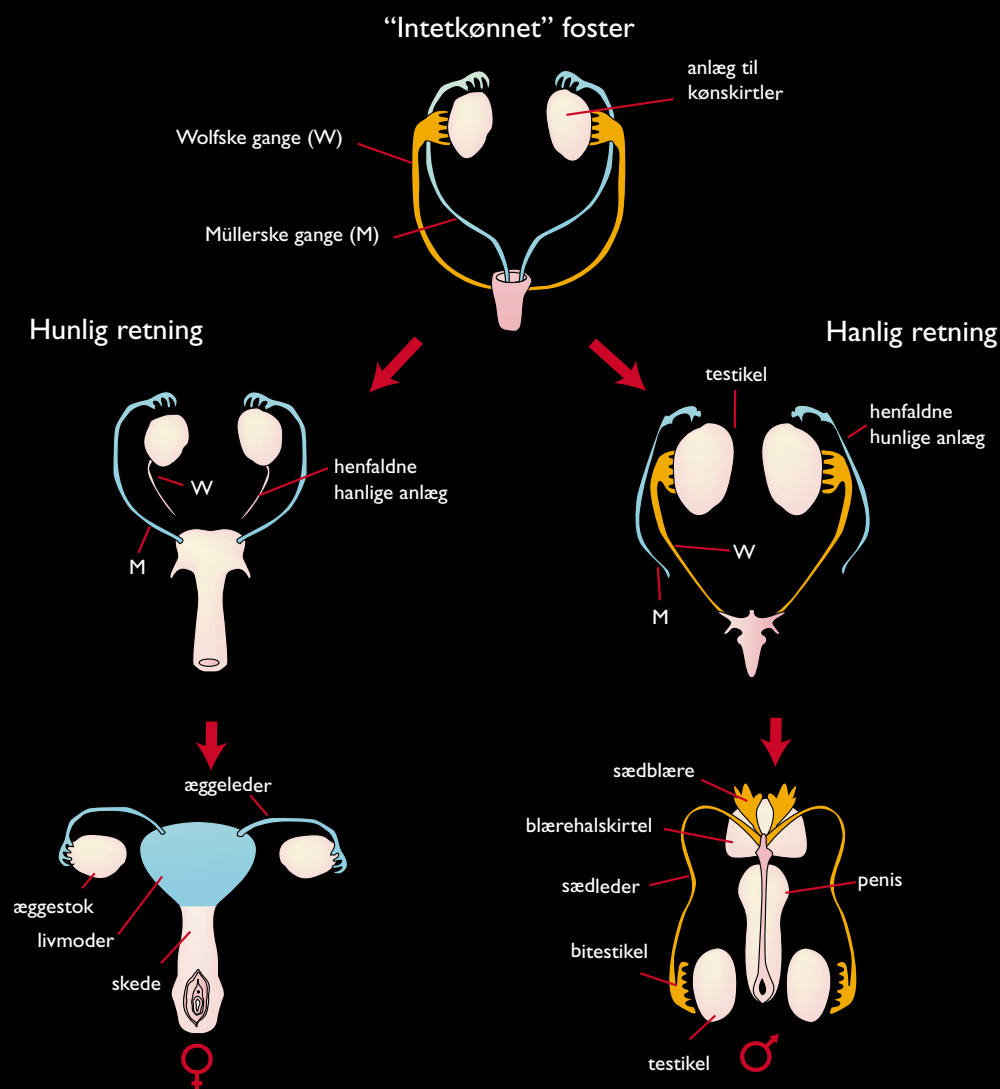


12

FORPLANTNING



Miljøkatastrofe

– forårsaget af syntetiske
østrogenlignende stoffer i miljøet

FALDENDE SÆDKVALITET

Menneskeheden fremtid er truet

Det var nogle af de overskrifter, der prægede i aviserne i 1992, da professor Erik Skakkebæk fra Rigshospitalet i København offentliggjorde sin undersøgelse om mænds faldende sædkvalitet i det ansete engelske tidsskrift *The Lancet*.

I Erik Skakkebæks undersøgelse blev det dokumenteret, at mænds gennemsnitlige sædcelletal var faldet fra 133 millioner *sædceller* pr. mL i 1938 til kun 66 millioner i 1990.

Samtidig blev det antydnet, at årsagen til faldet kunne skyldes de syntetiske *østrogenlignende* stoffer, der findes i miljøet- den såkaldte *østrogenhypotese*.

