

Μορφολογία του γεννητικού συστήματος του άνδρα

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ	19
Αδιαφοροποίητη ή αρχέγονη γονάδα	19
Διαφοροποιημένη γονάδα	21
Διάπλαση των έσω γεννητικών οργάνων	23
Διάπλαση των έξω γεννητικών οργάνων	23
Κάθοδος και εξέλιξη των όρχεων	24
Διάπλαση του προστάτη	25
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ	25
Ινώδης χιτώνας	25
Σπερματικά σωληνάρια (εξωκρινική μοίρα)	26
Διάμεσα κύτταρα Leydig (ενδοκρινική μοίρα)	32
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	34

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ

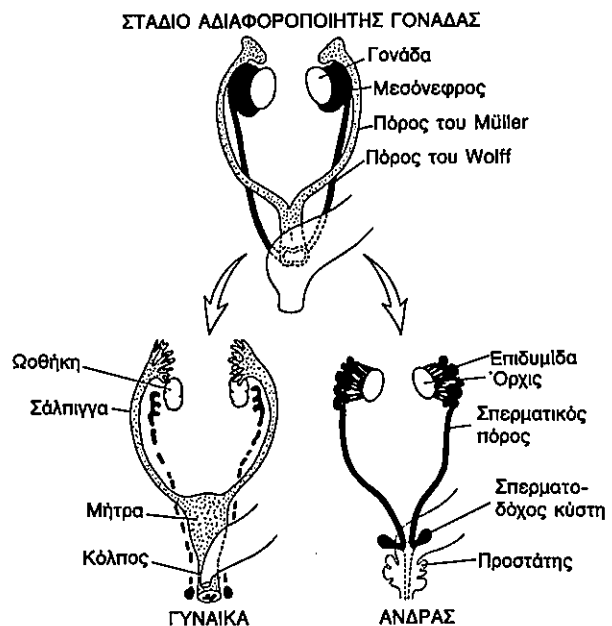
Οι γεννητικοί αδένες του άνδρα (όρχεις) και οι γεννητικοί αδένες της γυναίκας (ωοθήκες) διαπλάσσονται σε δύο φάσεις. Κατά την πρώτη φάση οι γεννητικοί αδένες εμφανίζουν μία αδιαφοροποίητη μορφή, η οποία είναι κοινή στα δύο φύλα και ονομάζεται αρχέγονη γονάδα. Κατά τη δεύτερη φάση επέρχεται διαφοροποίηση της αρχέγονης γονάδας με βάση τη χρωμοσωμιακή σύνθεση του εμβρύου. Αν ο συνδυασμός των χρωμοσωμάτων του φύλου είναι XY τότε η διαφοροποίηση κατευθύνεται προς την ανδρική γονάδα (όρχις), ενώ αν ο συνδυασμός είναι XX τότε κατευθύνεται προς τη γυναικεία γονάδα (ωοθήκη).

Αδιαφοροποίητη ή αρχέγονη γονάδα

Η πρώτη σαφής ένδειξη ότι αρχίζει να αναπτύσσεται η αρχέγονη γονάδα (Εικ. 1.1) παρατηρείται κατά το τέλος της τέταρτης εμβρυϊκής εβδομάδας, οπότε και εμφανίζεται μία επιμήκης ταινία κατά μήκος του μεσονέφρου. Η ταινία αυτή είναι η γεννητική ή νεφρογόνος ταινία και σχηματίζεται από τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του επιθηλίου του περιτοναίου του σπλαγχνικού κοιλώματος του εμβρύου. Το επιθήλιο της γεννητικής ταινίας ονομάζεται βλαστικό επιθήλιο και δημιουργεί βαθμιαία μέσα στο μεσέγχυμα κυτταρικές προσεκβολές, τις γεννητικές δοκίδες. Σε αυτή τη χρονική φάση τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (primordial germ cells) που βρίσκονται έως τότε στο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού (ενδόδερμα) μεταναστεύουν και εγκαθίστανται στο βλαστικό επιθήλιο

και στις γεννητικές δοκίδες. Έτσι, η αρχέγονη γονάδα είναι απόλυτα αδιαφοροποίητη χωρίς να εμφανίζει χαρακτηριστικά όρχεος ή ωοθήκης.

