

2 Embryologi

ANDERS BERGH

Tidiga foster har organanlag som kan utvecklas i manlig eller i kvinnlig riktning. Grundprogrammet tycks vara utveckling till kvinna. En man blir en komplett man endast genom aktiv inverkan av flera faktorer. Primära differentieringsfaktorer inducerar bildning av testikelvävnad. Testikeln styr sedan genom produktion av olika hormoner utvecklingen av de övriga könsorganen och till dels även hjärnans differentiering. Den kvinnliga principen måste alltså undertryckas för att gossefostret skall utvecklas till man. Vår nuvarande uppfattning om könsutveckling anknyter på ett kanske provocerande sätt till mångtusenåriga (manliga) föreställningar om skillnader mellan könen: mannen som den aktiva, kvinnan som den passiva principen, mannen som en vidareutveckling av kvinnan eller kvinnan som en defekt man m.m.

Testikelns utveckling

Under de första fosterveckorna bildas primitiva germinalceller (de celler som senare skall bli spermatogonier) i gulesäcken. Varför de bildas på detta ställe, utanför det egentliga fostret, är okänt. Här bildas även benmärgens stamceller. De primitiva germinalcellerna kommer vid 4:e fosterveckan att påbörja en förflyttning längs tarmmesenteriet till ett område i bakre bukväggen, det s.k. gonadanlaget. Detta är beläget alldeles medialt om den fosternjure som kallas mesonefros. När de primitiva germinalcellerna anlant till detta område bildas gonaden. Hos foster av hankön bildas

vid 6:e-7:e fosterveckan testikelvävnad. Ovariets differentiering sker betydligt senare. Somatiska celler från gonadanlagets yta utvecklas till Sertoliceller. Dessa celler bildar tillsammans med germinalcellerna långa strängar (förstadium till tubuli seminiferi). Strängarna tar kontakt med njurtubuli i angränsande delar av mesonefrosnjuren. Dessa njurtubuli är i sin tur anslutna till mesonefrosnjurens utförsång - ductus mesonefricus (Wolffska gången). Wolffska gången mynnar nere i sinus urogenitale (det gemensamma anlaget för urinblåsa, prostata och yttre genitalia). På detta sätt skapas förutsättningar för ett kontinuerligt gångsystem som kan transportera spermier ut från kroppen. Omedelbart efter det att Sertoli- och germinalcellerna organiserat sig i strängar bildas kärl och Leydigceller i den mellanliggande interstitiella vävnaden.

Hur utvecklingen styrs

På Y-kromosomen sitter ett anlag som leder till att fostret utvecklar en testikel. Anlaget kallas "testis determining gene", Sry. Sry uttrycks specifikt i testikelns Sertoliceller och gör att dessa differentieras. Sådana Sertoliceller bildar tre typer av faktorer:

- Parakrina faktorer påverkar primitiva germinalceller så att dessa differentieras till prespermatogonier och tillsammans med Sertoliceller bildar förstadium till tubuli seminiferi (som vid denna tidpunkt saknar lumen). Germinalceller är dock inte nödvändiga för fortsatt testikeldifferentiering.

- Müller-inhibiting hormone (MIH), ibland benämnt "Anti-Müllerian hormone" är ett hormon som undertrycker anlagen till de Müllerska gångarna.
- Parakrina faktorer inducerar utveckling av Leydigceller och testikelns kärl. Leydigcellerna bildar sedan direkt, som svar på gonadotrop stimulering från placenta, androgena hormon.

Utan Sry, men med en i övrigt intakt Y-kromosom, bildas följaktligen ingen testikelvävnad och individen utvecklas till kvinna. XX-individer som bär Sry-anlaget (transgena djur eller människor med Sry-genen på någon annan kromosom) utvecklas till hanar respektive män.

