

# 1 Funktionell morfologi

JAN-ERIK DAMBER · OLLE SÖDER

Männens genitalorgan består dels av de yttre genitalia, penis och pungen med dess innehåll, dels av de inre genitalia, prostata, sädesblåsor och de delar av sädesledare och urinrör som är belägna i bäckenet (figur 1.1).

## Skrotum

Orsaken till att människans testiklar är belägna i pungen (skrotum) är att spermieproduktionen endast kan ske vid en temperatur som är lägre än i kroppen i övrigt. Temperaturdifferensen mellan bukhålan och pungen är ca 3 °C, vilket innebär att testikeln för optimal funktion är lokaliserad i en miljö där temperaturen normalt är 34 °C. Skrotums funktionella betydelse ligger sålunda i dess förmåga att upprätthålla denna temperaturgradient. Detta kan ske på olika sätt: skrotalhuden är tunn och saknar subkutant fett. Under huden ligger ett tunt muskelskikt, *tunica dartos*, som kontraheras när skrotum exponeras för kyla och drar upp skrotalinnehållet mot yttre inguinalöppningen. Vid värme däremot slappnar tunica dartos av och värmeförlusterna genom den förstörade skrotala hudytan blir större.

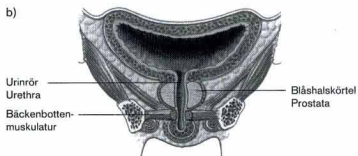
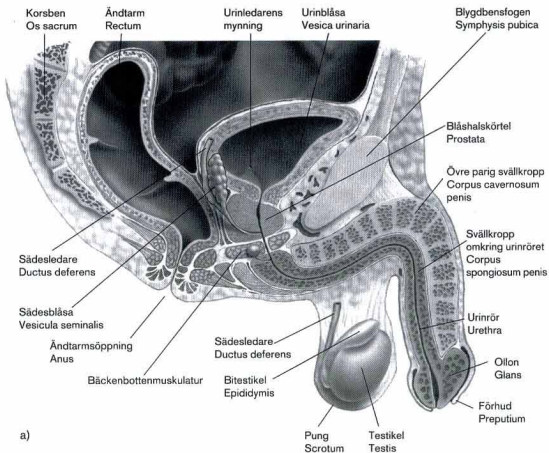
Skrotum har också en mycket rik blodförsörjning och genombloodningen är mycket känslig för variationer i yttertemperaturen. Redan vid mycket marginell ökning i temperaturen ökar det kapillära blodflödet påtagligt. Det finns också mycket rikligt med arteriovenösa shuntar i skrotalsäcken, vilket sannolikt är betydelsefullt för att upprätthålla ett maximalt flöde i

skrotalhuden under förhållanden med förhöjd omgivningstemperatur och därigenom försäkra ett ökat värmeutbyte.

Slutligen har skrotum också en hög täthet av svettkörtlar. I djurexperiment kan man visa att dessa körtlar ökar sin sekretion vid värmeexponering. Ökad transkutan vätskeförlust i skrotalhuden orsakas sålunda både av enkel diffusion och genom aktiv svettning, vilket underlättas av det ökade kapillära blodflödet i skrotalhuden vid temperaturstegringar. Regleringen av dessa system ombesörjs av specifika termoreceptorer. Man har i djurförsök visat att det finns speciella värmereceptorer och speciella köldreceptorer som reflexmässigt kan påverka tunica dartos-muskulaturen till kontraktioner och reglerar genombloodning och svettkörtelaktivitet.

## *Plexus pampiniformis*

En annan mekanism varmed testikeltemperaturen regleras är det kärlarrangemang som finns i plexus pampiniformis. Detta är ett venöst plexus som sträcker sig från testikelns kranieella pol upp genom funikeln till i nivå med anulus inguinalis internus. I detta venösa plexus har testikelartären ett slingrande förlöpp. Därigenom kommer det tillförande arteriella blodet att avkylas av det 34-gradiga dränerande venösa blodet genom en s.k. värmeväxlar-mekanism. Vid t.ex. varikocel (kapitel 16) anser man att denna del av testikelns termoreglering störs. Utöver sin funktion som värmeväxlare har sannolikt plexus pampinifor-



**Figur 1.1.** Mannens inre och yttre genitalia, (a) sedda i sagittalsnitt (b) sedda vid ett frontalsnitt genom prostata.

mis också betydelse för utväxling av substanser mellan arteriellt och venöst blod. Bland annat anser man att könssteroider producerade i testikeln kan transporteras över till artärsidan och på så sätt tillföra bitestikel och vas deferens blod med högre androgenhalter. Experimentellt kan man också visa att substanser såsom katekolaminer, prostaglandiner och syrgas utväxlas mellan artär och ven i nivå med plexus pampiniformis. Betydelsen av detta utbyte är dock oklar liksom förekomsten av specifika arteriovenösa shuntar som man påvisat i plexus pampiniformis hos en del däggdjursarter.

## Testis

Hos en vuxen man väger varje testikel cirka 20 g och är 4–5 cm lång och 2,5 cm i diameter. Den yttre begränsningen är en stram bindvävskapsel – *tunica albuginea* – som är kraftigt utvecklad och oelastisk, vilket medför att vävnadstrycket i testikeln lätt blir högt i samband med expanderande processer. Organet omges av en duplikatur av peritoneum – *tunica vaginalis* – som är en följd av att testikeln vandrar ned från anläggningsplatsen i bukhålan.

