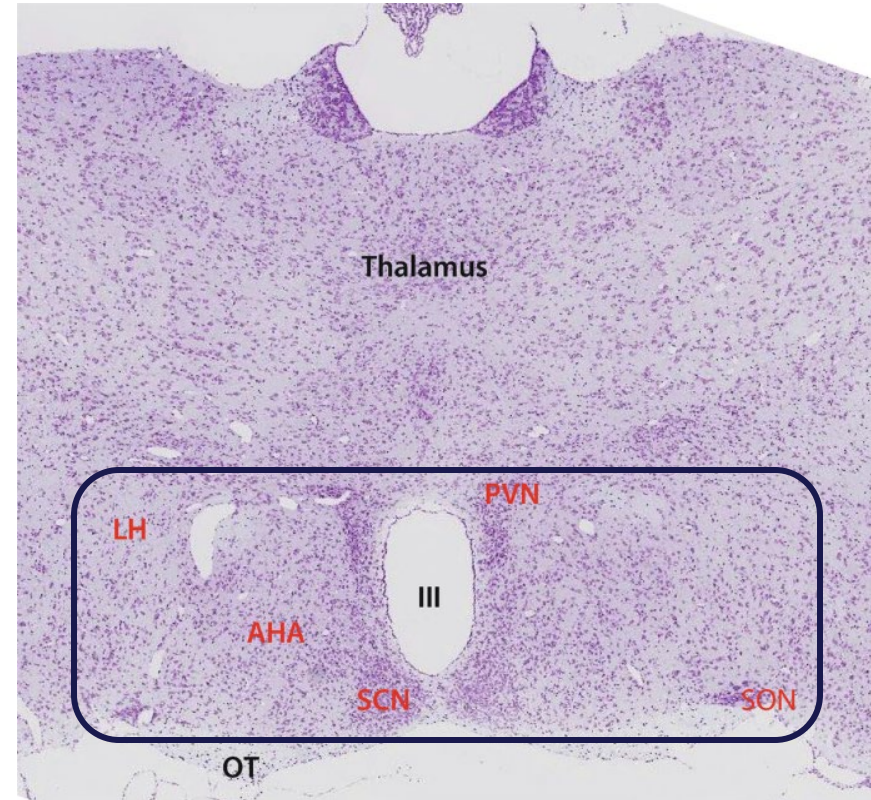
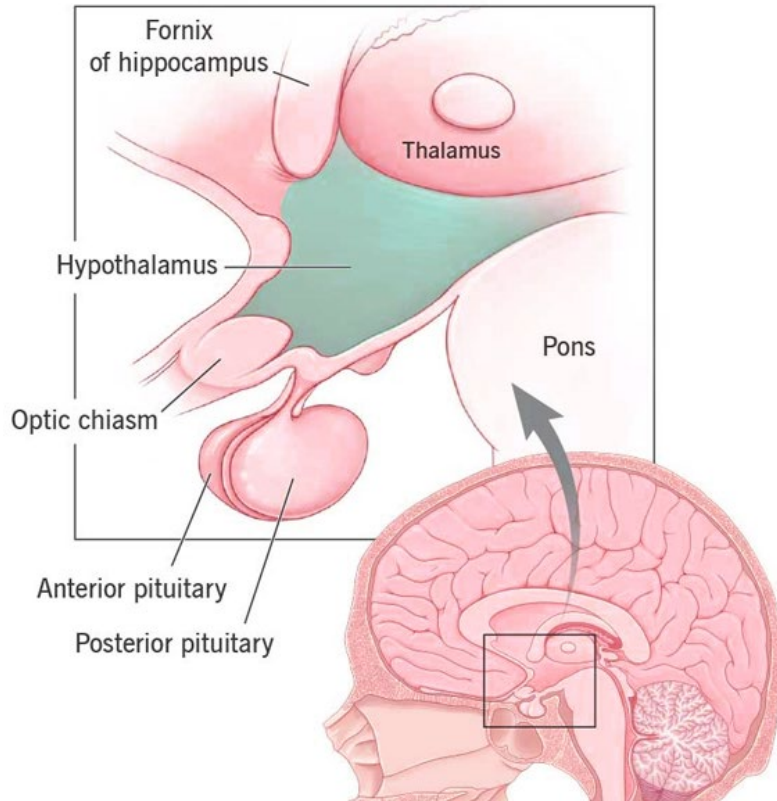


Hypothalamus (HT): Reglerar basala kroppsfunktioner!

Integrerar information och koordinerar fysiologiska svar!

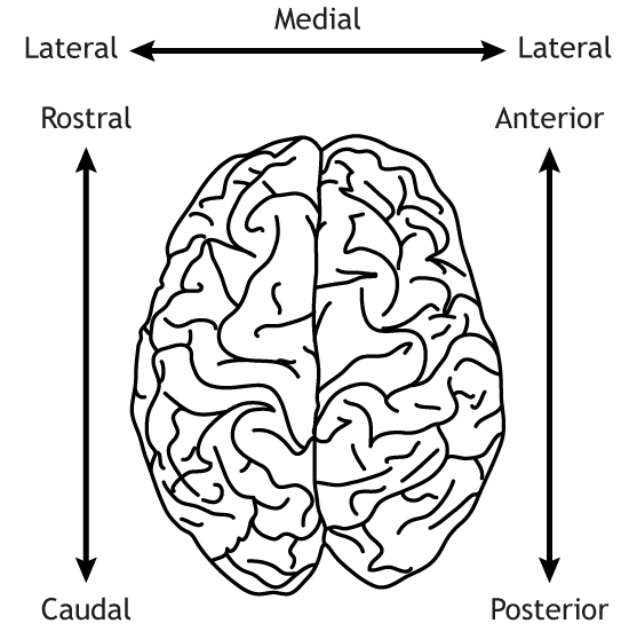
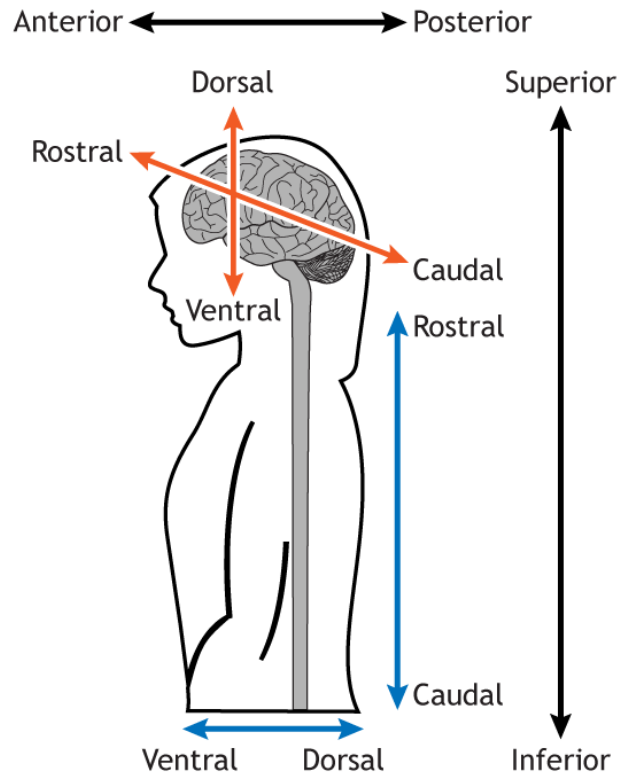
Basal anatomi - hypothalamus

- Basalt i hjärnan, medialt. Under thalamus. Nedanför och runt 3:e ventrikeln (främre delen av diencephalon).



- Människa: >15 kärnor 0.3-3 mm stora. Klumpar av cellkroppar. Grå substans. Använd den.

Repetition, i neurosammenhang



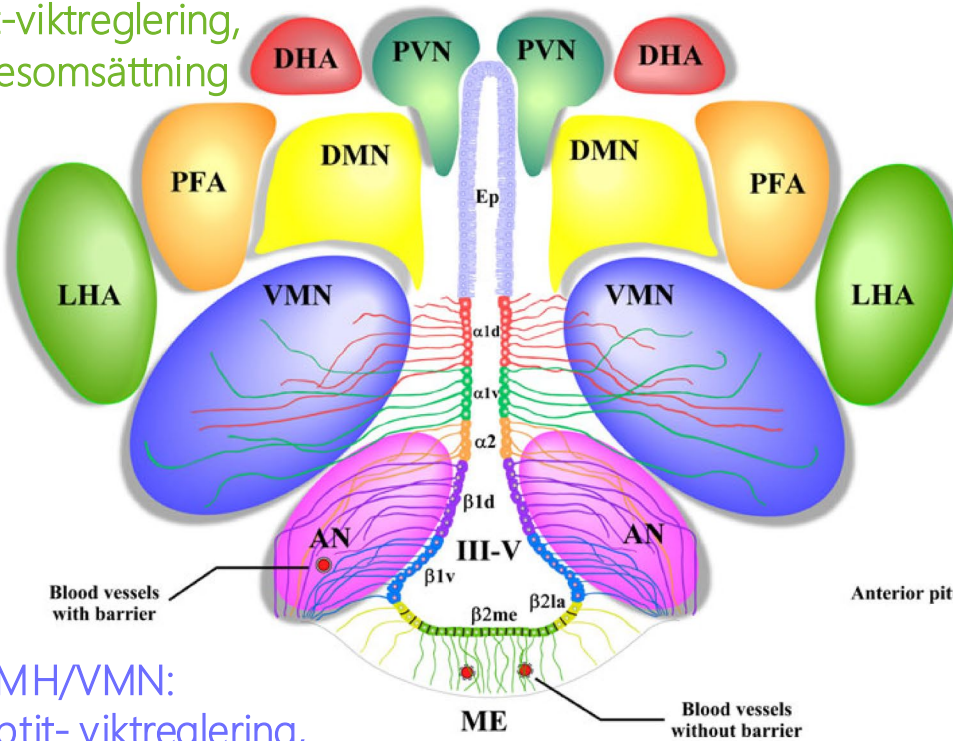
xHA: Hypotalamisk area
xxN: Kärna (nucleus)

PVN/PVH:

Diures, amning, aptit-ämnesomsättning

Binjurebark- och tyreioideafunktion, biorytmer

LHA: Sömn-vakenhet
Aptit-viktreglering,
ämnesomsättning

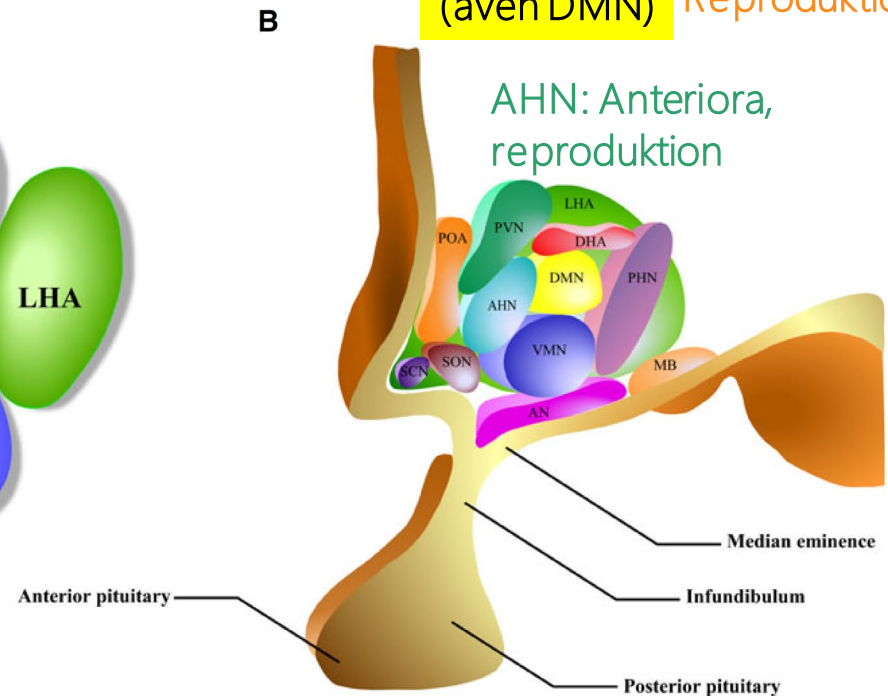


VMH/VMN:
Aptit- viktreglering,
ämnesomsättning,
tillväxt

AN/ARC/ARH:
Aptit- viktreglering, GH

PoA:

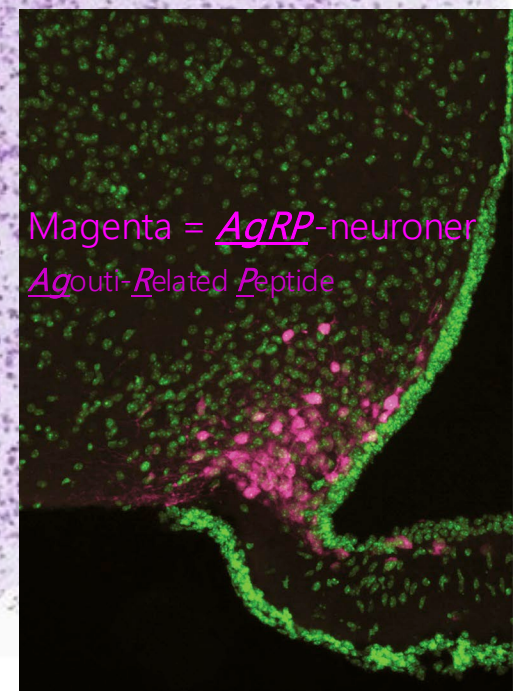
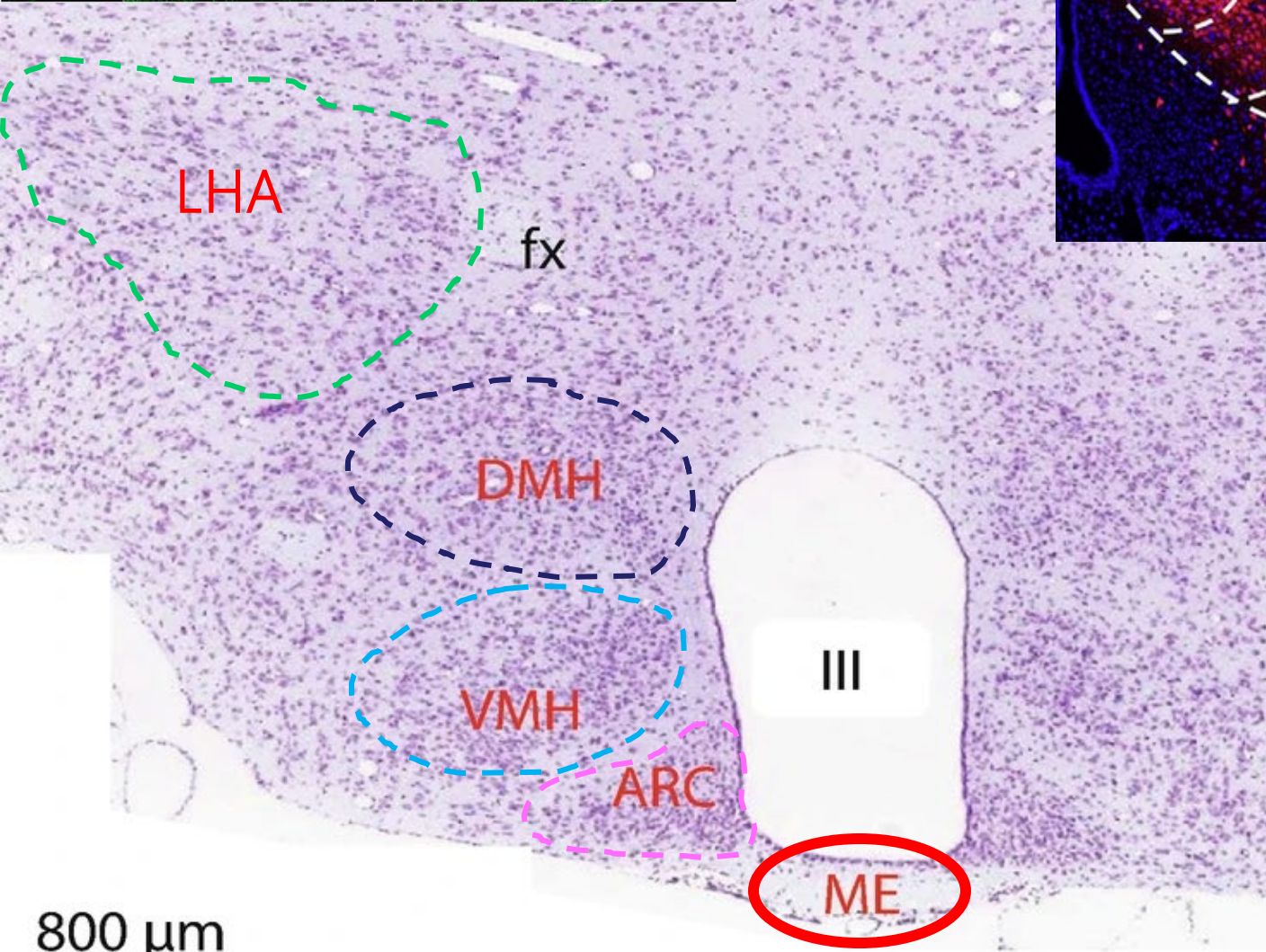
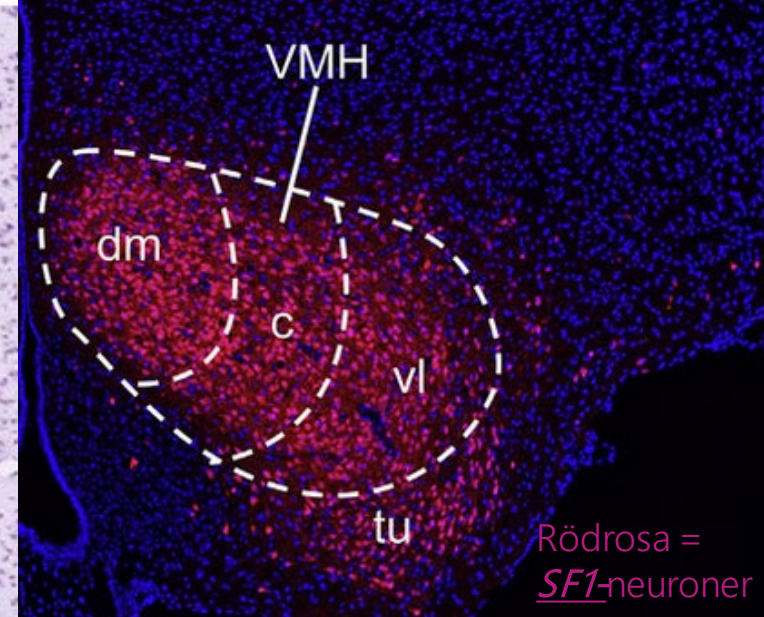
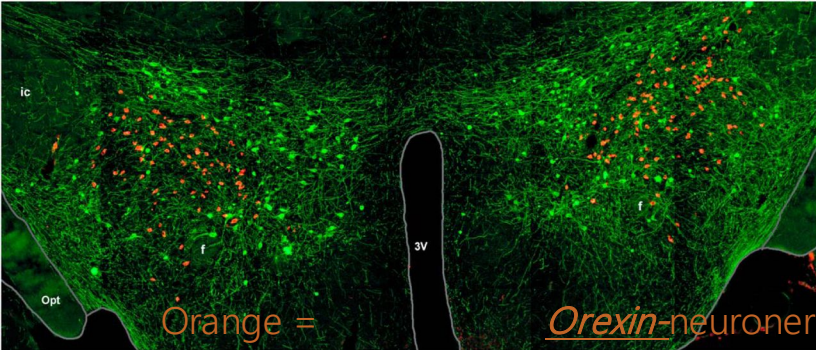
Körperstempertureregulierung, Reproduktion,



