

Lez. Ginecologia N.2 03/10/07

Adesso andiamo a occuparci della fisiologia di questo apparato genitale interno.

Come dicevamo questi organi sono in maggior parte non statici ma dinamici, che si modificano quindi durante il ciclo della vita della persona, ma non solo. Si modificano addirittura mese per mese, anzi giorno per giorno. E noi da questo punto di vista possiamo avere dei cicli, un insieme di queste modifiche che si hanno giorno per giorno: **il ciclo ipofisario** (o endocrino), **il ciclo ovarico**, **il ciclo endometriale**. Il ciclo ipofisario viene descritto come l'insieme di tutte le modifiche endocrine ormonali che si hanno dall'inizio di una mestruazione fino all'inizio della mestruazione successiva. Il ciclo ovarico invece è l'insieme delle modifiche a cui va incontro l'ovaio sempre in questo periodo. Il ciclo endometriale, identicamente, è l'insieme delle modifiche dell'endometrio. Vi ricordo che l'endometrio è la mucosa che riveste la cavità dell'utero. Quanto durano approssimativamente questi cicli? Attorno ai 28 giorni, fra l'inizio di una mestruazione e l'inizio della successiva intercorrono normalmente 28 giorni. Logico che 28 non è un numero fisso, ma può variare di qualche giorno in meno o di qualche giorno in più, quindi il ciclo può durare da 26 a 30 giorni (siamo ancora nell'ambito della norma). Se in un mese questo intervallo è minore o maggiore, allora abbiamo una condizione patologica.

### **CICLO OVARICO**

Nel ciclo ovarico abbiamo l'insieme di tutte le modifiche a cui va incontro l'ovaio. Da un follicolo primario, inizialmente, si passa a un follicolo secondario, un follicolo maturo, successivamente si verifica l'ovulazione, dopo l'ovulazione si forma il cosiddetto corpo luteo o corpo giallo, che poi va incontro ad atresia. Questo è tutto il ciclo delle modifiche, dopodiché l'ovaio torna alla condizione di prima. Vediamo tutte queste varietà che abbiamo enunciato. Il punto principale, dal punto di vista sia anatomico che funzionale dell'ovaio, è il follicolo ovarico. E di questo follicolo ovarico, ancora di più, la parte principale è rappresentata dalla cellula uovo. La crescita follicolare. Abbiamo detto che il follicolo cresce, quindi nasce in un certo senso, giunge alla maturazione e poi muore. La morte viene detta come atresia del follicolo. Vedete che intorno alla sedicesima, ventesima settimana di vita intra-uterina, quindi allo stadio fetale, abbiamo circa 6-7 milioni di follicoli. Questi follicoli tuttavia, appena nati è come se già cominciasse immediatamente a morire. Tanto è vero che dalla sedicesima-ventesima settimana fino al termine di gravidanza (e siamo alla quarantesima settimana perchè la gravidanza nell'uomo dura quaranta settimane) dopo circa venti settimane dalla nascita del follicolo quindi, i follicoli da 6-7 milioni si riducono a 2 milioni, quindi c'è una morte abbastanza numerosa di questi follicoli. Questo processo continua ulteriormente finché in corrispondenza della pubertà, cioè quando comincia il periodo fertile e compare il menarca (che starebbe la prima mestruazione) il numero di follicoli che noi vi troviamo da due milioni già si è ridotto a 300.000. Quindi da 7 milioni a 300.000. Durante il periodo fertile questi follicoli, come tutti sanno, ogni mese massimo uno viene a maturazione. E' raro che possa capitare che anche due follicoli maturino contemporaneamente, però in genere uno. Per cui durante tutto il periodo fecondo, in pratica, 500 di questi follicoli giungono a maturazione completa vera e propria, giungono cioè alla fase ovulatoria. Qui più o meno è rappresentato quello che succede durante tutto questo periodo. In pratica, già dall'inizio quando cioè comincia la morte dei follicoli è come se una parte di questi venisse ad essere selezionata già inizialmente per la futura crescita. Questa è una cosa che dura nel tempo, fino a quando realmente poi comincia la maturazione. Da follicolo primordiale, follicolo primario, follicolo secondario, follicolo antrale, fase di reclutamento vero e proprio, la fase della dominanza precoce e la fase finalmente dell'ovulazione. E' logico che tutto questo ha una regolazione endocrina, ed è infatti regolato dal sistema ipotalamo-ipofisi-ovarico, che rappresenta la gestione endocrina di controllo di tutto questo per lo meno a livello dell'ovaio. Vediamo quali sono le fasi della crescita follicolare. Abbiamo quindi una prima fase, cosiddetta del reclutamento, in cui una serie di quei follicoli che sono rimasti cominciano a essere reclutati, nel senso che comincia una vera e propria fase della maturazione. E questa fase del reclutamento comincia verso la fine, quando sta per cominciare la mestruazione.