Testikeln indelas morfologiskt och funktionellt i två avdelningar, sädeskanalerna – *tubuli seminiferi* – och den mellanliggande interstitiella vävnaden. Från en förtjockad del av tunica albuginea på baksidan av testis – *mediastinum*

– utgår bindvävssepta vilka delar upp varje testikel i cirka 300 pyramidformade fack eller *lobuli*. Varje lobulus innehåller 2–4 tubuli seminiferi som har en längd av 0,3–1 m och en diameter av cirka 0,2 mm. Den sammanlagda längden av tubuli seminiferi i båda testiklarna har uppskattats till cirka 1,8 km.

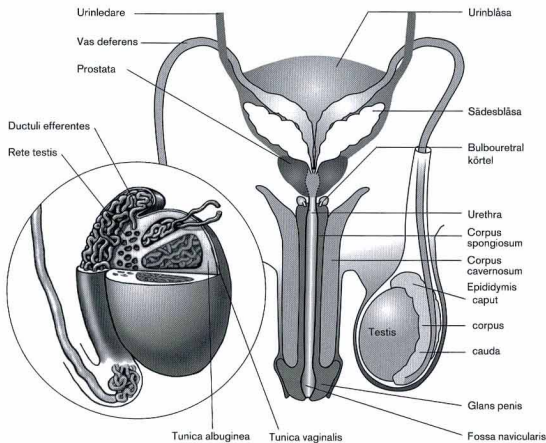
Testikeln har två huvudfunktioner som ombesörjs av dess två avdelningar. Tubuli seminiferi har en exokrin eller cytotkrin roll och ansvarar för produktionen av manliga gameter, spermier eller *spermatozoer*, medan den interstitiella vävnaden har en hormonbildande funktion och producerar manligt könshormon – *androgener* – huvudsakligen *testosteron*. Androgener utövar välkända endokrina effekter och inducerar manliga sekundära könskaraktistika (kapitel 3 och 6). Testosteron är nödvändigt för spermatogenesisen och har därigenom en viktig parakrin funktion i testikeln.

## Testikelns utförgångar

Tubuli seminiferi övergår i närheten av mediastinum testis till raka utförgångar och sammanstrålar till *rete testis*, ett nätverk av gångar belägna i mediastinum och beklädda med ett enkelt kubiskt epitel. Rete testis tömmer sig till epididymis via 10–15 utförgångar – *ductuli efferentes* – med tvåradigt kubiskt till cylindriskt epitel med kinocilieförande celler, vilka förenar sig i bitestikelgången – *ductus epididymidis*. Figur 1.2 visar översiktligt hur testikelns gångsystem är organiserat.

Tabell 1.1. Celltyper i testikeln.

| <i>Tubuli seminiferi</i> | <i>Interstitiell vävnad</i> |
|--------------------------|-----------------------------|
| Sertoliceller            | Leydigceller                |
| Peritubulära celler      | Testikulära makrofager      |
| Premeciotiska könsceller | Histiocyter                 |
| spermatogonier           | Fibroblaster                |
| primära spermatocyter    | Kapillärendotel             |
| Postmeiotiska könsceller |                             |
| sekundära spermatocyter  |                             |
| spermatider              |                             |
| spermatozoer             |                             |



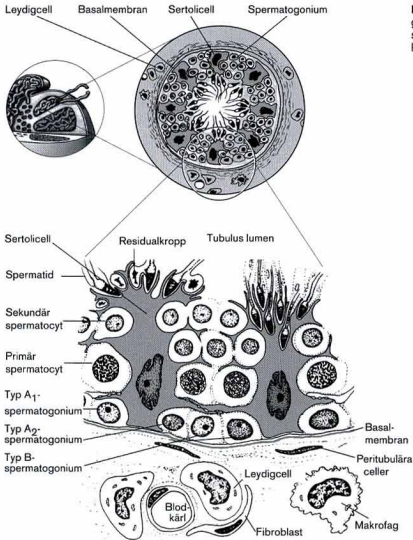
**Figur 1.2.** Mannens inre och yttre genitalia, med uppförstoring av testikelns gångsystem.

### *Testikelns cellulära organisation*

Vid födelsen är tubuli seminiferi inte färdigutvecklade utan består av cellsträngar med Sertoliceller och tidiga förstadier till köns-celler. De tubulära strukturerna tar slutlig form under den tidiga skolåldern. Den adulta testikeln är ett högt differentierat organ med ett flertal vävnadsunika celltyper (tabell 1.1). En schematisk beskrivning av testikelns cellulära organisation visas i figur 1.3. I den interstitiella vävnaden finner man grupper av Leydigceller som svarar för androgenproduktionen. Här finns också en stor population av testikulära makrofager (15–20% av de interstitiella celler-

na). Dessa cellers funktion i testikeln är inte helt klarlagd, men de bidrar troligen till testikelns speciella immunologiska miljö (se nedan). I den interstitiella vävnaden finner man också blodkärl till vilka androgener och andra testikulära hormoner frisätts. Tubuli seminiferi har tidigare ansetts helt sakna vaskularisering och har därför bedömts kunna kommunicera med blodbanan genom diffusion via den interstitiella vätskan och till viss del försörjas också via den vätska man finner intraluminalt i tubuli. Helt nya fynd talar dock för att det finns en direkt kapillärförsörjning av de basala delarna av tubuli seminiferi via interstitiella blodkärl.