SCN:
Bioritm/dygnsrytm
(ovanför
synnervskorsningen)

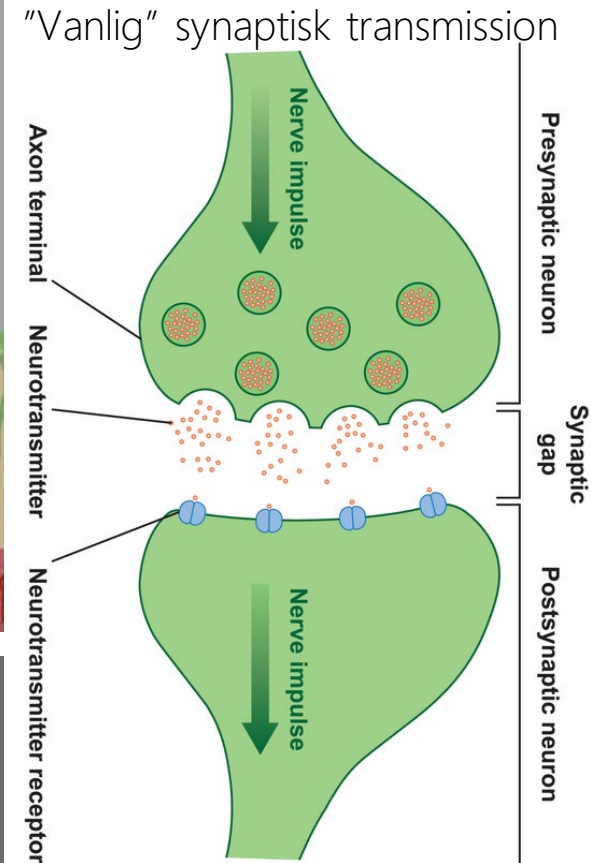
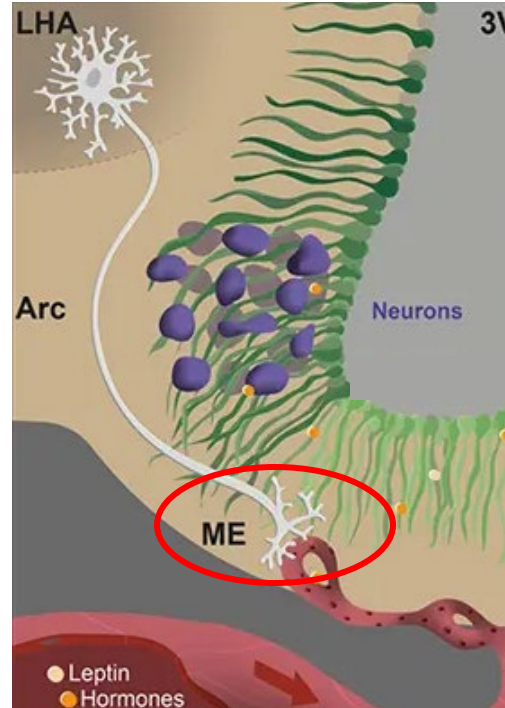
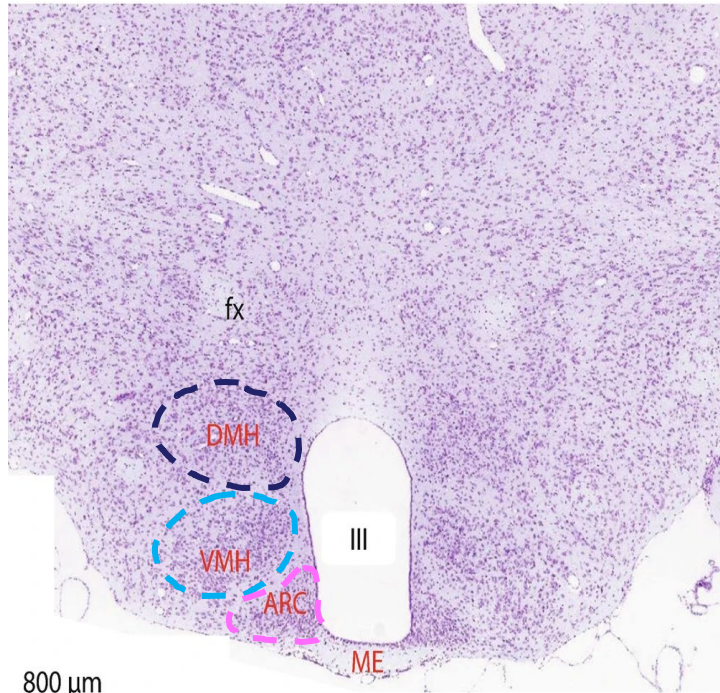
SON:
Vattenmängd, vasokon.
Förlossning och amning

Kärnor/områden i bilden vi inte kommer djupdyka i: Periventrikulära kärnan (PeVN)
Mammillarkropparna (MB), Posteriora hypothalamiska kärnan (PHN), Dorsala hypothalamiska arean (DHA), Perifornikala arean (PFA)



Mediana eminencen (ME)= *Eminentia medialis*

Neuroendokrin funktion



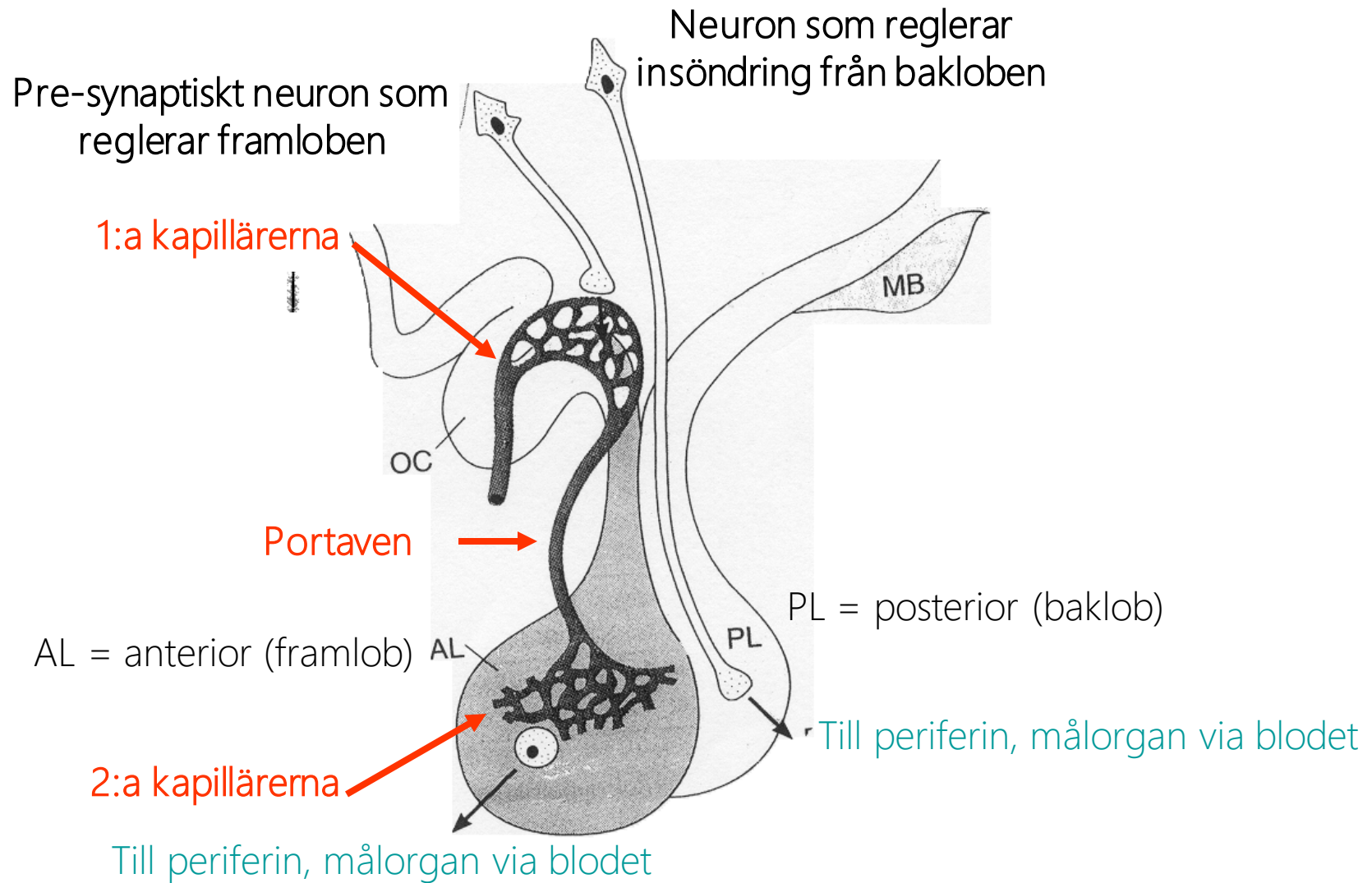
ME: neuronändar och blodkärl.

Ändarna är från pre-synaptiska nervceller.

Finns inget post-synaptiskt neuron här, utan kapillärer.

Neuroendokrin länk mellan hjärnan och hypofysen.

(och mellan cirkulationen och hjärnan)



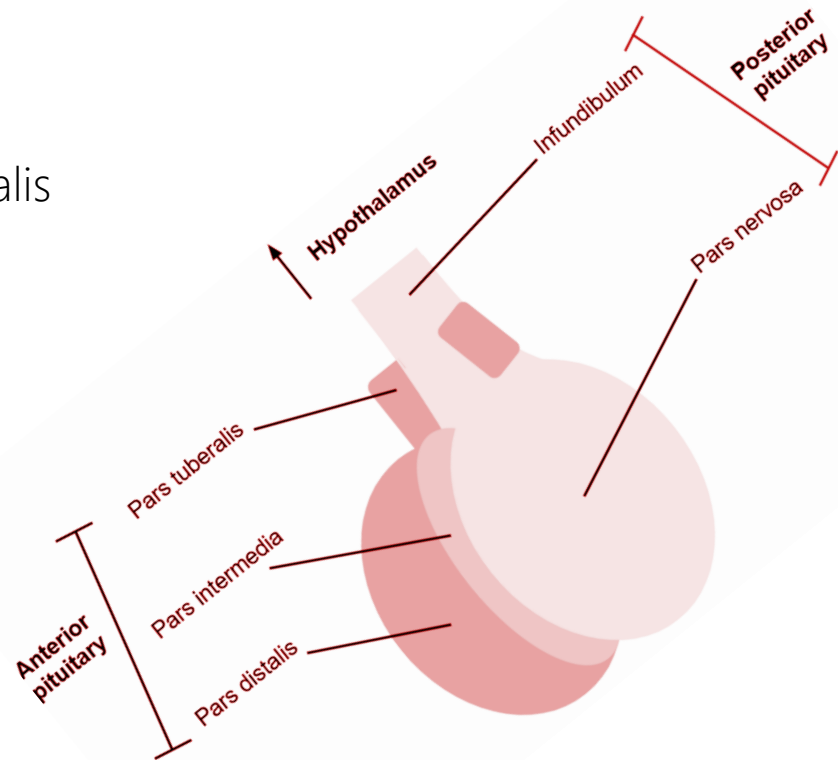
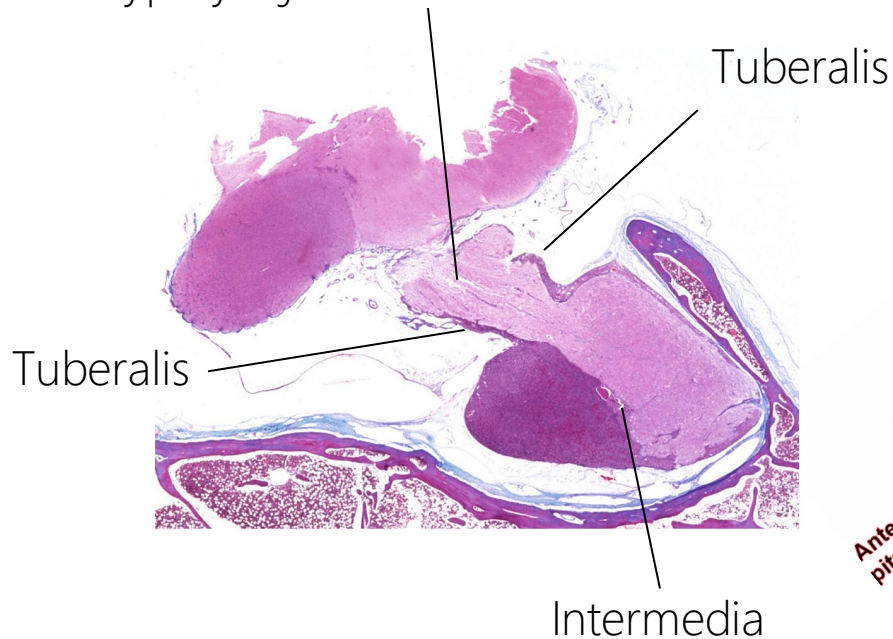
Axoner med neuroendokrin funktion till eller i loberna:

Nervterminaler i mediana eminensen, kapillärer ovan portaven: Reglerar framloben.

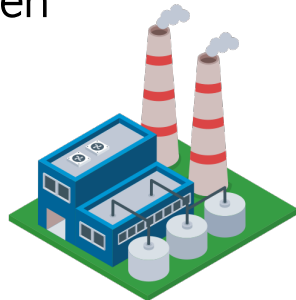
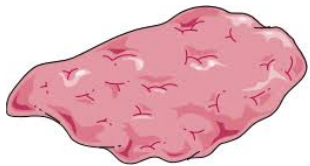
Nervterminaler i bakloben.

Fundamental skillnad mellan fram- och baklob

Hypofysstjälken = infundibulum

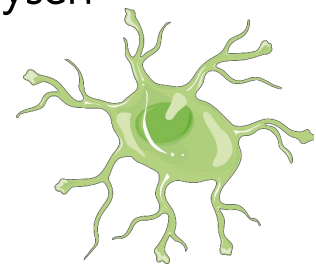
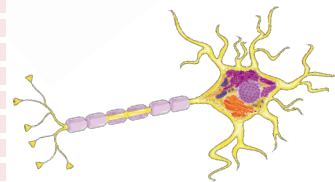


Framloben = Adenohypofysen



Laktotrofa, Gonadotrofa.....Somatotrofa.....

Bakloben = Neurohypofysen



Förvarar hormoner (i olika nervcellsterminaler).

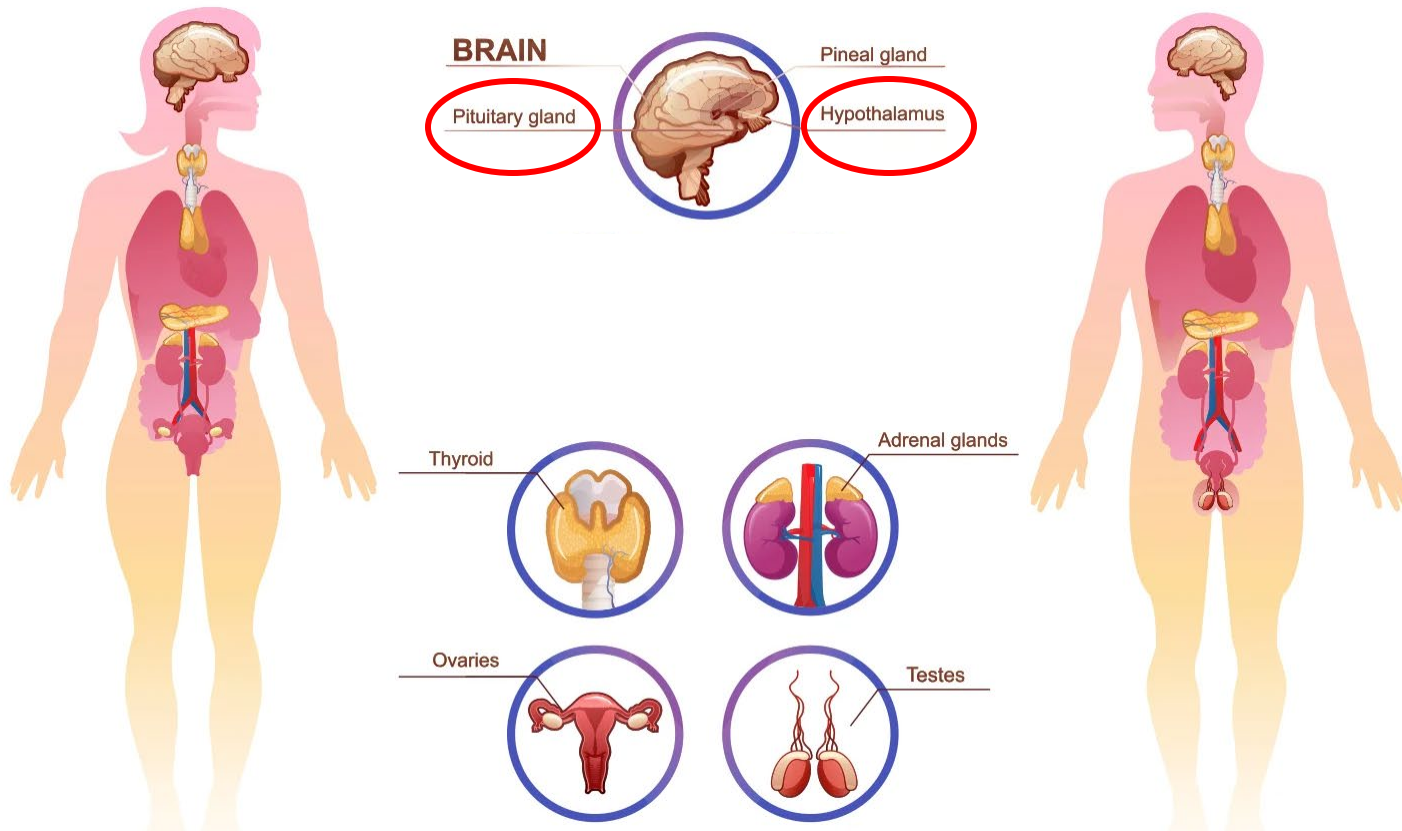
Några extra viktiga punkter I

- Veta om att hypothalamus reglerar basala, autonoma kroppsfunktioner.
- Förstå att hypothalamus inte är en kärna utan en komponent av diencefalon som omfattar kluster av individuella kärnor.
- Känna till och namnge flertalet viktiga kärnor i hypothalamus och vad de generellt styr (PVH, LHA, VMH, ARC/ARH, PoA, SCN, SON, AHN).
- Var i hypothalamus finns dessa kärnor?
- Vad är mediana eminencen och på vilka sätt är strukturen viktig för samspelet hypothalamus-hypofys?
- Redogöra för hypofysens organisation och förstå skillnaderna mellan fram- och baklob. Hur förbinds hypothalamiska kärnor till fram- och bakloberna? Var sker syntesen av hormonerna och var förvaras de?

