

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Σιμοπούλου Μάρα
Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας
ΕΚΠΑ

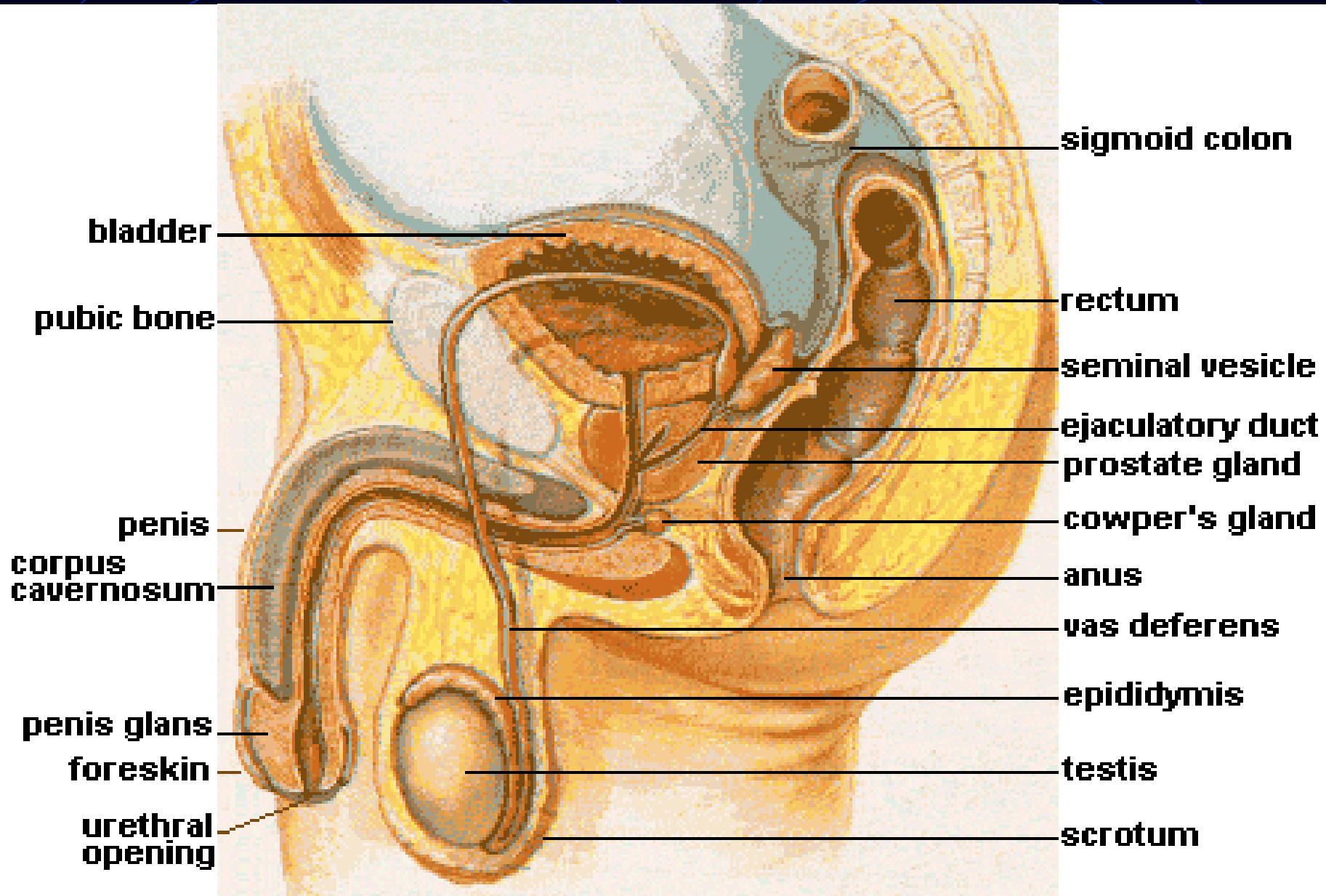
ΟΙ ΟΡΧΕΙΣ

- ΓΕΝΙΚΑ

- Η ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

- ΟΙ ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ

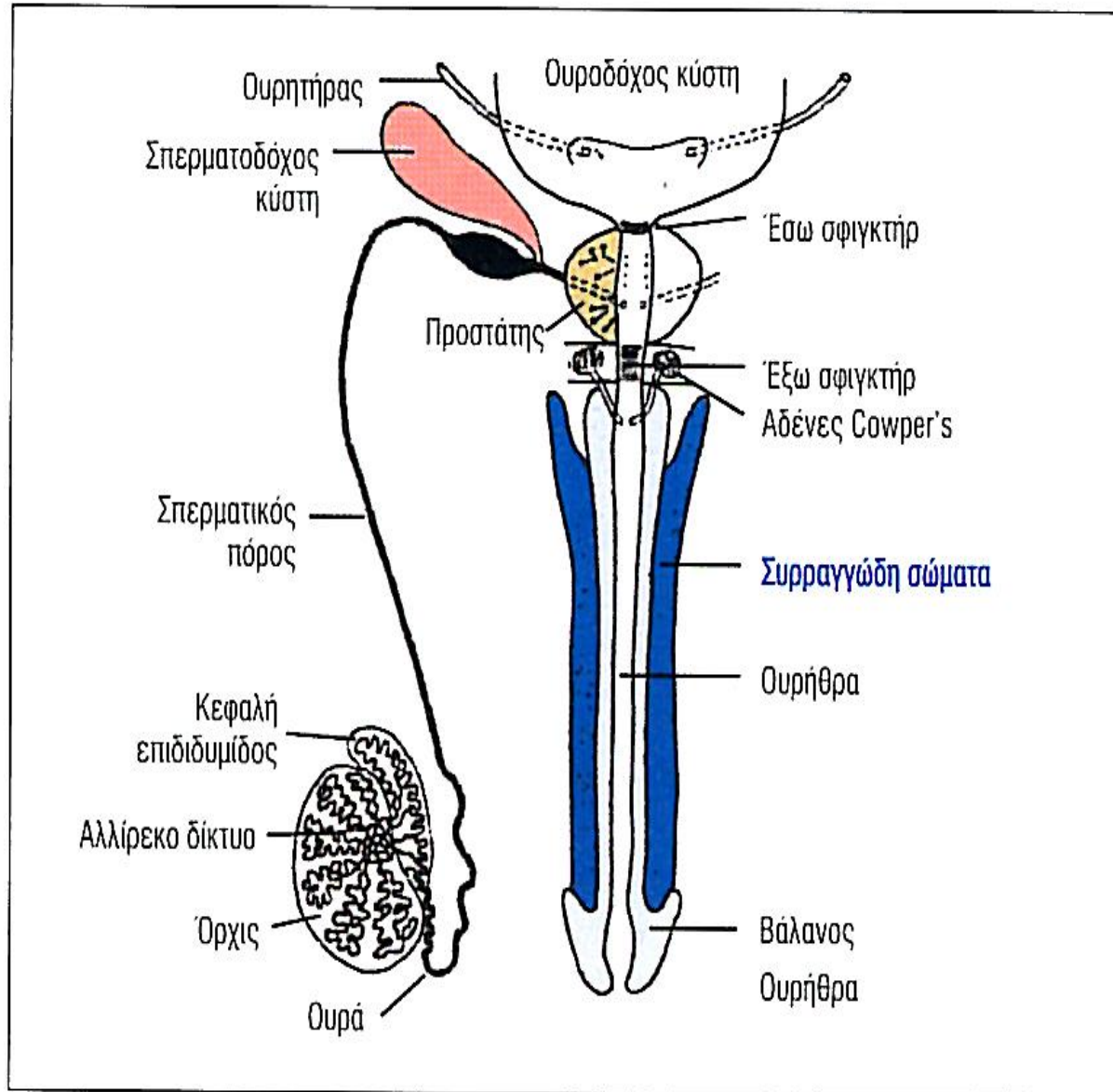
- Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ



ΑΝΑΤΟΜΙΑ

- Πέος (σηραγγώδη σώματα, ουρήθρα, βάλανος)
13η εμβρυϊκή εβδομάδα
- Γεννητικοί αδένες: Όρχεις.
- Αποχετευτική οδός (Επιδιδυμίδα, σπερματικός πόρος, σπερματοδόχος λήκυθος, ουρήθρα)
- Παραγεννητικοί αδένες: Ουρηθραίοι, Βουλβορηθραίοι, προστάτης

Γεννητικά Όργανα Ανδρός



Σχήμα 1. Σχηματική αναπαράσταση των γεννητικών οργάνων του ανδρός (κύστις, προστάτης, έσω και έξω σφιγκτήρ της κύστεως, σπέρματοδοχος κύστις, εκφορητικοί πόροι).

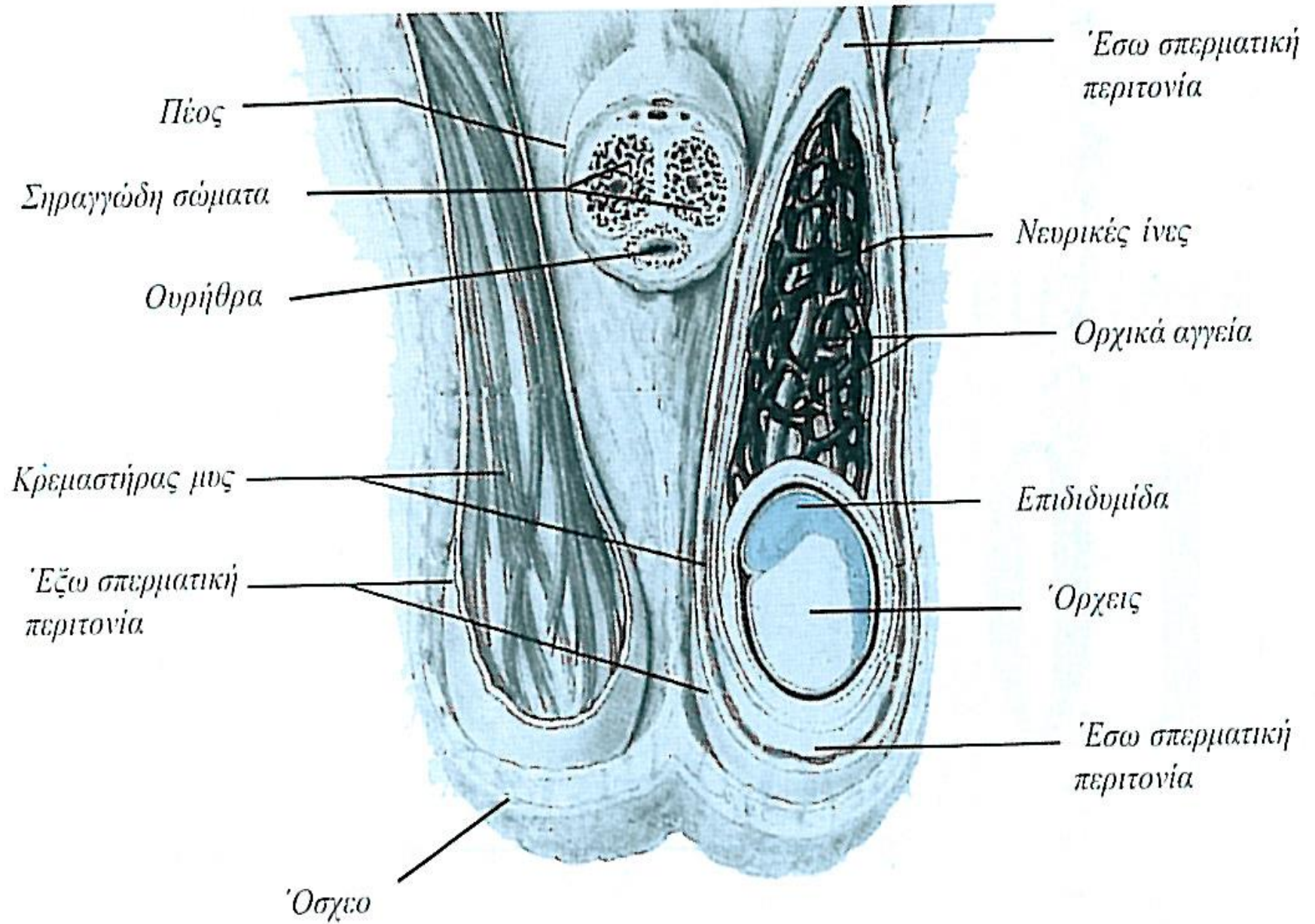
ΟΡΧΕΙΣ - ΓΕΝΙΚΑ

- Οι γεννητικοί αδένες του αναπαραγωγικού συστήματος του άρρενος
- Μέσα στο όσχεο, κρέμονται από τον σπερματικό τόνο
- Σχήμα ωοειδές, 4.5-5 εκ. μήκος
- Διαφοροποίηση: Βασική αναπτυξιακή τάση προς θήλυ 6-9^η εβδομάδα
- Γονίδια:
 - ✓ TDF: Testicular Determining Factor
 - ✓ SRY: Sex determining Region of the Y chromosome
 - ✓ Γονίδια σε σωματικά χρωμοσώματα & X

ΓΕΝΙΚΑ- ΟΡΧΕΙΣ

- Κάθε όρχις:

1. Βασικό όρχι (κύριος γεννητικός αδένας: Ορμόνες & σπερματοζωάρια).
2. Επιδιδυμίδα (Αρχικό τμήμα της εκφορητικής οδού του σπέρματος)



Σχ. 10-1: Οι όρχεις με τις ανατομικές τους σχέσεις.

ΕΠΙΔΙΔΥΜΙΔΑ & ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΠΟΡΟΣ.

- Προέρχεται εμβρυϊκά από το μεσόνεφρο.
- Αποτελείται: α) Την κεφαλή: απαγωγά σωληνάρια, β) Το σώμα γ) Την ουρά. 6m
- Σπερματικός πόρος: είναι η συνέχεια της ουράς της επιδιδυμίδας, εκτείνεται μέχρι τη βάση του προστάτη, όπου αναστομώνεται με τη σπερματοδόχο κύστη.