Κατά τα μέσα της τέταρτης εμβρυϊκής εβδομάδας κάνουν επίσης την εμφάνισή τους οι πόροι του Wolff ή μεσονεφρικοί πόροι (Εικ. 1.1). Οι πόροι αυτοί είναι επιμήκεις σωλήνες οι οποίοι προέρχονται από το μεσόδερμα και εμφανίζουν τρία τμήματα: α) Πρόνε-

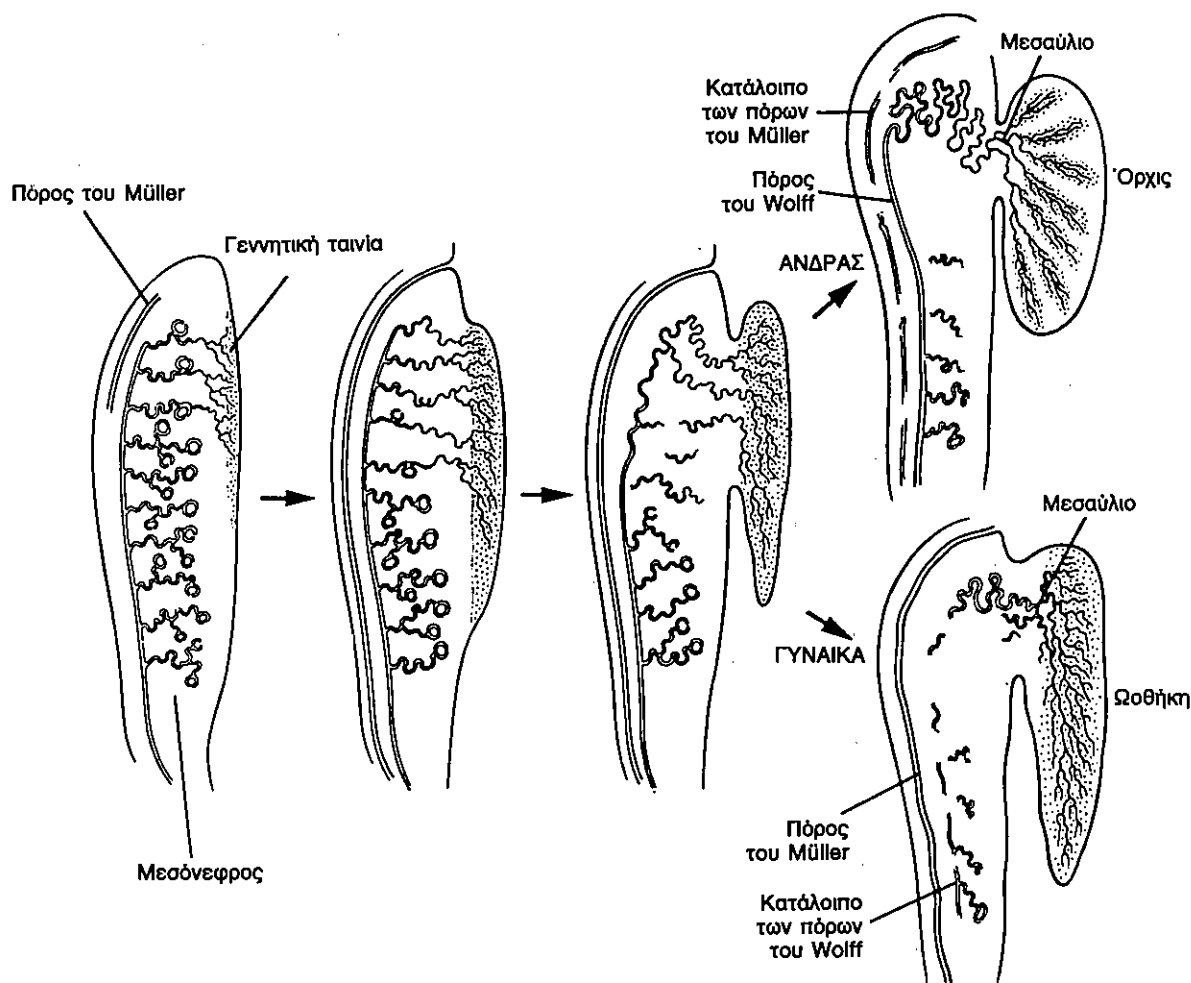


Εικόνα 1.1: Διαφοροποίηση των έσω γεννητικών οργάνων στα δύο φύλα.