Det er blevet påvist på forsøgsdyr, at både insektgiften *DDT* og den industrielt meget brugte gruppe af stoffer *PCB* har samme virkning som det kvindelige kønshormon *østrogen*. Dette har bl.a. medført, at der indenfor nogle dyrearter fødes flere hanner, samt at størrelsen af de mandlige kønsorganer er blevet formindsket. Et *DDT* udslip til Lake Apopka i Florida i 1980 fik hanalligatorerne til at udvikle ekstremt små kønsorganer og påvirkede samtidigt deres produktion af kønshormoner. Andre undersøgelser har vist, at der er en sammenhæng mellem ynglesucces og koncentrationen af *PCB* i fedt-vævet hos mink.

Der er dog visse problemer med *østrogenhypotesen*. Det har vist sig, at en lang række planter bl.a. rug, hvede, kål, spinat, byg, æbler mfl. producerer *østrogenlignende* stoffer, hvis virkning langt overgår den syntetiske *østrogener*. Rødkløver producerer f.eks. det *østrogenlignende* stof genistein, der kan give graviditetsproblemer hos får, hvis de spiser meget rødkløver. Vor samlede indtagelse af naturlige *østrogenlignende* stoffer overgår langt vores indtagelse af syntetiske *østrogenlignende* stoffer som f.eks. *DDT* og *PCB*.

Sædcelletallet er stærkt afhængig af den seksuelle aktivitet. Hvis den seksuelle aktivitet stiger vil sædcelletallet falde. En spørgeskemaundersøgelse har vist, at mænd onanerer dobbelt så meget i 1970 sammenlignet med 1940. I samme periode er de gifte 30-åriges ugentlige samlejefrekvens steget fra 1.9 samlejer pr. uge til 3.0.

Skakkebæks studier blev fulgt af andre studier, der ikke viste den samme tendens. Et stort forskningsprojekt fra New York og et tilsvarende fra Finland kunne ikke påvise et fald i sædcelletallet i den samme periode. Det har ligeledes vist sig, at sædcelletallet er årstidsbestemt med et højere sædcelletal i vinterperioden og et lavere i sommerperioden.

Det er således stadig et åbent spørgsmål, om det påståede fald i sædkvaliteten skyldes *erotiske* eller måske *autoerotiske* årsager fremfor syntetiske *østrogenlignende* stoffer i miljøet.

FORPLANTNING:

Kønsorganernes opbygning

Både hos manden og hos kvinden kan man skelne mellem primære og sekundære kønsorganer. De primære kønsorganer kaldes også for *kønskirtler*. Hos manden er det *testiklerne*, mens det hos kvinden er *æggestokkene*. De primære kønsorganer har to funktioner: 1) De producerer sædceller hos manden og producerer æg hos kvinden. 2) De frigiver kønshormonerne *testosteron* hos manden og *østrogen* og *progesteron* hos kvinden. Vi vil i det følgende kort gennemgå kønsorganernes opbygning hos begge køn.

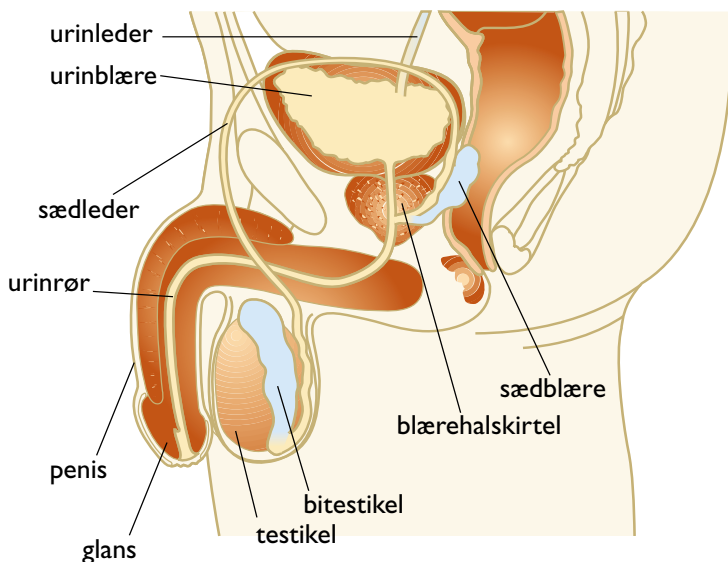
Mandens kønsorganer

Mandens primære kønsorganer er de to testikler (figur 12.1). De er placeret i *pungen*. De sekundære kønsorganer er *pung*, *bitestikler*, *sædledere*, *sædblærer*, *blærehalskirtel* samt *penis* med *svulmelegemer*.