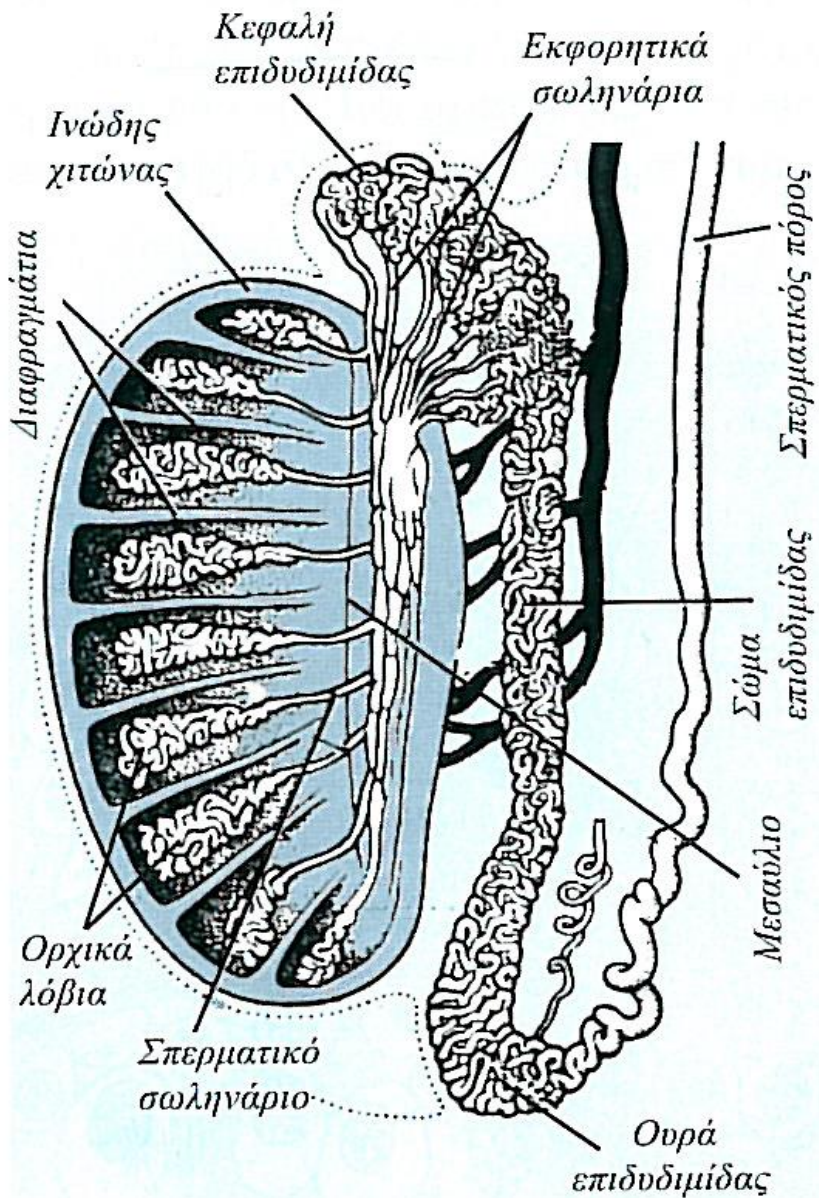
ΕΚΚΡΙΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

• Η εξωκρινής επιτελείται:

1. **Κύτταρα Sertoli**
~~“παράγουν”~~ θρέφουν/
στηρίζουν
σπερματοζωάρια
2. **Σπερματικά σωληνάκια**
μεταφέρουν το σπέρμα.

• Η ενδοκρινής επιτελείται:

1. **Διάμεσα κύτταρα Leydig** διαθέτουν ένζυμα για παραγωγή στεροειδών ορμονών-ανδρογόνων ⇒ **Τεστοστερόνη (χοληστερόλη)**



Σχ. 10-2: Κάθετη διατομή των όρχεων (σηματική παράσταση).

Ινώδης Χιτώνας,
Μεσαύλιο,
Διαφραγμάτια, 250
λοβία.

Ορχικά Λοβία:

-Δομική μονάδα του
ορχικού
παρεγχύματος.

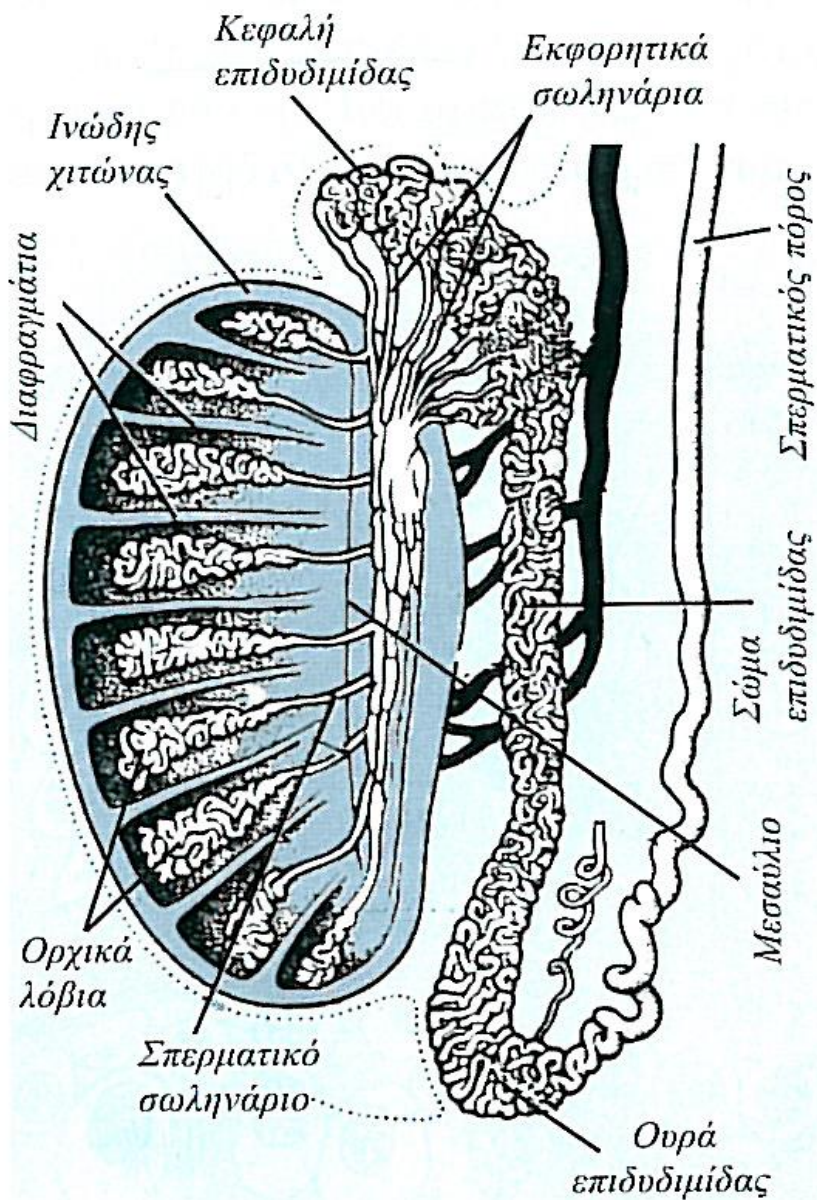
-Αποτελούνται:

1-4 Σπερματικά

Σωληνάρια &

διάμεση ουσία

(κύτταρα Leydig)



Σχ. 10-2: Κάθετη διατομή των όρχεων (σηματική παράσταση).

ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΑ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑ

- Επιμήκεις εσπειραμένοι σωληνίσκοι 50-70cm/0,12-0,30mm.
- Ευθέα σπερματικά σωληνάκια ⇒ 20-30 πόρους εκβάλλουν στο ορχικό δίκτυο ⇒ Εξερχόμενοι από τον όρχι σχηματίζουν την κεφαλή της επιδιδυμίδας

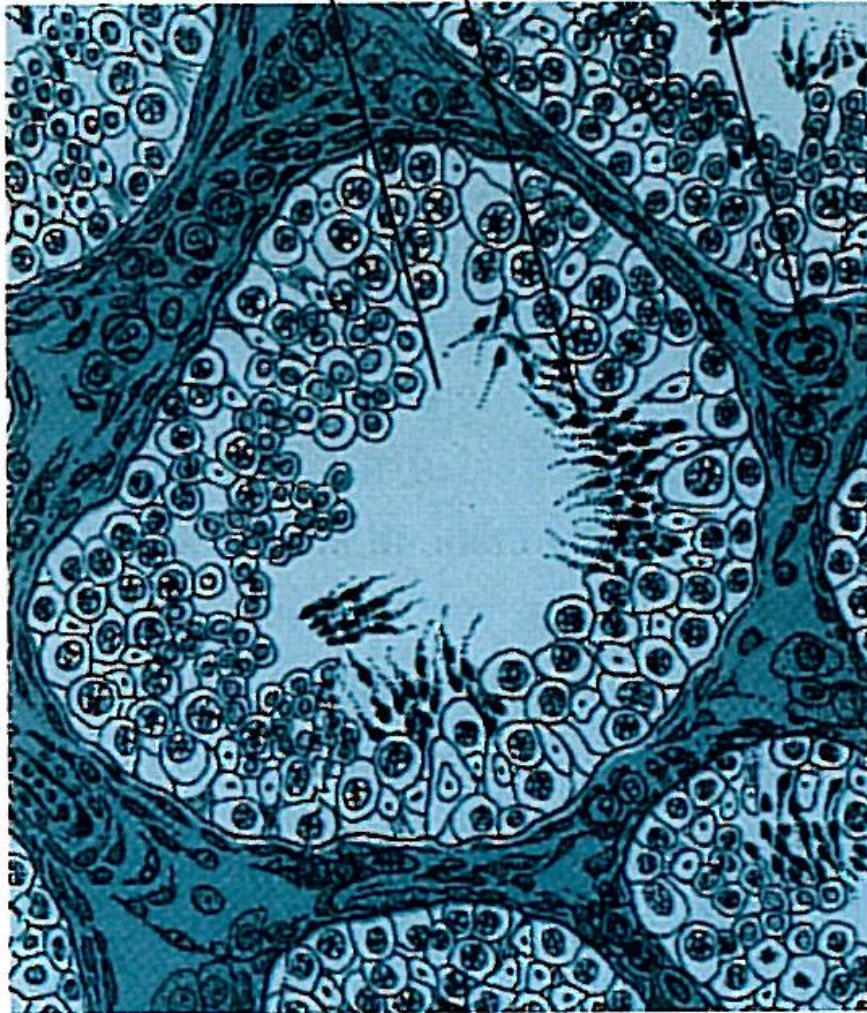
ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΑ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑ

- Μέχρι 6 ετών συμπαγή χωρίς αυλό.
- Αποτελούνται από ένα βασικό υμένα & τα κύτταρα Sertoli
- Στην ήβη γίνονται πολυέλικτα ωριμάζουν τα Σερτόλια

Σπερματικό
σωληνάριο

Σπερματοζωάρια

Κύτταρα
του Leydig



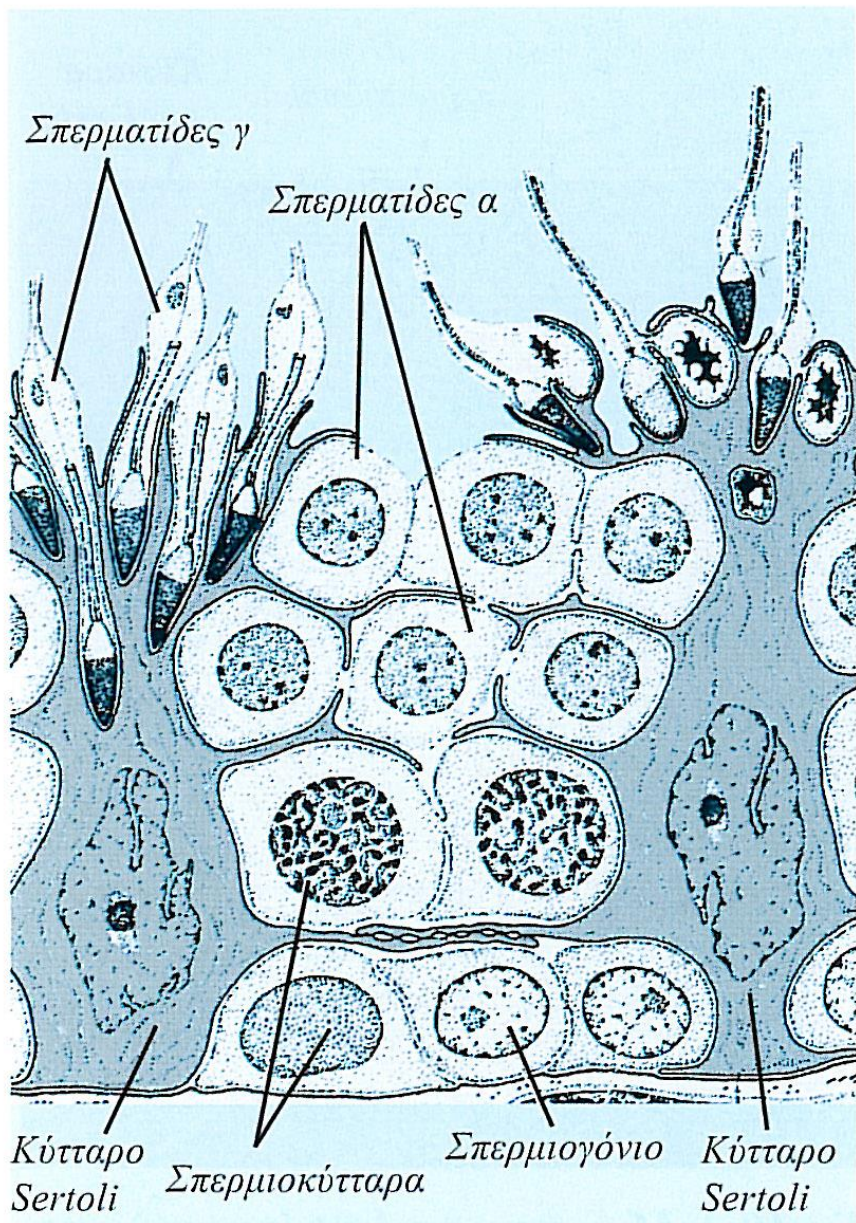
Σχ. 10-3: Μικροσκοπική εικόνα των σπερματικών σωληναρίων και της διάμεσης ουσίας.