φρος: είναι το κεφαλικό άκρο των πόρων του Wolff, το οποίο στον άνθρωπο είναι υποπλαστικό και σύντομα εκφυλίζεται. β) Μεσόνεφρος: είναι το μεσαίο τμήμα των πόρων του Wolff. Κατά μήκος του τμήματος αυτού και κατά την έξω επιφάνεια εμφανίζονται μικρά σωληνάκια με τα οποία το μεσαίο τμήμα των πόρων του Wolff επικοινωνεί με το μεσονεφρικό σώμα, το οποίο στη φάση αυτή παίζει ρόλο νεφρού. Μερικοί ονομάζουν μεσόνεφρο το μεσαίο τμήμα των πόρων του Wolff μαζί με τα σωληνάκια και με το μεσονεφρικό σώμα (Εικ. 1.2). Ο μεσόνεφρος, αφού λειτουργήσει για λίγο ως νεφρός, σύντομα εκφυλίζεται εκτός από την οσφυϊκή του μοίρα η οποία θα συμβάλει στο σχηματισμό των γονάδων. γ) Μετάνεφρος: είναι το ουραίο άκρο των πόρων του Wolff. Ο μετάνεφρος σχηματίζεται όταν έχει εκφυλισθεί ο μεσόνεφρος και μεταπίπτει τελικά στο μόνιμο νεφρό. Ο μόνιμος νεφρός αποτελείται από δύο τμήματα με διαφορετική εμβρυϊκή προέλευση, τα οποία με την ένωσή τους

σχηματίζουν τους νεφρώνες. Το πρώτο τμήμα προέρχεται από το μετάνεφρο και είναι τα εκκριτικά σωληνάκια, ενώ το δεύτερο τμήμα αποτελείται από τα αθροιστικά σωληνάκια, από τους νεφρικούς κάλυκες και από τη νεφρική πύελο και συνδέεται με τον ουρητήρα. Το δεύτερο αυτό τμήμα του μόνιμου νεφρού είναι ουσιαστικά μία προσεκβολή του μετάνεφρου, η οποία επιμηκύνεται, διακλαδίζεται και ολοκληρώνεται σε ουρητήρα, νεφρική πύελο, νεφρικούς κάλυκες και αθροιστικά σωληνάκια. Τα κάτω ή ουραία άκρα των πόρων του Wolff εκβάλλουν ξεχωριστά το καθένα στον ουρογεννητικό κόλπο.

Κατά τις αρχές της πέμπτης εμβρυϊκής εβδομάδας εμφανίζεται στην έξω επιφάνεια του μεσόνεφρου ένας νέος πόρος εκατέρωθεν, ο πόρος του Müller ή παραμεσονεφρικός πόρος (Εικ. 1.1). Ο πόρος αυτός είναι ουσιαστικά μία πτυχή του περιτοναίου του σπλαγχνικού κοιλώματος που σχηματίζει τελικά έναν επιμήκη πόρο. Οι πόροι του Müller εμφανίζουν



Εικόνα 1.2: Στάδια διαφοροποίησης του μεσόνεφρου στα δύο φύλα.