Fokus

Endokrinologi Hormoner!

Limbiska aspekter
rädsla, aggressivitet,
könsidentitet, libido
lukt,





Adenohypofysen

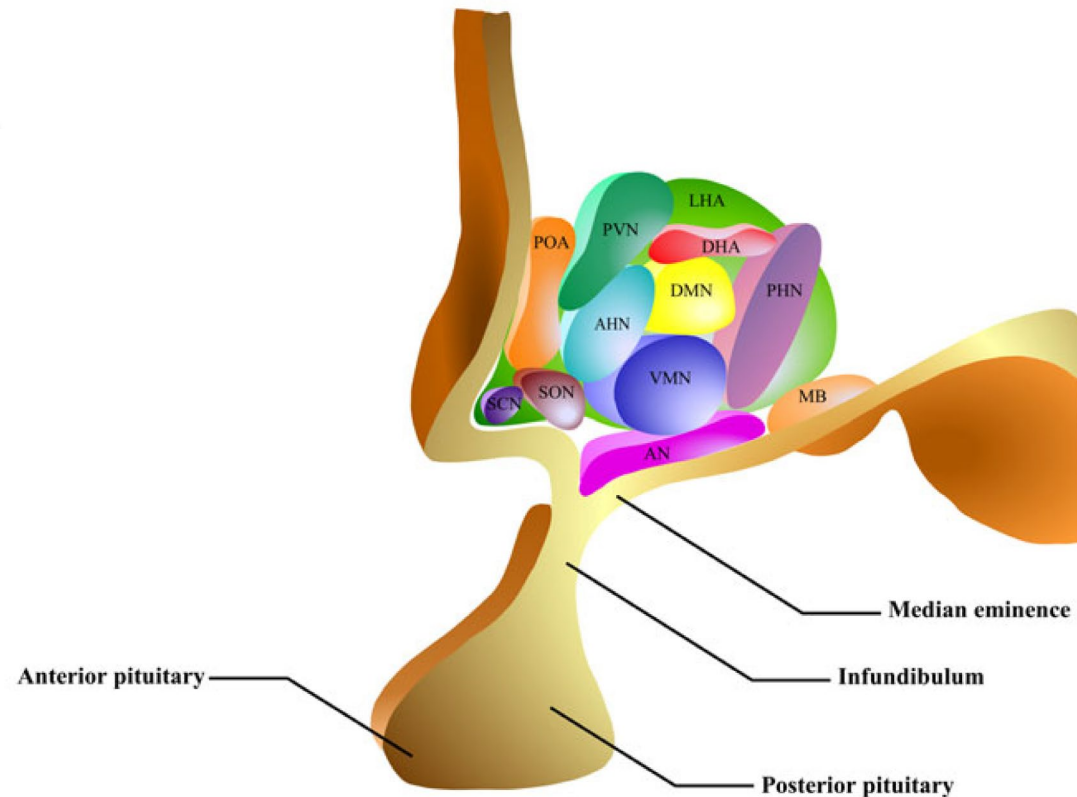
Neurohypofysen

Adenohypofysen = Körtelhypofysen

1. Kärnor
2. Stimulerande (releasing factors) eller inhiberande faktorer
3. Målceller
4. Framlobshormoner och målorgan
5. Negativ feedback-reglering: Tillväxt och manlig reproduktion

Stimulerande (releasing) & inhiberande faktorer från hypothalamus reglerar framloben

B



Neuroendokrina celler i:

Arcuatuskärnan (ARC/ARH)

- Growth hormone-releasing hormone (GHRH)
- Dopamin

Paraventrikulära kärnan (PVN/PVH)

- Corticotropin-releasing factor (CRF/CRH)
- Tyrotropin-releasing hormone (TRH)

Preoptiska arean (POA) och anteriora hypotalamiska arean (AHA)

- Gonadotropin releasing hormone (GnRH)

Ventromediala kärnan (VMH)

- Somatostatin (även PeVN)

Vad hålls i schack av HT & framloben?

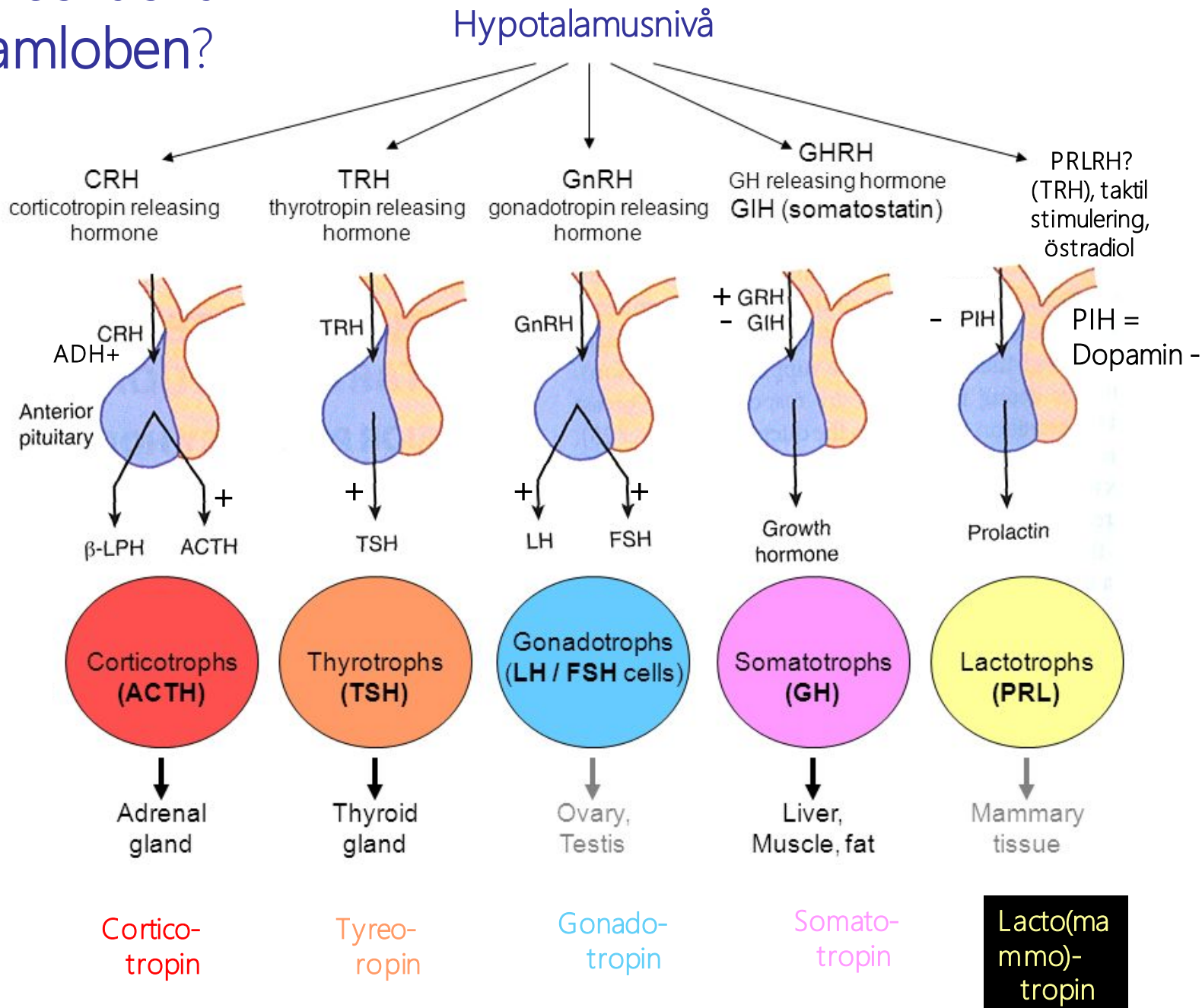
Neuroner som frisätter faktor XXX eller XXXX via portalsystemet

Hypofysnivå

Olika celltyper i adeno-hypofysen

Målorgan

Effekt eller klass
Synonym för hormonet



“Nivåreglering”

Hypotalamus



Hypofys



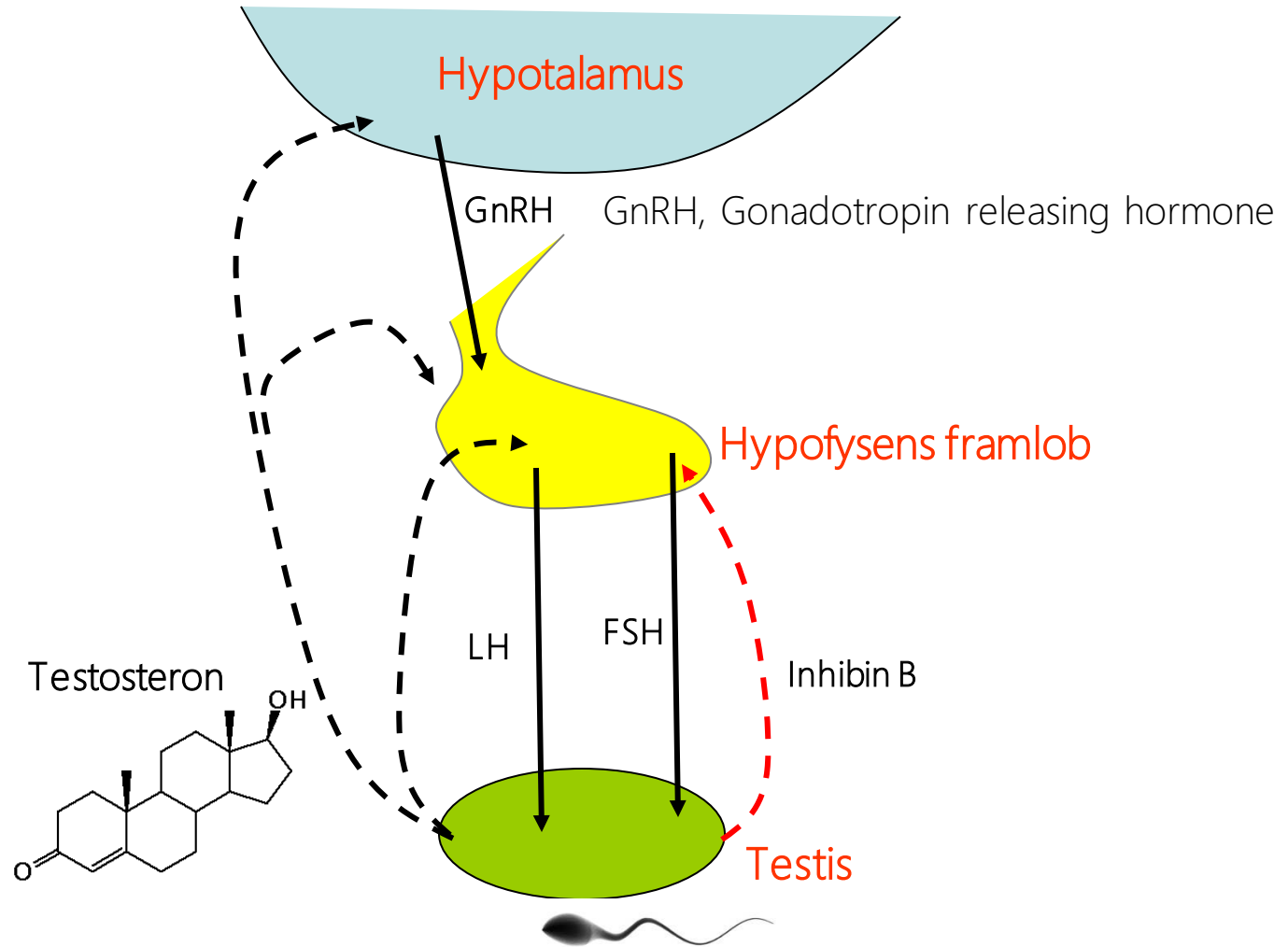
Målorgan

**Signaleringskedja eller
linjärt, hierarkiskt seriekopplat
system med återkoppling
-> axel, ex. HPA-axeln**

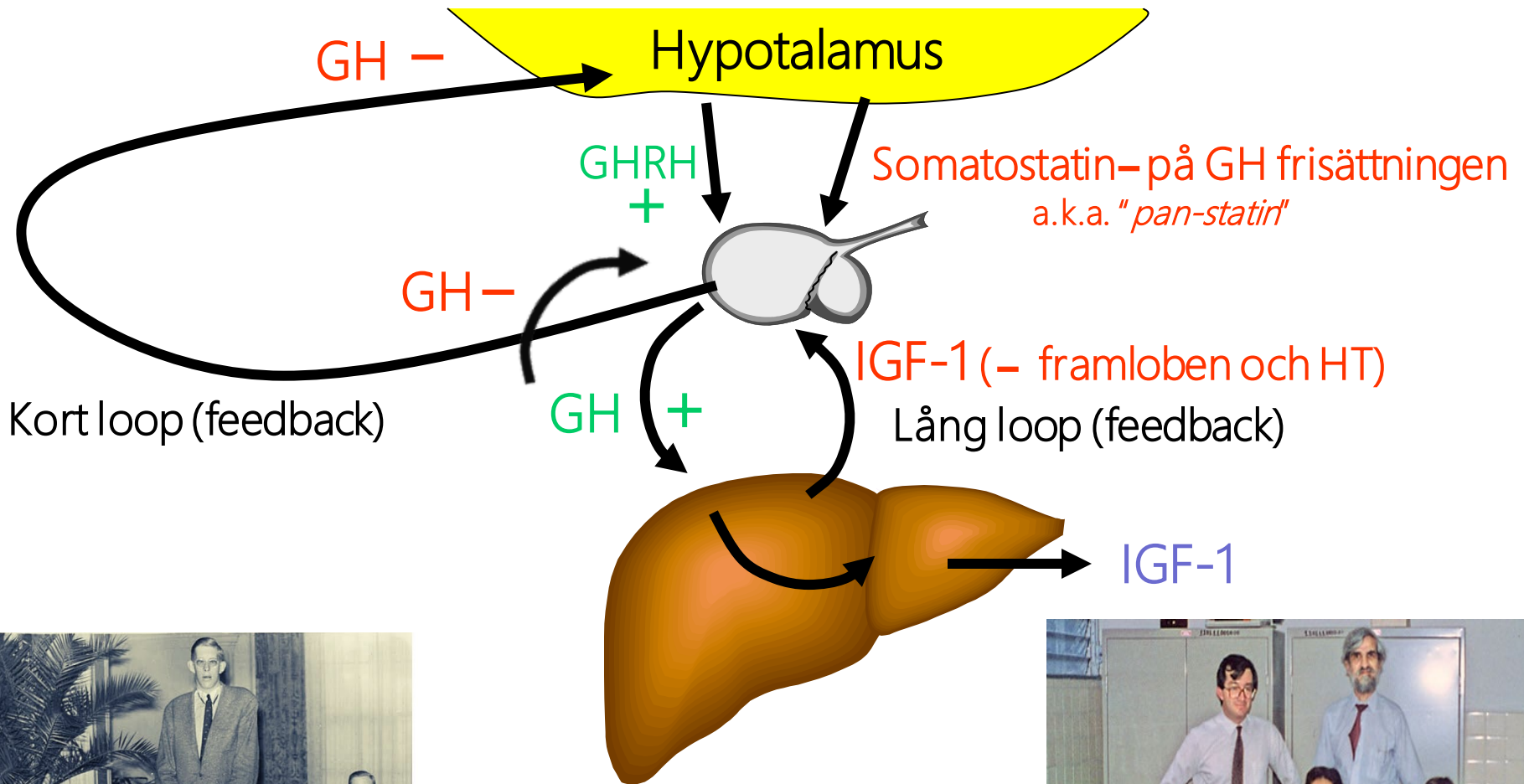
Hormonell återkoppling!!



Reproduktionsachse (GnRH): flera feedback-system



Negativ feedback-reglering av GH-sekretionen



Sammanfattning - hormonell återkoppling!

<u>Hypotalamisk faktor</u>	<u>Framlobshormon</u>	<u>Hormon</u>	<u>Målorgan</u>	<u>Feedback</u>
TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone)	TSH	T3, T4	Sköldkörteln	Hämmar TRH & TSH -frisättning
CRH (Corticotropin-Releasing Hormone)	ACTH	Cortisol	Binjurebarken	Hämmar CRH & ACTH -frisättning
GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone)	LH & FSH	Östrogen, Progesteron, Testosteron, Inhibin	Gonader	Hämmar GnRH (alla), FSH (via inhibin)
GHRH (Growth Hormone-Releasing Hormone) Somatostatin (inhibitory)	GH	GH → IGF-1	Lever, muskler, ben (brosk, bindväv)	Hämmar GHRH & GH (↑ somatostatin) (se förra bilden)
Dopamin	Prolaktin	Prolaktin	Bröstkörtlar	Dopamin hämmar PRL -frisättning PRL → ↑ dopamin

Ofta negativ feedback! Exempel på positiv feedback...