Sertoli μεταξύ σπερμιόγονων κυττάρων. Περιέχουν γλυκογόνο & φέρουν

στο κυτταρόπλασμα: μιτοχόνδρια, λυσοσωμάτια, μικροσωληνάκια.

Πυρήνας έκκεντρα στη βάση.

Παράγουν MIS/AMH (Mullerian Inhibiting Substance-ανασταλτική ουσία του Πόρου του Muller ⇒ Ανάπτυξη πόρου του Wolff: Ανάπτυξη επιδιδυμίδας, σπερματικού πόρου, σπερματοδόχου κύστης.



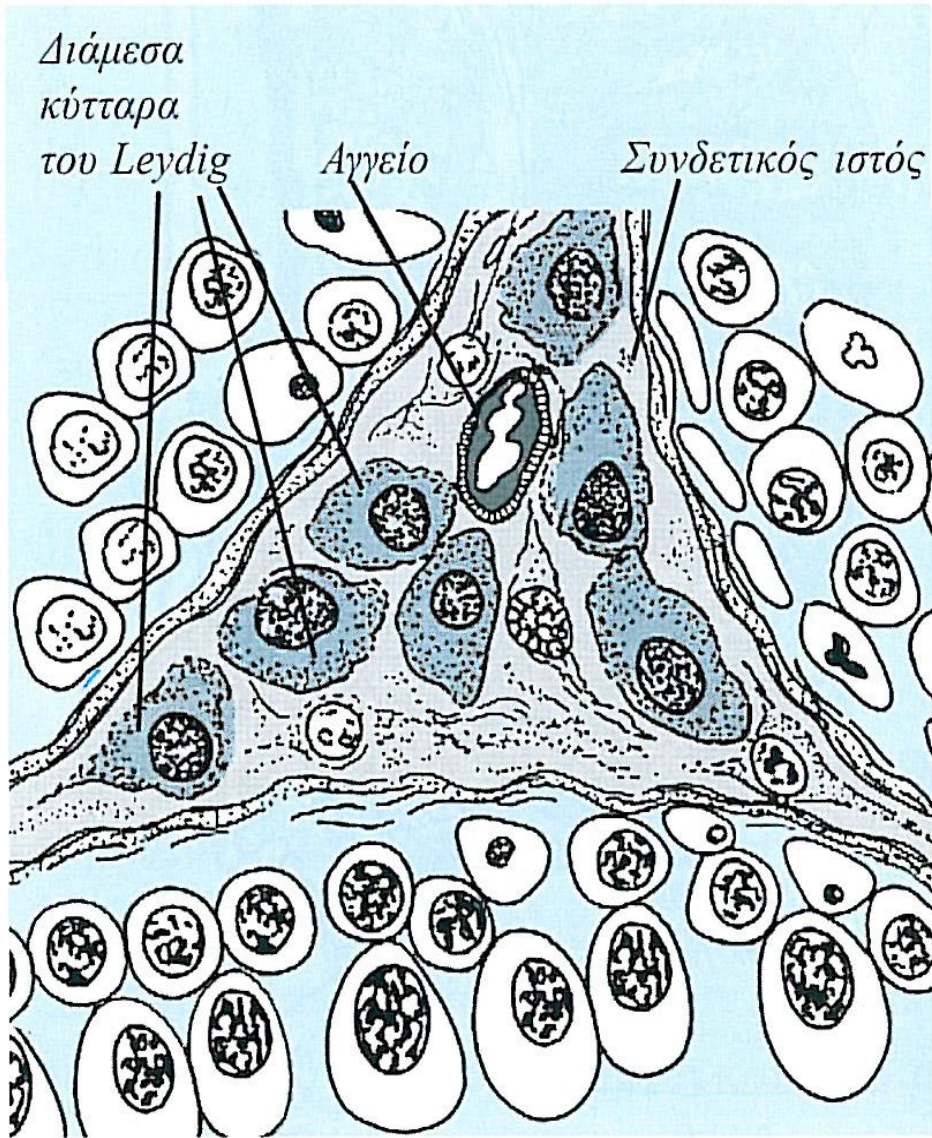
Σχ. 10-4: Τα κύτταρα του Sertoli και τα σπερμιόγωνα κύτταρα.

Η βασική επιφάνεια προσφύεται στο βασικό υμένα. Η ελεύθερη εμφανίζει προεκβολές στα διάκενα των οποίων βρίσκονται οι κεφαλές νεαρών σπερματοζωαρίων. Προσφέρουν **θρεπτική & στηρικτική υποστήριξη** για την σπερματογένεση παράγοντας **ορμόνες**:

- **Ανασταλτίνες A & B ↓ FSH**
- **Ακτιβίνες A, AB & B ↑ FSH**
- **Δεν παράγουν ανδρογόνα αλλά η αρωματάση CYP19 μετατρέπει τα ανδρογόνα σε Οιστρογόνα.**

Και την πρωτεΐνη ABP (Androgen Binding Protein) δεσμεύει τα ανδρογόνα & τα οδηγεί στα σπερματικά σωληνάρια.

Η ΔΙΑΜΕΣΗ ΟΥΣΙΑ (ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ LEYDIG)



Σχ. 10-5: Τα διάμεσα κύτταρα του Leydig.

- Χαλαρός συνδετικός ιστός (αιμοφόρα, λεμφοφόρα, τριχοειδή, νεύρα, μακροφάγα) που περιέχει τα κύτταρα Leydig στα διάκενα μεταξύ των σπερματικών σωληναρίων.
- Πολυγωνικά, έκκεντρο πυρήνα, αναπτυγμένο ενδοπλασματικό δίκτυο, περιέχουν ένζυμα, λιπίδια, μιτοχόνδρια, μεγάλη συσκευή Golgi. Παράγουν ανδρογόνα.

ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

ΣΚΟΠΟΣ – Η παραγωγή ώριμων σπερματοζωαρίων με γονιμοποιητική ικανότητα

4η εβδομάδα εμβρυϊκής ανάπτυξης

Αρχέγονα γεννητικά κύτταρα διαφοροποιούνται μέσα στα τοιχώματα του λεκιθικού σάκου και διαιρούμενα μιτωτικά δημιουργούν τα προσπερματογόνια. Η ωρίμανση σε σπερματογόνια αρχίζει το 10ο-12ο έτος.

Αναπαραγωγική ζωή

Σπερματογόνια (Μίτωση) ⇒ **Σπερματοκύτταρα I**
(Μείωση I) ⇒ **Σπερματοκύτταρα II** (Μείωση II) ⇒
Σπερματίδες (Διαφοροποίηση μέσω
ΣΠΕΡΜΙΟΓΕΝΕΣΗΣ-Τεστοστερόνη)
⇒ **Σπερματοζωάρια**

ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

- 3 Φάσεις-75 ημέρες.

1. ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ

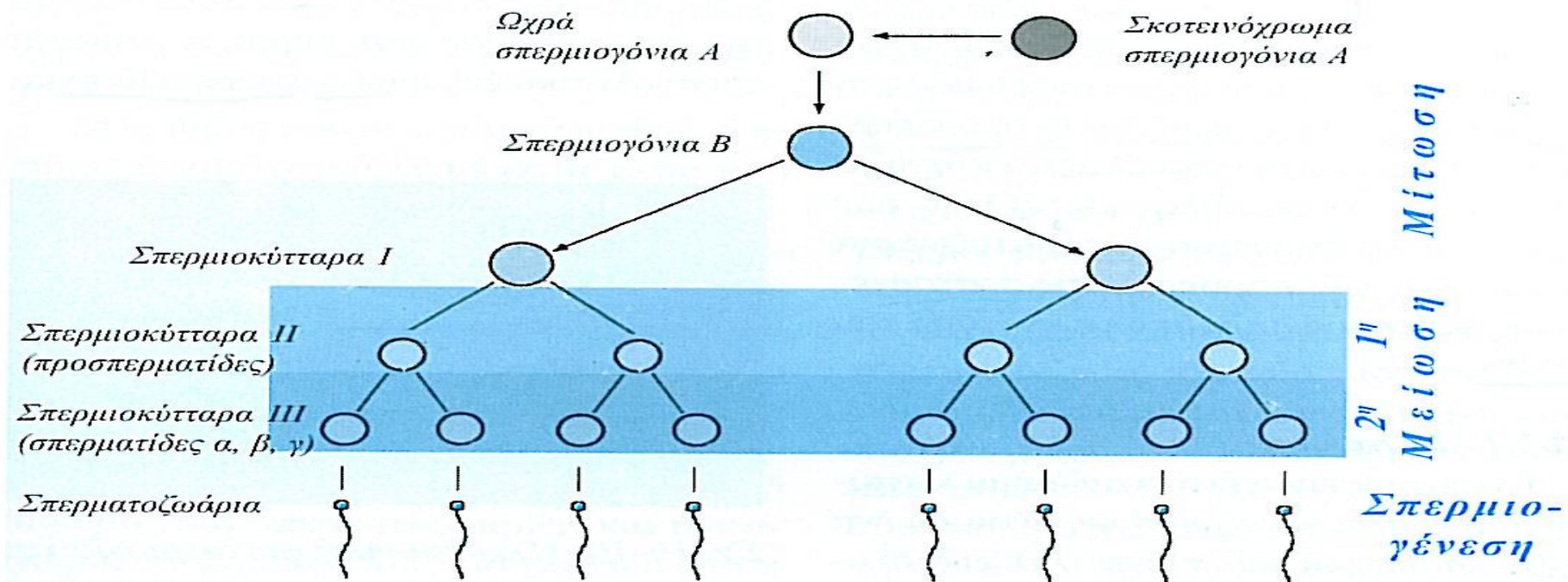
ΣΠΕΡΜΟΓΟΝΙΩΝ. Τα αρχέγονα σκοτεινόχρωμα σπερμιογόνια $A \Rightarrow$ ώχρα σπερματογόνια A & σπερμιογόνια B . **Βρίσκονται κοντά στο βασικό υμένα των σπερματικών σωληναρίων.**

ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

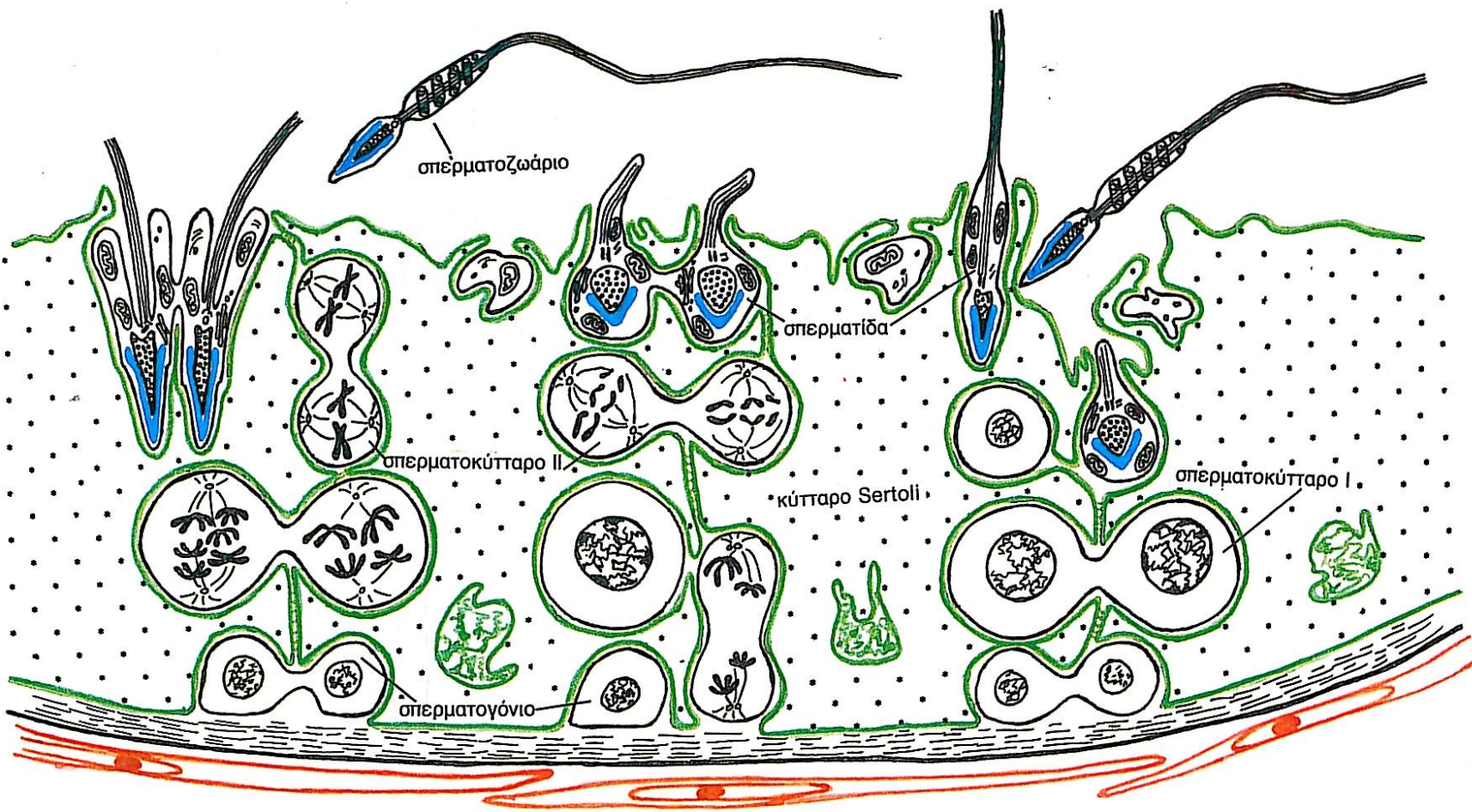
- **2. Η ΜΕΙΩΤΙΚΗ ΔΙΑΙΡΕΣΗ** συμβαίνει εφόσον τα σπερμιογόνια Β μετατοπιστούν στο εσωτερικό του σπερματικού σωληναρίου και διαιρεθούν διαδοχικά σε σπερμιοκύτταρα I (μίτωση). (διπλοειδή $46=44+X+Y$).
- 1η μειωτική διαίρεση -αναγωγική:
Σπερμιοκύτταρα I \Rightarrow Σπερμιοκύτταρα II (προσπερματίδες)
- 2η μειωτική διαίρεση: προσπερματίδες \Rightarrow σπερματίδες (απλοειδή $23=22+X/Y$)

ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

- 3. ΣΠΕΡΜΙΟΓΕΝΕΣΗ. Οι σπερματίδες εισδύουν στα κύτταρα Sertoli & μεταμορφώνονται χωρίς να πολλαπλασιαστούν. Απαραίτητες τεστοστερόνη & FSH.