Spermatogenesis sker i tubuli seminiferi som



**Figur 1.3.** Testikelns gångsystem i genomskärning samt cellulära organisation.

hårbärgerar både somatiska celler och olika populationer av könsceller. Utsidan av tubuli seminiferi bekläds av peritubulära celler. Dessa celler har kontraktil förmåga och har också tidigare benämnts myoida celler. Det är möjligt att de peritubulära cellerna genom kontraktioner bidrar till transporten av vätska och celler i tubulilumen. Emellertid har de senaste årens forskning visat att peritubulära celler också har en viktig regulatorisk funktion i testikeln genom att de producerar ett flertal lösliga faktorer som är involverade i den parakrina regle-

ringen av testikelfunktionen.

Sertoliceller är somatiska celler i tubuli seminiferi med en stödjande och nutritiv funktion, som också innefattar att de skall producera en mängd viktiga hormonella faktorer. Sertolicellerna bildar en tät cellmatta som bekläder basalmembranen intratubulärt. Genom långsträckta cytoplasmautskott når de tubulilumen och kan således kommunicera med både den intratubulära vätskan och den interstitiella vävnaden via diffusion genom basalmembra-

nen. Majoriteten av cellerna i tubuli seminiferi är könsceller i olika stadier av utveckling (tabell 1.1).

## *Testikelns sekretionsprodukter*

Testikeln har såväl exokrin som endokrin funktion. Den exokrina produkten är spermatozoer och lösligt tubulisekret som utsöndras via särskilda utförgångar till epididymis. Den viktigaste endokrina produkten är testosteron.

Testosteronkoncentrationen i blodbanan reglerar via negativ återkoppling produktionen av luteiniserande hormon (LH) från hypofysen (kapitel 3). På motsvarande sätt regleras produktionen av follikelstimulerande hormon (FSH) av inhibin, en peptid producerad av Sertolicellerna i tubuli seminiferi. Inhibin-syntesen stimuleras av FSH och ökade nivåer av inhibin i cirkulationen kan således hämma FSH-insöndringen. Follistatin är en annan nyligen beskriven peptid som produceras av Sertoliceller, med hämmande effekt på FSH-insöndringen. Follistatin tycks verka genom att det fungerar som bindningsprotein för aktivin, som också produceras i testikeln och har stimulerande effekt på FSH-insöndringen. Den fysiologiska betydelsen av inhibin och follistatin för regleringen av hypofysens FSH-produktion är inte säkert klarlagd.

## *Blod-testisbarriären*

I motsats till vad som antyds i benämningen blod-testisbarriären finns ingen barriär mellan blodbanan och testikeln, och substanser i blodbanan kan med lätthet nå testikeln via blodkärl i testikelns kapsel och kapillärer i den interstitiella vävnaden. Omvänt kan faktorer producerade av tubuli seminiferi och interstitiella celler lämna testikeln via dessa kärl.

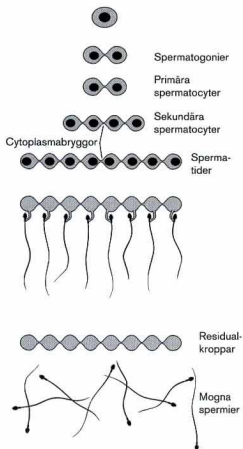
Sertocellbarriären är ett mer rättvisande namn på den funktionella barriär som finns i testikeln. Denna utgörs fysiskt av Sertolicellerna som bildar en tät matta på basalmembranen i tubuli seminiferi. Angränsande Sertoliceller

är sammanbundna via täta membrankontakter, "tight junctions". På detta sätt skapas en avgränsning mellan de premeiotiska och de postmeiotiska könscellerna. De haploida könscellerna kan således inte kommunicera direkt med blodbanan, utan alla kontakter måste ske via Sertoliceller eller, vilket troligen är av mindre fysiologisk relevans, via den intraluminala vätskan i tubuli seminiferi. Sertolicellerna har dock förmåga att utsöndra sina produkter dubbelriktat, dvs. både till tubulilumen och mot basalmembranen. De snabbt prolifererande spermatogonierna kan således nås av influenser från Sertoliceller i tubuli, omgivande peritubulära celler och från blodkärl och celler i den interstitiella vävnaden.

## *Spermatogenesisen*

Tubuli seminiferi är säte för spermatogenesisen, vilken normalt startar hos pojkar i 10–14-årsåldern, dvs. tidigt i puberteten. Spermatogenesisen uppdelas i tre delar. Den första delen är en proliferativ process som innefattar fyra successiva mitotiska delningar i olika populationer av diploida spermatogonier som i och med den sista celldelningen bildar primära spermatoocyter (figur 1.4). Den andra delen är en reduktionsdelning, meios, vid vilken haploida sekundära spermatoocyter bildas. Dessa celler delar sig ytterligare en gång (meios II), utan föregående DNA-syntes, och producerar spermater. Den tredje delen av spermatogenesisen är en mognadsprocess, ett slags metamorfos, varvid de haploida spermaterna differentieras utan ytterligare celldelning till spermier, spermatozoer. Denna differentieringsprocess benämns också spermiogenes.