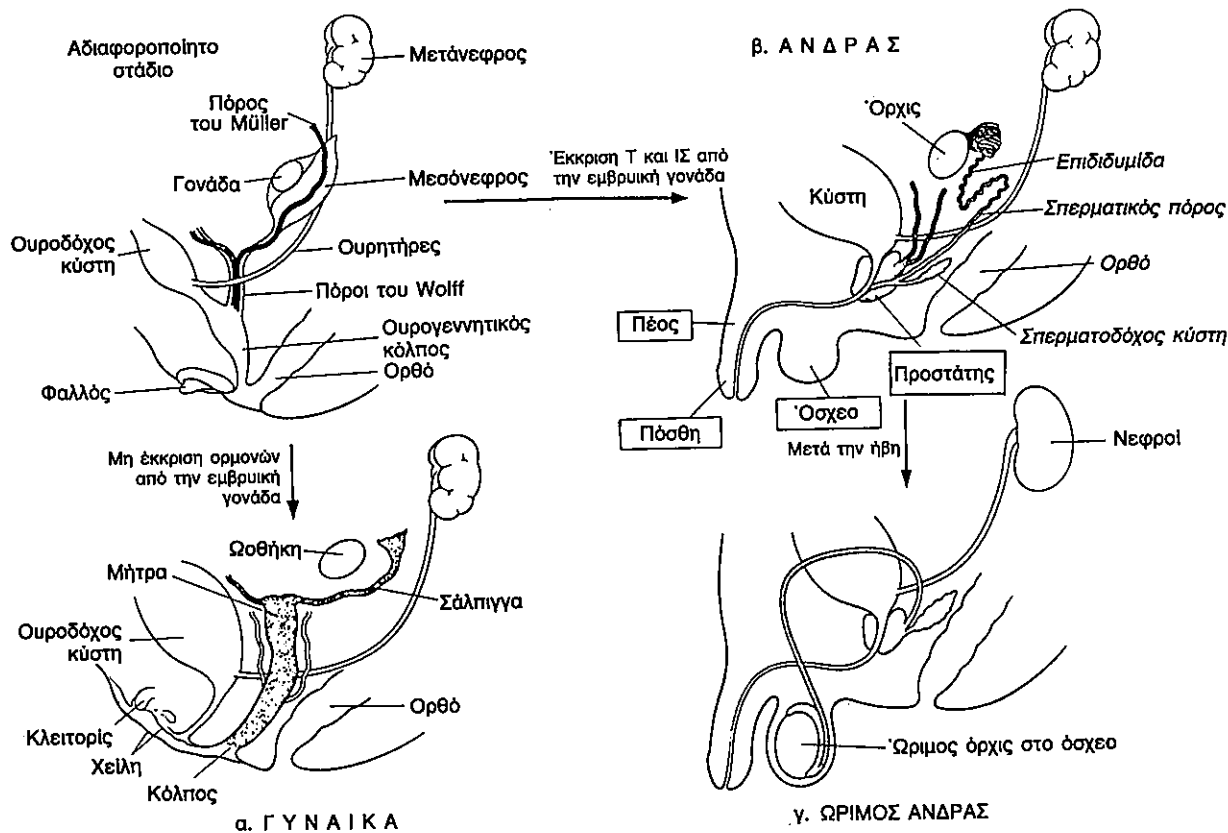
δύο άκρα. Τα άνω άκρα τους που είναι ανοικτά εκβάλλουν στο σπλαγγνικό κοιλώμα. Τα κάτω άκρα τους που είναι συμπαγή και κλειστά ενώνονται μεταξύ τους στη μέση γραμμή και εκβάλλουν στον ουρογεννητικό κόλπο.

Οι μεταβολές που περιγράφηκαν αποτελούν τη φάση της αδιαφοροποίητης γονάδας χωρίς καμία διαφοροποίηση στους πόρους του Wolff και του Müller. Κατά τη φάση αυτή σχηματίζεται και εξελίσσεται και ο ουρογεννητικός κόλπος (Εικ. 1.3). Ο ουρογεννητικός κόλπος προέρχεται από την αμάρα ή κλοάκη, η οποία πριν την πέμπτη εμβρυϊκή εβδομάδα είναι μία κοιλότητα στην οποία καταλήγουν ο εντερικός σωλήνας και το ουροποιητικό σύστημα. Με την πάροδο του χρόνου η αμάρα διαιρείται σε πρόσθια μοίρα, στην οποία εκβάλλουν οι πόροι του Wolff και σε οπίσθια μοίρα στην οποία καταλήγει το έντερο. Η πρόσθια μοίρα διαιρείται τελικά στο κυστεοουρηθρικό τμήμα από το οποίο θα διαπλασθεί η ουροδόχος κύστη και στον ουρογεννητικό κόλπο. Ο κόλπος αυτός μέχρι