Σχ. 10-8: Σπερματογένεση (ο πολλαπλασιασμός των σπερμιογονίων).



Σχήμα 2.2. Σπερματογένεση. Στο τοίχωμα των σπερματικών σωληναρίων παρατηρούνται κύτταρα της σπερματικής σειράς σε διάφορα στάδια εξέλιξης που περιβάλλονται από τις κυτταροπλασματικές αποφυάδες των κυττάρων του Sertoli.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗΣ.

A: ΚΥΜΑΤΑ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗΣ

- Μια νέα γενιά από σπερματογόνια αρχίζει να πολλαπλασιάζεται πριν γίνουν ώριμα σπερματοζωάρια τα κύτταρα της προηγούμενης γενιάς.
- Εξηγώντας την εναπόθεση γεννητικών κυττάρων σε διάφορα στάδια ωρίμανσης στην ίδια θέση στα τοιχώματα των σπερματικών σωληναρίων.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗΣ.

B:ΚΥΚΛΟΙ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗΣ

- Η διάρκεια εξέλιξης ενός σπερματογονίου σε ώριμο σπερματοζωάριο.
- Πείραμα χαμηλής δόσης ακτινοβολίας X.
- 26 μέρες στο ποντίκι, 40 στον αρουραίο, 74 στον άνθρωπο.

ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

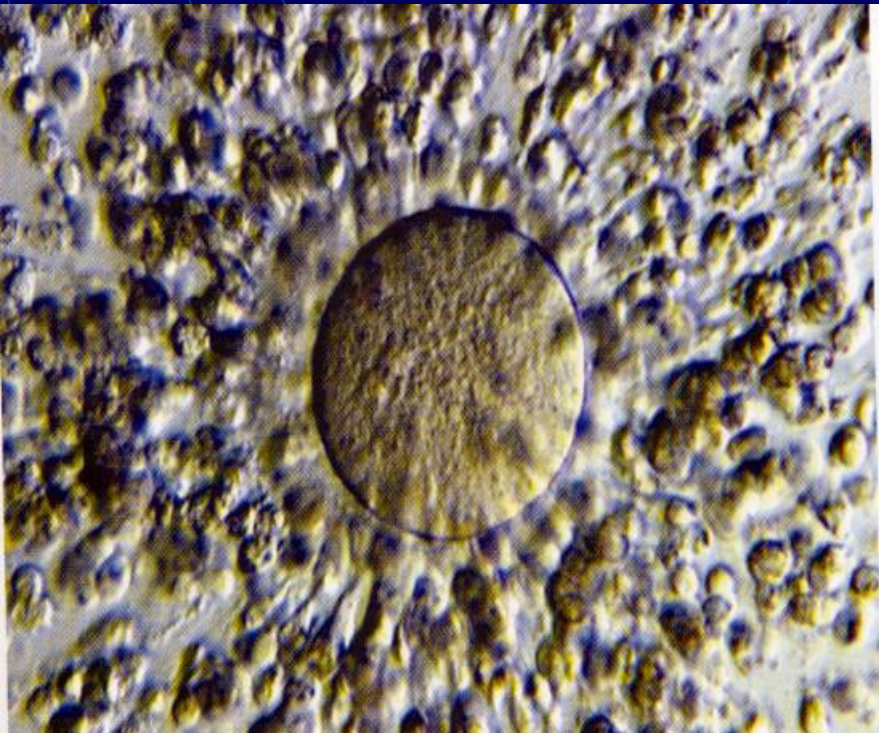
- **Θερμοκρασία:** Στην κρυσορχία όπου οι όρχις δεν έχουν κατέβει στο όσχεο αλλά βρίσκονται σε περιβάλλον 2-3°C μεγαλύτερης θερμοκρασίας της φυσιολογικής, τότε η σπερματική σειρά είναι ανύπαρκτη.(2-5 ετών κατεβαίνουν μόνοι τους +γοναδοτροπίνες/χειρουργικά)
- **Ανεπάρκεια βιταμίνης A & E** ⇒ Πλήρη & μη αντιστρεπτή απώλεια σπερματογόνων στον αρουραίο.
- **Δόση ακτινοβολίας 250R (Roentgen) στον άνθρωπο** ⇒ στείρωση ενός έτους. Οριστική με 500-600R
- **Vasectomy-αμφοτερόπλευρη απολίνωση σπερματικού πόρου-reversal.**

ΤΟ ΣΠΕΡΜΑ

- **Εναιώρημα κυττάρων-των σπερματοζωαρίων-μέσα σε ένα υγρό-το σπερματικό πλάσμα.**
- **Κριτήρια αξιολόγησης WHO**
- **Προτεινόμενες σταθερές για σπερματική ανάλυση.**
- Όγκος $\geq 1.5\text{ml}$ 95% του όγκου από επικουρικούς αδένες.
- $\text{pH} \geq 7.2$
- Συγκέντρωση $15\text{-}250 \times 10^6/\text{ml}$. Μέση τιμή: $100 \times 10^6/\text{ml}$. (5% του όγκου.)
- Κινητικότητα με πρόσθια κίνηση $\geq 40\%$
- Ζωντανά Σπερματοζωάρια $\geq 50\%$
- **Ανώμαλη μορφολογία $\leq 96\%$**

Ωάριο

Επεξεργασμένο σπέρμα



ΣΠΕΡΜΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ

Μακροσκοπική εξέταση

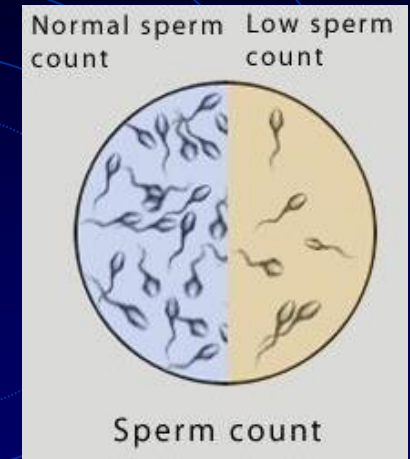
- Ρευστοποίηση
- Εμφάνιση
- Όγκος
- Ιξώδες
- pH

Μικροσκοπική διερεύνηση

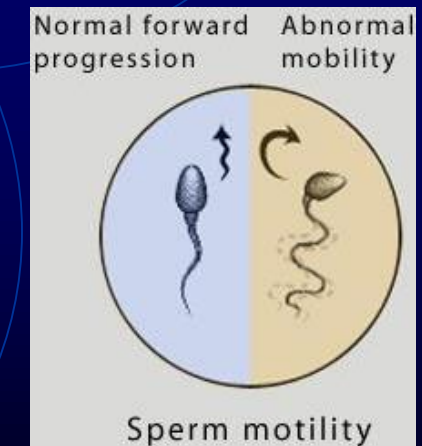
- Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων
- Κινητικότητα
- Μορφολογία
- Παρουσία άλλων κυτταρικών στοιχείων
- Συγκολλήσεις

ΟΡΙΣΜΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ

Ολιγοζωοσπερμία: Μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων, κάτω από 15×10^6 /ml

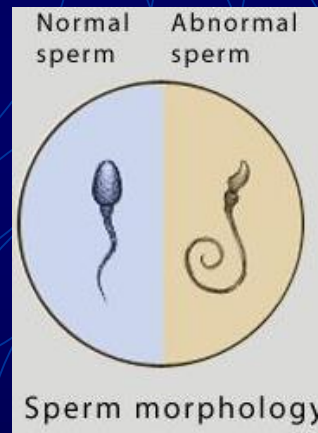


Ασθενοζωοσπερμία: Ασθενής κινητικότητα σπερματοζωαρίων (από την 1η ώρα των παρατηρήσεων), δηλαδή λιγότερο από 40% των σπερματοζωαρίων με κίνηση



ΟΡΙΣΜΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ

Τερατοζωοσπερμία: Ποσοστό σπερματοζωαρίων με φυσιολογική μορφολογία (αυστηρά κριτήρια Kruger) μικρότερο του 4 %.



Ολιγοασθενοτερατοζωοσπερμία: Συνύπαρξη μειωμένου αριθμού, ασθενούς κινητικότητας και αυξημένων μορφολογικών ανωμαλιών των σπερματοζωαρίων.

Test	Patient's Value	Reference Values (Where Applicable)
SEMEN ANALYSIS		
Volume	4.0 mL	1.5 - 5.0 ml
Colour	Gray White	
Appearance	Opalescent	
Viscosity	Thick	
Ph	7.7	7.7 - 8.0
Liquification Time	30 Minutes	30 Minutes
Total Sperm Count	92 million/mL	30 - 300 million/mL
Active Motile	20 %	More than 30 % Active motility is normal or if combined " Active + Sluggish " motility 50 % is also considered normal.
Sluggish Motile	10 %	
Non Motile	70 %	
Morphology	60 %	Normal Semen has 30 % spermatozoa of normal morphology.
Pus Cells	10 - 12 / HPF	
RBC	Nil / HPF	
Sample Collection	Inside the lab.	
Opinion	Asthenozoospermia	

ΤΟ ΣΠΕΡΜΑ

- ↑↑ Συχνότητα εκσπερματίσεων ⇒ αριθμός σπερματοζωαρίων ↓↓
- ↓↓ Συχνότητα εκσπερματίσεων ⇒ ↑↑ όγκος σπέρματος και ο αριθμός των σπερματοζωαρίων & των ανώμαλων μορφών τους & ↓↓ η κινητικότητα τους.
- Ιδανική περίοδος αποχής (2-5)

Παλίνδρομη εκσπερμάτιση (μερική ή πλήρης)

- Το σπέρμα προωθείται μέσα στην ουροδόχο κύστη αντί στο έξω στόμιο της ουρήθρας.
- Μικρή ποσότητα σπέρματος ή και καμία ποσότητα μετά από εκσπερμάτιση, πιθανή υπογονιμότητα, μη διανυγή ούρα μετά από σεξουαλική επαφή.
- **Δυσμορφία της ουρήθρας.**
- Σε ένα υγιή άνδρα, η βαλβίδα ανάμεσα στην κύστη και την ουρήθρα κλείνει κατά την εκσπερμάτιση και η βαλβίδα ανάμεσα στους σπερματικούς πόρους και την ουρήθρα κλείνει κατά την ούρηση ώστε να αποφευχθεί η είσοδος ούρων στο σπέρμα και η είσοδος σπέρματος στην κύστη.
- **Αδυναμία ρύθμισης της ροής των ούρων και του σπέρματος από την ουρήθρα.**
Πολύ όξινα ούρα μειωμένη γονιμοποιητική ικανότητα
- **IVF.**
- Εγχείριση στον προστάτη ή στην ουρήθρα από διαβήτη, φάρμακα για θεραπεία υπέρτασης, φάρμακα βελτίωση διάθεσης.
- Θεραπεία, η διακοπή του φαρμάκου ,αν οφείλεται σε διαβήτη ή σε χειρουργική επέμβαση στην ουρογεννητική φαρμάκα που μοιάζουν με την επινεφρίνη (pseudoephedrine ή imipramine) να είναι αποτελεσματικά-καρδιακή λειτουργία/υπερτασή.
- **Επεξεργασία σπερματοζωαρίων από τα ούρα**
Ουρικό οξύ τοξικό για το σπέρμα, 1 g σόδας το προηγούμενο βράδυ και το πρωί αλκαλικά ούρα.