Det är från funktionell synpunkt lämpligt att dela upp spermatogenesisen i en premeiotisk och en postmeiotisk del. Den postmeiotiska delen liksom även mognadsprocessen i epididymis är beroende av att temperaturen hålls vid 34 °C, dvs. 3 ° lägre än kroppstemperaturen i övrigt. Detta åstadkoms genom skrotums funktionella anatomi. Den premeiotiska proliferationen och differentieringen kan dock ske vid normal kroppstemperatur. Hos människan tar det cirka 75 dagar från prolifererande tidi-



**Mitotisk  
proliferation av  
spermatogonier**

**Meios I och II**

**Spermio-  
genes**

**Figur 1.4.** Schematisk bild av de olika stegen i spermatogenesisen.

ga spermatogonier till dess att färdiga spermatozoer har bildats. Spermatogenesisens tre faser upptar tidsmässigt cirka en tredjedel vardera av denna tid. Spermatogenesisens kinetik och genetik beskrivs närmare i kapitel 7.

## Spermatogenesisens morfologi

Spermatogenesisen är en strukturellt välorganiserad process i tubuli seminiferi, där de mest omogna cellerna, spermatogonierna, återfinns mest basalt i tubuli medan spermatozoerna finns mest centralt mot tubulilumen. Emellertid är spermatogenesisen såväl centripetal som longitudinellt (utefter tubulus) arrangerad, vilket betyder att det finns en morfologisk och funktionell segmentell variation längs köns-epitelet i tubuli seminiferi. Detta arrangemang

är tydligast och bäst studerat hos råtta där man kan dela upp tubuli seminiferi longitudinellt i cykliskt återkommande avsnitt, vilka vart och ett omfattar en komplett spermatogen våg. På morfologisk grund kan varje sådan cykel i tubuli indelas i 14 definierade stadier som betingas av definierade associationer av köns- celler. Det är huvudsakligen spermatidernas morfogenes som svarar för skillnaderna i utseende mellan de olika stadierna. Studier av isolerade segment av tubuli seminiferi har visat att Sertolicellernas morfologi och funktion varierar längs tubuli på ett stadieberoende sätt. Detta gäller t.ex. uttrycket av androgen- och FSH-receptorer, produktionen av olika tillväxtfaktorer och generell proteinsyntesaktivitet. Leydigcellerna som ofta är lokaliserade i grupper i den interstitiella vävnaden i anslutning till tubuli seminiferi varierar också i morfologi (och

troligen även funktionellt) i relation till vilket tubulistadium som är närliggande. Detta cellulära arrangemang utgör ett viktigt underlag för de parakrina reglermekanismer som styr testikelfunktionen. Hos människan är den spermatogena cykeln inte lika tydligt morfologiskt arrangerad i tubuli seminiferi som hos råtta. Endast sex stadier är identifierbara, och dessa har en mer oregelbunden och icke kronologisk lokal presentation och omfattar endast en del av tubulis omkrets likt ett lapp-täcksmönster.

## *Övergripande reglering av spermatogenesisen*

Under 1980- och 90-talen har det skett betydande framsteg inom den molekylära endokrinologin, vilket också bidragit till ökade insikter i den hormonella regleringen av spermatogenesisen. Hypofysens två gonadotropiner svarar för den övergripande kontrollen av testikelfunktionen (kapitel 3 och 6). Tubuli seminiferi och den interstitiella vävnaden regleras separat av FSH respektive LH. Leydigceller bär receptorer för LH och svarar med androgenproduktion efter stimulering med detta hormon. LH-receptorn reagerar också på stimulering med choriogonadotropin (CG) som bildas i stora mängder av placenta under graviditeten, vilket är basen för viriliseringen av pojkfoster under fetalutvecklingen (kapitel 6). FSH-receptorer finner man på ytan av Sertoliceller i tubuli seminiferi. Androgenreceptorn finns också uttryckt i dessa celler, liksom i de peritubulära cellerna och kanske också i Leydigcellerna. Utöver odifferentierade spermatogonier som tycks uttrycka receptorer för FSH saknar könscellerna däremot receptorer för såväl gonadotropiner som androgener.

## *Parakrin reglering av testikelfunktionen*

Vår kunskap om hur spermatogenesisen regleras i detalj är ännu mycket ofullständig. Som framgår av vad som diskuterats ovan är gona-

dotropiner och testosteron nödvändiga för en intakt spermatogenes, men effekterna av dessa hormoner på könscellerna är endast indirekta och förmedlas i testikeln av lokalt producerade faktorer. Testosteron är ett bra exempel på ett hormon som har både endokrina och parakrina effekter. De välkända endokrina effekterna på manliga sekundära könskaraktäristika beskrivs närmare i kapitel 6.