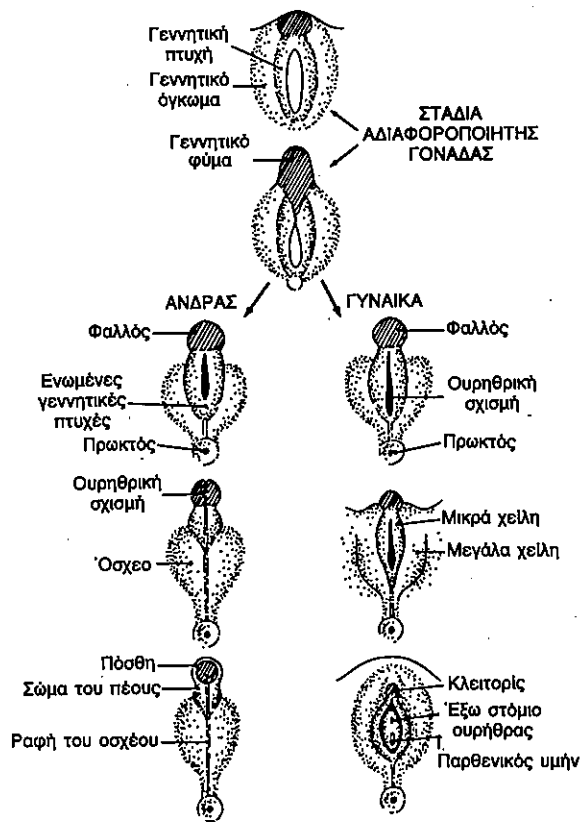
την έκτη εμβρυϊκή εβδομάδα αποφράσσεται από την ουρογεννητική μεμβράνη, η οποία κατά την έβδομη εβδομάδα διαλύεται και δημιουργεί το ουρογεννητικό σχίσμα (Εικ. 1.4). Σε όλη τη διάρκεια του δεύτερου εμβρυϊκού μήνα στην έξω επιφάνεια του αδιαφοροποίητου ουρογεννητικού κόλπου διακρίνονται: το γεννητικό φύμα πάνω από το σχίσμα, οι γεννητικές πτυχές στα δύο πλάγια του σχίσματος και τα γεννητικά ογκώματα προς τα έξω των γεννητικών πτυχών. Η εξέλιξη των μορφωμάτων αυτών όπως και ολοκλήρου του ουρογεννητικού κόλπου εξαρτάται από τη φύση της γονάδας του εμβρύου, δηλαδή αν αυτή είναι όρχης ή ωοθήκη.

Διαφοροποιημένη γονάδα

Κατά τη δεύτερη φάση της διάπλασης των γεννητικών αδένων επέρχεται εξέλιξη της αδιαφοροποίητης προς διαφοροποιημένη γονάδα στον άνδρα (όρχις) ή στη γυναίκα (ωοθήκη). Η διαφοροποίηση αυτή εξαρτάται από την χρωμοσωμιακή σύνθεση του εμ-



Εικόνα 1.3: Διαφοροποίηση των έσω και έξω γεννητικών οργάνων στα δύο φύλα. Για τη διαφοροποίηση αρρενοειδούς τύπου (δεξιά) είναι απαραίτητη η δράση της T (επιδιδυμίδες, σπέρματικοί πόροι, σπέρματοδόχες κύστεις), η δράση της DHT (πέος, όσχεο, προστάτης) και η δράση της MIS (αναστολή των πόρων του Müller).



Εικόνα 1.4: Διαφοροποίηση των έξω γεννητικών οργάνων στα δύο φύλα.

βρύου. Η σύνθεση τύπου αρρενος (46,XY) οδηγεί την εξέλιξη προς όρχεις, ενώ η σύνθεση τύπου θήλεος (46,XX) οδηγεί την εξέλιξη προς ωθήκες.