Quindi prima che comincia la mestruazione. Siamo quindi nella fase del ciclo precedente, verso la fine del ciclo precedente. Comincia quindi questa fase di reclutamento. Allora, il follicolo in questa fase viene detto follicolo primordiale. E' un follicolo in cui l'ovocita si ritrova all'interno di questa struttura. In pratica il follicolo primordiale non è altro che un ovocita rivestito di un unico strato di cellule della granulosa.

Il follicolo primordiale è costituito dalla cellula uovo o ovocita di prim'ordine al centro, circondato dalla zona pellucida e dalle cellule follicolari (cellule epiteliali cubico-piatte), circondate a loro volta dalla membrana dello Slavianski e dagli elementi connettivali della corticale che subiscono importanti modificazioni nel corso della maturazione follicolare.

L'ovocita si ritrova fermo allo stadio di diplotene della profase meiotica. Tutte le cellule germinali vanno incontro a un processo di meiosi in cui si suddividono, e intanto nello stesso tempo questa meiosi porta anche alla riduzione del numero dei cromosomi della metà. Ogni cellula germinale deve portare la metà del corredo cromosomico, in modo tale che al momento poi della fusione dei due gameti si ricostituisce il patrimonio cromosomico normale. Vi ricordo che è di 46 cromosomi, di cui 44 sono gli autosomi e in più abbiamo la coppia di cromosomi sessuali, eterocromosomi, e quindi diciamo che inizialmente, prima della fecondazione, è necessario che queste cellule germinali portino la metà di questo corredo cromosomico cioè 23 cromosomi, 22 autosomi più l'eterocromosoma che è quello che stabilisce il sesso. Quindi le cellule della pre-granulosa (non sono ancora definite proprio cellule della granulosa) sono disposte in un unico strato attorno a questa cellula uovo che rappresenta un ovogonio, quindi la cellula progenitrice poi delle cellule germinali successive. Dal follicolo primordiale, quindi, la fase di reclutamento è caratterizzata dal passaggio dal follicolo primordiale al follicolo primario in cui l'ovocita aumenta di dimensioni, le cellule della granulosa, questo strato cellulare che si ritrova attorno, assumano la forma cuboidale, si formano delle cosiddette gap junction, sotto l'azione dell'FSH. Quindi questa è la fase del reclutamento, in cui, una serie di follicoli (diciamo 8-10) sono comunque "acchiappati", voi che venite da questa parte potete continuare tutti gli altri insomma continuano a dormire. La fase della selezione. La fase follicolare precoce. Di questi follicoli reclutati una parte ancora (quindi abbiamo una prima parte grossa, poi abbiamo una parte più piccola e adesso una parte ancora più piccola) viene selezionata. I follicoli selezionati (5-10) e abbiamo la fase della selezione precoce. E vediamo che cosa succede. L'ovocita aumenta ulteriormente di dimensioni, si ha una proliferazione delle cellule della granulosa, per cui non abbiamo più un singolo strato, abbiamo più strati, si forma una membrana all'esterno di questo follicolo che prende il nome di zona pellucida. Il follicolo viene detto a questo punto follicolo pre-antrale. Questa crescita è gonadotropina dipendente, cioè dipende in particolare dall'FSH. Ma non solo, ma per l'azione di questo ormone ipofisario, le cellule della granulosa sono stimolate a produrre estrogeni. Quindi sintesi estrogenica da parte delle cellule della granulosa. In questo modo si può parlare di