Leydigcellernas parakrina roll i testikeln utövas huvudsakligen genom att de erbjuder en lokalt hög androgenkoncentration som exponerar testikelmiljön inklusive tubuli seminiferi för koncentrationer av testosteron som är 10–100 gånger högre än i blodbanan. Den postmeiotiska mognaden av spermatiderna och även den terminala differentieringen av spermatozoerna i epididymis är beroende av den höga androgenkoncentrationen. Denna höga vävnadskoncentration av androgener i testikeln kan inte uppnås genom de doser av testosteron som tillförs systemiskt i samband med behandling av hypogonadism och pubertas tarda. Den behandlingen, som i första hand syftar till att stimulera somatisk pubertetsutveckling, medför således inte fertilitet (kapitel 13). Paradoxalt nog ger sådan behandling, om den ges till eugonada män, en hämning av spermatogenesisen genom hämning av insöndringen av gonadotropiner och minskning av androgenproduktionen lokalt i testikeln. Denna mekanism är den fysiologiska bakgrunden till möjligheten att använda testosteronbehandling som preventivmedel till män (kapitel 26).

Testikelns cellulära organisation erbjuder stora möjligheter till kommunikation mellan olika celltyper i testikeln, utöver den viktiga Leydigcell-tubuli-interaktionen som beskrivits ovan. Interaktioner mellan celler har påvisats såväl inom som mellan de två morfologiska och funktionella avdelningarna i testikeln. Att sådana interaktioner existerar mellan Sertoliceller och könsceller i tubuli seminiferi är känt sedan länge. Sertolicellernas uppgift är att ge könsceller i olika utvecklingsfaser ett strukturellt, metaboliskt och hormonellt stöd. Sertolicellerna metaboliserar glukos till laktat som är av vital betydelse för könscellernas energi-

metabolism. Genom produktion av ett flertal bindningsproteiner kan Sertolicellerna också styra tillgången av olika substanser som når könscellerna. Exempel på detta är transferrin, som reglerar järnupptaget, och androgenbindande protein (ABP) som binder testosteron. Sertolicellerna är också en viktig producent av regulatoriska peptider i testikeln. En mängd tillväxtfaktorer och differentieringsfaktorer med potentiell parakrin effekt på testikelfunktionen produceras av Sertolicellerna (tabell 1.2). Inhibin, aktivin och andra medlemmar av "transforming growth factor  $\beta$ -gene"-familjen (TGF $\beta$ ) är exempel på tillväxtfaktorer producerade av Sertoliceller som tycks kunna modulera könscellernas tillväxt under spermatogenesisen. Andra sådana exempel är insulin-like growth factor-1 och interleukin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ).

Könscellerna kan också utöva parakrin modulerande effekt på Sertolicellernas funktion. Belägg för detta fås bl.a. från cellkulturer med isolerade Sertoliceller där samkultur med olika definierade populationer av könsceller ger oli-

ka effekter på Sertolicellernas funktion. Nerve growth factor (NGF), som ursprungligen beskrivits som en neurotrof differentieringsfaktor, kan vara en betydelsefull mediator i denna interaktion. NGF produceras av postmeiotiska könsceller, dess receptor finns uttryckt på Sertolicellernas yta och det har visats att tillförsel av NGF kan påverka Sertolicellernas funktion.

Andra betydelsefulla intercellulära interaktioner som beskrivits i testikeln är påverkan av tubuli seminiferi på steroidsyntesen i Leydigceller, inverkan av peritubulära celler på Sertoli- och Leydigcellsfunktioner och interaktion mellan Leydigceller och testikulära makrofager. De parakrina faktorer som medierar dessa effekter är inte fullständigt karakteriserade, men flera av de faktorer som beskrivs i tabell 1.2 tycks dock kunna bidra. Detta forskningsfält är snabbt expanderande men befinner sig ännu på experimentstadiet, och den kliniska relevansen för testikelfunktionen *in vivo* är ännu inte klarlagd.

**Tabell 1.2.** Tillväxt- och differentieringsfaktorer i testikeln.\*

| Faktor                                                                            | Testikulärt ursprung                                         | Funktion                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| TGF $\beta$ -genfamiljen<br>(TGF $\beta$ <sub>1-3</sub> , aktivin, inhibin, MIH*) | Sertoliceller, Leydigceller, peritubulära celler, könsceller | Deltar i könsdifferentiering, morfogenes, tillväxtreglering, hormonell kontroll |
| IGF-1, IGF-2                                                                      | Sertoliceller, Leydigceller, peritubulära celler             | Stimulerar tillväxt av spermatogonier och omogna Sertoliceller och Leydigceller |
| EGF, TGF $\alpha$                                                                 | Sertoliceller, peritubulära celler                           | Meiosstimulerande, reglering av androgen- och inhibinproduktion                 |
| NGF $\beta$                                                                       | Postmeiotiska könsceller                                     | Reglering av Sertolicellsfunktion                                               |
| FGF                                                                               | Könsceller                                                   | Reglering av Sertoli- och Leydigcellsfunktion                                   |
| IL-1 $\alpha$                                                                     | Sertoliceller                                                | Tillväxtstimulering av könsceller, reglering av androgenproduktion              |

\*Förkortningar: TGF, transforming growth factor; MIH, Müller inhibiting hormone; IGF, insulin-like growth factor; EGF, epidermal growth factor; NGF, nerve growth factor; FGF, fibroblast growth factor; IL-1, interleukin-1.