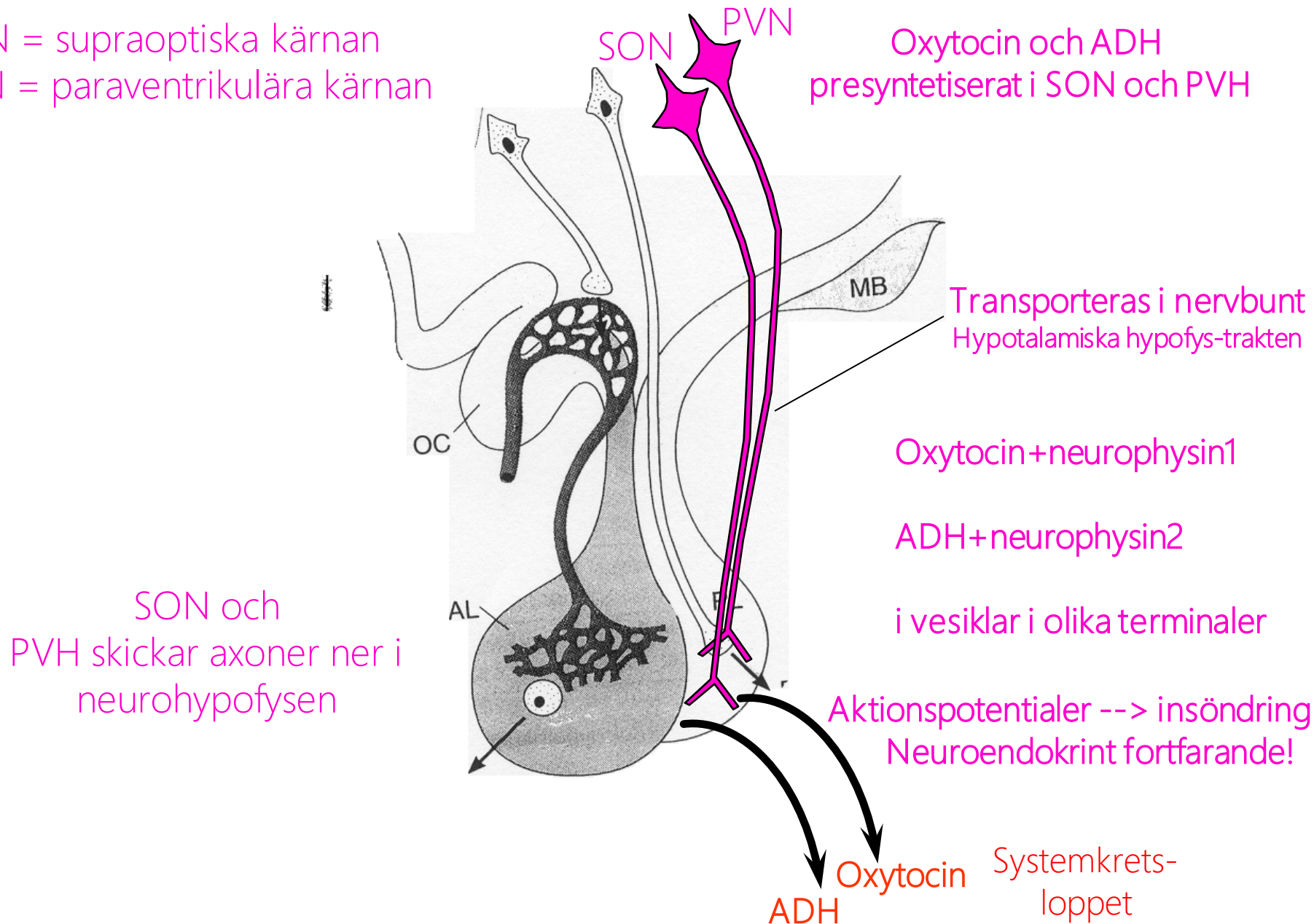
Neurohypofysen (*Pars nervosa*): Baklobshormoner

1. Kvinnlig reproduktion: Förlossning och amning. Mjölkejektion (oxytocin) samt utdrivning (oxytocin)
2. Urinmängd (ADH), törst (osmoreceptorer) och blodvolym

Hypotalamisk kontroll av neurohypofysen

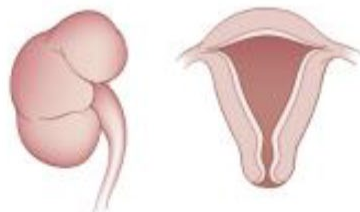
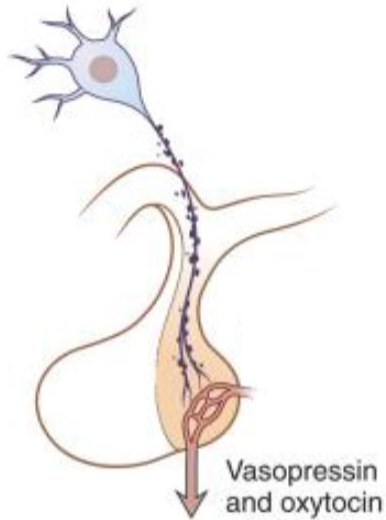
SON = supraoptiska kärnan
PVN = paraventrikulära kärnan

Oxytocin och ADH
presyntetiserat i SON och PVH

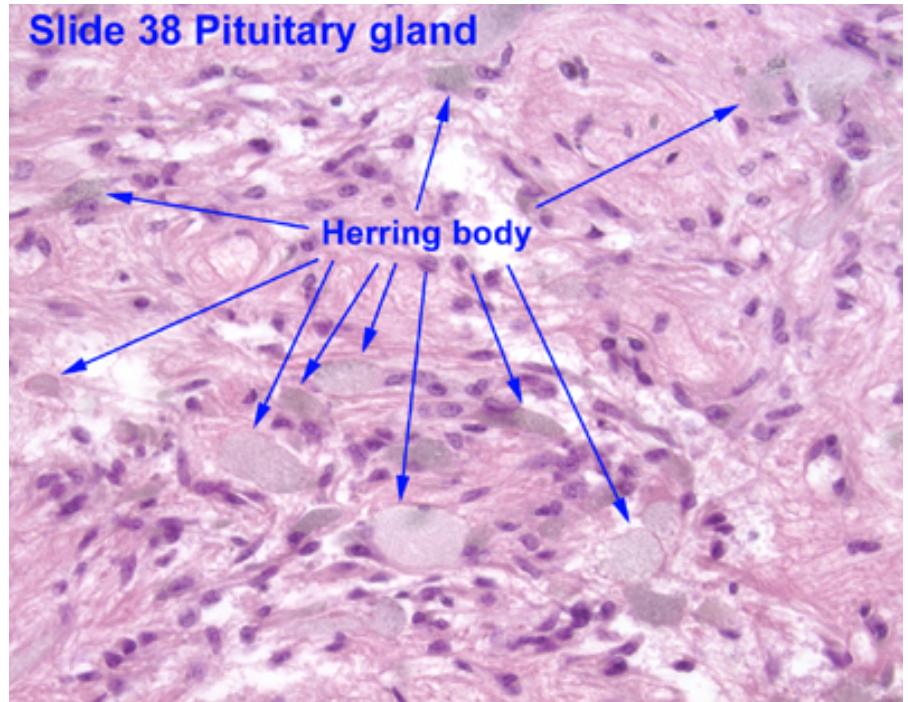


Neurohypophysis (*Pars nervosa*): Nerventerminaler

Location: SON, PVH
(AVP, OXY)



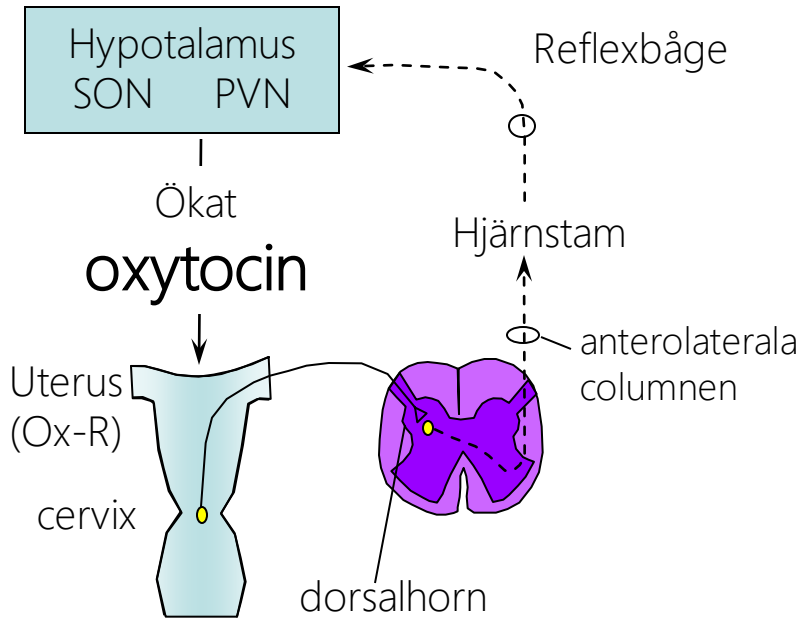
Kidney, Uterus,
Mammary Gland



Reflexer på buk- eller bröstnivå: oxytocin



Förlossning

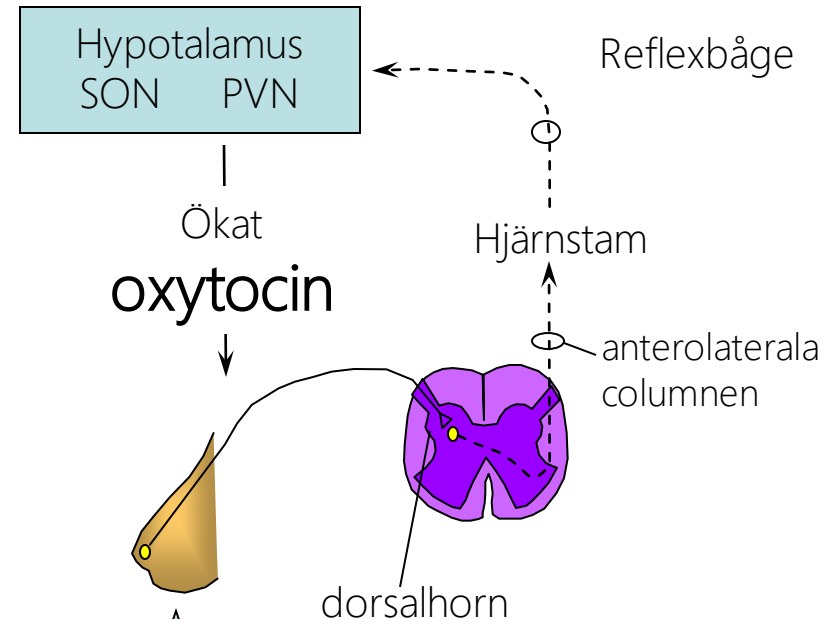


Tactil stimulering
(pressoreceptorer)
av myometriet

Utdrivning



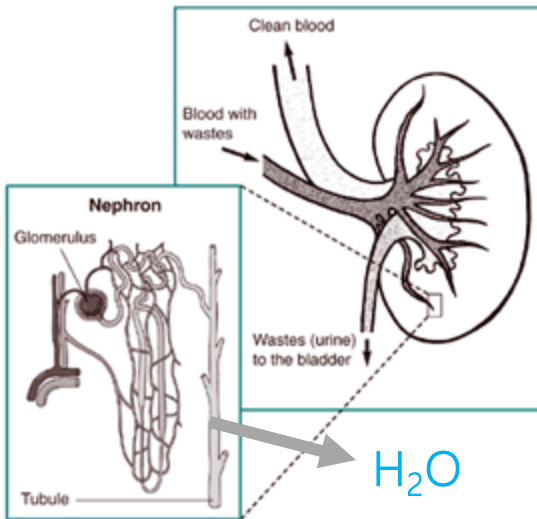
Amning



Amning
(Presso/mekanoreceptorer)

Mjölksekretion

Uttorkning, törst, diures, blodvolym: Vasopressin (antidiuretiskt hormon, ADH, AVP, från bakloben)



a) Vardagsreglering (Clark Kent)

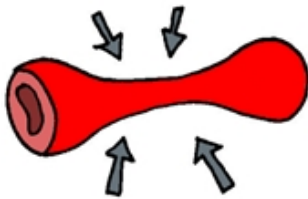
Högt osmotiskt tryck, högt Na,
"lite" H₂O (osmoreceptorer
OVLT, SFO) →

↑ törst,

SON, PVH → ↑ ADH



ADH verkar på Aquaporin-2
i samlingsrören via V2-
receptorer



b) Krisreglering (Stålmannen)

Låg blodvolym →

a) ↑ angiotensin II (SFO) och

b) ↓ Baroreceptorstim. lågt BT
→ ↑↑ ADH → Vasokonstriktion
(vasopressin-effekt).

"Kryptonit": Vissa kärlbäddar...



Reglering av aptit, fett- och kropps massa



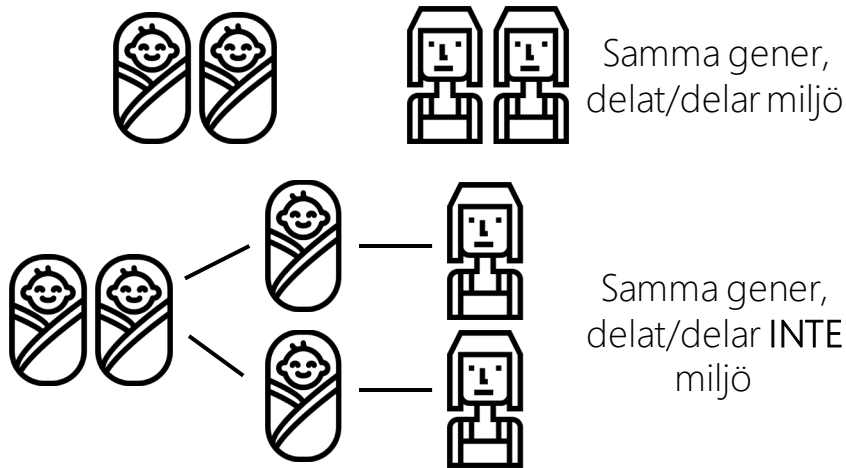
Modeller som försökt/-er förklara obesitas och kroppsviktsregleringen:

Dålig disciplin,
motivation, viljesvag,
lathet?

Miljö-/omgivningsfaktorer?

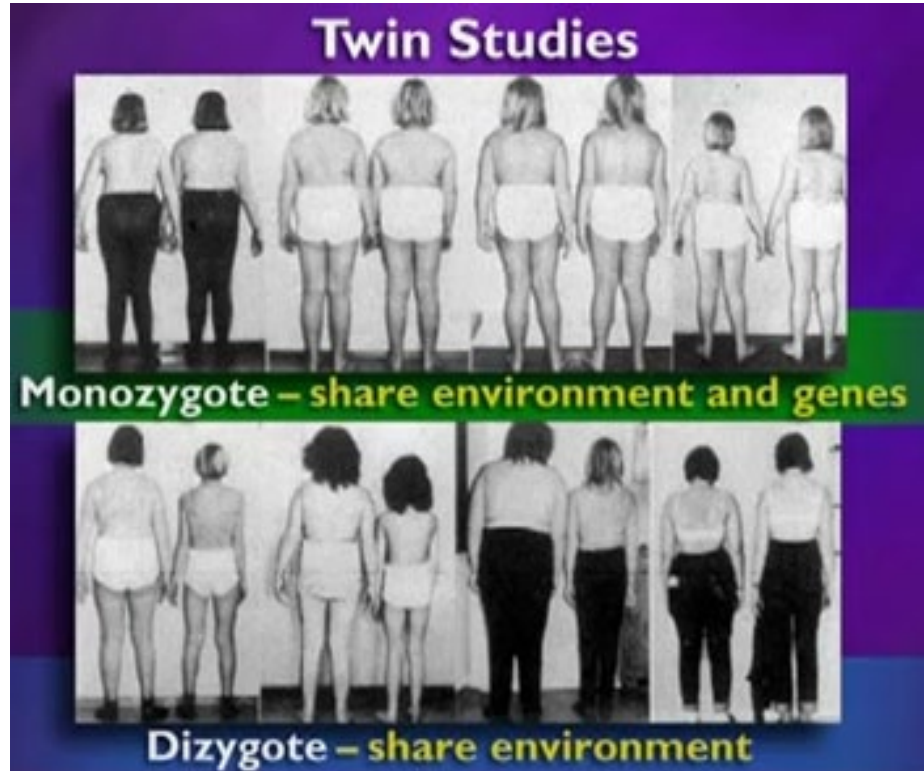
Gener/biologi?

1) Enäggstvillingar



Hög korrelation för enäggstvillingars vikt oavsett om de vuxit upp tillsammans eller separat

Miljön varit viktigare = Viktkorrelationen lägre hos dem som vuxit upp isär.



2) Tvåäggstvillingar

3) Adoptivbarn, biologiska föräldrar och adoptivföräldrar

Hormonell reglering av aptit, fett- och kropps massa

Leptin!!

♂ 29 kg vid 2 år

♀ 86 kg vid 8 års ålder, 57% kropps fett

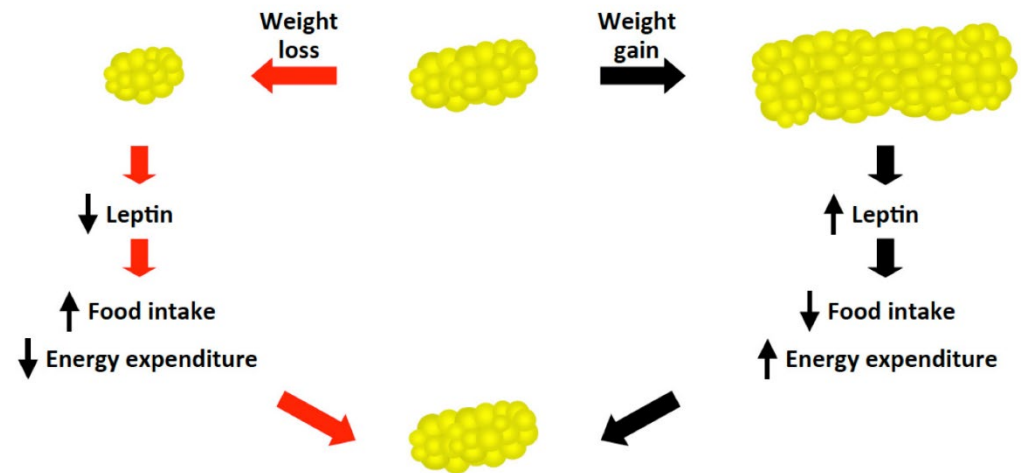
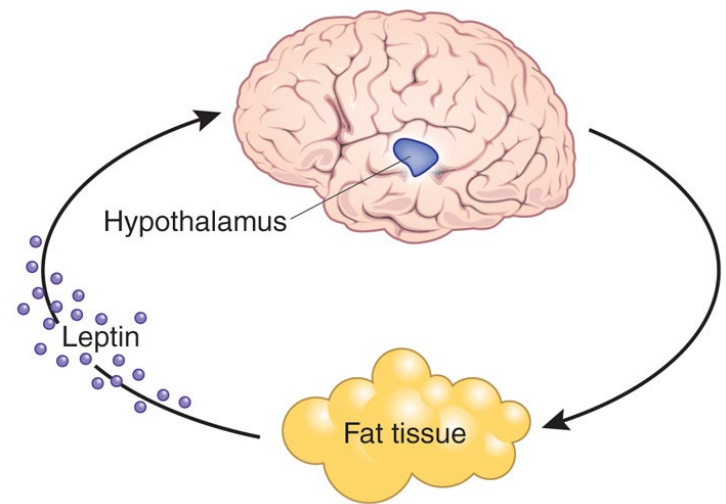
Hyperfagi, alltid hungrig (åt allt),
åldersrelaterad hyperinsulinism

Δ Guanin133, läsramen förskjuts,  trunkerat/felveckat leptin.