Sædcelledannelsen kræver en temperatur der er 1-2 °C lavere end kropstemperaturen. Derfor er testiklerne placeret i pungen. I bitestiklerne opbevares og modnes sædcellerne. Sædlederne fra begge testikler går over i urinrøret i blærehalskirtlen. Sædlederne har et veludviklet lag af glat muskulatur. Derfor kan transporten af sædceller ske v.h.a. peristaltiske bevægelser (se side 118). Ved udløsning tilføres sædblærer og blærehalskirtel den væske som sammen med sædcellerne udgør sæden. Væsken, der tilføres, indeholder næringsstoffer og stoffer, som skal beskytte sædcellerne mod det sure miljø i *skeden*. I sæden udgør sædcellerne kun ca. 1% af det samlede volumen.

Spidsen af penis kaldes for *glans*. Dens funktion er – som *klitoris* hos kvinden – at stimulere til seksuel ophidselse og nydelse.

Fig. 12.1. Mandens kønsorganer (efter Vander m. fl.).

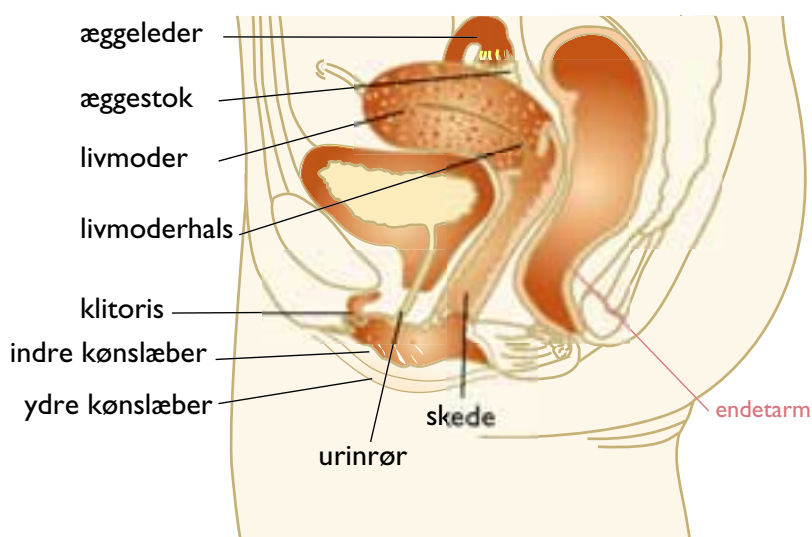


Kvindens kønsorganer

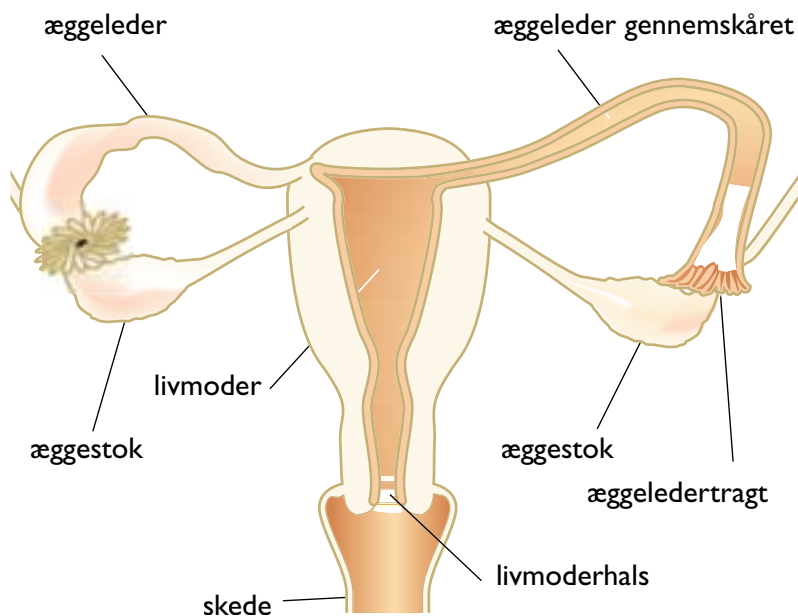
Kvindens primære kønsorganer er de to æggestokke (fig.12.2). De sekundære indre kønsorganer er æggelederne, livmoderen og skeden. De sekundære ydre kønsorganer (fig. 12.2a) er de små og store kønslæber, klitoris og skedeindgangen.