ΩΡΙΜΟ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΟ

Ακρόσωμα

Μετα-ακροσωμική περιοχή

Αυχένας

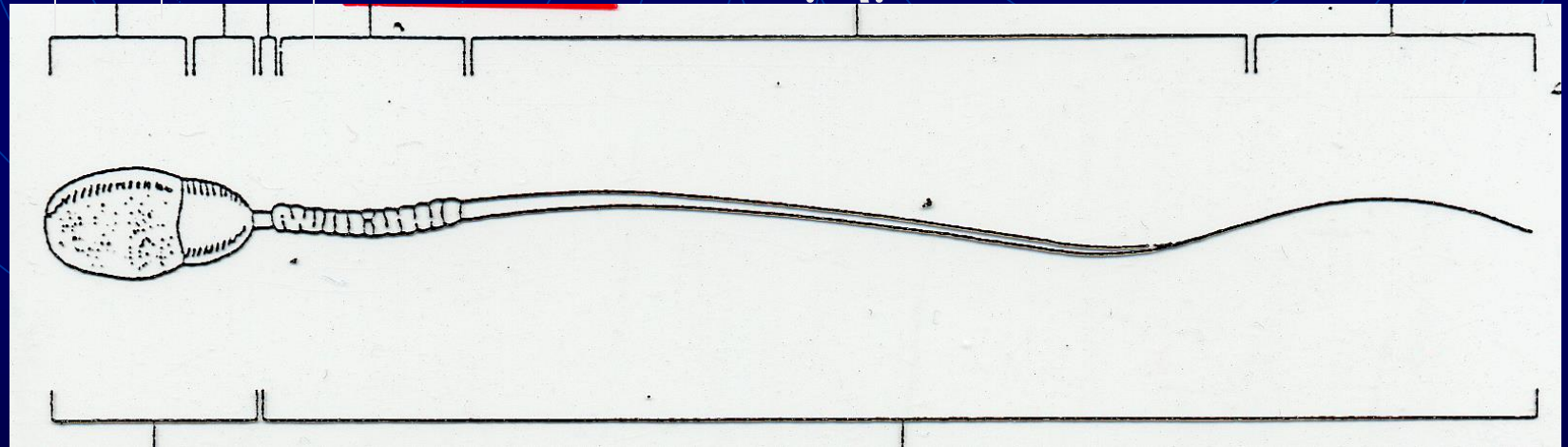
Ενδιάμεσο

Τμήμα

Κυρίως

Τμήμα

Τελικό Τμήμα



Κεφαλή

Ουρά

ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΕΣ ΦΑΣΕΙΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΟΥ

- **Απόκτηση γονιμοποιητικής ικανότητας** (επιδιδυμίδα).
- **Ενεργοποίηση** (θηλυκή γεννητική οδός)(Catsper proteins).
- **Αντίδραση Ακροσώματος** (πρόσδεση σε ωάριο)

ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ (TESTO)

- Το ισχυρότερο ανδρογόνο.
- Συντίθεται από τη χοληστερόλη στα Leydig μέσω δράσης LH από υπόφυση.
- Πρόδρομα μόρια: Διϋδροεπιανδροστερόνη DHEA, ανδροστενεδιόνη
- Για να δράσει βιολογικά & να αναγνωριστεί από τους υποδοχείς των κυττάρων μετατρέπεται σε διϋδροτεστοστερόνη DHT (ενεργή μορφή TESTO), ανδροστενεδιόνη, οιστραδιόλη.

ΟΙ ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ

- Τα κύτταρα **Leydig** παράγουν **ανδρογόνα** (ανδροστενεδιόνη {πρόδρομη της τεστοστερόνης}, τεστοστερόνη, δεϋδροεπιανδροστερόνη-DHEA {παράγεται μόνο σε μικρά ποσά} & διωδροτεστοστερόνη-DHT) και **οιστρογόνα** (οιστρόνη & οιστραδιόλη)
- Τα κύτταρα **Sertoli** παράγουν την ανασταλτίνη ή ορμόνη X, ABP.

ΟΙ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

- Από τις ισχυρότερες αναβολικές ουσίες υπεύθυνα για την σπερματογένεση & την αρρενοποίηση του άρρενος οργανισμού επενεργώντας σε όργανα & ιστούς.

ΟΙ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

1. Γεννητικό Σύστημα.
2. Μυοσκελετικό Σύστημα.
3. Λάρυγγας.
4. Δέρμα.
5. Τριχοφυΐα.
6. Μεταβολισμός ουσιών.
7. Ψυχισμός.

Γεννητικό Σύστημα.

- Εμβρυϊκή Περίοδος:

1. Διαφοροποίηση του πόρου του Wolff σε επιδιδυμίδα & σπερματικό πόρο.
2. Υποστροφή του πόρου του Muller.
3. Προώθηση της καθόδου των όρχεων από το κύτος της κοιλιάς στο όσχεο
4. Μορφολογική εξέλιξη των έσω & έξω γεννητικών οργάνων.

- Περίοδος Ήβης:

1. Προάγει την ανάπτυξη του προστάτη, των σπερματοδόχων κύστεων, του πέους, του όσχεου, της επιδιδυμίδας & των όρχεων.

ΚΙΝΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Σύγκλειση της επιφυσιακής συζευκτικής ζώνης των οστών
- Αναστολή της κατά μήκος αύξησής τους.
- Διαμόρφωση του κινητικού συστήματος στους άρρενες (ευρύς θώρακας, στενή πύελος, ανάπτυξη μυών)

ΛΑΡΥΓΓΑΣ & ΔΕΡΜΑ

- Κατά την εφηβεία αυξάνει το μέγεθος του λάρυγγα & προκαλεί πτώση του ύψους της φωνής.
- Αυξάνει τη χρωστική & το πάχος του δέρματος και επιτείνει την έκκριση σμηγματογόνων αδένων με αποτέλεσμα την εμφάνιση της εφηβικής ακμής.

ΤΡΙΧΟΦΥΪΑ

- Εξελίσσεται σε τρία στάδια
 1. Πρωτογενής τρίχωση.
 2. Δευτερογενής τρίχωση.
 3. Ανδρική τρίχωση.

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΤΡΙΧΩΣΗ

- Η εμφάνιση της ΔΕΝ σχετίζεται με την παρουσία της τεστοστερόνης. Υπάρχει πριν από την ήβη και αφορά την τρίχωση της κεφαλής, των φρυδιών, των βλεφάρων & των άκρων.

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΤΡΙΧΩΣΗ

- Κοινή & στα δύο φύλα.
- Οριζόντια τρίχωση του τριγώνου του εφηβαίου & τρίχωση της μασχάλης.
- Για τη εμφάνιση της απαιτούνται τα επίπεδα της τεστοστερόνης να είναι σε ανάλογα επίπεδα με εκείνα που εμφανίζει η ορμόνη σε έναν φυσιολογικό ένηβο γυναικείο οργανισμό.

ΑΝΔΡΙΚΗ ΤΡΙΧΩΣΗ

- Αφορά την τρίχωση του προσώπου & του κορμού & την επέκταση της τρίχωσης του εφηβαίου προς τα άνω.
- Απαιτεί τη συγκέντρωση της τεστοστερόνης σε επίπεδα ανάλογα με εκείνα που παρατηρούνται στον οργανισμό ενός φυσιολογικού άνδρα.
- Στον ενήλικο με κληρονομική προδιάθεση η επίδραση της τεστοστερόνης επισπεύδει το «κύκλο ζωής των τριχοθυλακίων» την εμφάνιση ανδρογενούς **αλωπεκίας** ⇒ περιορισμό της τρίχωσης της κεφαλής στη μετωποκροταφική περιοχή και κατόπιν σε ολόκληρο το τριχωτό της.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΟΥΣΙΩΝ

- Αυξάνει τη σύνθεση πρωτεϊνών και μειώνει τη διάσπαση τους αυξάνοντας τον ρυθμό ανάπτυξης.
- Αυξάνει τη σύνθεση της ερυθροποιητίνης.

ΨΥΧΙΣΜΟΣ

- Με τη δράση της τεστοστερόνης ο έφηβος γίνεται πιο επιθετικός, πιο ενεργητικός και με αυξημένη σεξουαλική διάθεση (Libido).

ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ

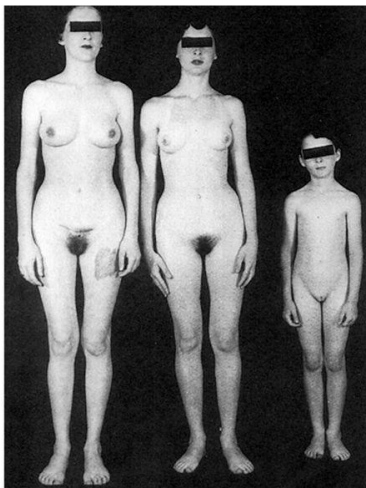
- **Υπερλειτουργία όρχεων \Rightarrow Υπερέκκριση ανδρογόνων \Rightarrow Πρώιμη ήβη.**
- Δύσκολη διάγνωση: λοίμωξη, ενδοκρινολογικές διαταραχές, όγκοι, εγκεφαλικές ανωμαλίες, τραυματισμοί.
- **Υπολειτουργία όρχεων \Rightarrow Έλλειψη φυσιολογικής συγκέντρωσης ανδρογόνων \Rightarrow καθυστέρηση ήβης, υπογοναδισμός, ανδρική στειρότητα.**
- **Υπογοναδισμός: ορχική ανεπάρκεια**
- (Υπο/Υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός)
- (Διαταραχή υπόφυσης υποθαλάμου π.χ Kallman Syndrome, Genetic GnRH deficiency/πάθηση όρχεων)
- **Σύνδρομο θηλεοποιητικών όρχεων (feminizing testicular syndrome)** σύνδρομο έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα. Χ φυλοσύνδετο υπολειπόμενο σύνδρομο, αποτυχία αρρενοποίησης έξω γεννητικών οργάνων, όρχεις στη βουβωνική χώρα που καταλήγουν σε κόλπο.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΛΗΡΟΥΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΑ ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ (CAIS= COMPLETE ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME)

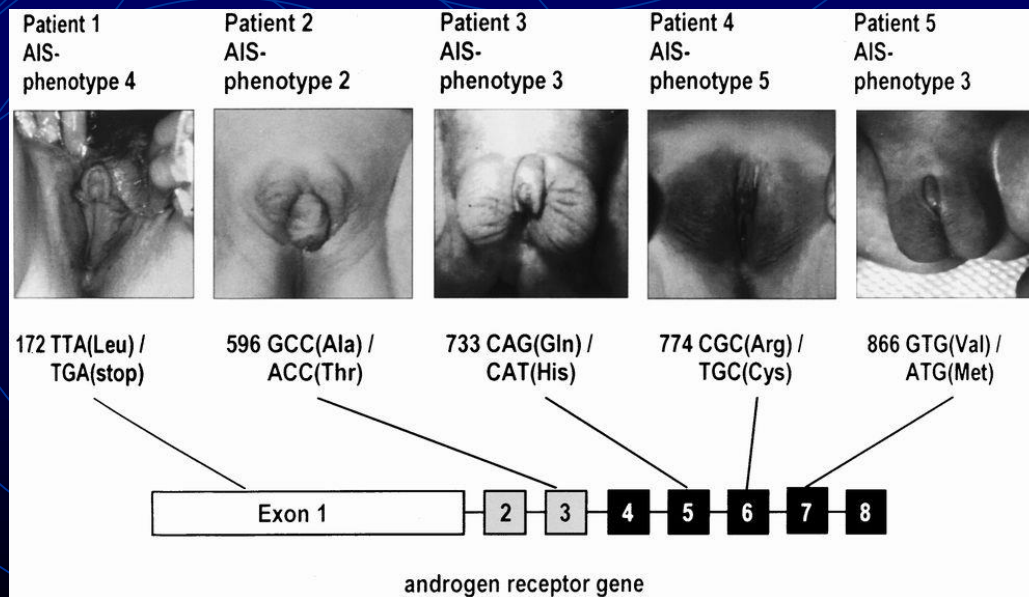
(σύνδρομο θηλεοποιητικών όρχεων)

- Η διάγνωση στην εφηβεία (μη εμφάνιση περιόδου-πρωτοπαθής αμμηνόρροια).
- Μαστοί/τρίχωση των γεννητικών οργάνων
- Έσω γεννητικά όργανα θήλεος-απουσία.
- Γενετικοί αδένες άρρενος.
- Χειρουργική αφαίρεσή/πιθανότητα κακοήθειας.
- Πλαστική επέμβαση κόλπου, με σκοπό τα άτομα αυτά να έχουν φυσιολογική σεξουαλική ζωή.

Androgen-Insensitivity Syndrome



- Genetically male (XY)
- Testosterone is secreted
- Target cells lack receptors for the hormone
- No masculinizing effects occur



Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ DHT

- 5^α-αναγωγή τύπου I στο δέρμα/κυρίαρχο ένζυμο στο τριχωτό της κεφαλής. Υπεύθυνη για ακμή, υποχώρηση γραμμής τριχοφυΐας στην κροταφική περιοχή -
Η ανδρογενετική αλωπεκία Στον ενήλικο με κληρονομική προδιάθεση η επίδραση της τεστοστερόνης επισπεύδει το «κύκλο ζωής των τριχοθυλακίων» την εμφάνιση ανδρογενούς αλωπεκίας⇒ περιορισμό της τριχώσεως της κεφαλής στη μετωποκροταφική περιοχή και κατόπιν σε ολόκληρο το τριχωτό της. Γενετικοί, όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξή της, ενώ τα πλήρη αίτια παραμένουν άγνωστα. Ρυθμός ωρίμανσης των τριχοθυλακίων
- Τα γονίδια που ευθύνονται αποτελούν αντικείμενο έρευνας, τα περισσότερα δε από αυτά βρίσκονται στο χρωμόσωμα X και είναι υπολειπόμενα. Έτσι οι γυναίκες πιο σπάνια εμφανίζουν ανδρογενετική αλωπεκία καθώς απαιτείται η ύπαρξη των παθολογικών γονιδίων και στα δύο χρωμοσώματα X για να εκφραστούν

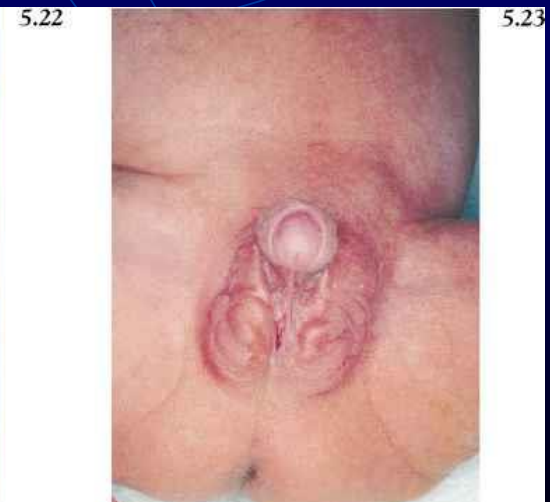
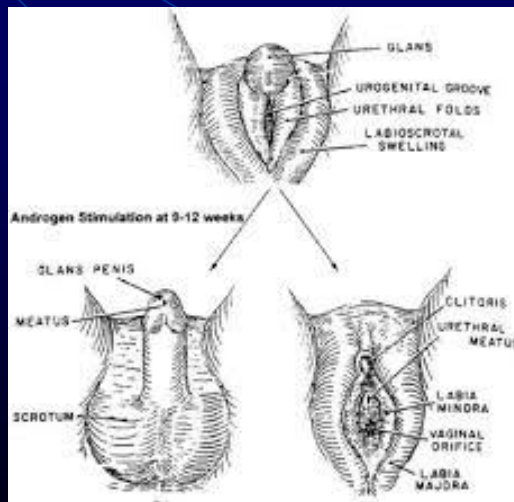
Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ

Διϋδροτεστοστερόνης (DHT)

- Στα σπερματικά σωληνάρια οι υποδοχείς παρουσιάζουν εκλεκτική δέσμευση της DHT.
- Δραστικότερο ανδρογόνο για σπερματογένεση= DHT. Πιο αποτελεσματική για τη διατήρηση της σπερματογένεσης μετά από υποφυσεκτομή.
- Με την έναρξη MI στο σπερματικό επιθήλιο \Rightarrow \uparrow 5 α -αναγωγή τύπου II (στους ιστούς του γεννητικού συστήματος) για μετατροπή TESTO σε DHT υπεύθυνη για αύξηση μεγέθους πέους και προστάτη κατά την εφηβεία.
- Δράση TESTO= αρρενοποίηση πόρων του Wolff & ρύθμιση παραγωγής LH από υπόφυση.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ DHT

- DHT ⇒ Αρρενοποίηση έξω γεννητικών οργάνων & ουρήθρας στην εμβρυϊκή περίοδο & αρρενοποίηση μετά τη γέννηση.
- Ανεπάρκεια 5α-αναγωγάσης Ετεροφυλετική ήβη ⇒ ψευδοκολπικός περινεο-οσχεικός υποσπαδίας. Ψευδοερμαφροδιτισμός (46XY, +T, έσω γεννητικά όργανα άρρενος και όρχις, επιδιδυμίδα, σπέρματοδόχους κύστεις + εκσπερματικούς πόρους που καταλήγουν σε κόλπο + έξω γεννητικά όργανα αμφίβολα ή θήλεος τύπου.
- Γενετικές βλάβες στο εξόνιο 5 του γονιδίου του ισοενζύμου II της 5α αναγωγάσης
- Ανατρέφονται σαν κορίτσια - στην εφηβεία ↑ LH, μπορεί να αλλάξουν φυλετική ταυτότητα. Μεγέθυνση κλειτορίδας («Σύνδρομο πέους στα 12»)



ΥΠΟΣΠΑΔΙΑΣ

- Ο όρος υποσπαδίας χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη συγγενή ανωμαλία του πέους, κατά την οποία το στόμιο της ουρήθρας, δε βρίσκεται στην κορυφή της βαλάνου, αλλά σε οποιοδήποτε άλλο σημείο της κάτω επιφάνειας της βαλάνου και του πέους ή ακόμη στο όσχεο ή στο περίνεο
- Χειρουργική αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας του πέους



ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

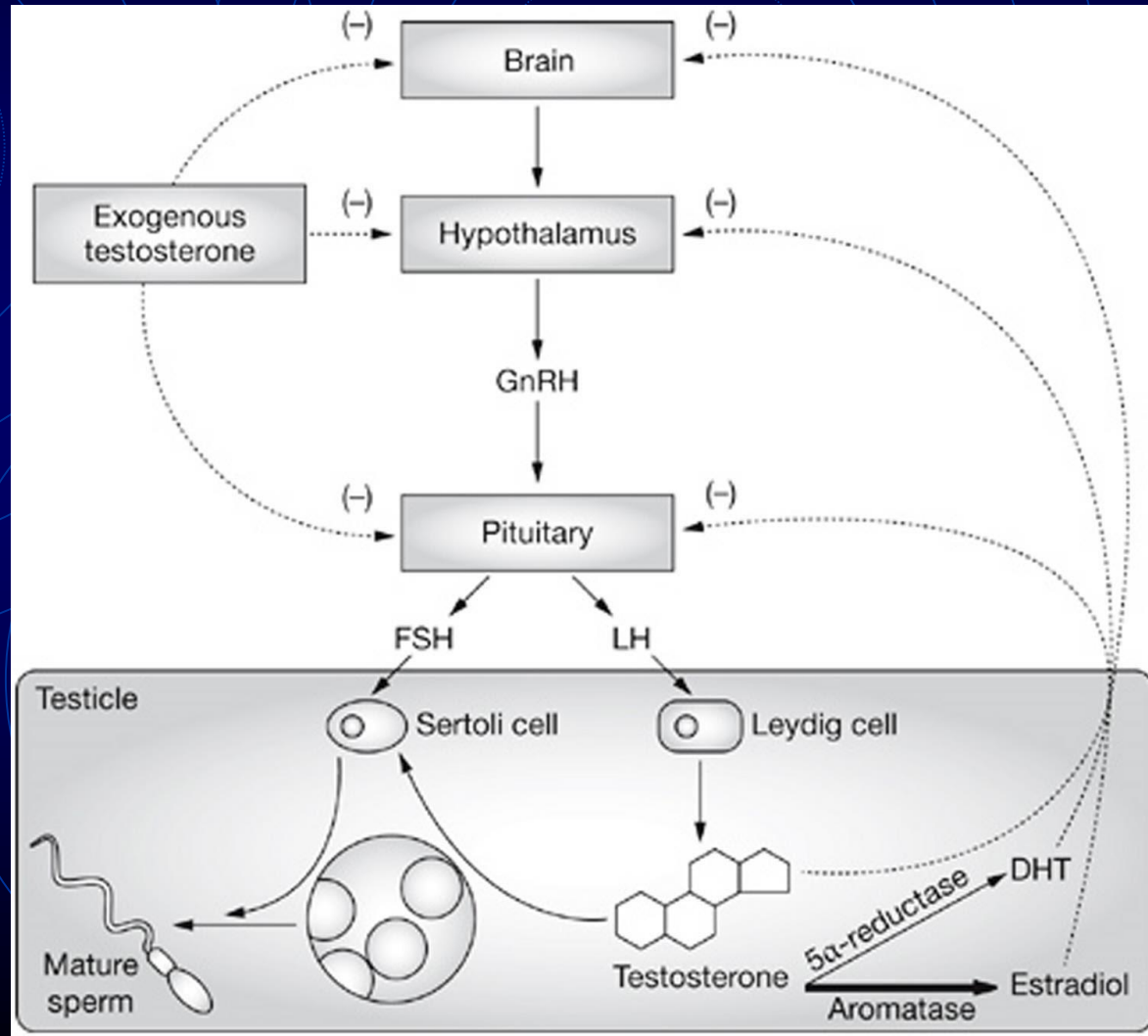
- Οιστρόνη & οιστραδιόλη προκύπτουν κυρίως από το μεταβολισμό των ανδρογόνων.
- Η έκκριση τους εξαρτάται από τη δράση της LH.
- Παράγονται από τους όρχεις & το φλοιό των επινεφριδίων (25%) & από άλλα μέρη του σώματος ως παράγωγα του μεταβολισμού της τεστοστερόνης.

ΑΝΑΣΤΑΛΑΤΙΝΗ-ΟΡΜΟΝΗ Χ- ΙΝΙΜΠΙΝΗ

- Παράγεται από τα κύτταρα του Sertoli & από τις ωοθήκες-κοκκιώδη κύτταρα.
- Ενεργώντας στην υπόφυση & στον υποθάλαμο αναστέλλει την έκκριση της FSH & GnRH αντίστοιχα.

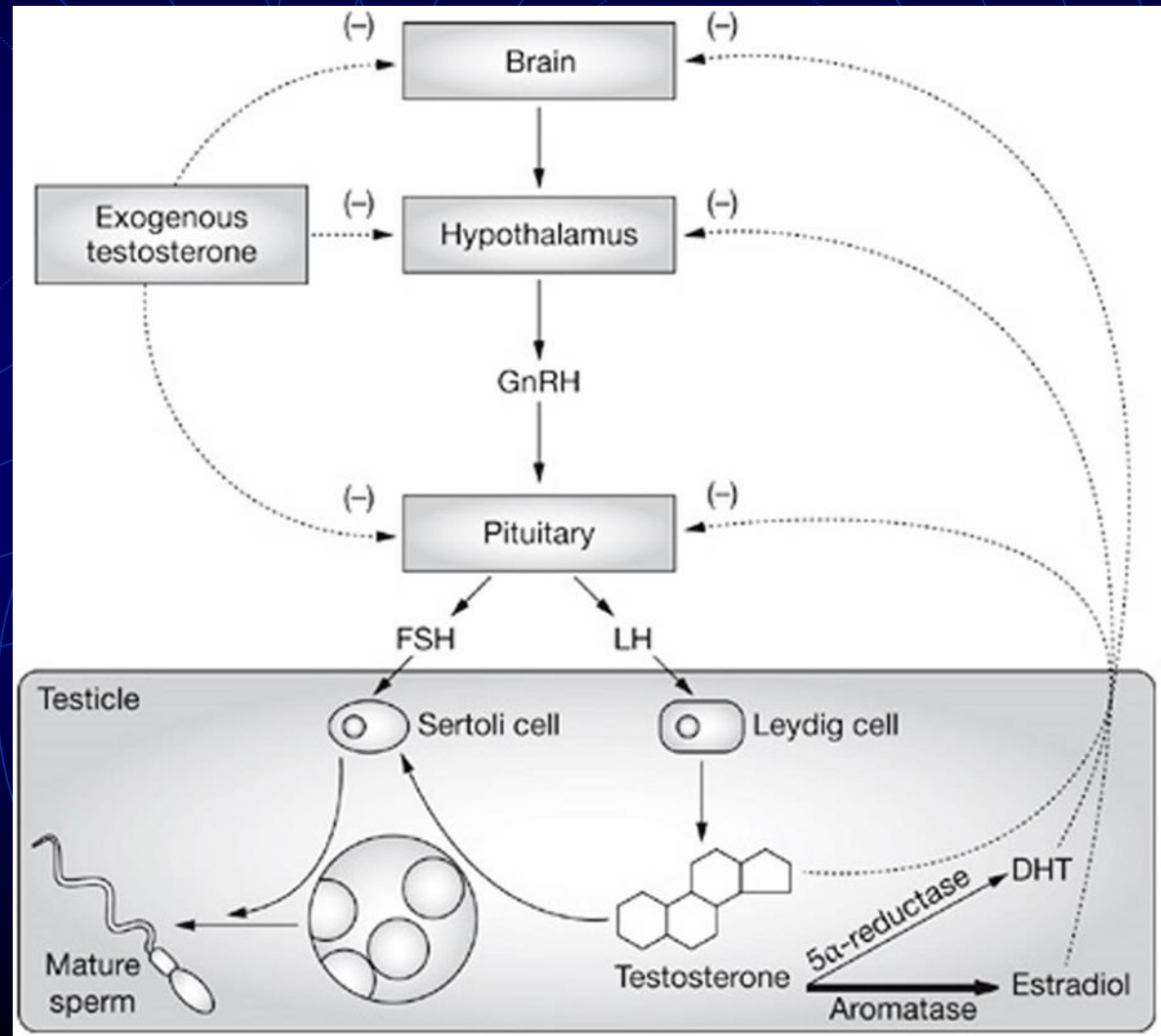
Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ

- Τα ορχικά σωληνάρια & ο διάμεσος ιστός συνδέονται λειτουργικά μέσω του υποθαλαμο-υποφυσεο-ορχικού άξονα.
 - Η γοναδορελίνη (GnRH) διεγείρει την έκκριση των γοναδοτροπινών από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (αδενοϋπόφυση)
1. Ωχρινοτρόπος Ορμόνη Luteinising Hormone (LH)
 2. Ωοθυλακιοτρόπος Ορμόνη Follicle Stimulating Hormone (FSH)



Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ

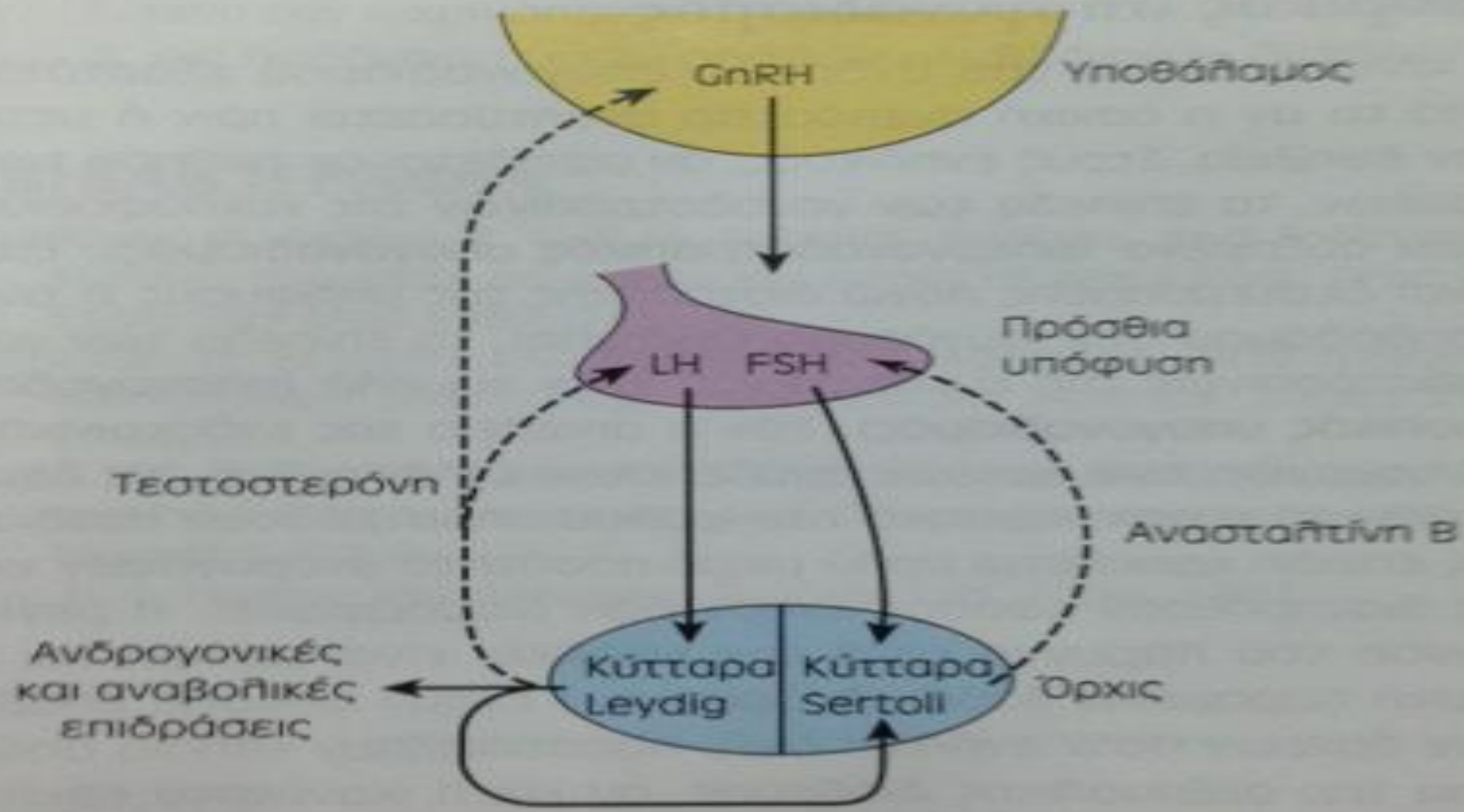
- Η λειτουργία διεγείρεται από τις γοναδοτροπίνες LH & FSH.
- Οι στεροειδείς ορμόνες των όρχεων επηρεάζουν με αρνητικό παλίνδρομο μηχανισμό (negative feedback) την έκκριση LH & FSH από την αδenoϋπόφυση ενεργώντας τόσο στον υποθάλαμο όσο και στην αδenoϋπόφυση.



Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ

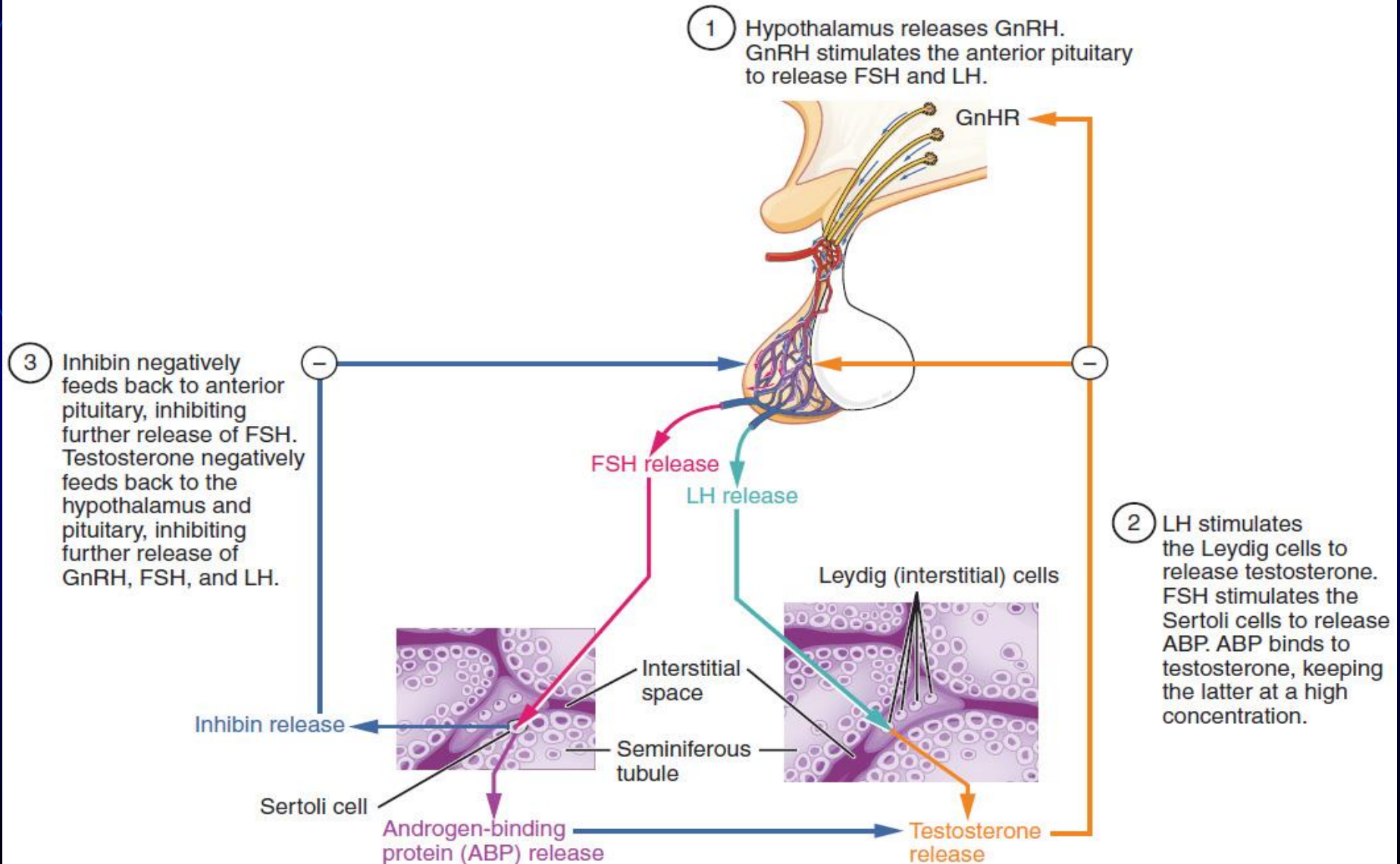
- Η λειτουργία διεγείρεται από τις γοναδοτροπίνες LH & FSH.
- Η LH δρα στα κύτταρα του Leydig προάγοντας την έκκριση τεστοστερόνης.
- Η FSH δρα στα κύτταρα του Sertoli προάγοντας ABP, τη σπερματογένεση, ανασταλτίνη.
- Η τεστοστερόνη παραγόμενη από τα κύτταρα του Leydig συμβάλλει επίσης στη σπερματογένεση δρώντας στα κύτταρα του Sertoli.
- Η τεστοστερόνη αναστέλλει την παραγωγή της LH.
- Η ανασταλτίνη την έκκριση της FSH.

Ρύθμιση λειτουργίας όρχεων μέσω αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης (negative feedback)



ΕΙΚΟΝΑ 23-10 Πιθανοποιημένες αλληλεξαρτήσεις μεταξύ του υποθαλάμου, της πρόσθιας υπόφυσης και των όρχεων. Τα συνεχή βέλη υποδηλώνουν διεγερτικές επιδράσεις, ενώ τα διακεκομμένα βέλη υποδηλώνουν ανασταλτικές επιδράσεις.

Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ



ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

- Εξωκρινής/ενδοκρινής λειτουργία
- Sertoli/Leydig (ρόλος, ανατομία, παράγουν)
- Ορχικά λοβία, σπερματικά σωληνάκια
- Σπερματογένεση/σπερμιογένεση
- Σπερμοδιάγραμμα, εκκρίματα
- Εκσπερμάτιση, παλίνδρομη
- Ανδρογόνα, παραγωγή, δράση
- Ρύθμιση λειτουργίας όρχεων

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΦΥΛΟΥ

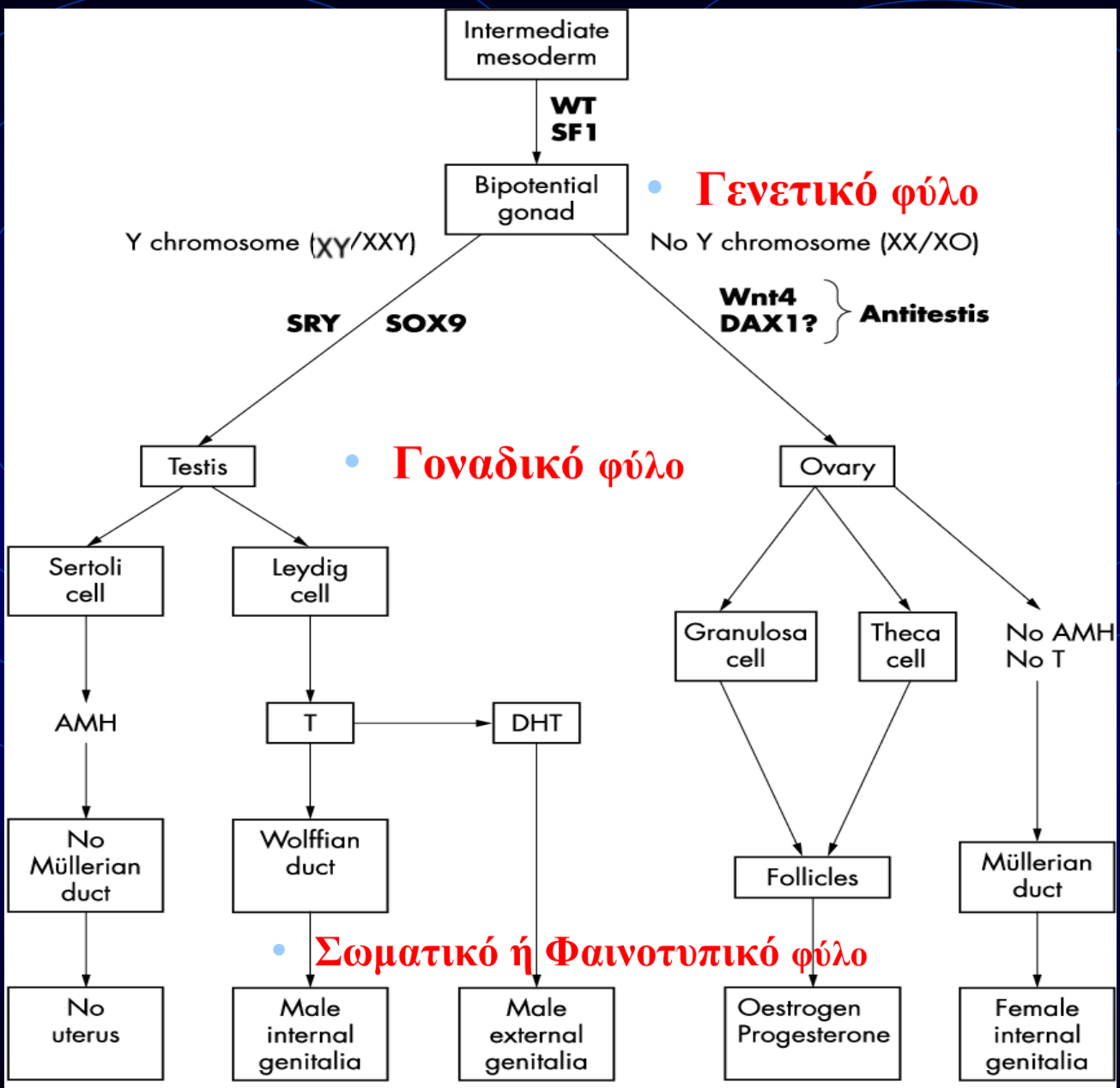
- Ο μηχανισμός της φυλετικής διαφοροποίησης σύνθετο φαινόμενο καθορίστηκε με την θεωρία του **Alfred Jost** όρισε τρεις βαθμίδες με διαδοχική ακολουθία για την φυλετική διαφοροποίηση :
- Καθορισμός του **Γενετικού Φύλου (Chromosomal sex)**
- Διαφοροποίηση του **Γοναδικού Φύλου (Gonadal sex)**
- Διαφοροποίηση του **Σωματικού/Φαινοτυπικού φύλου (Phenotypic sex)**
- **Ψυχολογικού (Gender identity)**

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΦΥΛΟΥ

- *1^η βαθμίδα:* **Γενετικό φύλο-κατά τη γονιμοποίηση**, συνδυασμός των χρωμοσωμάτων (σπερματοζωάριο, SRY, TDF).
- *2^η βαθμίδα:* **Γοναδικό φύλο-διαφοροποιούνται οι γεννητικοί αδένες με βάση το γενετικό φύλο. 6^η -7^η εβδομάδα κύησης αρχίζει ιδιαίτερη ανατομική και φυσιολογική πορεία προς σχηματισμό του αρσενικού και θηλυκού φαινοτύπου των γονάδων. Με γενετικό φύλο XY: οι γονάδες διαφοροποιούνται σε όρχεις. Με γενετικό φύλο XX οι γονάδες διαφοροποιούνται σε ωοθήκες.** Πρώτη μορφολογική ένδειξη για αναγνώριση του **γοναδικού φύλου**.
- *3^η βαθμίδα:* **Σωματικό ή Φαινοτυπικό φύλο-η λειτουργική διαφοροποίηση των γονάδων, ΟΡΜΟΝΕΣ-και συγκεκριμένα του όρχι, πραγματοποιεί τη διαφοροποίηση του **σωματικού φύλου**, δηλαδή των φυλετικών σωματικών χαρακτηριστικών, ή αλλιώς, η **φαινοτυπική διαφοροποίηση του φύλου-7^η εβδομάδα κύησης.****