### **CICLO IPOFISARIO**

Il GnRH dell'ipotalamo stimola l'ipofisi a produrre FSH, l'FSH agisce sull'ovaio, in particolare sulle cellule della granulosa del follicolo in crescita, e produce estrogeni. Quindi sia l'FSH che gli estrogeni che hanno un'azione stimolante, un'azione mitogena sulle cellule della granulosa e determinano pertanto la proliferazione. E nello stesso tempo si ha un aumento su queste cellule della granulosa di recettori dell'FSH. Non solo, ma queste cellule e in particolare quelle dello strato ancora più esterno, le cellule della teca, producono un particolare androgeno. Gli androgeni sono importanti perchè determinano poi il meccanismo dell'atresia follicolare, in base alla quantità degli androgeni presenti. Quindi maggiore è la quantità degli androgeni, più il follicolo poi va incontro all'atresia. Ecco perchè ci deve essere un certo rapporto tra gli estrogeni e gli androgeni perchè si verifichi il tutto normalmente. Quindi in base alle concentrazioni di androgeni si ha un potenziamento dell'attività dell'aromatasi, che è l'enzima che modifica, metabolizza questi ormoni. Se vi è un'adeguata sintesi degli estrogeni, un'aromatasi trasforma gli androgeni in estrogeni, quindi la maturazione follicolare è buona, è ottima, è normale. Elevate concentrazioni di androgeni invece inibiscono questa attività e abbiamo poi come fatto terminale l'atresia del follicolo. Le

cellule tecali sono prevalentemente sotto l'azione di un'altra gonadotropina che è l'LH, mentre le cellule della granulosa sono sensibili in particolare all'FSH, ecco perchè entrambe le gonadotropine sono importanti anche per la crescita follicolare anche se evidentemente l'FSH ha un ruolo maggiore in questa fase rispetto all'LH. Quindi questo è quello che dicevamo prima, tutta questa gestione del ciclo ovarico è sotto la gestione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovarico, che da origine a quell'altro ciclo, il ciclo ipofisario, in cui il GnRH prodotto dall'ipotalamo agisce sull'ipofisi anteriore, la quale viene stimolata a produrre FSH e LH, in particolare nella prima metà (fase follicolare del ciclo ovarico) più FSH rispetto a LH, successivamente picco dell'LH, FSH e LH stimolano l'ovaio a produrre estrogeni prevalentemente nella prima parte, e progesterone nella seconda parte.

Ruolo fisiologico del FSH:

- Principale promotore della maturazione del follicolo
- Induzione attività aromatasica a livello delle cellule della granulosa
- Riduzione dell'espressione FSH-R sulle cellule germinali

Ruolo fisiologico del LH:

- Sintesi di androgeni nelle cellule della teca
- Selezione follicolo dominante
- Disgregazione delle funzioni cellulari a livello della granulosa nell'ambito del cumulo ooforo
- Induzione della ripresa della meiosi dell'oocita
- Induzione dell'ovulazione
- Trasformazione delle cellule della granulosa in cellule luteiniche

Siamo ancora nella fase cosiddetta follicolare. Fase della dominanza precoce Che significa: tra questi 5 follicoli che sono stati selezionati, che cosa succede, succede che uno solo di questi cresce più degli altri. Quindi dai dieci siamo arrivati finalmente a uno, uno è quello che cresce realmente, è quello che entrerà nella fase ovulatoria. Il follicolo, a questo punto, comincia a presentare all'interno di questo ammasso di cellule della granulosa che racchiudono più o meno al centro poi la cellula uovo, una cavità che si riempie di liquido, il liquido follicolare. Questo liquido follicolare aumenta ulteriormente, si forma una cavità sempre più grande, la cavità antrale e aumentano i recettori dell'LH sulle cellule della granulosa. Ecco perchè il follicolo a questo punto per la presenza di questa cavità prende il nome di follicolo antrale. Fase della dominanza precoce. Il liquido follicolare del follicolo destinato a proseguire la maturazione risente della concentrazione di estrogeni maggiore. Le cellule della granulosa versano estrogeni non solo a livello vasale (se facciamo dei dosaggi vediamo che aumenta la concentrazione di estrogeni nel sangue) ma evidentemente versano questi estrogeni anche nel liquido follicolare. Non solo, abbiamo il rapporto androgeni/estrogeni che è basso, in modo tale da avere una normale maturazione. Evidentemente questo rapporto sarà alto nei follicoli che vanno incontro ad atresia, per il fatto che abbiamo detto precedentemente. Infine abbiamo la fase della dominanza avanzata. Questo follicolo, ormai rimasto unico, è diventato grosso ed è arrivato attorno ai 2 cm di diametro (18-20 mm). Quando il follicolo raggiunge queste dimensioni è un follicolo che ormai è prossimo allo scoppio, alla ovulazione. E lo ritroviamo nella corticale (se vi ricordate abbiamo parlato di una midollare e di una corticale dell'ovaio), questo follicolo è come se migrasse gradualmente in tutto questo processo. Dalla midollare, dall'interno, si porta sempre più verso la superficie, si superficializza sempre più, e questo ovaio quindi in corrispondenza della superficie, in periodo ovulatorio, presenta una bolla che è questo follicolo con queste pareti sottile, traslucide, giallastre/rossastre che sta per scoppiare. Vedete che è successo al follicolo? Quindi le cellule della granulosa che erano pluristratificate etc. etc., si sono portate ormai praticamente alla periferia di una cavità che è diventata molto più grande