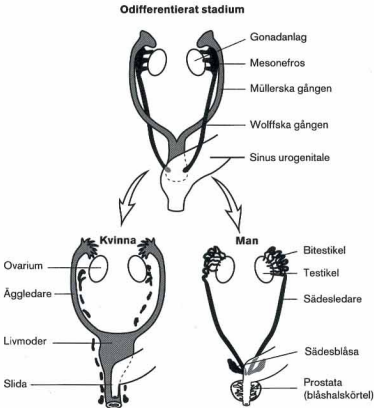
Att germinalcellerna bildas ute i gulesäcken får en del implikationer. Dels kan det förklara att germinalcellstumörer kan uppstå primärt på

andra ställen än i gonaderna (germinalceller som vandrat till fel ställe), dels att skador på primitiva germinalceller påverkar båda gonaderna. Exempelvis kan det förklara varför cancer in situ i testikeln och testistumörer ibland är bilaterala (kapitel 17). Till sist antyder det möjliga samband mellan sjukdomar i testis och de blodbildande organen.

Differentiering av de inre könsorganen

Gångsystemen

Under den första trimestern finns hos alla foster oavsett kön på varje sida av bukhålans bakre del två gångar som sträcker sig från gonad-



Figur 2.1. Utveckling av de manliga och kvinnliga inre genitalia.

anlaget ner till sinus urogenitale (figur 2.1). Den Wolffska gången (ductus mesonefricus) är urinledande och tömmer urin från mesonefrosnjuren under den andra fostermånaden. Den Müllerska gången (ductus paramesonefricus) bildas lateralt om den Wolffska och mynnar även denna i sinus urogenitale. Under inverkan av MIH från Sertolicellerna återbildas de Müllerska gångarna hos mannen.

Om hormonell effekt uteblir utvecklas där-
emot Müllerska gångarna till äggledare och
uterus samt till övre delen av vagina. De allra
översta och nedersta delarna av den Müllerska
gången kvarstår dock som appendix testis och
utrunculus prostaticus (en liten divertikel i pro-
statiska uretra). Appendix testis kallas även
Morgagnis hydatid och är en liten blåsa invid
övre testispolen som ibland torkverar med
akut smärttillstånd som följd. Dessa strukturer
har inga kända funktioner och varför de kvar-
står är okänt. Den Wolffska gången kräver sti-
mulans av testosteron från testikeln Leydig-
celler för att differentieras till bitestikel, sädes-
ledare, sädesblåsa och ductus ejaculatorius.
Uteblir testosteronets stimulans återbildas
gången.

Prostata

De Wolffska och Müllerska gångarna mynnar i
sinus urogenitale (figur 2.1). Den övre delen
av sinus urogenitale bildar urinblåsan, utom
trigonumområdet som bildas av den del av de
Wolffska gångarna som inkorporeras i urin-
blåsans bakvägg. Hos mannen tillsluts den
nedre delen av sinus urogenitale kaudalt, och
av denna del av sinus urogenitale bildas man-
nens urinrör. Från den översta delen av urin-
röret växer det små körtelgångar in i omgivan-
de mesenkym. På så sätt bildas prostata från
denna del av sinus urogenitale. För att detta
skall ske krävs stimulering av 5 α -dihydrotes-
tosteron (DHT). De delar av prostata som lig-
ger alldeles i anslutning till ductuli ejaculatorii
(centrala zonen, kapitel 1) anses dock härröra
från de Wolffska gångarna.

Differentiering av de yttre könsorganen

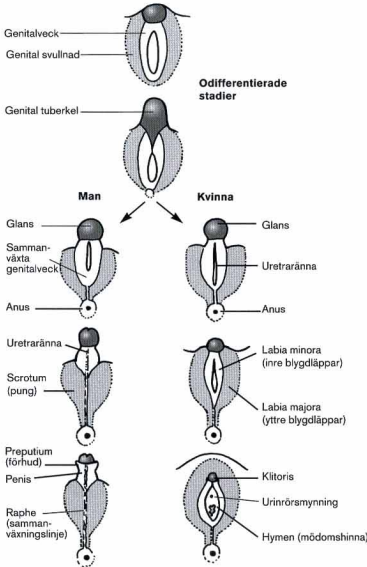
Hos det odifferentierade fostret mynnar sinus
urogenitale i en spaltformad öppning kaudalt
(figur 2.2). Denna begränsas framåt i medel-
linjen av den s.k. genitala tuberkeln (anlag till
penis/clitoris) och mot sidorna av genitalveck
och genitala ansvällningar. Dessa utgör anlag
till uretra och skrotum, samt hos kvinnan till
inre och yttre blygdläppar. Hos manliga foster
sker under inflytande av DHT redan under
den första trimestern en betydande omform-
ning av de blivande yttre genitalia. Genitaltu-
berkeln förlängs till en penis och genitalveck
växer samman i medellinjen. Tillslutningen
börjar kaudalt vid perineum och fortsätter
framåt så att urinrörets slutliga mynning kom-
mer att ligga på spetsen av penis. De genitala
ansvällningarna bildar skrotums båda halvor.
En betydande tillväxt av penis och skrotum
sker även under den sista trimestern. Uteblir
hormonell stimulans sker inga större morfolo-
giska förändringar i anlagen till yttre genitalia,
dvs. det odifferentierade tillståndet påminner
om färdiga yttre kvinnliga genitalia (figur
2.2).