Leptin

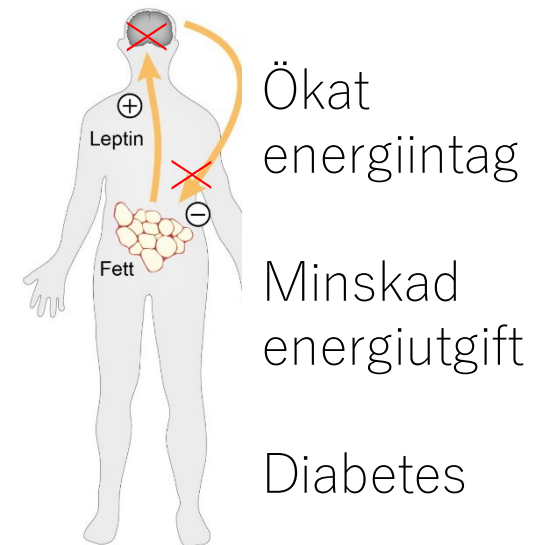
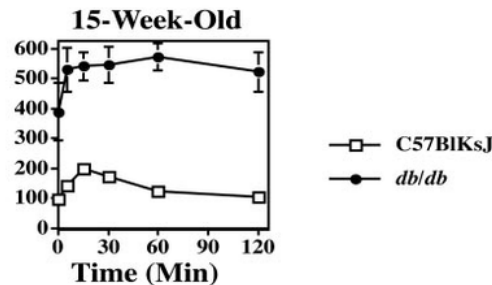
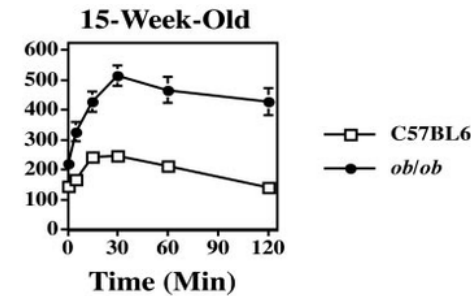
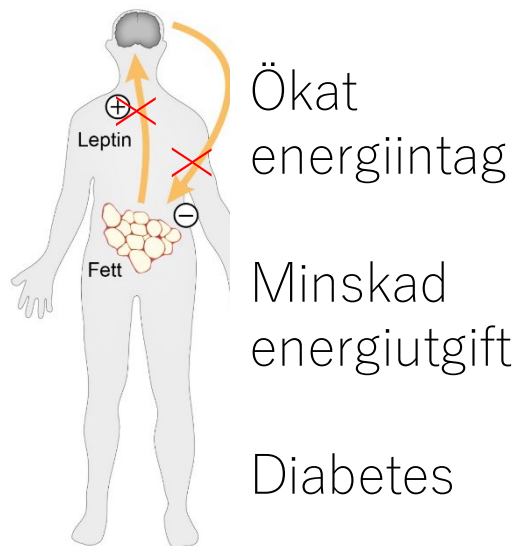
- Frisätts från fettväven
 - Målorgan: ff.a. hypothalamus
 - Minskar aptiten/födointaget
 - Höjer förbränningen
-
- Frisätts i relation till fettmassa
 - Mycket fett ger mycket leptin
 - Lite fett ger lite leptin
 - Feed-back-system



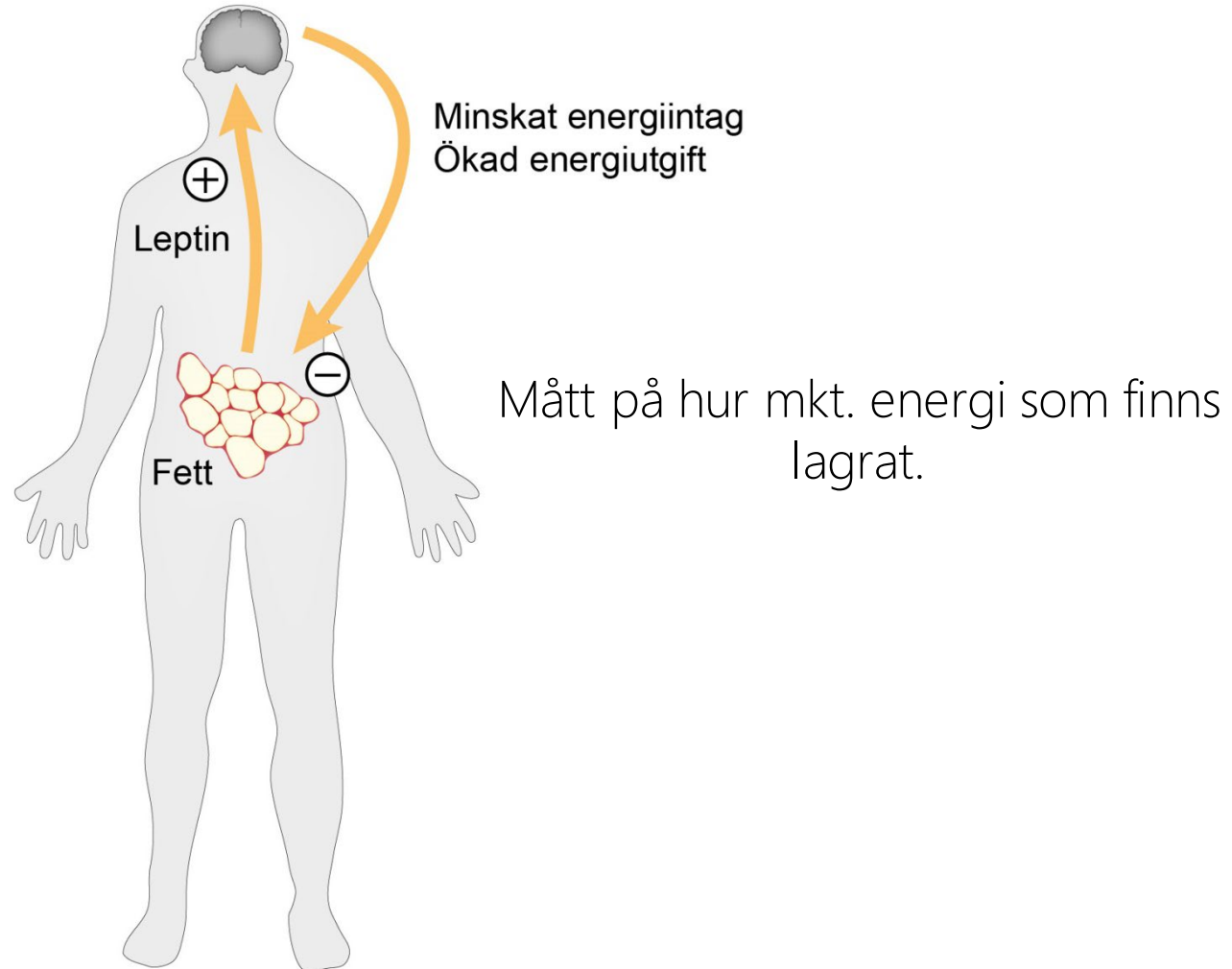
När feedback-regleringen inte fungerar

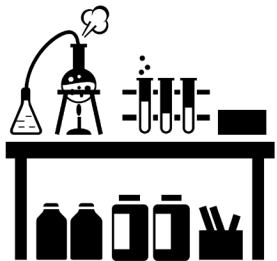


Leptin verkar via leptin-receptorer (db, *LEPR*) i bl.a. hypotalamus



Leptin verkar som negativ feedback-reglering av fettmassan via **leptin-receptorer** i hjärnan.





Leptin, ett peptidhormon – Adm. av biosyntetiskt leptin vid leptinbrist



Behandling av medfödd leptinbrist med leptin



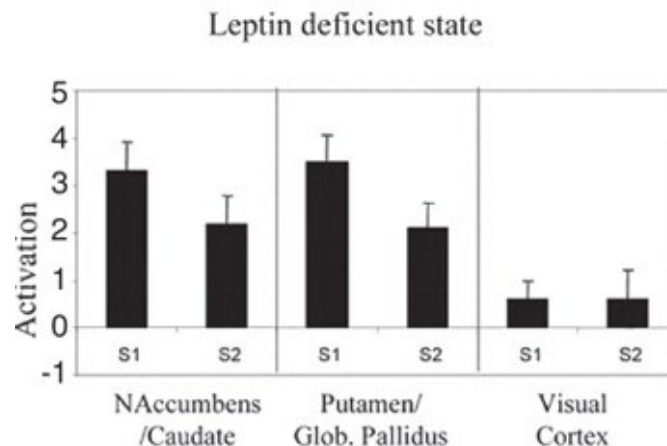
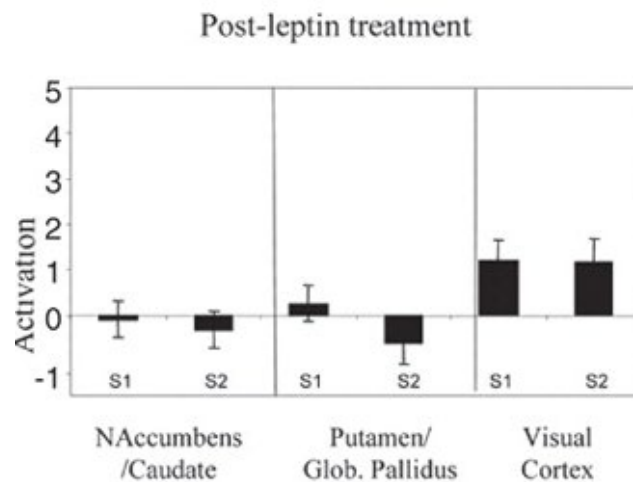
Child B before leptin
(wt = 42kg at 3yrs)



Child B after leptin
(wt = 32kg at 7yrs)

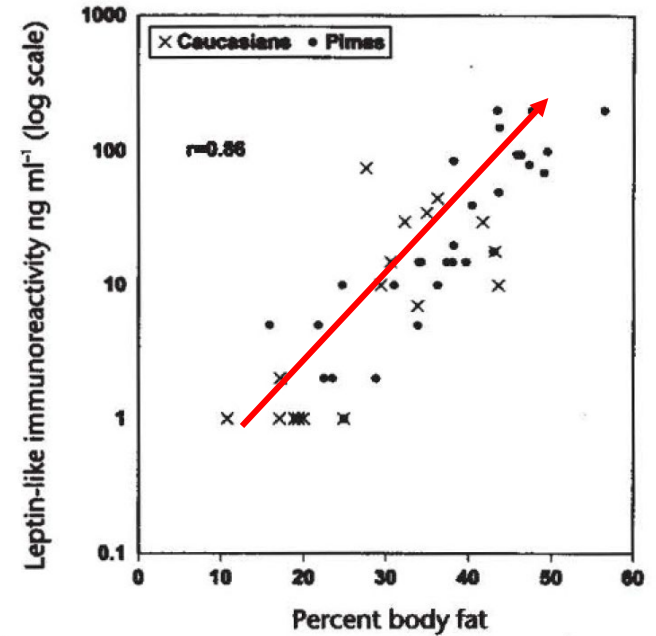
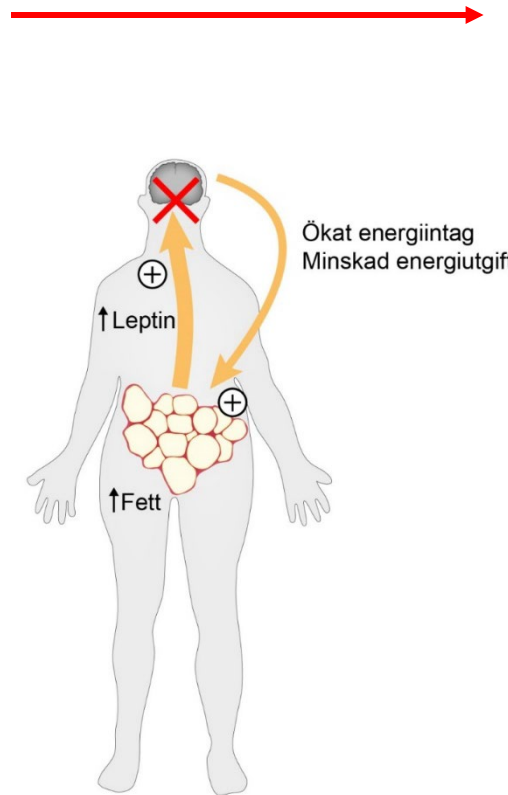
Test: måltidsstorlek
Före: 2000 kcal

Behandlad: 180 kcal.
1400 per dag

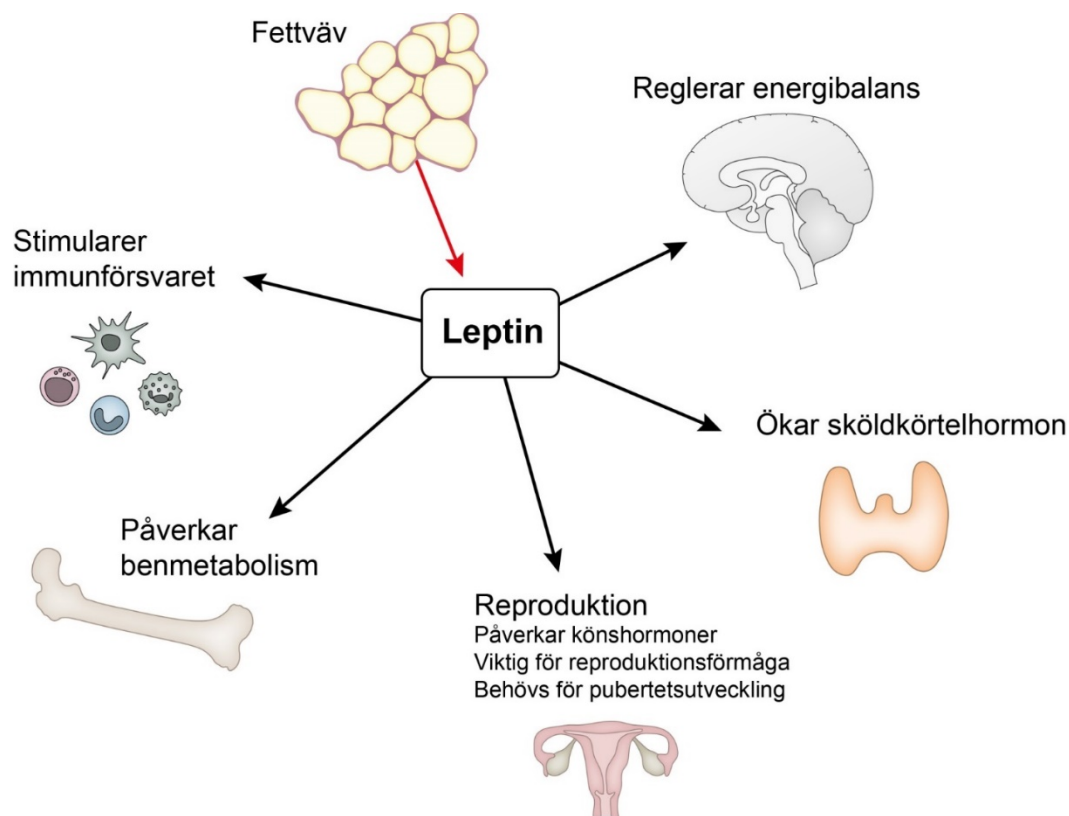


Leptinresistens eller nedsatt känslighet

- Leptinbrist = obesitas
- Obesitas = leptinbrist???
- Människor med stor fettmassa har höga leptinnivåer!
- ?!?! Leptin borde minska aptiten, öka förbränningen
- Paradox!



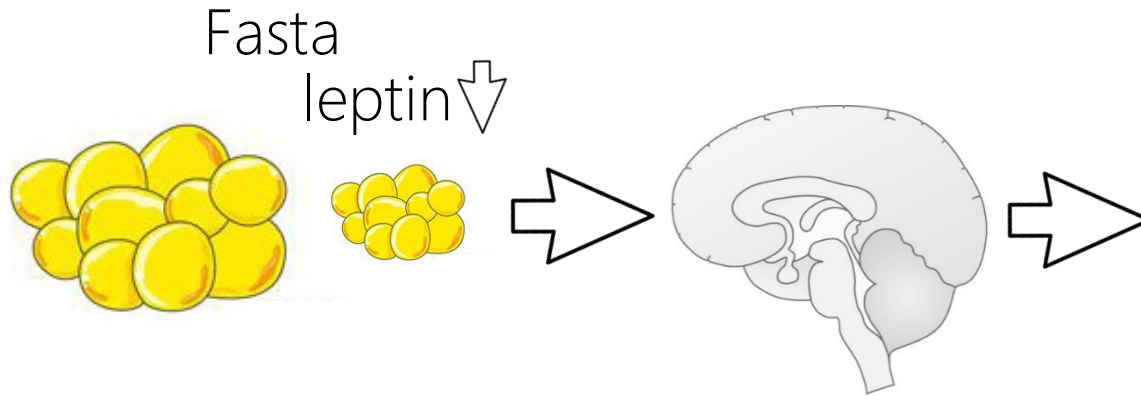
Medfödd leptinbrist förklarar inte fetmaepidemin, men leptin spelar en nyckelroll i flera fysiologiska processer



Gemensam nämnare?

Vanligt med avvikelser i normalfunktionerna vid svält!!

Svälthormon, adaption till svält



↓ Sköldkörtelfunktion

↓ Immunförsvar

↓ Insulinsignalering

↓ Fertilitet, ffa. ♀

↓ Tillväxt



Fara

"Är barnen överviktiga för att hjärnan tror kroppen svälter"?

"Är fetman hjärnans svar på svält"? Påtaglig hunger, stresshormonfrisättning, mm



Lipodystrofi

Generaliserad: kroppsfettsatrofi,
fettet selektivt förtvinat/lagrar inte
fett.

Icke-fettväv överkompenserar:
Fett ansamlas ektopiskt.

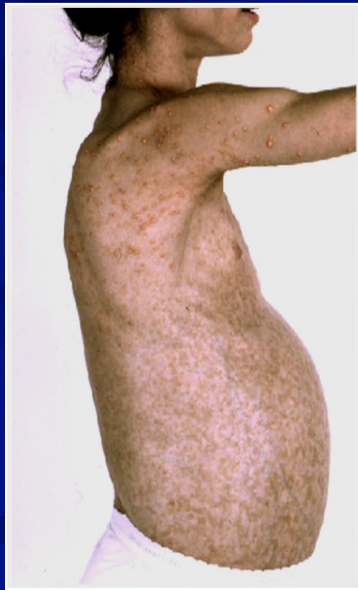
Minskad fettmassa leder till
minskade leptinnivåer.