Fig. 12.2. Kvindens kønsorganer (efter Vander m. fl.).

A: Kønsorganer set fra siden



B: Indre kønsorganer



Ved ægløsning opfanges ægget af *æggeledertragten* og føres ned i æggelederen. Æggelederen er beklædt med fimrehår, der sørger for transporten af ægget til livmoderen. Livmoderen er et hult tykvægget muskulært organ, der på indersiden er beklædt med en blodfyldt slimhinde. Ved graviditet sætter fosteret sig fast i livmoderslimhinden. Væksten af livmoderslimhinden sker under påvirkning af østrogen. Ved menstruation ødelægges slimhinden i livmoderen. Slimhinden afstødes sammen med blod ud gennem livmoderhalsen og skeden.

Skeden er et sammenklappeligt hulrum med en pH-værdi på 3,5-4,5. Den lave pH-værdi skyldes mælkesyre fra mælkesyrebakterier. Skeden er desuden omkranset af kønslæberne, som svulmer op under seksuel ophidselse.

Skedevæggen er hos den voksne kvinde 10-15 cellelag tykt. Ved seksuel stimulation øges blodgennemstrømningen og fugtigheden.

Kønsorganer – kønskarakterer: hvad er hvad?

De primære kønsorganer er de organer, der er direkte involveret i produktionen af kønscellerne: sædceller hos manden og ægceller hos kvinden.

De sekundære kønsorganer er de kanaler eller rør som sæd og æg transporteres igennem samt de tilhørende kirtler. De sekundære kønsorganer deltager direkte i forplantningen.

De primære kønskarakterer er de netop omtalte kønsorganer. *De sekundære kønskarakterer* er de forskelle, der særligt efter puberteten er mellem kønnene m.h.t. muskelmasse, fedtvæv, kropsbygning, behåring og stemmeleje m.m. Se iøvrigt tabel 12.1.

Tabel 12.1. Oversigt over kønskarakterer.

<i>Kønskarakterer</i>					
<i>Primære kønskarakterer</i>				<i>Sekundære kønskarakterer</i>	
<i>Primære kønsorganer</i>		<i>Sekundære kønsorganer</i>		<i>Kvinde</i>	<i>Mand</i>
<i>Kvinde</i>	<i>Mand</i>	<i>Kvinde</i>	<i>Mand</i>		
æggestokke	testikler	æggeledere livmoder skede skedeåbning klitoris kønslæber	sæddelere bitestikler sædblærer blærehalskirtel penis glans svulmelegemer pung	bryster m. mælkekirtler lille muskelmasse i overkrop mindre højde beskeden kropsbehåring lys stemme tykt underhudsfedtlag	skaldethed stor muskelmasse større højde kraftig kropsbehåring dyb stemme tyndt underhudsfedttag

KØNSHORMONER

Vi vil i det følgende kort se på de hormoner, som styrer forplantningen hos mænd og kvinder. Udskillelsen af hormoner styres via forskellige feedback systemer. Kontrollen af både mandens og kvindens forplantning sker både via *positiv* og *negativ feedback*. Vi vil ikke give en grundig gennemgang af feedback, men henvise til side 46, kapitel 2. I tabel 12.2 ses en oversigt over kønshormonerne.

<i>Hormon</i>	<i>Udskilles fra</i>	<i>Virkning</i>	<i>Feedback</i>
Overordnede kønshormoner			
LH-releasing hormon = GnRH	Hypothalamus	Stimulerer hypofyseforlap til at frigøre LH og FSH	
LH Luteiniserende Hormon	Hypofyseforlap	Stimulerer ægløsning, stimulerer progesterondannelse i æggestok, stimulerer testosterondannelse i testikler	
FSH Follikel Stimulerende Hormon	Hypofyseforlap	Stimulerer ægmodning og østrogendannelse i æggestok, stimulerer sædcelledannelse i testiklerne	
Kønshormoner			
Østrogen	Æggestok (og moderkage ved graviditet)	Vækst af livmoderslimhinde, udvikling og vedligeholdelse af sekundære køns karakterer hos kvinden.	Negativ feedback til hypothalamus og hypofysen (hæmmer FSH- og LH-frigivelse). Ved høj koncentration omkring ægløsning positiv feedback til hypothalamus og hypofysen (fremmer FSH- og LH-frigivelse)
Progesteron	Æggestok (og moderkage ved graviditet)	Stimulerer slimproduktion i livmoderslimhinden, vedligeholder graviditet, udvikling af bryster.	Negativ feedback til hypothalamus og hypofysen (hæmmer FSH- og LH-frigivelse)
Testosteron	Testikler	Stimulerer sædcelleproduktion, udvikling af køns karakterer hos manden	Negativ feedback til hypothalamus og hypofysen (hæmmer FSH- og LH-frigivelse)