## Immunologiska aspekter på testikelmiljön

Det är känt sedan länge att testikeln utgör ett immunologiskt reservat som, åtminstone hos vissa djurarter, tillåter förlängd överlevnad av heterologa och även xenologa transplantat. Autoantigena spermatogonier överlever också i testikeln utan att attackeras av immunsystemet. Hos pojkar med akut lymfatisk leukemi är testikeln en frekvent primär lokalisering för leukemirecidiv och tillåter således infiltration och proliferation av maligna lymfoblaster. Tidigare har föreslagits att blod-testisbarriären är en orsak till den immunprivilegerade miljön i testikeln. Detta kan dock inte vara fallet annat än för de postmeiotiska könsceller som är skyddade från blodbanan via Sertolicellsbarriären. I stället har lokalt producerade parakrina faktorer föreslagits vara orsaken till den speciella immunologiska mikromiljön i testikeln. Såväl immunstimulerande som immunhämmande faktorer produceras av testikeln. Exempel på dylika faktorer är IL-1 $\alpha$  som är immunstimulerande och TGF $\beta$  som är kraftigt hämmande på olika immunologiska reaktioner (tabell 1.2).

## Epididymis

### Morfologi

Bitestikeln eller *epididymis* är uppbyggd av en drygt fem meter lång epitelklädd kraftigt vindlande gång som är ihoppackad till ett avlångt organ utgående från testikelns övre bakre del. Morfologiskt indelas epididymis i tre delar – caput, corpus och cauda (figur 1.2). Testikelns utförsgångar, ductuli efferentes, mynnar i caput som utgör den största delen av epididymis, medan sädesledaren, ductus eller vas deferens, har sitt ursprung i cauda. Lumen i epididymis är beklätt av ett högt cylindriskt epitel, vilket är försett med icke rörliga s.k. stereocilier. Ductus epididymidis är omgiven av glatt muskulatur och inbäddad i relativt lucker

bindväv som hårbärerar blodkärl och ett fåtal nerver. Den glatta muskulaturen svarar för de rytmiska kontraktioner man ser i ductus epididymidis och för transporten av spermier och vätska i lumen.

### Funktion

Epididymis är en transportväg för spermerna från testikeln ut mot uretra, men dess viktigaste funktion är att bidra till spermernas mognad och lagring före ejakulationen. Transportfunktionen i epididymis är emellertid patofysiologiskt betydelsefull, då passagehinder kan uppstå som en följd av epididymiter och ockulta infektioner med t.ex. Chlamydiaorganismer. Passagen från ductuli efferentes till cauda epididymidis tar ungefär en vecka. Under denna passage genomgår spermerna en differentieringsprocess under inflytande av ofullständigt karakteriserade faktorer, vilka utsöndras till lumen av mukosan i bitestikeln. Mognaden bidrar till spermernas rörelseaktivitet och deras förmåga att penetrera ägget vid befruktningen. Det finns också data som talar för att stabiliteten i spermens arvsmassa förbättras av faktorer i epididymis. I cauda kan spermerna lagras upp till någon vecka med bibehållen funktion innan de utsöndras vid ejakulationen. Spermernas slutliga differentiering före ejakulationen är androgenberoende och fordrar också den skrotal temperatur, dvs. 34 °C.

## Ductus deferens

Sädesledaren är en knappt halvmeterlång utförsgång som förbinder den distala delen av cauda epididymidis med uretra. Lumen är stjärnformigt och beklätt med cylindriskt epitel som i den proximala delen har stereocilier. Väggens i vas deferens är uppbyggd av tjock glatt muskulatur som bildar tre distinkta skikt och som svarar för sädesledarens transportfunktion vid ejakulationen. I sin distala del är

sädesledaren förbunden med prostata och sädesblåsan, vesicula seminalis. Vid prostata är gången vidgad och bildar ampullen som tömmer sig tillsammans med sädesblåsan via ductus ejaculatorius i uretras pars prostatica.

## Vesicula seminalis

### *Morfologi*

Sädesblåsorna är pariga, knappt 5 cm långa exokrina körtlar, belägna ovanför prostata på båda sidor om urinblåsan. Mukosan i sädesblåsan bildar rikliga oregelbundna veckformationer och har ett cylindriskt sekretoriskt epitel mot lumen i körteln. Väggen är huvudsakligen uppbyggd av ett flerlagrat skikt av glatt muskulatur som kontraheras i samband med tömningen av sädesblåsan vid ejakulationen. Den glatta muskulaturen i blåsväggen är liksom i ductus deferens styrd av sympatisk adrenerg innervation, medan sekretionen regleras kolinerget. Sädesblåsans utveckling och funktion är androgenberoende.

### *Funktion*

En betydande del av ejakulatet utgörs av sekret från sädesblåsan som bl.a. innehåller rikligt med fruktos, aminosyror och prostaglandiner. Den reproduktionsfysiologiska betydelsen av sädesblåsesekretet är okänd. Ett betydelsefullt faktum är att sädesblåsans sekret frisätts vid ejakulationen efter passagen av spermier och normalt sker endast ringa tillblandning av detta sekret till spermier. En felaktig ejakulationssekvens med spermiefrisättning tillsammans med sekretet från vesicula seminalis leder till hämmad spermiefunktion och är eventuellt en betydelsefull orsak till manlig infertilitet (kapitel 9).