Genetiska former:
Differentiering
Glycerolsyntes
Upptag

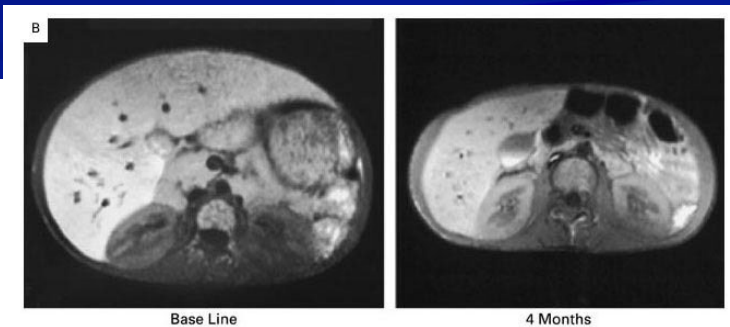


Behandling av lipodystrofi med leptin

**Before
Leptin**



**1 year on
Leptin**



Metreleptin,
Myalept®:

S-triglycerider ↓

B-glukos ↓

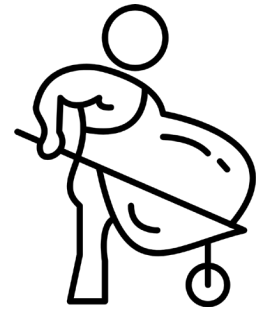
Steatos ↓

Framgång: Leptin till
en person med lågt
leptin, inte pga. av
mutation i
leptingenen utan för
att fettväven är
dysfunktionell och
ektopiskt fett.

Behandlat svältsvaret

Sammanfattning av leptinbrist, lite leptin

- Avsaknaden av leptin påminner om hur kroppen beter sig vid svält -> energiransonering.
- Svaret på svält → minskar energiförlusterna → **↑** överlevnad.



- Bristen på leptin är den viktiga signalen.
- Leptin tros numera inte primärt vara ett anti-fetma hormon.

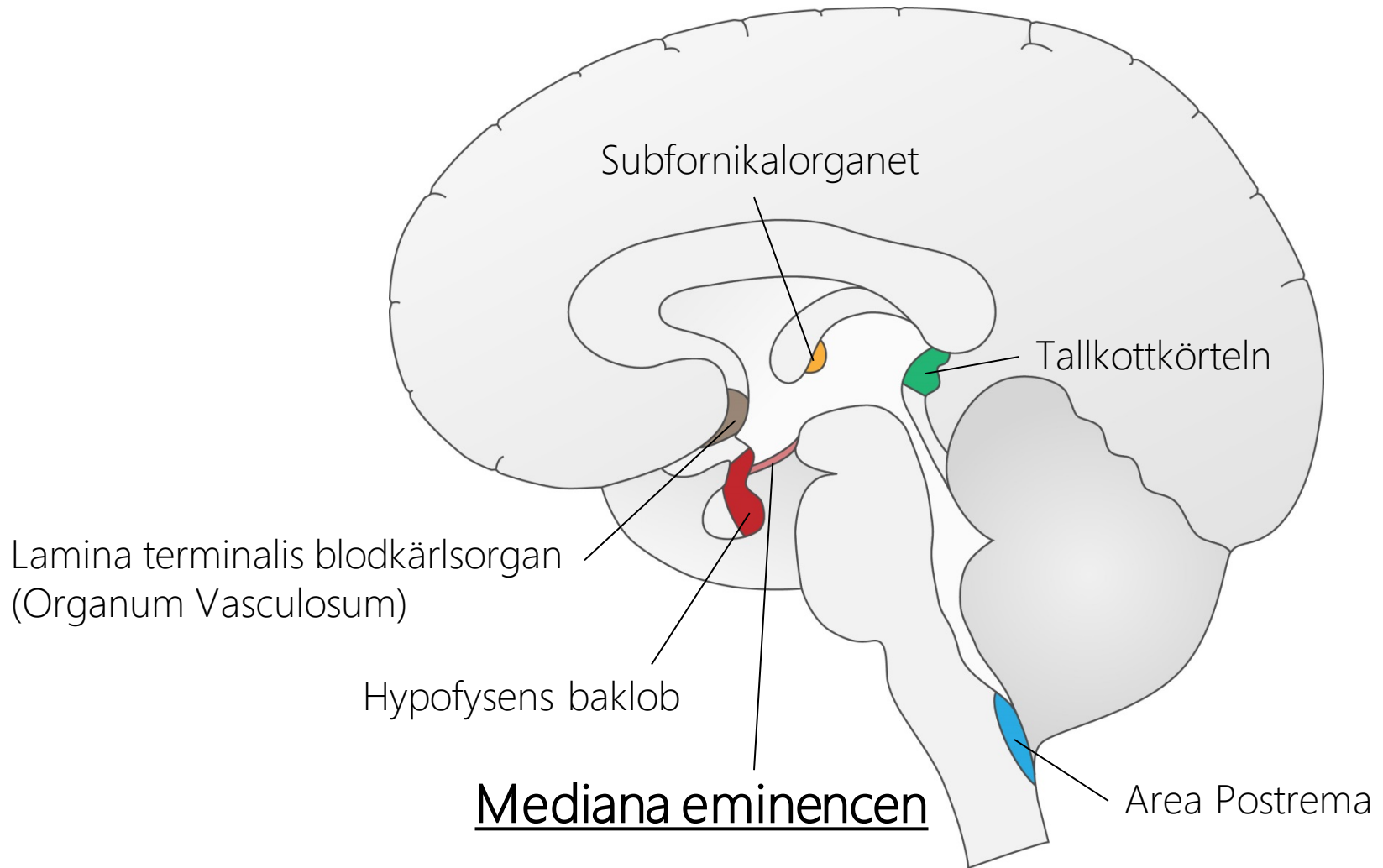
Hur når hormoner som leptin HT m.h.t. blod-hjärnbarriären?

- Syre, koldioxid, glukos, steroidhormon och joner släpps igenom
- Celler, mikroorganismer, vissa läkemedel och **peptidhormon släpps inte igenom**

Finns "hål" där blod-hjärnbarriär saknas.

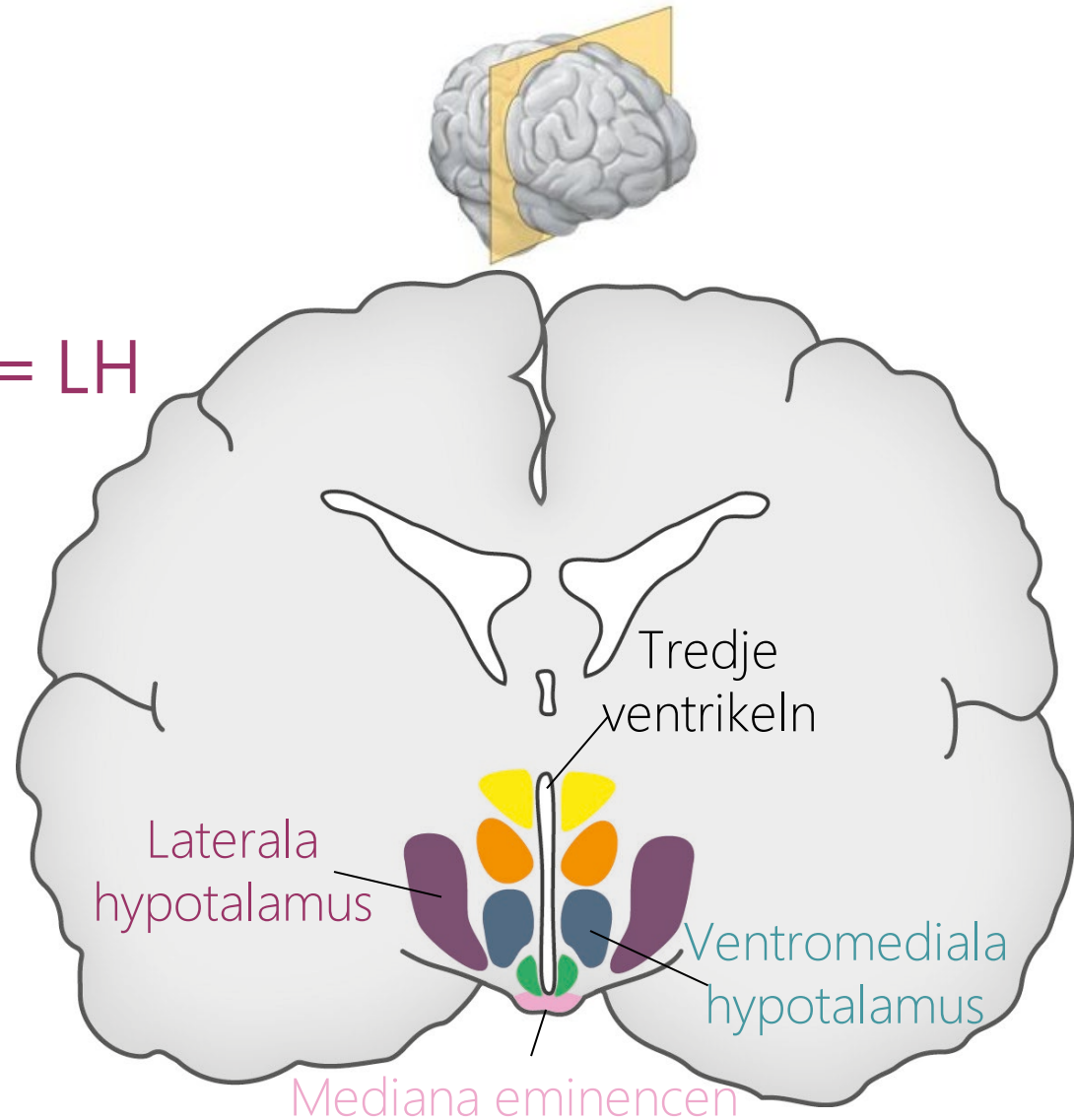
Här kan peptidhormon från blodcirkulationen signalera över blod-hjärnbarriär och in i hjärnan.

Cirkumventrikulärorgan (CVO) Helhjärnenivå



Reglering av matintag via hypothalamus

- En rad olika kärnor
- Lateral hypothalamus (= LH eller LHA)
- Ventromedial hypothalamus (VMH)
 - Finns fler...



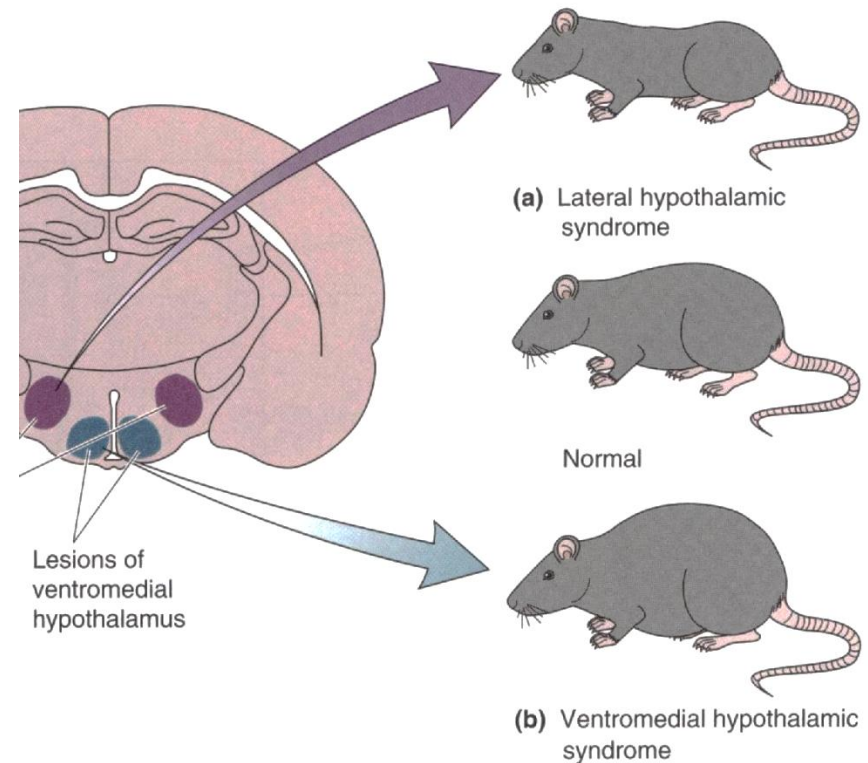
Reglering av matintag via hypothalamus

- **Lateral hypothalamus (LHA)**

- Stimulering → ökad aptit
- T.ex. "Melanin-Concentrating Hormone" (MCH)
- Lesion → minskad aptit
- Behövs för att känna hunger

- **Ventromedial hypothalamus (VMH)**

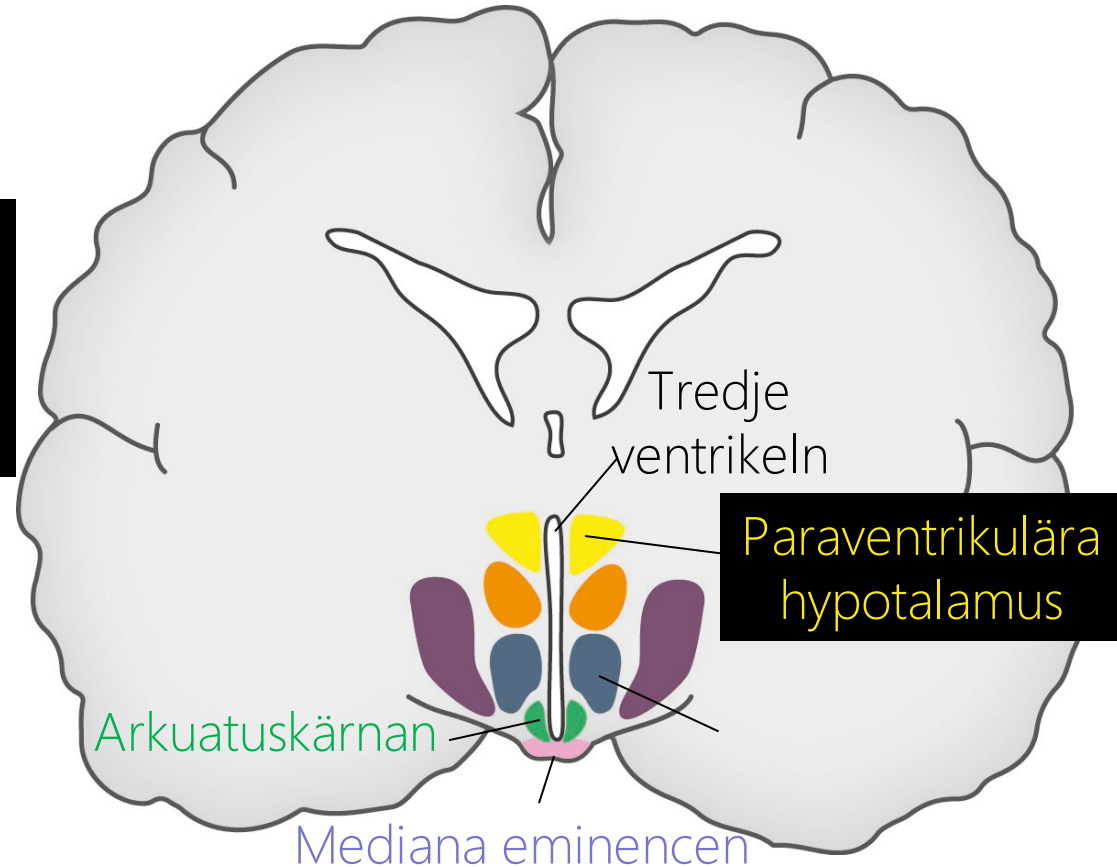
- Stimulering → minskad aptit
- Lesion → hyperfagi, glupsk
- Behövs för att känna mättnad



Reglering av matintag & kroppsvikt via hypothalamus

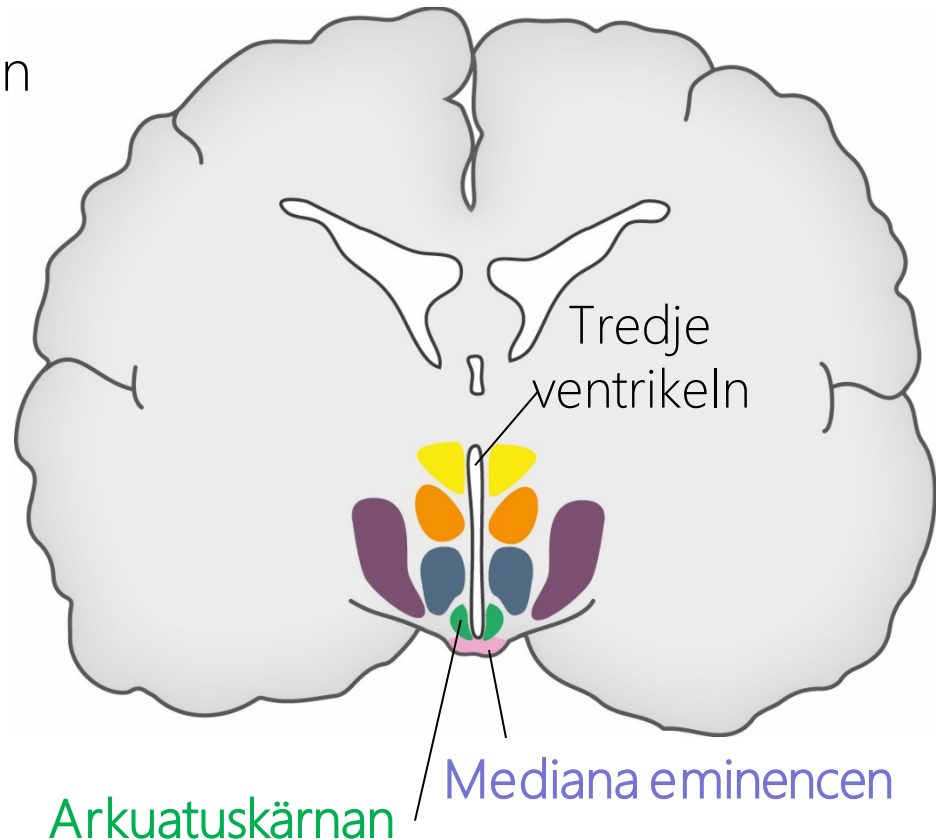
- PVH Paraventrikulära hypothalamus

- Arkuatuskärnan (ARC)