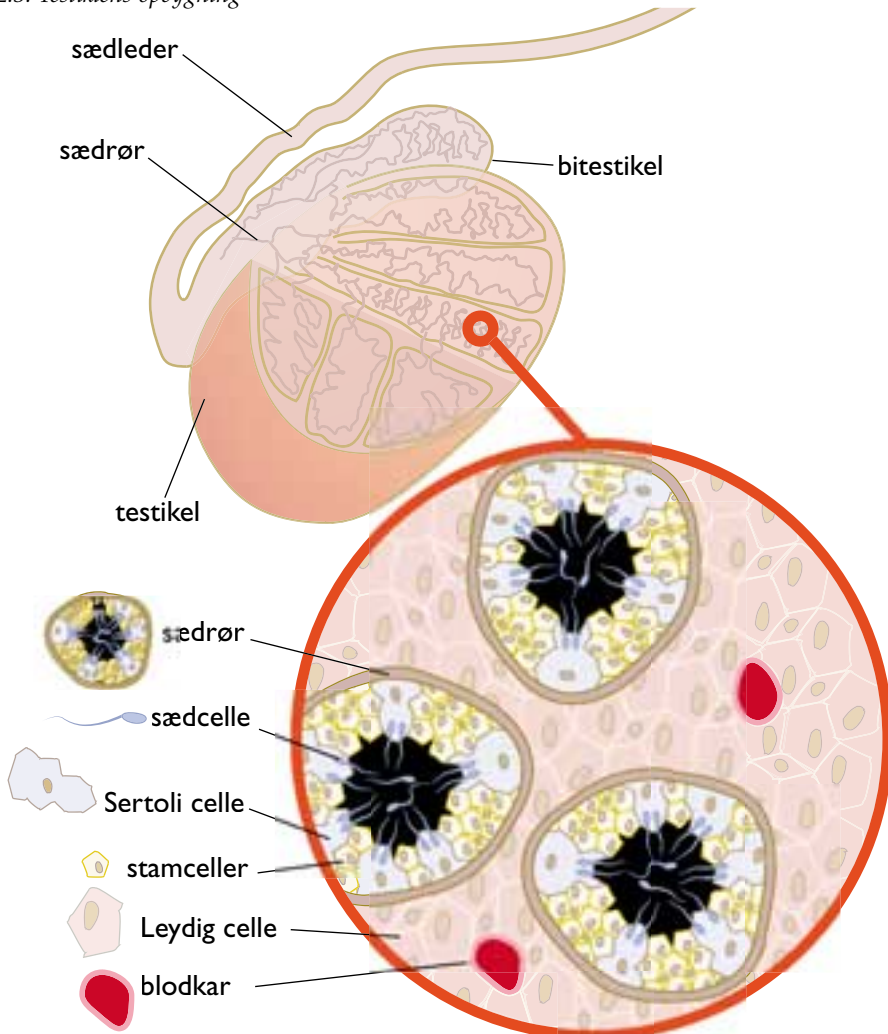
Tabel 12.2. Kønshormoner.

SÆDCELLEPRODUKTION

I testiklernes sædrør foregår sædcelleproduktionen (fig. 12.3). Sædrørene indeholder forstadier til sædceller (*stamceller*) og *sertoli-celler*. Sertoli-cellernes funktion er at:

- Skabe et gunstigt miljø for sædcellerne.
- Frigive et testosteron-bindende protein, som sammen med testosteron stimulerer dannelsen af sædceller ud fra stamceller.