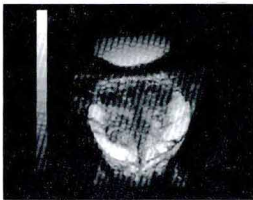
## Prostata

### *Morfologi*

Prostata är en accessorisk könskörtel lokaliserad runt uretra. Körteln bildar ett sekret som genom kontraktioner av körtelns glatta muskulatur utsöndras till urinröret. Prostata är uppbyggd av tre lobpar, två mediala, två laterala och två dorsala, eller zoner som är morfologiskt och sannolikt även funktionellt åtskilda (figur 1.5). De mediala loberna är högst belägna och ligger med sin bas bakom uretra. De omger delvis den distala delen av vas deferens som i sin distala del penetrerar prostata efter föreningen med vesiklarna. Den gemensamma utförsgången som är omkring 1 cm lång kallas ductus ejaculatorius och mynnar på den s.k. kollikeln (colliculus seminalis). De mediala loberna omges från lateralsidan och nedifrån av de laterala loberna som i sin tur från sidorna och nedifrån omges av de dorsala loberna.

I praktiken brukar man dela in prostatakörteln i en perifer, en central och en s.k. periuretral zon. Av prostatakörtelns olika sjukdomar anser man att hyperplasisjukdomen drabbar den periuretrala zonen, medan prostatit och prostatacancer drabbar framför allt den perifera zonen. Anledningen till detta är inte känd, men vad avser infektiösa sjukdomar i körteln anses det förhållande att utförsgångarna från den perifera zonen mynnar mer distalt i uretra öka tillgängligheten för ascenderande infektioner, samtidigt som utförsgångarna från den centrala zonen delvis stängs av vid ejakulationen genom kontraktion av den inre uretrasfinktern.

Körteln är uppbyggd av ett gångsystem som bekläds av ett körtlepitel beläget på en basalmembran. Mellan körtelstrukturerna finns ett stroma bestående av glatta muskelceller, fibroblaster och blodkärl.



Figur 1.5. MR-bild av prostata. De tre lobparen tydligt synliga. Vesiklarna går snett uppåt ovan prostata och under urinblåsan (överst i bilden). (Bilden från MR-sektionen, röntgendiagnostiska avdelningen, Karolinska sjukhuset.)

## Prostatakörtelns endokrina reglering

Prostatas tillväxt, cellintegritet och sekretoriska funktioner regleras av androgener från framför allt testiklarna. Testosteron, som är den viktigaste androgena substansen, omvandlas i prostata av ett enzym, 5 $\alpha$ -reduktas, till 5 $\alpha$ -dihydrotestosteron (DHT). DHT binds till androgenreceptorn som härafter kan bindas direkt till arvsmassan i cellkärnan. Därigenom initieras de olika processer som reglerar cellernas olika funktioner. Sammanfattningsvis griper testosteron in i hela cellmaskineriet och stimulerar celltillväxt och celldifferentiering. Testosterontillförsel förhindrar den celledöd som annars skulle ske efter kastration.

Även andra steroidhormoner har receptorer i prostata. Man har t.ex. påvisat östrogenreceptorer i prostatastromat. Även prolaktin, som är ett peptidhormon, kan stimulera flera sekretoriska funktioner i prostata men verkar sannolikt synergistiskt med androgener. Man har också på senare år påvisat närvaro av ett stort antal andra hormoner och tillväxtfaktorer av peptidkaraktär. Den fysiologiska funktionen hos någon av dessa substanser är i dag endast hypotetisk.

## Prostatasekretet

Körtelepitelet i prostata har en viktig exokrin sekretorisk kapacitet, dvs. cellerna har förmåga att syntetisera, lagra och secernera specifika intracellulära produkter in i körtlarnas lumen. Prostatacpitelet har dessutom förmåga att transportera och anrika ett stort antal substanser från blodet. Det föreligger både en basal sekretion, som pågår ständigt, och en aktiv sekretion under ejakulationen. Hos människa har man beräknat den basala sekretionen till 0,5–2 ml/dag, medan den aktiva sekretionen under ejakulationsfasen utgör ca 0,5–1 ml, dvs. cirka 30% av det totala ejakulatet. Sekretets sammansättning behandlas mer ingående i kapitel 8.

Vissa lågmolekylära substanser förekommer i riklig mängd i prostatasekret, t.ex. magnesium, zink och citronsyra. Detta beror på att prostatakörteln har förmåga att aktivt transportera vissa ämnen från blod till körtellumen. Även vissa serumproteiner, såsom komplementfaktoren och transferrin, finns i substantiell mängd i prostatasekret. De dominerande proteinerna i prostatasekretet är prostataspecifikt surt fosfat, prostataspecifikt antigen (PSA) och  $\beta$ -mikroseminoprotein ( $\beta$ -MSP). Funktionen för dessa är endast känd vad avser PSA som utövar proteolytiska effekter på den koagulerade säden. Koncentrationen av polyaminer i prostatasekretet är bland den högsta i kroppen, och om dessa vet man att de har effekter på sädens koagulation, är bakteriestatiska samt sannolikt även betydelsefulla för prostatas tillväxt. Zink anses vara betydelsefull för att stabilisera spermernas kromatin. Olika typer av plasminogenaktivatorer finns ävenledes i prostatasekret och anses funktionellt spela roll för upplösningen av sädens gelstruktur.