e che praticamente occupa tutto il follicolo stesso, facendo sì che la cellula uovo sia disposta in corrispondenza della parete, adesa alla parete stessa da uno strato ancora di cellule che la circonda, sempre cellule della granulosa. All'esterno invece abbiamo le cellule della teca, che sono una parte prevalentemente endocrina dell'ovaio. Quindi fase della dominanza avanzata, aumento del liquido follicolare, nello stesso tempo abbiamo la ripresa della meiosi con l'espulsione del primo globulo polare, ipertrofia delle cellule della granulosa, aumento della vascolarizzazione, estremamente importante, e secrezione di fattori di crescita. Riassumendo possiamo dire che :

Nelle donne in età fertile, ogni mese all'inizio del ciclo ovarico che coincide col primo giorno del flusso mestruale, inizia la maturazione di più follicoli fra i quali uno solo, follicolo dominante, giunge alla maturazione completa fino alla ovulazione; gli altri vanno incontro ad atresia.

Il follicolo dominante si sposta man mano verso la superficie ovarica, moltiplica le cellule epiteliali che circondano l'ovocita (cellule della granulosa) che sono ricche di glicoproteine e mucopolisaccaridi necessari per la nutrizione dell'ovocita stesso e per la formazione di liquor follicoli, queste sostanze si accumulano fra le singole cellule formando piccole cavità denominate corpi di Call-Exner che aumentano di volume e finiscono per confluire dando luogo ad una cavità centrale contenente il liquido che sposta in sede eccentrica l'ovocita, circondato da più strati delle cellule della granulosa (cumulo ooforo), mentre le altre si dispongono a tappezzare la parete interna del follicolo. Nel frattempo nello stroma immediatamente circostante si delinea e si differenzia la teca interna costituita da cellule connettivali poligonali disposte in più strati e avvolte in una ricca rete vascolare; si va delineando in essa una notevole attività funzionale con produzione di fosfolipidi colesterolo e vitamina C utili anch'essi alla nutrizione dell'ovocita, mentre ancora più all'esterno si differenzia la teca esterna composta soprattutto da fibrociti e da cellule muscolari lisce in stretto contatto con le fibre del sistema nervoso autonomo. Nelle cellule della granulosa e poi nella teca interna, inizia la steroidogenesi.

Questo è un aspetto ecografico del follicolo come vedete in fase pre-ovulatoria, mentre in basso abbiamo una condizione iatrogena, indotta da stimolazione dell'ovaio che noi utilizziamo nei programmi di fecondazione assistita. Noi stimoliamo ulteriormente l'ovaio, per cui in queste condizioni non abbiamo un singolo follicolo che viene a maturazione ma abbiamo una serie di follicoli che vengono a maturazione. Perché questi follicoli poi si vanno a pungere, a sfilare le cellule uovo. Quindi noi abbiamo in questo caso la possibilità di recuperare invece di una singola cellula uovo più cellule uovo che poi possono andare incontro a questo processo di fecondazione in vitro. Quindi l'ovulazione, cosa è?

**OVULAZIONE** : l'ovulazione non è altro che lo scoppio di questo follicolo, di questa piccola cistarella a livello dell'ovaio che si è formato dopo 14 giorni dall'inizio della mestruazione, un tempo questo che può essere variabile dai 12 ai 16 giorni e che determinerà con l'apertura del follicolo la liberazione della cellula uovo, evidentemente assieme al liquido follicolare che viene riversato. E come ricordate vi dissi che poi questo follicolo, cioè questa cellula uovo che si libera dal follicolo viene a essere captata dalla fimbria della tuba che in pratica agisce come una spazzola sulla superficie dell'ovaio. Questa ovulazione è preceduta da un aumento degli estrogeni, cosiddetto picco degli estrogeni, circa 36 ore prima, il quale picco degli estrogeni, agisce a livello ipofisario determinando un feed-back positivo, mentre sapete che gli estrogeni come tutti gli altri ormoni che funzionano in questo modo, quando aumentano determinano il blocco dell'ormone a monte che stimola la ghiandola (feed-back negativo) Qui succede una situazione inversa. Questi estrogeni che hanno un certo valore, a un certo punto aumentano notevolmente (picco degli estrogeni) Questo picco determina una stimolazione dell'LH ipofisario. Ecco perché feed-back positivo e non negativo. E questo si verifica circa 12 ore prima dell'ovulazione. Quindi 36 prima abbiamo un picco degli estrogeni, a cui segue il picco dell'LH, dopo 12 h dal picco dell'LH abbiamo l'ovulazione. Perché vi ricordate abbiamo detto che nel follicolo di tipo antrale c'è l'espressione dei recettori dell'LH indotto dagli estrogeni. Ecco che il quadro si completa.