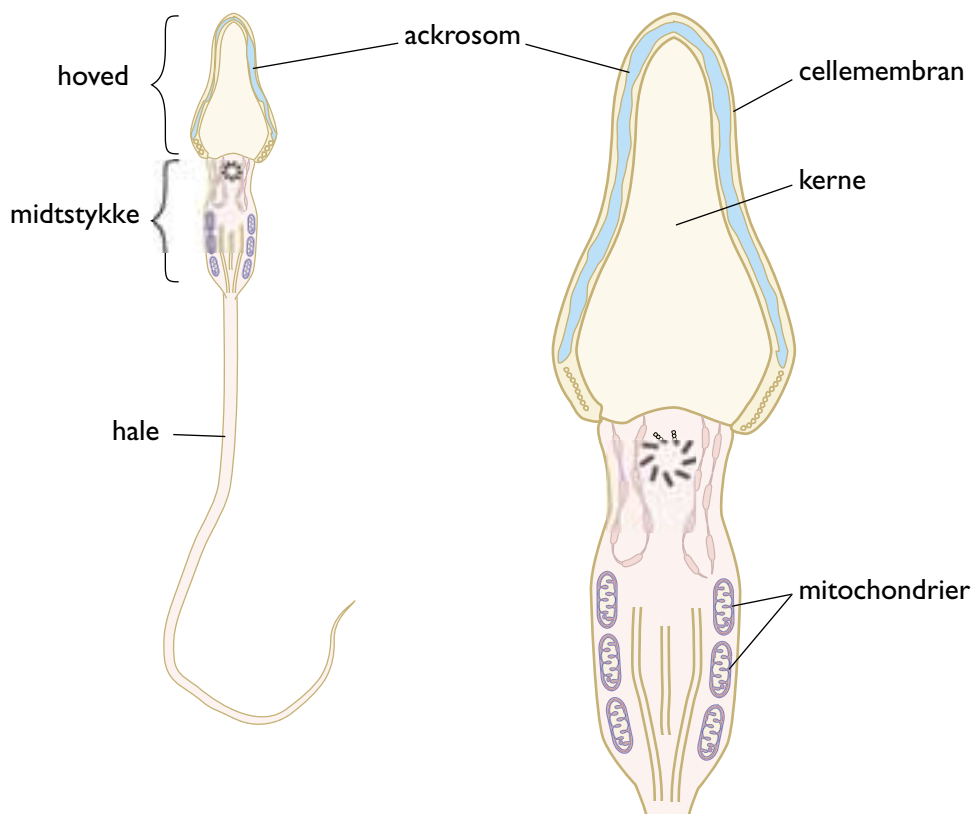
Fig. 12.3. Testiklens opbygning



Mellem sædrørene ligger *leydig-cellerne*, som bl.a. producerer testosteron. Sædcelleproduktionen starter ved puberteten. Her begynder stamcellerne at dele sig ved mitoser. Efter et antal mitotiske delinger dannes sædcellerne ved meiose. Når sædcellen er færdigudviklet består den af et hoved, et midtstykke og en hale. Hovedet består stort set kun af en cellekerne med DNA. Hovedet er delvist dækket af et *ackrosom*, der er en enzymfyldt

vesikel (fig. 12.4). Ved befrugtningen opløser enzymerne ægcellens membran, så sædcellen kan trænge ind. I midtstykket findes cellens mitochondrier, der producerer energi til halens bevægelser. Hale og midtstykke tabes, når ægget befrugtes, så kun hovedet trænger ind i ægget.

Fig. 12.4. Sædcellen (efter Vander m. fl.).



Hormonel styring af sædcelleproduktionen

LH-releasing hormon fra hypothalamus medfører at der frigives LH og FSH fra hypofysen. LH-releasing hormon kaldes også GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon)

FSH stimulerer sertoli-cellerne til at udskille et testosteronbindende protein.

LH stimulerer leydig-cellerne til at frigive testosteron.

Testosteron fra leydig-cellerne bindes til proteinet fra sertoli-cellerne. Dette kompleks stimulerer sædcelledannelsen.

Ved *kastration* (fjernelse af testiklerne) ses en stor forøgelse af både LH og FSH. Det skyldes, at testosteron normalt hæmmer produktionen af LH og FSH gennem negativ feedback, pga. testosteron-fjernelsen er det negative feedback nu ophævet.

I figur 12.5 er styringen af mandens sædcelleproduktionen opsummeret.