Nervsystemets sexual- differentiering

Inom flera olika delar av nervsystemet, exem-
pelvis cortex, corpus callosum, hypothalamus,
autonoma ganglier m.m. ses strukturella skill-
nader mellan könen. Dessa skillnader grund-
läggs redan under fosterlivet genom påverkan
av steroidhormoner från den fetala testikeln. I
nervsystemet tycks effekter av androgener
uppkomma först sedan de aromatiserats till
östrogon lokalt. De strukturella skillnaderna är
kopplade till funktionella skillnader i hypothala-
mus och hos djur även till skillnader i bete-
ende, framför allt sexualbeteendet.

Att relativt diskreta förändringar i den fetala
hormonella miljön leder till beteendemässiga

Figur 2.2. Utveckling av de manliga och kvinnliga yttre genitalia.



förändringar visas av studier av djur som föder stora kullar. Honfoster som i uterus legat mellan två hanfoster (och på så sätt utsatts för viss androgenpåverkan utifrån) får ett mer maskulint sexualbeteende. När gravida djur utsätts för stress leder stresshormonerna till att den fetala testikelns androgenproduktion minskar något. Dessa hanar får ett demaskuliniserat sexualbeteende och minskad aggressivitet. I båda dessa fall, de viriliserade honorna och de

deviriliserade hanarna, ses inga påtagliga strukturella förändringar av könsorganen, vilket visar att nervsystemet tycks speciellt känsligt för hormonpåverkan.

Vad händer om den fetala hjärnan hos hanar utsätts för onormalt mycket androgen? Hanfoster som ligger mellan två bröder blir märkligt nog mindre maskuliniserade än de som ligger mellan två systrar. Det har föreslagits att onormalt höga androgennivåer skulle störa

hjärnans och thymus utveckling med vänsterhänthet och ökad risk för autoimmunitet som följd.

Huruvida den fetala testikelns hormonproduktion grundlägger beteendemässiga skillnader mellan män och kvinnor och i så fall hur stora är okänt. Det är också oklart om homosexualitet kan förklaras av ändrad fetalt hormonpåverkan. Skillnader i hypothalamus morfologi mellan hetero- och homosexuella män tycks dock förekomma.

Reglering av könsorganens differentiering

Om en normal testikel bildas sker den vidare könsdifferentieringen som resultat av utsöndring av olika hormoner från testikeln.

"Persistent Müllerian duct syndrome"

Sertollicellerna bildar MIH som hämmar de Müllerska gångarna. Om MIH saknas men testikelfunktionen i övrigt är normal leder detta till ett tillstånd med normala manliga genitalia (men med testiklarna belägna i bukhålan). Dessutom utvecklas äggledare och uterus.

Bristande testosteroneffekt

Genom direkt effekt av testosteron stimuleras de Wolffska gångarna, troligen genom lokal testosteronsekretion via gångens lumen. I sinus urogenitale och i yttre genitalia har testosteron inga direkta effekter. Genom lokal inverkan av enzymet 5 α -reduktas omvandlas testosteron till DHT. DHT i sin tur inducerar differentieringen i manlig riktning. Det faktum att prostatakörteln från och med att den anläggs kräver DHT, men inte testosteron, har lett till tanken att man med läkemedel, exem-

pelvis 5 α -reduktashämmare, skulle kunna hämma prostatafunktionen vid exempelvis hyperplasi och cancer utan att störa testosteronets gynnsamma effekter på centrala nervsystemet och sexualfunktionen.