Η εξέλιξη της αδιαφοροποιητής γονάδας προς την κατεύθυνση του όρχεως συνδέεται άμεσα με την παρουσία του αντιγόνου H-Y (H-Y antigen). Το αντιγόνο αυτό περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1974 και είναι μία πρωτεΐνη στην κυτταρική μεμβράνη όλων των κυττάρων που περιέχουν ένα χρωμόσωμα Y σε άτομα με ορχικό ιστό. Ονομάζεται αντιγόνο ιστοσυμβατότητας συνδεδεμένο με το χρωμόσωμα Y (Y-linked histocompatibility antigen) και ανιχνεύεται ήδη από το στάδιο εμβρυϊκής ανάπτυξης των οκτώ κυττάρων. Για την παραγωγή του αντιγόνου H-Y, άρα και για την εξέλιξη προς όρχεις, θεωρείται απαραίτητη η παρουσία δύο ή τριών γονιδίων. Το ένα αποδείχθηκε ότι βρίσκεται στην περικεντρική περιοχή του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος Y, ενώ το δεύτερο βρίσκεται στο χρωμόσωμα X, πιθανόν στο βραχύ σκέλος του. Υπάρχουν ενδείξεις ότι χρειάζεται και ένα τρίτο γονίδιο που ίσως βρίσκεται σε σωματικό χρωμόσωμα. Το αντιγόνο H-Y είναι κυτταρικό αντιγόνο επι-

φανείας (cell surface antigen) και έχει την ιδιότητα να συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων στόχων. Η παρουσία του αντιγόνου αυτού ωθεί τα κύτταρα της αδιαφοροποιητής γονάδας προς την κατεύθυνση των όρχεων.

Μια άλλη θεωρία σχετική με τη διαφοροποίηση των γονάδων είναι η θεωρία του καθοριστικού παράγοντα των όρχεων (TDF = testis-determining factor) που παράγεται από γονίδια του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος Y. Μελέτες με σύγχρονες τεχνικές υποστηρίζουν ότι εντοπίστηκε επακριβώς το σημείο του DNA στο οποίο βρίσκονται τα γονίδια που είναι απαραίτητα για την παρουσία του TDF.

Συμπερασματικά, για την εξέλιξη της αδιαφοροποιητής γονάδας προς την κατεύθυνση του όρχεως απαιτείται η παρουσία κάποιου αντιγόνου ή καθοριστικού παράγοντα. Η ουσία αυτή με τη σειρά της παράγεται μετά από εντολή συγκεκριμένων γονιδίων που εντοπίζονται σε καθορισμένο τμήμα του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος Y. Κατά συνέπεια η ιστολογική φύση της γονάδας καθορίζεται ουσιαστικά από την παρουσία ή μη του χρωμοσώματος Y.

Η διαφοροποίηση των όρχεων γίνεται κατά την έβδομη-όγδοη εμβρυϊκή εβδομάδα, οπότε αρχίζει να αναπτύσσεται μεσεγγυματική στιβάδα κάτω από το βλαστικό επιθήλιο. Η στιβάδα αυτή διαχωρίζει το βλαστικό επιθήλιο από τις γεννητικές δοκίδες και θα αποτελέσει τον ινώδη χιτώνα του όρχεως με τα διαφράγματά του. Οι δοκίδες περιέχουν τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, το καθένα από τα οποία περιβάλλεται από μία σειρά επιθηλιακών κυβοειδών κυττάρων που προέρχονται από το επιθήλιο του σπλαγχνικού κοιλώματος του εμβρύου. Οι γεννητικές δοκίδες (ή χορδές) μετατρέπονται στα σπερματικά σωληνάρια, τα οποία στην πύλη του όρχεως αναστομώνονται μεταξύ τους (rete testis) και μεταπίπτουν στα σωληνάρια των λοβίων της κεφαλής της επιδιδυμίδας. Τα σπερματικά σωληνάρια αποτελούνται από δύο είδη κυττάρων: α) τα σπερμογόνια που προέρχονται από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα και β) τα κύτταρα Sertoli που προέρχονται από τα κύτταρα των γεννητικών δοκίδων. Μεταξύ των σπερματικών σωληναρίων υπάρχει ο μεσεγγυματικός ή διάμεσος ιστός, κύτταρα του οποίου εξελίσσονται από την πέμπτη εμβρυϊκή εβδομάδα στα διάμεσα κύτταρα ή κύτταρα Leydig. Ο διάμεσος ιστός είναι το αντίστοιχο του στρώματος της ωθήκης, τα δε κύτταρα Leydig είναι τα αντίστοιχα των κυττάρων της θήκης της ωθήκης.