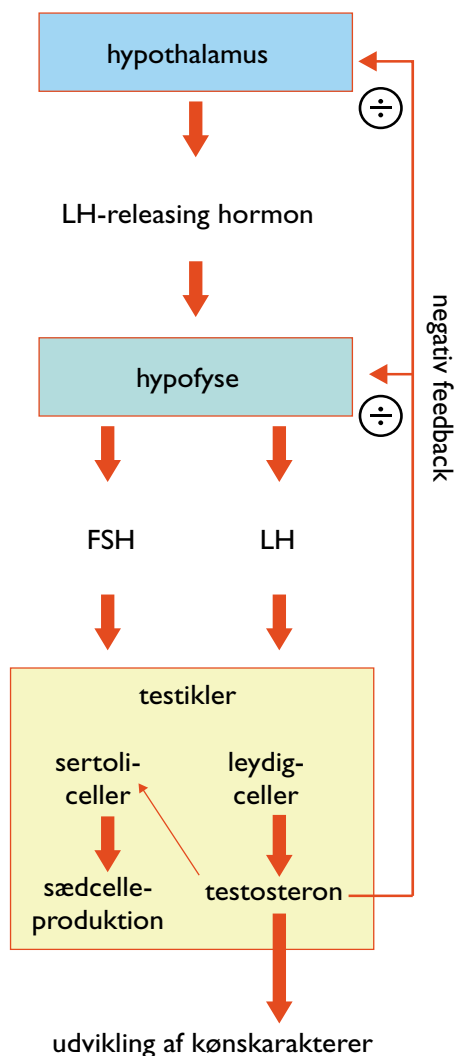


Fig. 12.5. Hormonel styring af mandens sædcelleproduktion (efter Vander m. fl.).

KVINDENS MENSTRUATIONSCYKLUS

Varigheden af menstruationscyklus er ca. 28 dage. Dag 1 i cyklus er menstruationens første dag.

I starten af cyklus begynder ægget samt de celler der beskytter og modner ægget at vokse. Ægget samt de omtalte celler kaldes for en follikel (fig.12.6). Folliklen frigiver i takt med væksten østrogen, der dannes i theca- og granulosa-celler. Under påvirkning af østroget vokser livmoderslimhinden.

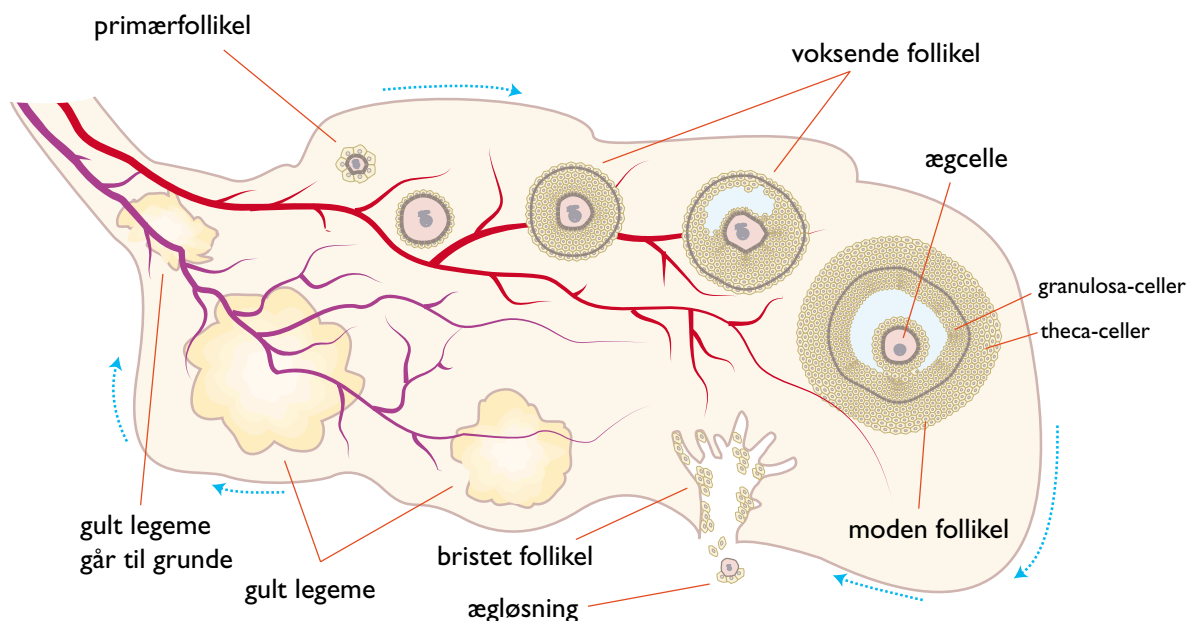


Fig. 12.6. Æggestok med follikelstadier fulgt gennem en menstruationscyklus.

Ved dag 14 sker der en ægløsning og det modne æg frigives og opfanges af æggeledertragten. Ægget kan nu befrugtes i de næste 24-36 timer, hvilket normalt sker i den øverste tredjedel af æggelederen.