Den maskuliniserande effekten av androgener medieras via androgenreceptorer som är belägna i mesenkymet omkring de Wolffska gångarna och sinus urogenitale. Epitelet saknar från början steroidhormonreceptorer och det differentieras som resultat av parakrin påverkan från omgivande stroma. Mesenkymets centrala roll i morfogenesen av manliga genitalia visas bl.a. av att stromaceller från sinus urogenitale kan få urotelcellscancerceller att differentiera till prostataadenocarcinom. Troligen påverkas funktionen i många steroidhormoners målorgan, även hos vuxna individer, delvis via effekter i stromat. Exempelvis anses prostatahyperplasi kunna bero på aktivering av stromalt mesenkym som sedan sekundärt stimulerar epiteltillväxt.

5 α -reduktasbrist

Manliga individer med 5 α -reduktasbrist föds med normal bitestikel och sädesledare, vilka är testosteronberoende, men utan prostata som är DHT-beroende. De yttre genitalia är kvinnliga. Vid puberteten när androgennivåerna ökar bildas något DHT. Mängden är nu tillräcklig för att sinus urogenitale-området skall differentieras i manlig riktning. Penis, pung och prostata utvecklas och personens könsidentitet förändras från kvinna till man.

Muterad androgenreceptor

För att Wolffska gångarna och sinus urogenitale skall differentieras krävs att vävnaderna svarar på androgen. "Män" med defekt androgenreceptor, s.k. testikulär feminisering, föds således med testiklar i bukhålan men utan övriga inre genitalia. De yttre genitalia är kvinnliga (vagina slutar blint).

Andra former av bristande androgeneffekt

Hos patienter med lindrigare former av oförmåga att svara på androgener kan den manliga fenotypen vara normal, men männen är sterila. För att spermatogenes skall kunna utvecklas normalt i vuxen ålder är tillräcklig androgenstimulering av tubuli seminiferi under fosterstadiet och den perinatale perioden förmodligen av betydelse. Under tiden strax efter födel- sen (hos människa under den andra levnads- månaden) producerar testikeln stora andro- genmängder. Om man hos djur stör denna produktion uppträder hos det vuxna djuret skador i spermatogenesen och sexualbeteendet förändras.

Faktruta 2.1 DEN WOLFFSKA GÅNGEN

- ☐ utgör anlag till bitestikel, sädesledare och sädesblåsor
- ☐ mynnar i sinus urogenitale
- ☐ tillbakabildas i avsaknad av androgen stimuler- ing, alltså även hos kvinnliga foster.

Hos flickor ser man ibland rester av Wolffska gången i form av hydatider eller parovariella cystor invid äggledarens övre mynning och Gärtnercystor som är belägna längre ned vid sidan av äggledare eller livmoder.

DEN MÜLLERSKA GÅNGEN

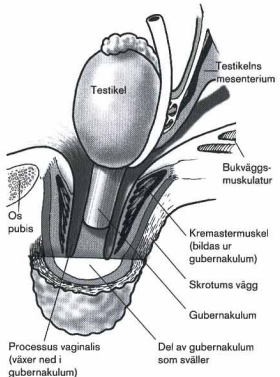
- ☐ förenar fostrets bukhåla med sinus urogeni- tale
- ☐ utgör anlag till äggledare, uterus och vagina hos det kvinnliga fostret
- ☐ återbildas hos gossefoster under inverkan av MIH från testikels Sertoliceller. Om denna process fallerar utvecklas äggledare, uterus och vagina och testiklarna kvarstannar i buk- hålan.

Hos pojkar ser man ibland rester i form av små cystor vid testikels övre pol, s.k. Morgagnis hydatider.

Testikelns nedvandring

Testikeln anläggs medialt om mesonefros rela- tivt högt uppe i bukhålan. Dock är testikels nedre pol aldrig någonsin mer än 1 mm från inguinalöppningen, dvs. någon "transabdomi- nell" nedvandring sker inte. Däremot kommer testikeln under graviditetens sista trimester att ändra sitt läge, från strax ovanför inguinalre- gionen till nere i pungens botten. Denna för- flyttning som sker på kort tid, kallas testikels nedvandring eller descensus.