La zona dello scoppio del follicolo prende il nome a livello ovarico di stigma. Perché si verifica questa situazione, perché si verifica lo scoppio, ci sono varie teorie. In pratica ci sarebbe una situazione di vasocostrizione e di necrosi proprio da compressione da parte di questo follicolo notevolmente teso verso la superficie dell'ovaio, che determina poi la rottura vera e propria della superficie stessa. Al momento dell'ovulazione riprende ulteriormente la meiosi, per cui alla fine

L'uovo che viene a essere captato è un uovo, un ovocita che può essere fecondato, che ha ridotto fra l'altro il numero già dei cromosomi da 46 a 23. Che cosa succede dopo? Mentre la cellula uovo comincia il suo cammino verso l'utero attraverso la tuba, al livello ovarico il follicolo che fine fa? Se c'è la rottura di una parete, c'è un sanguinamento. Questo sangue si raccoglie all'interno della cavità follicolare, e quindi si determina un'emostasi della zona con un coagulo. In qualche caso, purtroppo, meno male che è raro, questo fatto non si verifica subito e quindi si può avere un'emorragia anche importante. Per cui bisogna stare attenti anche in periodo ovulatorio. A questo punto che succede, che le cellule che erano della granulosa assumono dei granuli, dei granuli giallastri. Si trasformano in delle cellule gialle per cui il follicolo prende il nome di corpo luteo. Le cellule della teca interna si in gradiscono, assumono un aspetto stellare e migrano nella granulosa. Non solo, ma si ha una fase detta fase della vascolarizzazione in cui la struttura del corpo luteo va a essere invasa dai capillari, dai vasi, quindi non solo ma questi portano anche fibroblasti, valutate che si ha la chiusura quindi la ricostituzione della soluzione di continuo della cavità. Formazione delle cellule luteine, a questo punto noi abbiamo una fase quasi della maturazione del corpo luteo, il corpo luteo quindi si ingrossa e le cellule luteine producono l'ormone caratteristico della seconda metà del ciclo, cioè il progesterone. Il corpo giallo sporge dalla superficie dell'ovaio, la parete è caratteristicamente flessionata, e il liquido che eventualmente si ritrova all'interno è ricco di progesterone. Infine siamo diciamo intorno al 26esimo giorno, comincia la fase della regressione. Cioè questo corpo luteo va incontro a regressione e questo determinerà la caduta del progesterone per cui inizia la mestruazione e si passa praticamente al ciclo successivo. Perché che fa il corpo luteo? Va incontro a regressione. Per invasione di tessuto fibroso si trasforma in un corpo fibroso oppure può assumere un aspetto per degenerazione ialina biancastro, che è invece quello caratteristico dei follicoli che vanno incontro ad atresia, e prende il nome di corpo albicante. L'atresia follicolare, degenerazione delle cellule della granulosa sostituite da fibroblasti, riassorbimento del liquido granulare scomparso nella cavità, questi sono i follicoli che non giungono a maturazione, formazione del tessuto cicatriziale, poi atresia. Che fine fa il corpo luteo abbiamo detto, questo nel caso i cui la cellula uovo non viene fecondata. Se invece viene fecondata che cosa succede? Il corpo luteo invece di andare incontro ad atresia va incontro a un'ulteriore ipertrofia, quindi aumenta ulteriormente di dimensioni, si ipertrofizza, quindi invece di ridursi la produzione di progesterone questa si accentua ulteriormente. E in genere, il corpo luteo a questo punto prende il nome di corpo luteo gravidico. E sembrerebbe che in pratica sostenta comunque la gravidanza fino al secondo terzo mese quando poi l'azione ormonale del corpo luteo viene a essere sostituita dall'azione ormonale della placenta.