## Prostatas funktion

Prostatas funktion i stort är i princip okänd. Med utgångspunkt i prostatasekretets sammansättning kan man postulera två möjliga funktioner. Den första är att prostatakörteln är viktig för det lokala infektionsförsvaret. Detta stöds av att man påvisat att prostata är säte för

produktion av immunglobuliner av flera typer, bl.a. sekretoriskt IgA. Denna produktion ökar kraftigt vid t.ex. bakteriell prostatit. Prostata producerar också en specifik antibakteriell faktor, ett zinkinnehållande protein. Zink i sig har även uttalade bakteriocida egenskaper. Prostatasekretets sura egenskaper utgör också en viktig pH-barriär.

Den andra huvudfunktionen för prostata anses vara att dess sekret har betydelse för spermiefunktionen. Detta stöds bland annat av den höga zinksekretionen, eftersom man visat att zink är betydelsefullt för att stabilisera spermernas kromatin. Dessutom secernerar från prostata en membranförsedd struktur benämnd prostasom som anses vara betydelsefull för spermernas motilitet. Man vet också att prostata producerar ett antal immunsuppressiva substanser som man tror har betydelse för att förhindra immunologiska reaktioner riktade mot individens egna spermier.

Sammanfattningsvis är kunskapen om prostas normala funktioner närmast av hypotetisk karaktär. Forskningen inom detta område hindras naturligtvis av svårigheten att studera s.k. normala friska män, både av tekniska och etiska skäl, men också beroende på det faktum att prostatakörtelns aktivitet varierar med ålder, funktionsgrad och olika patologiska tillstånd.

## Bulbouretrala körtlar

De bulbouretrala körtlarna, eller Cowpers körtlar som de också kallas, är knappt centimeterstora, pariga, sammansatta tubuloalveolära mukösa körtlar belägna under prostata lateralt posterioert om den membranösa delen av uretra. Det sekretoriska epitelet är platt till cylindriskt och producerar ett visköst svagt alkaliskt sekret som utsöndras till uretra i samband med att erektion inträder. Urförsgången som är drygt 2 cm lång bekläds av ett flerradigt kubiskt-cylindriskt epitel och mynnar i den posteriora delen av kavernösa uretra. Sekretet från de bulbouretrala körtlarna har en lubricerande roll i urinröret, men den fysiologiska betydelsen i övrigt är okänd.

## Litteratur

- AUMÜLLER, G.: Morphologic and regulatory aspects of prostatic function. *Anat. Embryol.* 179: 519, 1989.
- BELLVÉ, A., & ZHENG, W. Growth factors as autocrine and paracrine mediators of male gonadal functions. *J. Reprod. Fert.* 85: 771-793, 1989.
- BJÖRNDALH, L.: *On Sperm Nuclear Zinc and Chromatin Decondensation*. Akademisk avhandling. Karolinska institutet, Stockholm 1986.
- BURGER, H. & DE KRETZER, D. (red.): *The Testis*. Raven Press, 2 u., New York 1989.
- LAMB, D.J.: Growth factors and testicular development. *J. Urol.* 150: 583-592, 1993.
- LILJA, H.: *Predominant Proteins in Human Semen and their Proteolytic Processing*. Akademisk avhandling, Lund 1985.
- MARCUS, Z.H.: Immunological factors in male infertility: I: M. Serio (red.): *Perspectives in Andrology* 53, s. 347. Raven Press, New York 1989.
- MCNEAL, J.E.: Regional morphology and pathology of the prostate. *Am. J. Clin. Pathol.* 49: 347, 1968.
- MÄRDH, P.-A. & COLLEEN, S.: Antimicrobial activity of human seminal fluid. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 9: 17, 1975.
- PARVINEN, M., VIHKO, K.K. & TOPPARI, J.: Cell interactions during the seminiferous epithelial cycle. *Int. Rev. Cytol.* 104: 115-151, 1986.
- PARVINEN, M., PELTO-HUIKKO, M., SÖDER, O., ET AL.: Expression of beta-nerve growth factor and its receptor in rat seminiferous epithelium: specific function at the onset of meiosis. *J. Cell Biol.* 117: 629-641, 1992.
- RONQUIST, G.: Zinc ion stimulation of ATP cleavage by prostasomes from human seminal plasma. *Urol. Int.* 43: 334, 1988.
- RUSSEL, L.D., EITLIN, R.A., SINHA HIKIM, A.P. & CLEGG, E.D.: *Histological and Histopathological Evaluation of the Testis*. Cache River Press, Clearwater, Florida, USA 1990.
- SETCHELL, B.P.: *The Mammalian Testis*. Paul Elek Books Ltd., London 1978.
- SKINNER, M.K.: Cell-cell interactions in the testis. *Endocr. Rev.* 12: 45-77, 1991.
- WAITES, G.M.H.: Temperature regulation of the testis. I: *The Testis* (red.: A.D. Johnson, W.R. Gomes & N.L. Vandemark) vol. 4, s. 241-279. Academic Press, New York, London 1970.
- ZANEVELD, L.J.D. & TAUBER, P.F.: Contribution of prostatic fluid components to the ejaculate. I: *The Prostatic Cell: Structure and Function* (red. G.P. Murphy, A.A. Sandberg & J.P. Karr), s. 265. Alan Liss, New York 1981.