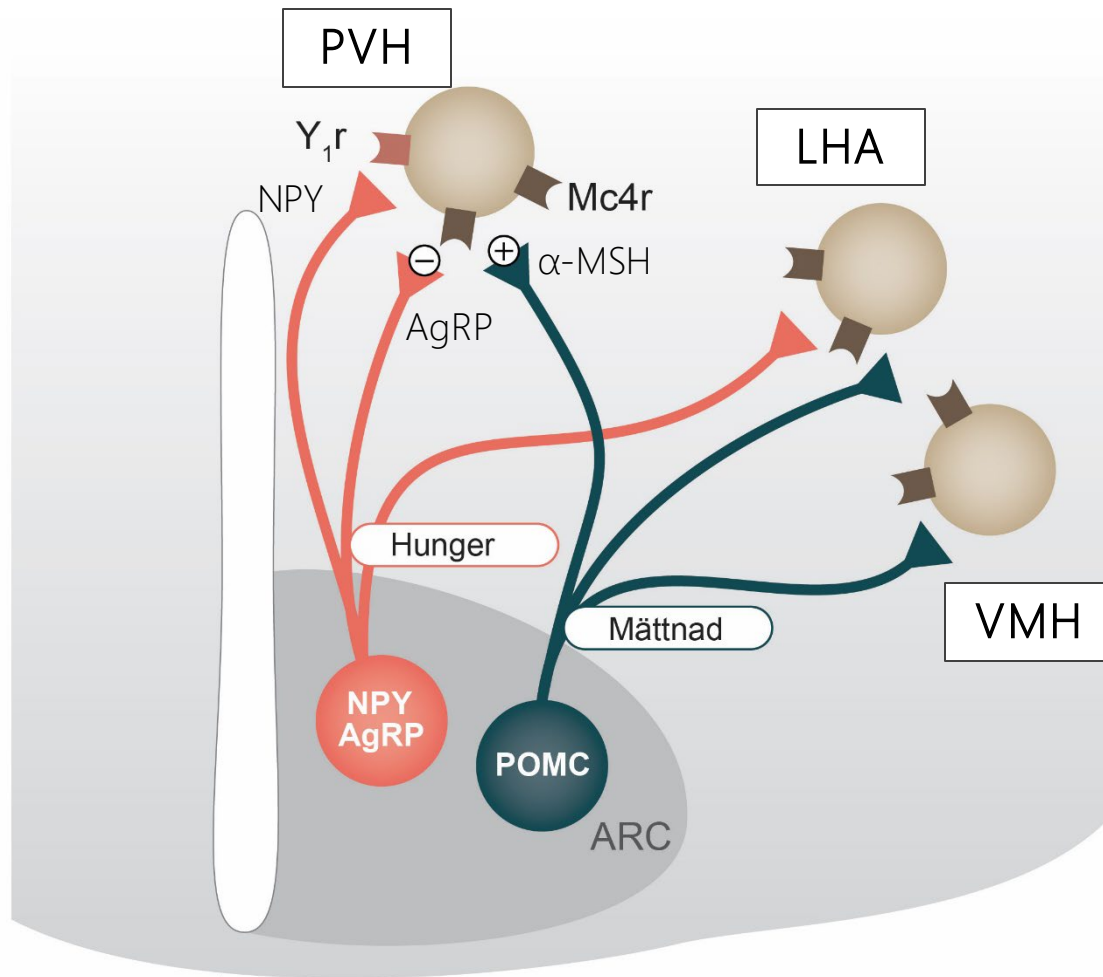


Melanocortiner

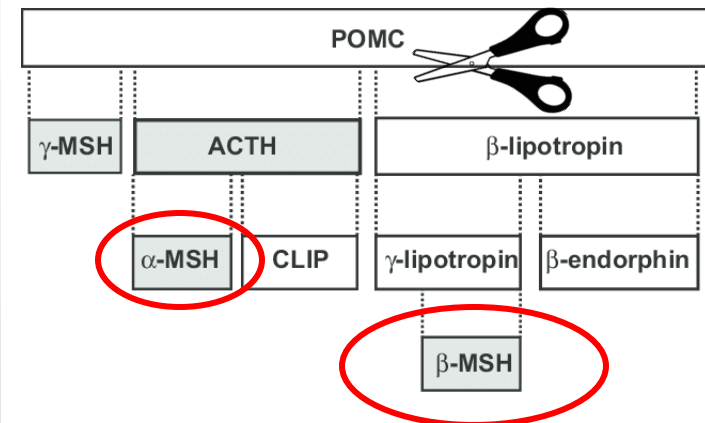
- Celler i ARC har kontakt med hormon från blodet via ME.
- ARC är "omkopplingsstation" mellan hormon i cirkulationen och det centrala melanocortin systemet
 - Neuropeptid Y (NPY)
 - Agouti-related protein (AgRP)
 - Pro-opiomelanoccortin (POMC)
 - Alfa-melanocyt stimulerande hormon (α -MSH)
 - Melanoccortin 4 receptorn (MC4R)
 - Andra kärnor utöver ARC är del av melanocortin-systemet



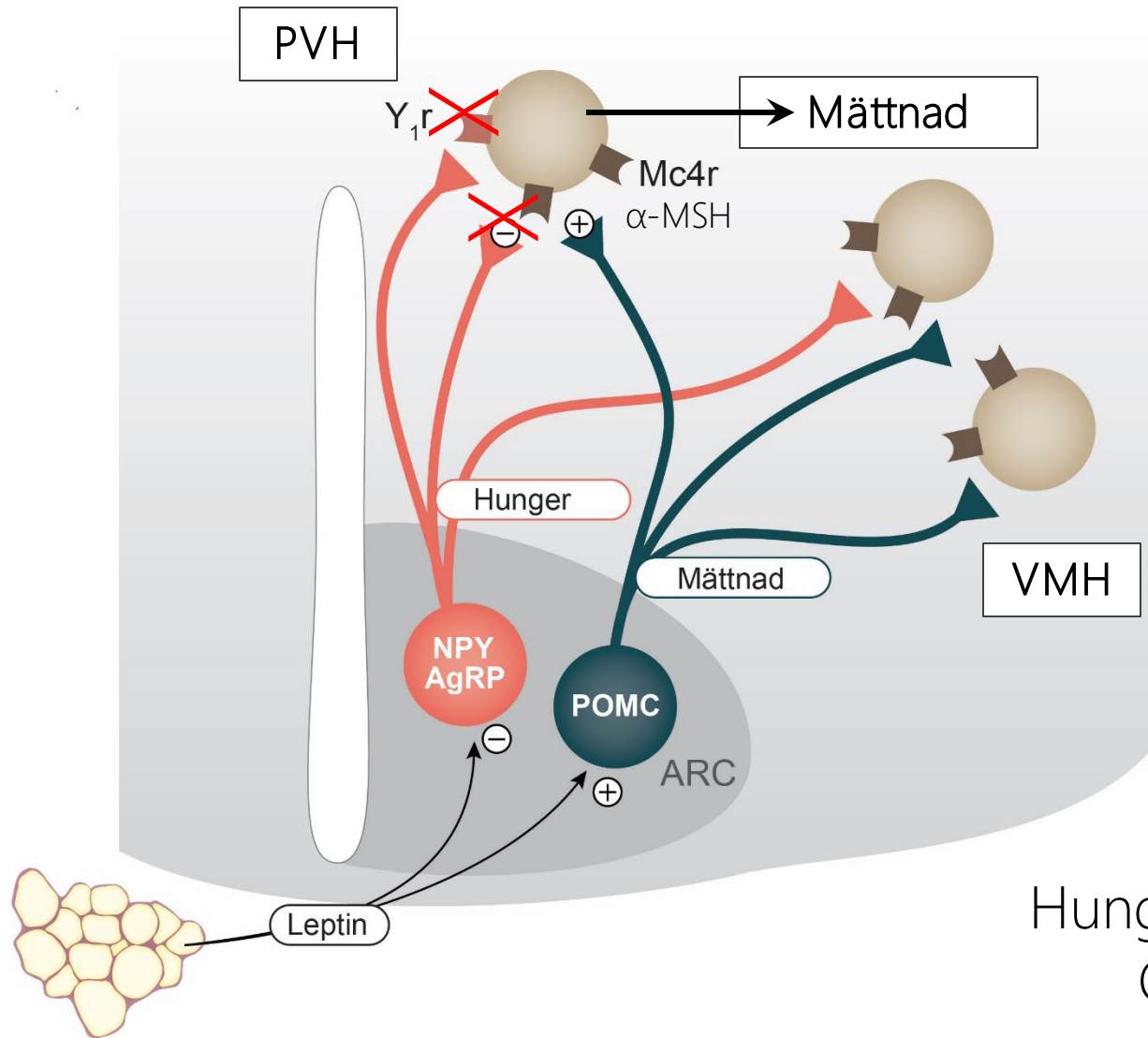
Reglering av matintag via NPY/AgRP-neuroner samt POMC-neuroner



PC1/3 (kodas av *PCSK1*) klyver POMC till ACTH



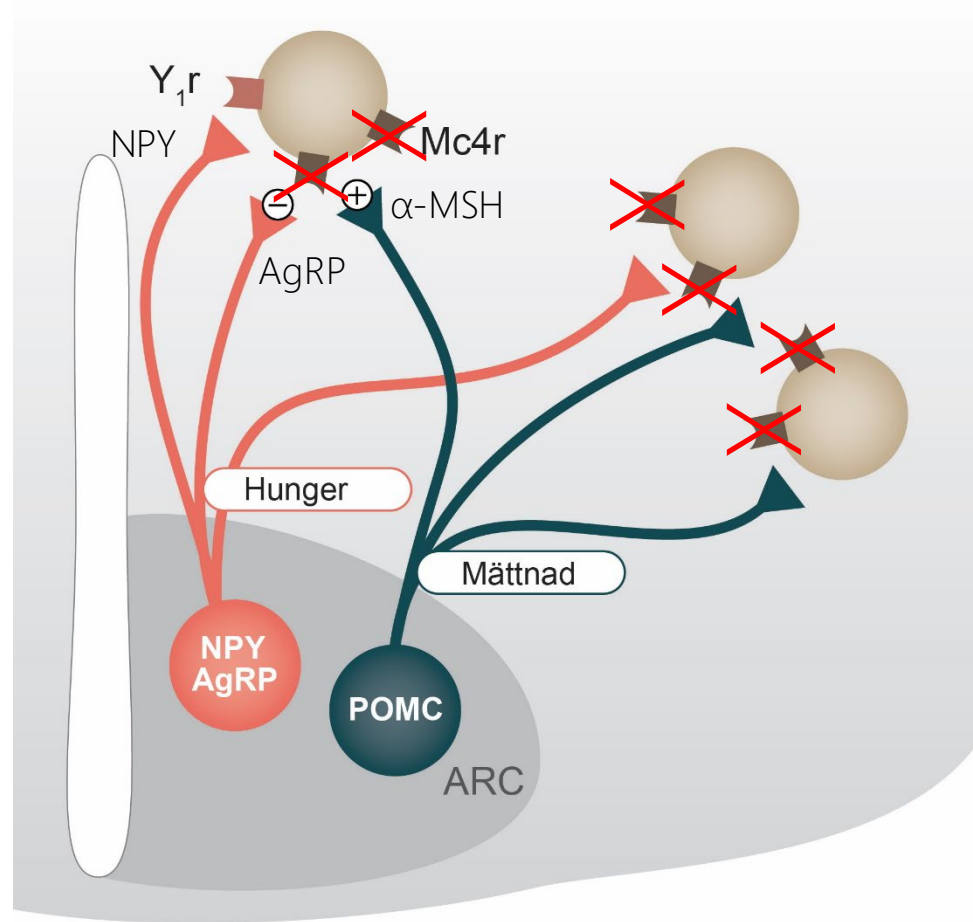
Leptins effekt via POMC-neuron (och NPY/AgRP-neuron) i arkuatuskärnan (ARC)



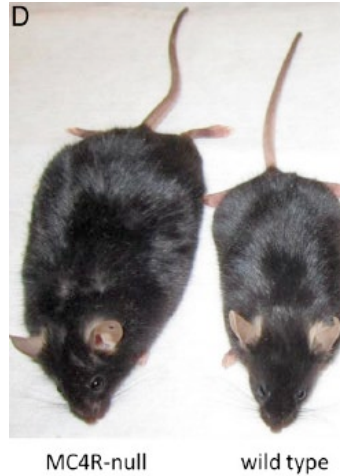
Hungerhormon?
Ghrelin!

Defekt *MC4R*-gen hos människor

- MC4R och alfa-MSH viktiga för viktreglering.
- MC4R fungerar som mättnadsreceptor.
- Defekt leptin, leptinreceptor, alfa-MSH, PCSK1 (PC1/3), MC4R upp till 10-15% av fallen med morbid obesitas.
- Alla uttrycks ffa. i hypothalamus.
- Mutationsbärarna uppvisar hyperfagi.
- Minskad förbränning inte orsaken



Defekt melanocortinsystem



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 20, 2003

VOL. 348 NO. 12

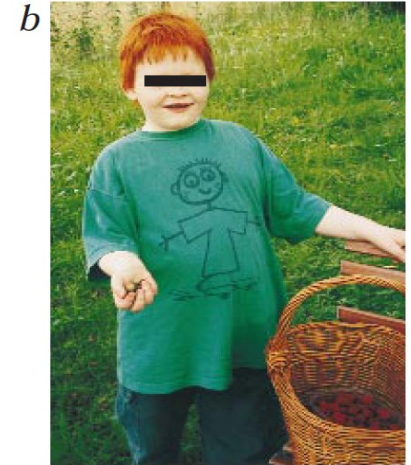
Clinical Spectrum of Obesity and Mutations in the Melanocortin 4 Receptor Gene

I. Sadaf Farooqi, M.D., Ph.D., Julia M. Keogh, B.Sc., Giles S.H. Yeo, Ph.D., Emma J. Lank, B.Sc., Tim Cheetham, M.D., and Stephen O'Rahilly, M.D.

Obesitas
Insulinresistens

~~MC4R~~ ←

Defekt melanocortinsystem



© 1998 Nature America Inc. • <http://genetics.nature.com>

letter

Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by *POMC* mutations in humans

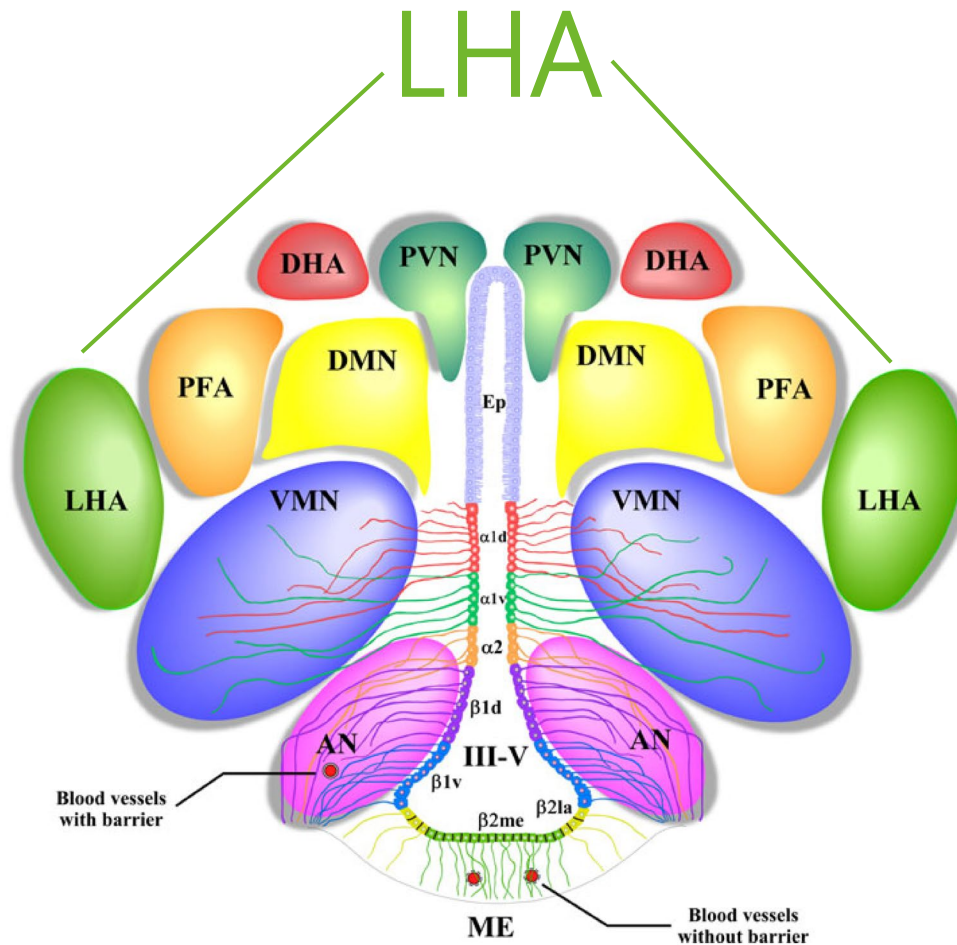
Heiko Krude¹, Heike Biebermann¹, Werner Luck¹, Rüdiger Horn², Georg Brabant² & Annette Grüters¹

→ ~~POMC~~

Obesitas
Endokrin rubbning
Rött pigment

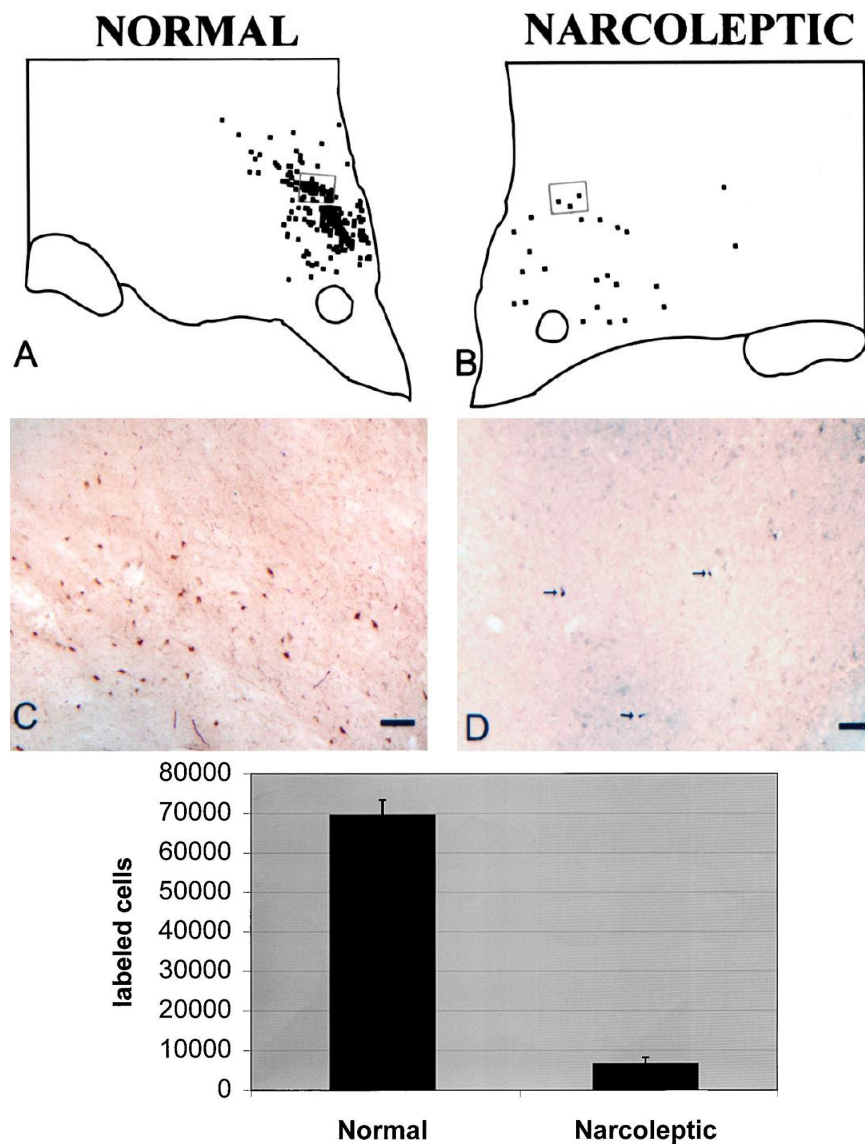
Hypothalamus

vikt → sömn



LHA och orexin: Vikt och sömn

- Orexin bildas av orexin-neuroner i LHA.
- Orexin → Vakenhet, hindrar sömn.
- Orexin-neuroner saknas/färre hos människor med narkolepsi.
- Har plötsliga episoder av REM sömn.