Τα κύτταρα Leydig κάτω από τη δράση της χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) συνθέτουν και εκκρίνουν ανδρογόνα με κύριο αντιπρόσωπο την τεστοστερόνη (T). Οι όρχεις σχηματίζονται ιστολογικά την έβδομη-όγδοη εμβρυϊκή εβδομάδα, ενώ την όγδοη-

ένατη εβδομάδα αρχίζουν την έκκριση των ανδρογόνων που προκαλούν την έναρξη της αρρενοποίησης, η οποία περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

1. Διατήρηση των πόρων του Wolff και σχηματισμό των έσω γεννητικών οργάνων (συμπλήρωση τη δέκατη εβδομάδα).
2. Σχηματισμό των έξω γεννητικών οργάνων που επιτυγχάνεται μετά την αναγωγή της T σε διυδροτεστοστερόνη (DHT) με τη βοήθεια του ενζύμου 5α-αναγωγάση (συμπλήρωση τη 17η εβδομάδα).
3. Καθορισμό της απουσίας κυκλικότητας και την εμφάνιση τονικότητας στο γεννητικό άξονα του άνδρα.
4. Μελλοντική σεξουαλική συμπεριφορά.
5. Μελλοντική γονιμότητα.

Η διαδικασία της αρρενοποίησης συμπληρώνεται τη 18η-20η εβδομάδα. Σημειώνεται ότι ο φλοιός των επινεφριδίων αρχίζει να παράγει ανδρογόνα τη 12η εμβρυϊκή εβδομάδα. Ενδεχόμενη λοιπόν υπερπαραγωγή ανδρογόνων (π.χ. συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων) επηρεάζει μόνο τα έξω γεννητικά όργανα του θήλεος εμβρύου, δεδομένου ότι έχει ήδη ολοκληρωθεί ο σχηματισμός των έσω γεννητικών οργάνων.

Τα κύτταρα Sertoli των όρχεων του εμβρύου έχουν επιθηλιακή προέλευση και είναι τα αντίστοιχα με τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας του ωοθυλακίου. Τα κύτταρα αυτά αποτελούν κύτταρα στόχους του αντιγόνου H-Y ή του παράγοντα TDF, γεγονός σημαντικό για τη διαφοροποίηση της αρχέγονης γονάδας προς όρχι. Τα κύτταρα Sertoli παράγουν την ανασταλτική ουσία των πόρων του Müller (MIS), μία μακρομοριακή πρωτεΐνη στην οποία αποδίδεται η εκφύλιση των πόρων του Müller στον άνδρα. Τα κύτταρα αυτά παράγουν επίσης τη συνδεόμενη με τα ανδρογόνα πρωτεΐνη (ABP) που επιτυγχάνει υψηλές ενδοορμικές πυκνότητες ανδρογόνων. Τα τελευταία είναι απαραίτητα στην ωρίμανση των σπερματικών σωληναρίων και στη διατήρηση και εξέλιξη των πόρων του Wolff.

Διάπλαση των έσω γεννητικών οργάνων

Από την τελική εξέλιξη των πόρων του Wolff διαπλάσσεται εκατέρωθεν: ο πόρος της επιδιδυμίδας, ο σπερματικός πόρος, η σπερματοδόχος κύστη και ο εκσπερματιστικός πόρος (Εικ. 1.1.). Από τα 6-12 σωληνάκια του μεσονέφρου διαπλάσσονται τα σωληνάκια των λοβίων της κεφαλής της επιδιδυμίδας. Τα σωληνάκια αυτά ενώνονται από τη μία πλευρά με τα σπερματικά σωληνάκια των όρχεων (rete testis) και από την άλλη καταλήγουν στον πόρο της επιδιδυμίδας (Εικ. 1.2).