Il ciclo ovarico è pertanto costituito da più fasi : da una prima fase di maturazione follicolare, fase estrogenica o preovulatoria, dall'ovulazione che avviene verso il 14 giorno, dalla formazione e regressione del corpo luteo (fase luteinica). La fase preovulatoria non è costante ma può variare di qualche giorno, la fase luteinica ha durata fissa che è di 14 giorni.

Se noi vogliamo sapere quando questa donna ovula, quale è questo periodo dell'ovulazione, come possiamo farlo? Uno dei metodi anche se un pochettino empirici o comunque non è un metodo di precisione assoluta, è questo. Quello della misura della temperatura basale. Abbiamo visto che se noi misuriamo la temperatura basale del soggetto misurando per esempio la temperatura rettale della paziente al momento del risveglio prima che faccia qualunque altra cosa, ogni giorno, alla stessa ora o al momento del risveglio, registriamo il valore ottenuto e vediamo che a un certo punto questa temperatura presenta una diminuzione e poi immediatamente il giorno seguente presenta invece un aumento, di circa mezzo grado (in media) rispetto alla temperatura media precedente. Quindi i primi quattordici giorni abbiamo una certa temperatura, intorno ai  $36,5^{\circ}$ , nella seconda metà del ciclo nel momento in cui si ha l'ovulazione, da quel giorno avremo un aumento della temperatura di circa mezzo grado, per cui diciamo in media andiamo a riscontrare  $36,9^{\circ}$ - $37^{\circ}$ . Quindi diciamo che se lo mettiamo su un grafico abbiamo una curva simile a questa. Allora possiamo dire che in questo giorno, giorno 14, abbiamo avuto l'ovulazione. Vi rendete conto però che questo metodo ci permette di dire l'ovulazione a posteriori, non al momento. Perché noi non sappiamo

quando diminuirà o quando aumenterà la temperatura. Se questa diminuzione che vedete lì è più o meno al 14° giorno, poi è seguita successivamente dall'aumento o meno. Quindi in questo modo noi possiamo dire a posteriori "ieri c'è stata l'ovulazione", ma questo lo possiamo dire dopo 2-3 giorni, quando abbiamo visto che questa temperatura continua a mantenersi elevata per alcuni giorni. Allo stesso tempo questa cosa è valida per questo mese, perchè tutte le indagini che noi facciamo per stabilire l'ovulazione sono valide per il mese in cui l'abbiamo fatte. Il mese precedente e il mese seguente la situazione potrebbe essere completamente diversa. E allora se noi vogliamo avere un'idea dobbiamo fare queste misurazioni, questi dosaggi ormonali come vedremo poi, per due e tre mesi, dopodiché estrapoliamo che se per 3 mesi il ciclo è durato sempre 28 giorni, e l'ovulazione noi l'abbiamo documentata sempre al 14° giorno, presumibilmente nei mesi seguenti avremo lo stesso risultato. Ma questo può essere così, e può essere diversamente. Qui vedete riassunto un attimo quello che succede per quanto riguarda le interazioni ormonali, gli eventi a livello ovarico inerenti per quanto riguarda la produzione di estrogeni e di progesterone e per quell' (?) che si ha a livello dell'endometrio.

**RICAPITOLANDO** :Nel ciclo ovarico la prima fase è detta follicolare/estrogenica , la seconda è detta fase luteinica/progestinica. Nel ciclo endometriale abbiamo identicamente un'altra denominazione. Quindi l'FSH inizialmente stimola le cellule della granulosa. Produzione di estrogeni. Gli estrogeni raggiungono il picco. Il picco degli estrogeni determinerà il picco di LH. Fase dell'ovulazione, e immediatamente dopo trasformazione del follicolo in corpo luteo e produzione di progesterone. Ci serve una certa produzione di estrogeni comunque.

E qui in rapporto alle fasi dello sviluppo: fase del reclutamento, fase follicolare, fase della dominanza precoce e tardiva .