- Jost καθόρισε τον βασικό ρόλο του εμβρυϊκού όρχι στη διαφοροποίηση της γεννητικής οδού. Με πειράματα σε έμβρυα κουνελιού *in utero*, έδειξε πως η γεννητική συσκευή υπακούει σε ένα βασικό πρόγραμμα θηλυκού τύπου. Το πρόγραμμα αυτό πρέπει να παρακαμφθεί για να μπορέσει να αναπτυχθεί το αρσενικό φύλο.
 - Τα έμβρυα που ευνουχίζονται πριν από την έναρξη της φαινοτυπικής φυλετικής διαφοροποίησης έχουν κατά τη γέννηση γεννητική οδό θηλυκού τύπου, όποιο και αν είναι το φύλο τους.
 - 1953 μετά από εμφύτευση κρυστάλλων ανδρογόνων και χορήγηση τεστοστερόνης σε θηλυκά έμβρυα αναπτύσσονται, εκτός από φυσιολογικά γεννητικά όργανα θήλεως, και φυσιολογικά γεννητικά όργανα άρρενος.
 - Μεταμόσχευση ορχικό ιστό δίπλα στην ωοθήκη, το αποτέλεσμα ήταν να ατροφήσουν οι πόροι του Müller μόνο ομόπλευρα με το μόσχευμα.
- Η αφαίρεση των γονάδων θα οδηγήσει στην ανάπτυξη θηλυκής γεννητικής οδού
- Ορχικό μόσχευμα δίπλα στην ωοθήκη οδηγεί στην ομόπλευρη αναστολή της ανάπτυξης του πόρου του Müller και ανάπτυξη των πόρων του Wolff

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΦΥΛΟΥ



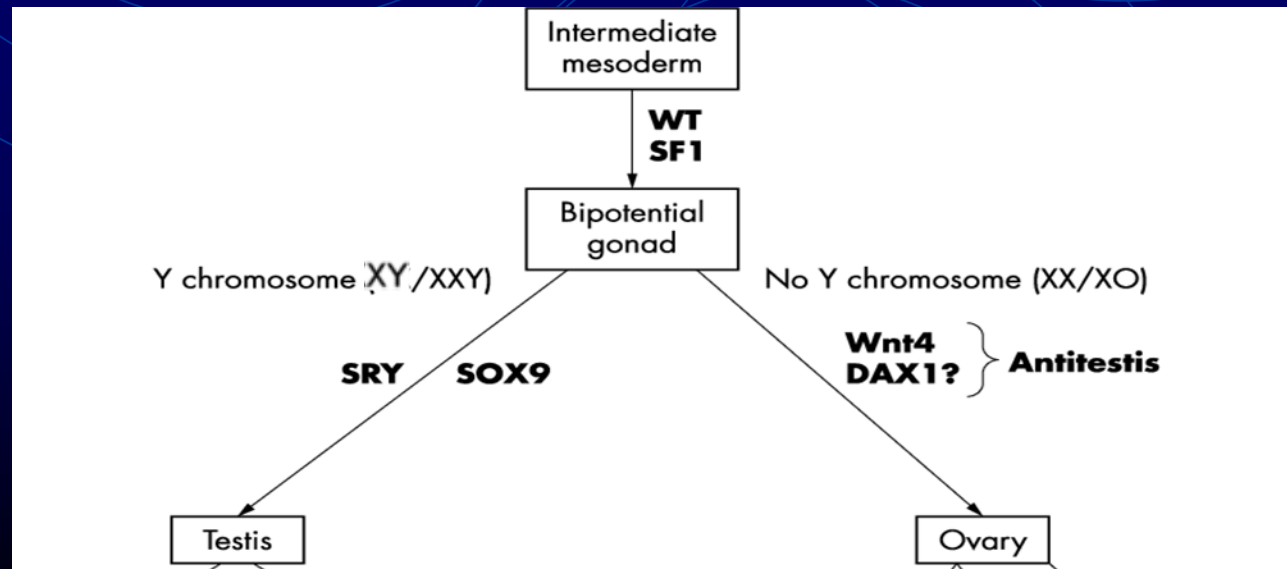
• Γενετικό φύλο

• Γοναδικό φύλο

• Σωματικό ή Φαινοτυπικό φύλο

Καθορισμός γοναδικού φύλου

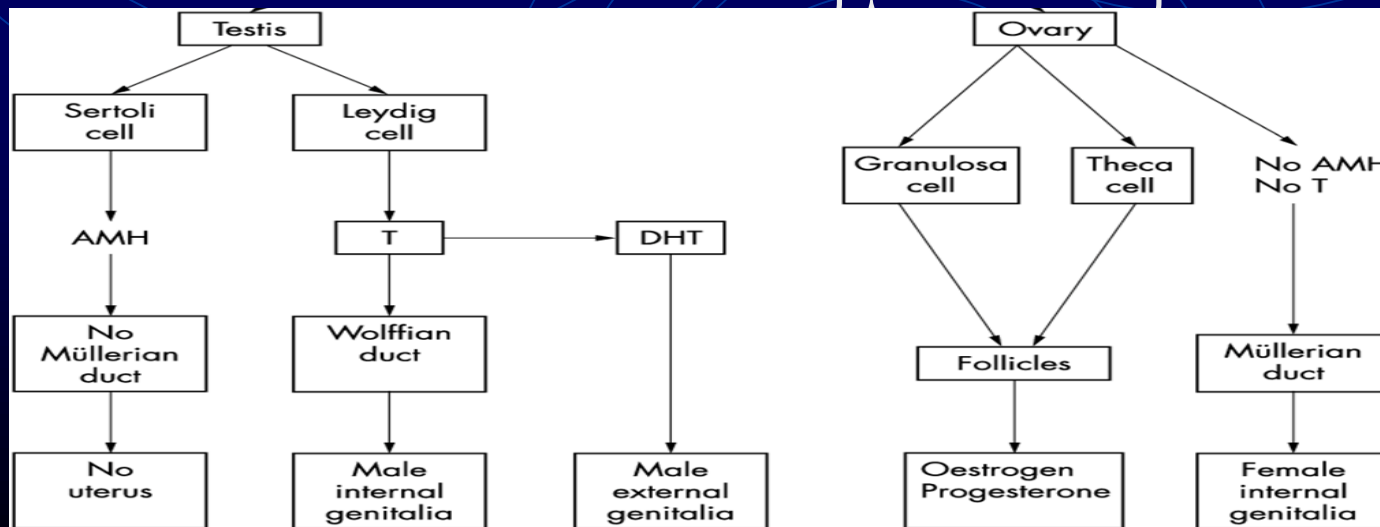
- Με τη δράση διαφόρων γονιδίων
- LIM1, EMX2, WT1, LHX9, SF1, SRY, SOX9, WNT4, DAX1, M33, DHH, GATA4, FGF9, DMRT1/2, ATRX, ARX, SOX8,
- Turner Syndrome 45, XO
- Klinefelter Syndrome 47, XXY



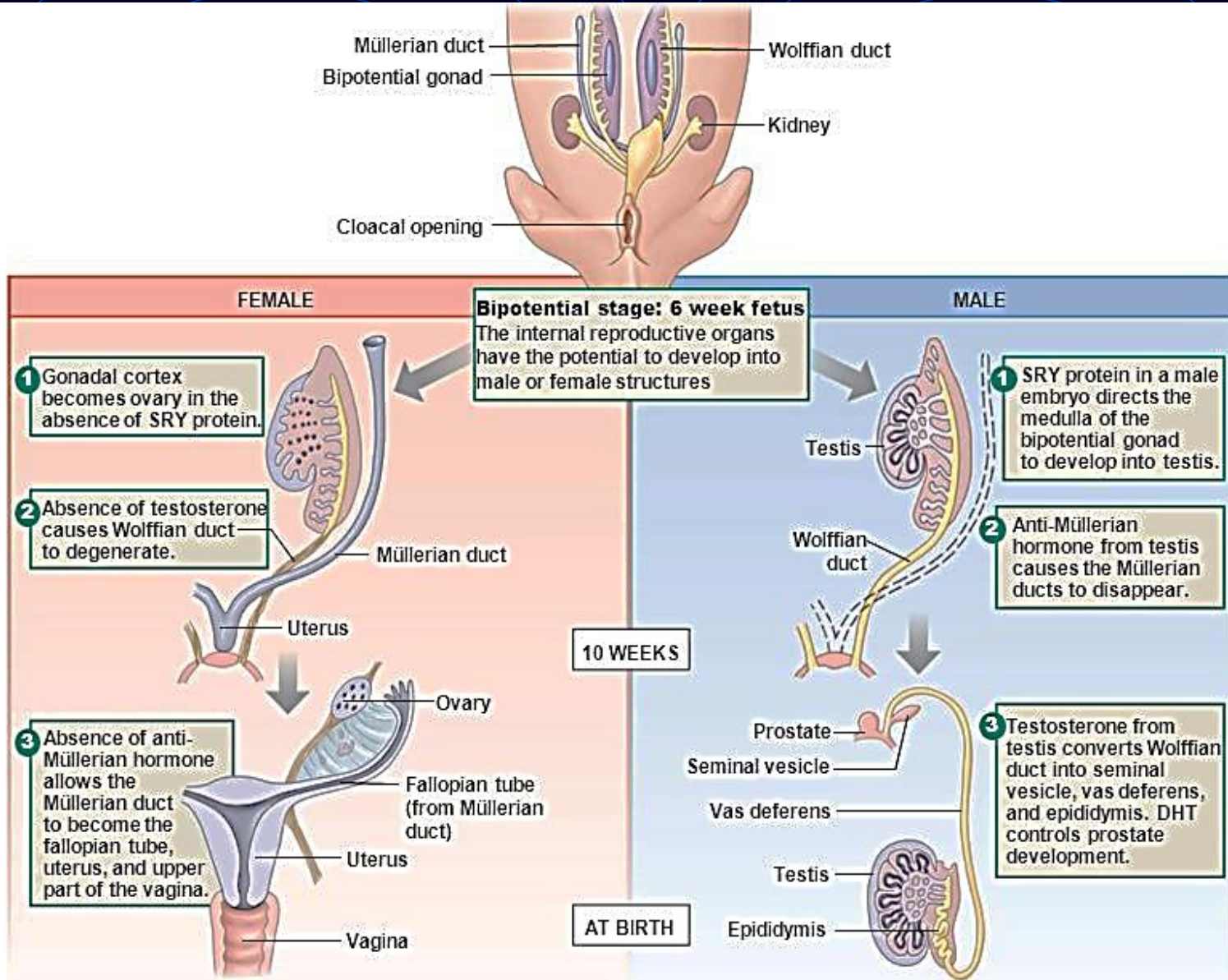
Καθορισμός γοναδικό-φαινοτυπικό φύλο

2^ο στάδιο με τη δράση ορμονών των γονάδων

- Εμβρυικός Όρχις
- Αρχέγονοι γαμέτες
- Sertoli cells-AMH
- Leydig cells-Testosterone
- **Πόροι Muller**
 - Χωρίς AMH=Μήτρα
- **Πόροι Wolff**
 - Με AMH=Όρχις
 - Τεστοστερόνη= Σπερματικός πόρος
 - Έλλειψη Τεστοστερόνης= Έλλειψη Σπερματικού πόρου



Καθορισμός γενετικού φύλου



ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΦΥΛΟΥ (Disorders of Sex Development)

Αληθής ερμαφροδιτισμός

- Διαταραχή της διαφοροποίησης του φύλου σε άτομο με ωοθηκόρχι (ovotesticular DSD)

Άρρεν ψευδοερμαφροδιτισμός

- Διαταραχή της διαφοροποίησης του γεννητικού συστήματος σε 46, XY άτομο (46, XY DSD)

Θήλυ ψευδοερμαφροδιτισμός

- Διαταραχή της διαφοροποίησης του γεννητικού συστήματος σε 46, XX άτομο (46, XX DSD)
- Σύνδρομο πολλαπλών γενετικών ανωμαλιών

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΦΥΛΟΥ (Disorders of Sex Development)

- **Αληθής ερμαφροδιτισμός (1:100.000)** : μικτές γονάδες άρρενος και θήλεος-ωοθηκόρχις (Mosaics), φαινότυπος (?) (μεταλλάξεις SRY, SOX9, RSPO1)
- **Άρρεν ψευδερμαφροδιτισμός (6,4:100.000)** : άρρεν γονότυπος (XY), έσω γεννητικά όργανα-όρχις, Έξω? φαινότυπος (?) (Androgen Insensitivity Syndrome)
- **Θήλυς ψευδερμαφροδιτισμός (1:20.000)** : θήλυς γονότυπος (XX), έσω γεννητικά όργανα-ωοθήκες, Έξω? φαινότυπος (?) (Μετατόπιση SRY στο X)

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΦΥΛΟΥ (Disorders of Sex Development)

Κλινική παρουσίαση

- Κατά τη γέννηση (αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα)
- Κατά τη παιδική ηλικία (ανάπτυξη)
- Κατά την εφηβεία (έμμηνος ρύση)
- Κατά την ενήλικη ζωή (υπογονιμότητα)



Αληθής ερμαφροδιτισμός

- Έξω γεννητικά όργανα: υποσπαδίας
- Έξω γεννητικά όργανα: ωοθηκόρχις
- Καρυότυπος: 46 XX(60%), 46 XY(15%), Μωσαϊκά (25%)
- Wolf' ducts: +
- Muller's ducts: +
- Γονιμότητα???



Ωοθηκόρχις



Κλειτοριδομεγαλία
Υποσπαδίας
Συνένωση μεγάλων χειλέων
Δεν υπάρχουν όρχις

Άρρεν ψευδεργμαφροδιτισμός

- **Παθογενετικοί μηχανισμοί**
 - Διαταραχές παραγωγής Τεστοστερόνης
 - Αντίσταση στα Ανδρογόνα
 - Αγενεσία ή απλασία των κυττάρων Leydig
 - Σύνδρομο παραμονής των πόρων του Muller
- **Αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα**
 - ✓ Υποσπαδίας
 - ✓ Δισχιδές όσχεο

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΦΥΛΟΥ (Disorders of Sex Development)