Παράλληλα με την εξέλιξη των πόρων του Wolff επέρχεται η εκφύλιση των πόρων του Müller (Εικ. 1.3). Η εκφύλιση αυτή επέρχεται από την επίδραση της MIS που παράγεται στα κύτταρα Sertoli των όρχεων του εμβρύου. Μετά την εξαφάνιση των πόρων του Müller παραμένουν ως υπολείμματα τα δύο άκρα του. Το κεφαλικό άκρο σχηματίζει την απόφυση του όρχεος, ενώ το ουραίο άκρο σχηματίζει τον προστατικό κόλπο. Η εξέλιξη των πόρων του Wolff είναι αποτέλεσμα επιδράσεως της T που παράγεται στα κύτταρα Leydig των όρχεων του εμβρύου. Η T ενώνεται με την ABP η οποία παράγεται στα κύτταρα Sertoli και με τον τρόπο αυτό δημιουργούνται τοπικά υψηλές πυκνότητες T, που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση και εξέλιξη των πόρων του Wolff.

Διάπλαση των έξω γεννητικών οργάνων

Κατά το δεύτερο εμβρυϊκό μήνα το γεννητικό φύμα επιμηκύνεται και σχηματίζει το φαλλό, ο οποίος εμφανίζει κατά τον τρίτο εμβρυϊκό μήνα ανάπτυξη, συμπαρασύρει τις δύο γεννητικές πτυχές και σχηματίζει το πέος. Τα δύο γεννητικά ογκώματα ενώνονται μεταξύ τους στη μέση γραμμή με τη γεννητική ραφή και σχηματίζουν το όσχεο. Έτσι, κατά τη διάρκεια του τέταρτου εμβρυϊκού μήνα ολοκληρώνεται η διάπλαση των έξω γεννητικών οργάνων, δηλαδή του πέους και του οσχέου (Εικ. 1.4). Σημειώνεται ότι για τη διάπλασή τους είναι απαραίτητη η αναγωγή της T προς DHT με το ένζυμο 5α-αναγωγάση και η δράση πλέον της DHT στα κύτταρα στόχους. Η απουσία ή μη λειτουργία των όρχεων (απουσία T), η απουσία της 5α-αναγωγάσης (μη μετατροπή T προς DHT) και η έλλειψη ευαισθησίας των κυττάρων στόχων στη δράση της DHT (απουσία δράσεως DHT) έχουν ως τελικό αποτέλεσμα διάπλαση των έξω γεννητικών οργάνων προς το θήλυ τύπο.

Αν οι όρχεις δεν λειτουργήσουν ή καταστραφούν πριν την όγδοη εβδομάδα τότε δεν επέρχεται φυσιολογική ανάπτυξη των έσω και των έξω γεννητικών οργάνων. Το έμβρυο θα εμφανίσει φαινότυπο θήλεος με θήλεα έσω και έξω γεννητικά όργανα. Κλασικά θεωρούνται τα πειράματα του Jost σε έμβρυα κουνελιών και των δύο φύλων. Η αφαίρεση της αδιαφοροποιητής γονάδας οδηγεί πάντοτε και χωρίς εξαίρεση τη διαφοροποίηση των έσω και έξω γεννητικών οργάνων προς το θήλυ τύπο (Εικ. 1.5). Για να προχωρήσει η διαφοροποίηση προς τον άρρενα τύπο είναι απαραίτητη η παρουσία όρχεων και η παραγωγή των ουσιών MIS και T. Αντίθετα, για να προχωρήσει η διαφοροποίηση προς το θήλυ τύπο δεν είναι απαραίτητη η παρουσία ωοθηκών. Συμπερασματικά, η παρουσία ωοθηκών ή η αφαίρεση των όρχεων οδηγεί τη διαφο-