Vedete qua anche le dimensioni di questo follicolo. Nella fase del reclutamento il follicolo è estremamente piccolo, al di sotto dei 2 mm. Poi successivamente cresce, nella fase della dominanza raggiunge 5-10 mm, è solo nella fase tardiva che raggiunge queste dimensioni intorno ai 18-20 mm. Quale è il ruolo in particolare dell'FSH? È il principale promotore della maturazione del follicolo. Induce l'attività dell'aromatasi al livello delle cellule della granulosa, l'espressione dei recettori sulle cellule della granulosa e un'azione endogena sulle stesse cellule. C'è quindi uno stimolo proliferativo. Induce la comparsa del recettore dell'LH in modo tale da rendere le cellule recettive allo stimolo, al picco dell'LH. Questa è una ripetizione schematica di quanto detto. (da qui si capisce ben poco, a causa dei trapani in sottofondo. Ma sembra davvero solo una ripetizione). Ruolo fisiologico dell'LH. LH determinerà quindi la sintesi degli androgeni delle cellule della teca, parte esterna del follicolo. Selezione del follicolo dominante. Senza LH non si ha questa selezione. L'interazione delle estrusioni cellulari a livello della granulosa dell'ovaio, cioè quando una cellula uovo viene liberata al momento dell'ovulazione una parte delle cellule della granulosa che lo circondano restano attaccate all'uovo e vengono liberati in cavità con l'uovo. Queste cellule che in pratica legano in un certo senso la cellula uovo al resto delle cellule della granulosa che rivestano la cavità antrale prendono il nome di cellule del ?. Induzione della ripresa della meiosi nell'ovocita e quindi della riproduzione e dell'ovulazione. Trasformazione di queste cellule della granulosa in cellule luteiniche

## **CICLO MESTRUALE O ENDOMETRIALE**

Che cosa intendiamo per ciclo mestruale. L'insieme delle modifiche cicliche della mucosa endometriale che culminano nello sfaldamento degli strati superficiali di questa mucosa. Vedete questo endometrio è qualcosa di dinamico qualche cosa che cade in periodo mestruale e che si rigenera successivamente. Il ciclo è una caratteristica dei primati e dell'uomo. La durata è di 28 +/- 4 giorni. Il flusso dura in genere attorno ai 4, 5 giorni massimo. La perdita di sangue con il ciclo mestruale massimo dovrebbe essere attorno agli 80 ml, altrimenti avremmo una situazione di menorragia, una perdita abnorme di sangue. Inoltre dobbiamo distinguere due condizioni