Trots omfattande studier är de bakomliggande mekanismerna i stort sett okända. Några fakta finns dock. Från gonadens och bitestikels nedre pol sträcker sig ett band av lucker me- senkymal vävnad till genitalansvällningen (fi- gur 2.3). Bänder kallas gubernaculum testis och ansågs tidigare (därför namnet) kunna dra



Figur 2.3. Testikelns nedvandring och struktu- rer involverade i denna.

ned testikeln i pungen. Att så inte är fallet är alldeles klart. Gubernakulum spelar dock en annan roll för nedvandringen. Alldeles före descensus ligger testikeln ovanför inguinalregionen infäst i ett kort mesenterium. Ett veck av peritoneum, processus vaginalis, växer (eller hernierar på grund av ökat intraabdominellt tryck) snabbt ned in i det luckra gubernakulummesenkymet. Perifera delar av gubernakulum omvandlas till kremastermuskeln. Den centrala delen vidgas genom vattenupptag och spränger härigenom isär vävnaden. Testikeln kommer sedan på något okänt sätt att "vand-
ra" ned i det preformerade utrymmet. Gubernakulums centrala delar atrofierar och blir till den bindväv som binder testikeln och framför allt bitestikeln nedre pol till pungbotten.

Testikeln nedvandring är intimt förknippad med pungens utveckling. Den senare är DHT-beroende och en förutsättning för descensus, men själva nedvandringen och differentieringen av processus vaginalis tycks inte kräva androgener. Därför har det förelagits att descensus stimuleras av något hittills okänt testikelhormon eller av MIH, men säkra bevis för dessa hypoteser saknas. Intakt innervation av gubernakulum och kremaster, via n. genitofemoralis tycks nödvändig för normal nedvandring. Testikelretention är därför mycket vanlig vid olika missbildningar inom nervsystemet, särskilt vid höga ryggmärgsbräck (över L2-nivån) där ursprunget till denna nerv är skadat. Efter som descensus sker i slutet av fosterlivet är det normalt att finna ofullständig nedvandring hos för tidigt födda gossar. Hos dessa sker descensus efter födelsen. Ungefär 2% av alla gossar som föds efter en fullgången graviditet har retinerade testiklar. Hos ungefär hälften av dessa sker spontan descensus under de första

tre levnadsmånaderna men knappast senare (kapitel 14).

Man känner alltså inte till mekanismerna för testikeln nedvandring och inte heller svaret på frågan varför nedvandringen egentligen är nödvändig. Descensus och utveckling av pungen ses hos de flesta däggdjur även om undantag finns (exempelvis elefanter). I testiklar som experimentellt utsätts för kroppsvärme degenererar spermiepipelet. Testikeln är värmekänslig och endast 1 grads temperaturförhöjning skadar organet. Men varför har då evolutionen valt att låta testikeln bli så känslig? Någon fördel måste finnas för att konstruera ett så märkligt organ som pungen, men hur den ser ut är ännu okänt. Det har föreslagits att lagring av spermier i bitestikeln skulle ske bättre vid något lägre temperatur, att pungen är en sexuell utsmyckning (konkurrensfördel!) och att testikeln sekundärt anpassat sig. Det har även föreslagits att testikeln är värmekänslig för att minska risken för mutationer i spermier. Det har dock nyligen visats att testiklarna hos gnagare med utvecklad pungen som lever i tropiskt klimat inte alls är värmekänsliga. Hela frågan om varför pungen utvecklats är således mer komplex än vad man tidigare anat.

Litteratur

- GEORGE, F.W. & WILSON, J.D.: Sex determination and differentiation. I: *The Physiology of Reproduction* (red. Knobil, E. & Neill, J.D.), s.3—28. Raven Press, New York 1994.
- HUTSON, J.M., WILLIAMS, M.P.L., FALLAT M. & ATTAH: Testicular descent: new insights into its hormonal control. *Oxford. Rev. Reprod. Biol.* 12:1—56, 1990.