LHA och orexin: Vikt och sömn

- Sakna orexin/sakna orexin-neuronerna → Narkolepsi
- Orexin-receptor 2 mutation → Narkolepsi (Doberman pincher, m.fl.)



- Orexin, en neuropeptid → ↑ aptit
Orexigen = Aptitstimulerande
- Men Orexin även →
↑ ↑ förbränning → ↓ fetma
- Personer med narkolepsi har högre BMI (gäller även gnagare utan orexin)

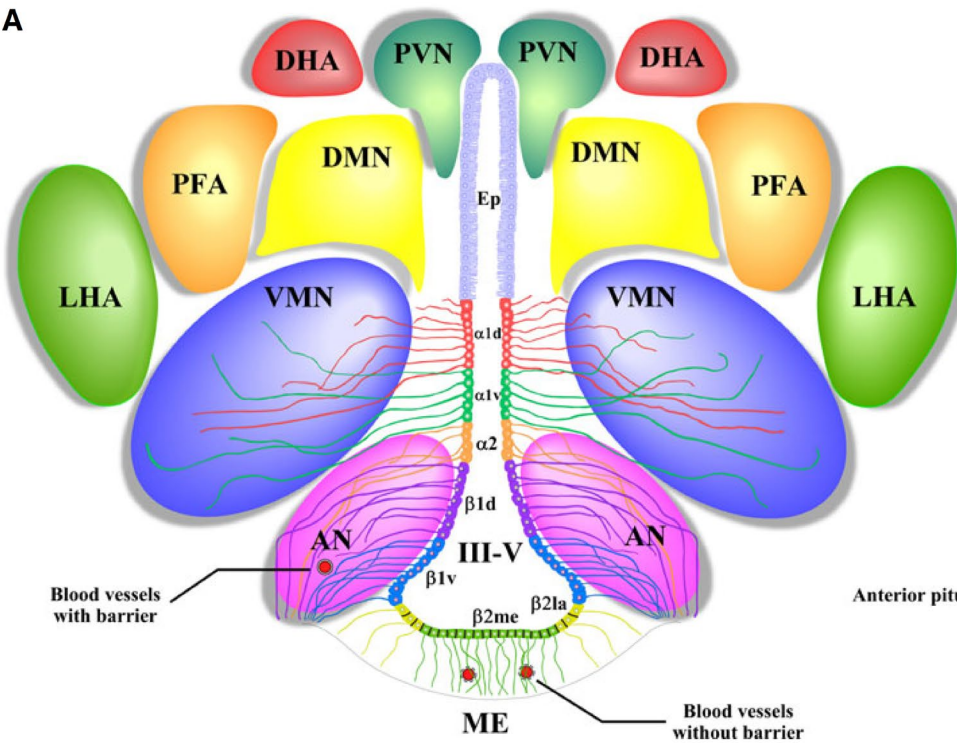


Feber

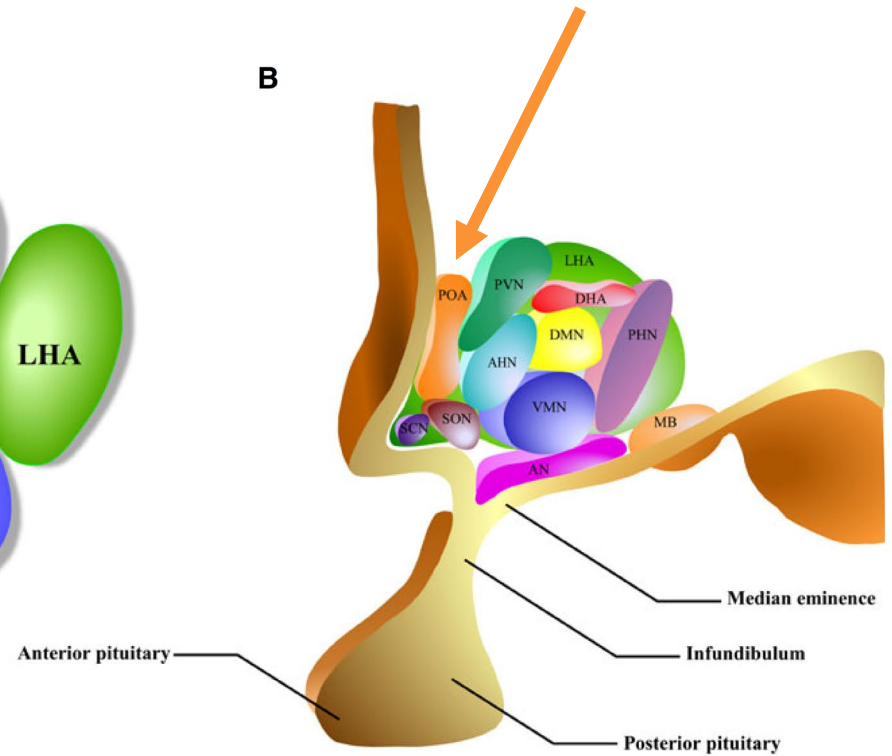


Feber: PoA

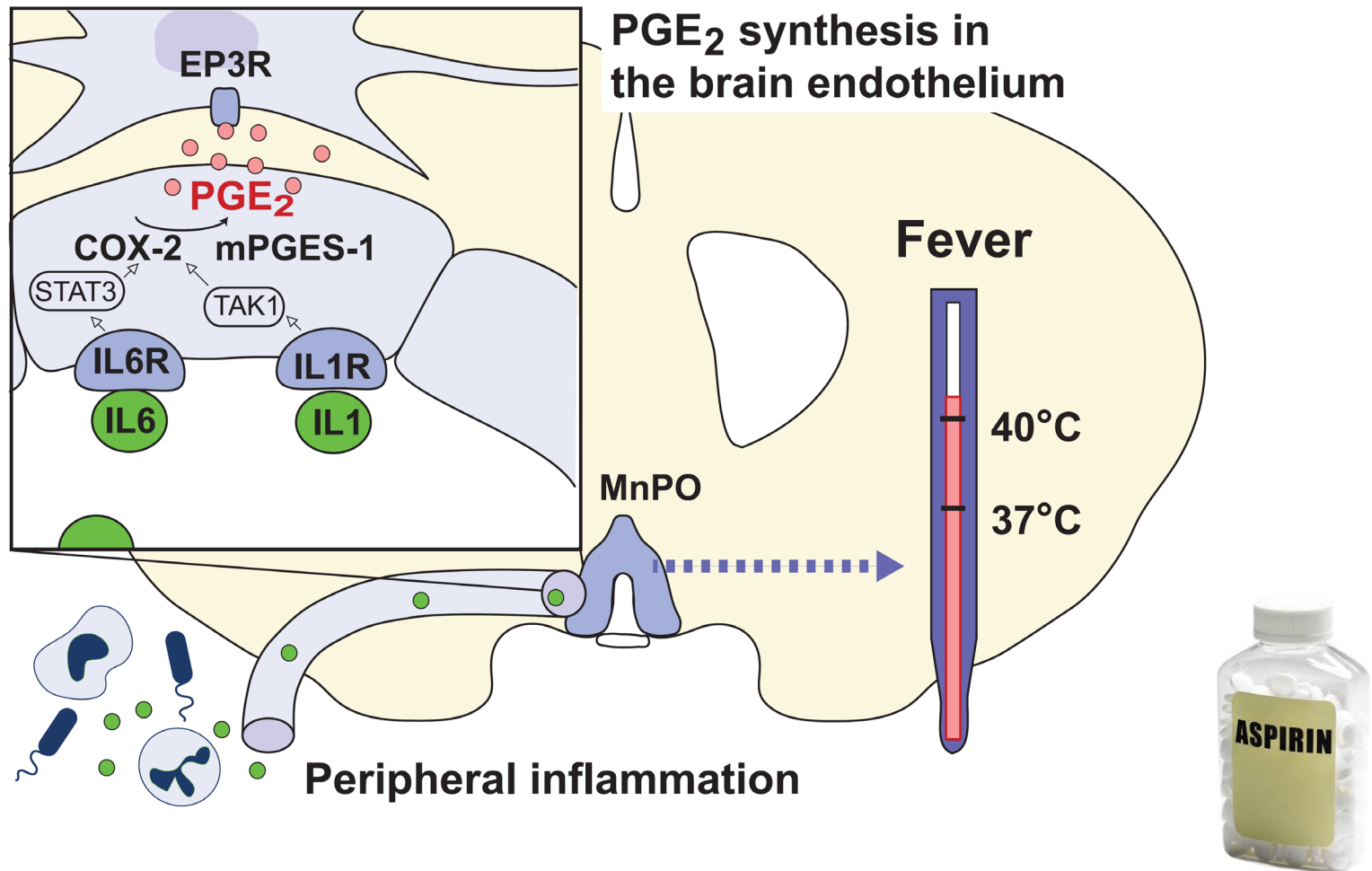
A



B



Feber



AA -> COX-2 -> PGH₂ -> mPGES-1 -> PGE₂ (= pyrogen)

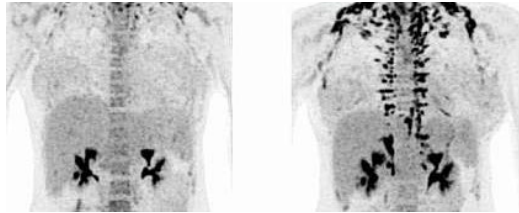
Arakidonsyra; Cyklooxygenas-2; mikrosomalt PGE-syntas-1; prostaglandin E₂

Feber: Efferens och afferens

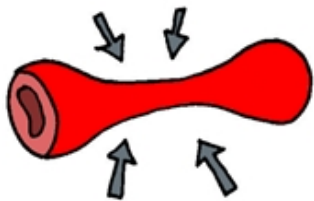
Shivering



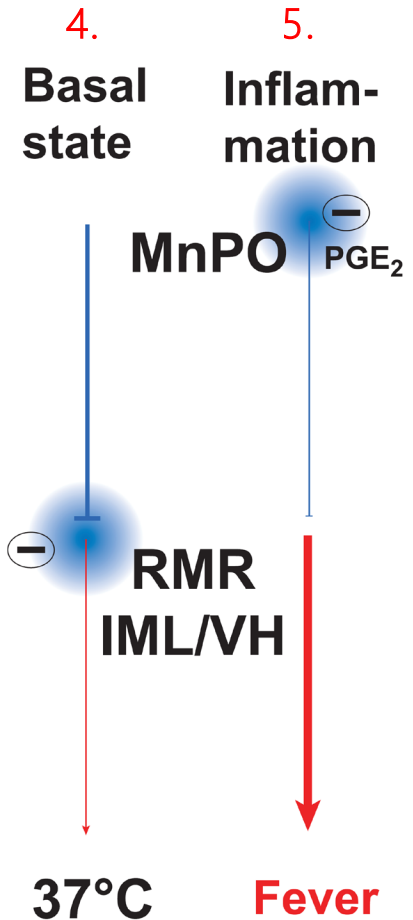
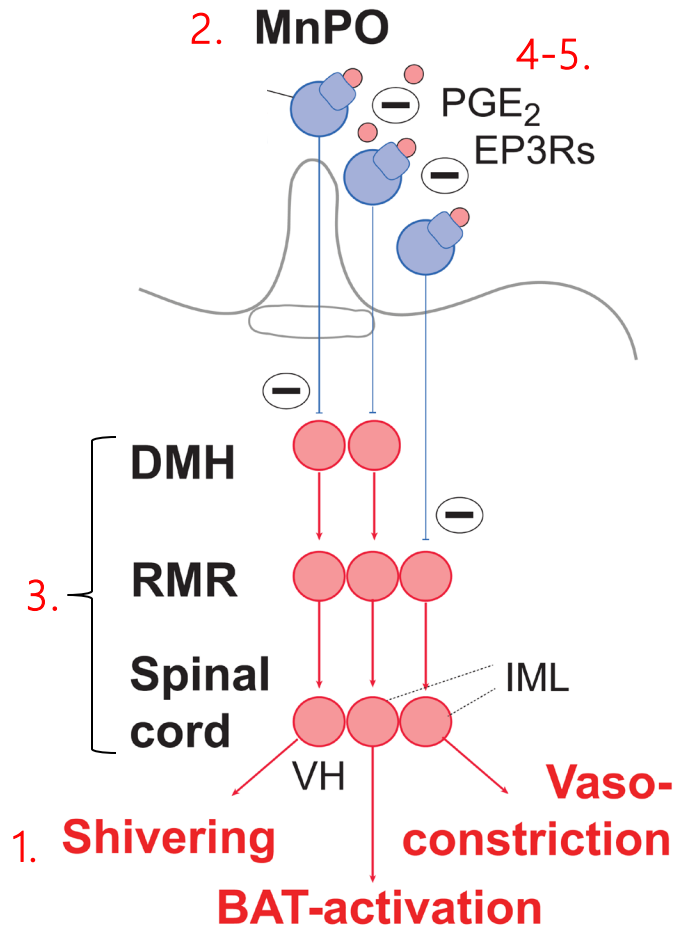
BAT-activation



Vasoconstriction



Piloerection (gåshud)?



DMH: Dorsomedial hypothalamus
RMR: Rostral medullary raphe

IML: Intermediolateral pelaren
VH: Ventralhorn



Image: Shutterstock

Men här följer sammanfattningar, instuderingsfrågor, och tips

Övergripande sammanfattning

- Hypotalamus och hypofysen reglerar basala kroppsfunktioner.
- Hypotalamus reglerar hormonfrisättning från hypofysens fram- och bak-lober.
- Hypotalamus och hypofysen reglerar tillväxt, reproduktion, förlossning och amning m.m.
- Hypotalamus och hypofysen reglerar vatten- och urinmängd.
- Hypotalamus får information bl.a. från fettväven i form av hormonet leptin (är en "fett-termostat/adipostat"). Leptinnivån återspeglar mängden lagrad energi. Lågt leptin är en signal på underskott/t.o.m. svält.
- Hypotalamus har hunger- och mättnads-centrum. α -MSH viktig mättnads-neuropeptid som verkar på MC4R; NPY och AgRP viktiga hunger-neuropeptider.
- Orexin från laterala hypotalamus bidrar till vakenhet och ökar aptiten men även förbränningen. Narkolepsi pga. orexin-brist eller signaleringsdefekt (och ökat BMI).
- Hypotalamus är viktig för febersvaret via MPOa, som svar på lokalt bildat PGE2 i celler associerade till blodhjärn-barriären.

Förslag på generella instuderingsfrågor om hypothalamus och hypofys

- Nämn 8 basala funktioner som regleras av hypothalamus (nämna två som inte regleras av hypothalamus).
- Redogör för vilka hormoner från hypofysens framlöb som regleras av hypothalamus. Hur? Vad reglerar dessa hormoner i sin tur?
- Redogör för vilka hormoner som frisätts från hypofysens baklob samt deras effekter och reglering av frisättning.
- På vilka olika sätt reglerar hypothalamus olika aspekter på reproduktion?
- Redogör för orexins inverkan på vakenhet och ämnesomsättning.
- Hur reglerar leptin fettmassan? Varför har det inte blivit någon succé av leptin som läkemedel?
- Vilken roll har hypothalamus för reglering av kroppstemperaturen?

Några extra viktiga punkter II

- Vilka hypotalamiska kärnor styr adenohypofysen?
- Vilka signalsubstanser från dessa kärnor påverkar insöndringen av hypofyshormoner?
- Vilka celler i adenohypofysen och vilka hypofyshormoner regleras av vilken stimulerande eller inhiberande faktor?
- Vad/vilka är hypofyshormonernas respektive målorgan?
- Nämn en eller flera fysiologiska processer dessa hypofyshormoner påverkar.
- Vad innebär hormonell feedback-reglering? Ge exempel på negativ feedback och vad för fysiologisk process som påverkas.

Några extra viktiga punkter III

- Vilka två hormoner insöndras från neurohypofysen? Var produceras de och förvaras de?
- Beskriv reflexmekanismen via vilken oxytocin stimulerar värkarbetet/förlossning/igångsättning och mjölksekretionen i samband med förlossning och amning?
- Hormonell feedback-reglering: Ge exempel på positiva feedback-mekanismer.
- Vad har ADH för kroppslig verkan på vattennivån i kroppen till vardags? Hur påverkar ADH vattenintag och reabsorption av H₂O i njurarna (receptor i samlingsrören?)?
- Hur reagerar hypothalamus och neurohypofysen på hypovolemi? Vad är vasopressineffekten, hur beskriver du den?

Några extra viktiga punkter IV

- Vad är leptin? Vilka fysiologiska parametrar påverkar leptin? Vad är leptin ett mått på?
- Förstå skillnaden och betydelsen av lågt eller högt leptin.
- Vad händer i och med kroppen då leptin-signaleringen är defekt.
- Veta att system utvecklade för att överleva svält existerar. Lågt leptin kan betyda svält, skyddsmekanism sätts in.
- Är leptin i läkemedelsform en bra och effektiv behandling av fetma på populationsnivå? Varför fungerar inte leptin-behandling på bred front?
- Förstå att vitt fett inte är vilande utan ett aktivt, endokrint organ. Samspelar med hypothalamus.

Några extra viktiga punkter V

- Vilka kärnor i hypotalamus påverkar kaloriintaget och förbränningen? F.f.a. Arc och PVH, och LHA samt VMH.
- Visa prov på förståelse för hur AgRP- och POMC-neuroner påverkar kroppsvikten:
- Vilka neuropeptider och signalsubstanser deltar?
- Vad är MC4R?
- Hur åstadkommer alfa-MSH mättnad via exempelvis kärnor nedströms ARH?
- Hur påverkar leptin AgRP- och POMC-neuronerna? Konsekvens?
- Hur yttrar sig (kroppsligt) avvikelser i människans melanokortin-system avseende kroppsvikt och aptit?
- Fetma tros inte bero på bristande karaktär, dålig disciplin eller motivation, eller lathet.
- Genetik inte det enda som påverkar vår vikt, men det spelar en större roll än de flesta tror. Avvikelser i gener som uttrycks i HT ger upphov till grav, monogen fetma, oftast pga. fler kalorier in än vad som spenderas snarare än minskad basalmetabolism.