fondamentali: il menarca (la prima mestruazione) che rappresenta anche l'inizio del periodo fertile della donna, la trasformazione quindi dallo stadio pre-puberale allo stadio puberale, e la menopausa, che è invece la fine di questo tempo, la mancanza della mestruazione. Diciamo mancanza definitiva, ma noi lo diciamo quando attorno a questi 45-50 anni manca la mestruazione per un minimo di 6 mesi secondo alcuni, per 1 anno intero secondo altri. A questo punto, diciamo, la mestruazione scompare e la donna entra in menopausa. L'età media della menopausa è attorno ai 50 anni. L'età media del menarca invece è intorno ai 12-13. Quindi dai 12-13 fino ai 50 anni la donna ogni mese ha questo ciclo mestruale. Sull'endometrio, allora, dobbiamo fare una piccola digressione dal punto di vista anatomo-istologico. Cioè l'endometrio ha un certo spessore, e una mucosa, un epitelio di superficie e un connettivo sottostante, in esso noi possiamo distinguere due strati. Uno strato superficiale e uno strato funzionale, lo strato sensibile agli ormoni, in cui abbiamo uno strato compatto più superficiale e uno strato spugnoso al di sotto. E poi abbiamo uno strato molto sottile che è lo strato basale, che è insensibile agli ormoni, di circa 0,5 mm, e questo è lo strato rigenerativo, che non cade mai e da cui poi rigenera il nuovo endometrio. Mentre la parte superiore, la parte superficiale compatto e spugnoso, è lo strato che cade, che poi si rigenera sistematicamente (nds: insomma, non è molto chiaro su questi strati). Vedete qua, in questa figura è rappresentata questa variazione di spessore dell'endometrio dall'inizio della mestruazione all'inizio della fase successiva, ed è rappresentato in rapporto con l'ovulazione. Quindi avremo una parte follicolare e una parte proliferativa/estrogenica dell'endometrio. La fase invece luteinica/progestinica corrisponde alla fase secretiva dell'endometrio. Quindi fase proliferativa i primi 14 giorni, fase secretiva i secondi 14 giorni. Vi ricordo un'altra cosa, che nel ciclo normale la seconda fase luteinica/progestinica/secretiva ha una durata piuttosto costante di 14 gg. La prima fase, invece, può variare. Quando diciamo che il ciclo varia di durata (invece di 28 giorni è di 26 o 32) quello che varia non è la seconda fase, che è sempre di 14 giorni, ma è sempre la prima parte. Per cui se il ciclo è di 26 giorni, meno 14 significa che l'ovulazione l'abbiamo al dodicesimo giorno. Quindi la prima parte tende a variare di più rispetto alla seconda che tende a essere più costante. E questo è importante perchè sempre in questi programmi di fecondazione assistita, o in caso di problemi di sterilità, quando dobbiamo consigliare dei rapporti in una certa epoca, i rapporti devono avvenire in un periodo fecondo per avere il concepimento. Quindi approssimativamente noi dobbiamo stabilire quando c'è il periodo ovulatorio così possiamo approssimativamente orientarci. Allora, prima fase del ciclo endometriale è la fase di rigenerazione. Quindi quando un endometrio cade comincia la fase di rigenerazione da questo strato basale perchè tutto l'endometrio ormai è ridotto a 0,5 mm. Fase iniziale di rigenerazione. Nella fase di rigenerazione le ghiandole come vedete praticamente sono inesistenti. Abbiamo solamente il fondo ghiandolare. Gradualmente questo endometrio aumenta di spessore. Fase della proliferazione, le ghiandole cominciano a essere ghiandole tubulari semplici, ma mano si allungano e allo stesso tempo si ispessisce l'endometrio stesso. Nel passaggio dalla fase proliferativa alla fase secretiva che cosa succede? Succede che questo endometrio si ispessisce ulteriormente le ghiandole che avete visto prima completamente lisce, tubulari, semplici, diventano invece tutte frastagliate. Gli elementi ghiandolari in una sezione trasversa presentano i nuclei verso il centro delle cellule. Le cellule si allungano ulteriormente, il nucleo si sposta verso la base, mentre l'estremità della cellula che guarda verso il lume diventa tutto frastagliato perchè queste cellule sono cellule mucipare, producono muco che si raccoglie all'interno della ghiandola, e in sezione longitudinale la ghiandola presenta questo contorno frastagliato. Questa è la fase secretiva fino a quando, poi, abbiamo la mestruazione preceduta da una fase pre-mestruale. Durante questa fase pre-mestruale si verificano dei fenomeni ischemici dovuti alla caduta del progesterone, quindi se attorno al 26esimo giorno comincia ad aversi una caduta ricca del progesterone questo determinerà una riduzione della vascolarizzazione, in particolare vasocostrizione di questi vasi che invece erano allentati dall'effetto del progesterone al livello della mucosa stessa. Per cui la mucosa era una mucosa diciamo alta, imbibita, edematosa. Nel momento in cui c'è questa vasocostrizione e viene meno quello che è il supporto vascolare, il nutrimento di questa mucosa stessa, cominciano ad aversi dei fatti di emorragie, si ha necrosi vascolare e quindi

micro-emorragie che aumentano nel giorno seguente e che determineranno la necrosi dello strato superficiale e quindi la caduta, lo sfaldamento iniziale. Siamo nella fase mestruale, praticamente è cominciato il nuovo ciclo a livello ovarico. Vedete qui che le arterie della parete uterina man mano che inizia l'aumento della fase proliferativa sono quasi rettilinee, invece si attorcigliano sempre più, si spiralizzano sempre più, finché non raggiungono questa fase secretiva con questo aspetto seghettato delle ghiandole e si ha anche una notevole spiralizzazione di queste arterie. Ecco perché quando va incontro alla vasocostrizione non riesce più a essere nutrito questo tessuto e cade. Questo nel caso in cui non ci sia la fecondazione. Nel caso in cui l'uovo viene a essere fecondato, comincia una gravidanza. L'endometrio a questo punto si deve preparare a raccogliere l'uovo fecondato, lo zigote. E per prepararsi come fa, si ispessisce ulteriormente. A questo punto come dicevamo il progesterone non cade, mantiene il nutrimento, mantiene l'ipervascolarizzazione, anzi l'accentua ulteriormente, perché il progesterone invece di cadere aumenta ulteriormente. Ulteriore ispessimento dell'endometrio secretivo, che va incontro ad una modifica, perché in particolare il connettivo si imbibisce ulteriormente, e si trasforma nel cosiddetto endometrio in decidua. Poi vedremo che cosa è. [Il prof descrive immagini di endometrio nelle varie fasi per un minuto scarso]