Ved ægløsning omdannes folliklen til det gule legeme, der frigiver østrogen og progesteron. Det gule legemes levetid er ca. ti dage, hvorefter det henfalder.

I livmoderen sker der en vækst af blodkar efter ægløsning. Samtidig sker der en øget slimproduktion under påvirkning af progesteron.

Menstruationen opstår ved en afklemning af blodkarrene i livmoder-slimhinden, med det resultat at blodforsyningen nedsættes og slimhinden går til grunde og bliver afstødt.

Hormonelle ændringer under menstruationscyklus

Kvindes menstruationsscyklus er præget af meget store svingninger i koncentrationen af FSH, LH, østrogen og progesteron (fig. 12.8). De hormonelle ændringer i menstruationscyklus skyldes såvel positive og som negative feedback-mekanismer.

Østrogen kan både påvirke hypothalamus og hypofyse med negativ og positiv feedback. Det sker afhængigt af østrogenkoncentrationen i blodet:

- Ved *lav* østrogenkoncentration er der negativ feedback på FSH- og LH-udskillelse.
- Ved *høj* østrogenkoncentration er der positiv feedback på FSH- og LH-udskillelse.

Endvidere påvirker østrogen virkningen af progesteron.

- Når der er østrogen tilstede vil en høj progesteronkoncentration bevirke en negativ feedback på FSH- og LH-udskillelse.

Menstruationen er blevet udløst af et kraftigt fald i østrogen- og progesteronkoncentrationen i blodet. Herved er det negative feedback ophevet, og der begynder at ske en stigning i specielt FSH-koncentrationen. Det fører til vækst af folliklen med øget udskillelse af østrogen. Da østrogenkoncentrationen i blodet endnu er forholdsvis *lav*, er der negativ feedback, og det vil give anledning til et fald i specielt FSH-koncentrationen. Den fortsatte vækst af folliklen og stigningen i østrogenkoncentrationen skyldes, at folliklen øger følsomheden over for FSH. Det betyder at selvom koncentrationen af FSH i blodet falder, øges påvirkningen af FSH på folliklen.

Efter 11-12 dage af cyklus er østrogenkoncentrationen blevet så høj, at østrogen begynder påvirke FSH- og LH-udskillelsen med et positivt feedback. Det giver anledning til en kraftig stigning i FSH- og specielt LH-koncentrationen, hvilket kort tid efter medfører ægløsning (fig. 12.8). Efter ægløsning omdannes resterne af folliklen til *det gule legeme*, der begynder at udskille progesteron i større mængder samt østrogen. Det giver anledning til negativ feedback, og dermed et fald i koncentrationen af FSH og LH (fig. 12.9). Det gule legeme bortfalder af uforklarlige årsager efter ca. 14 dage. Herved falder koncentrationen af både progesteron og østrogen. Derved bortfalder

Fig. 12.7. Den hormonelle regulering kort før ægløsning (efter Vander m. fl.).

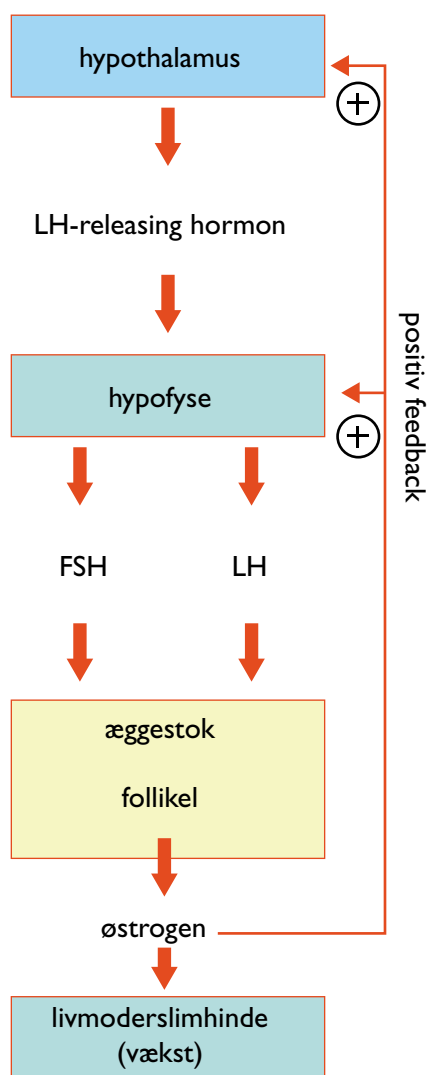
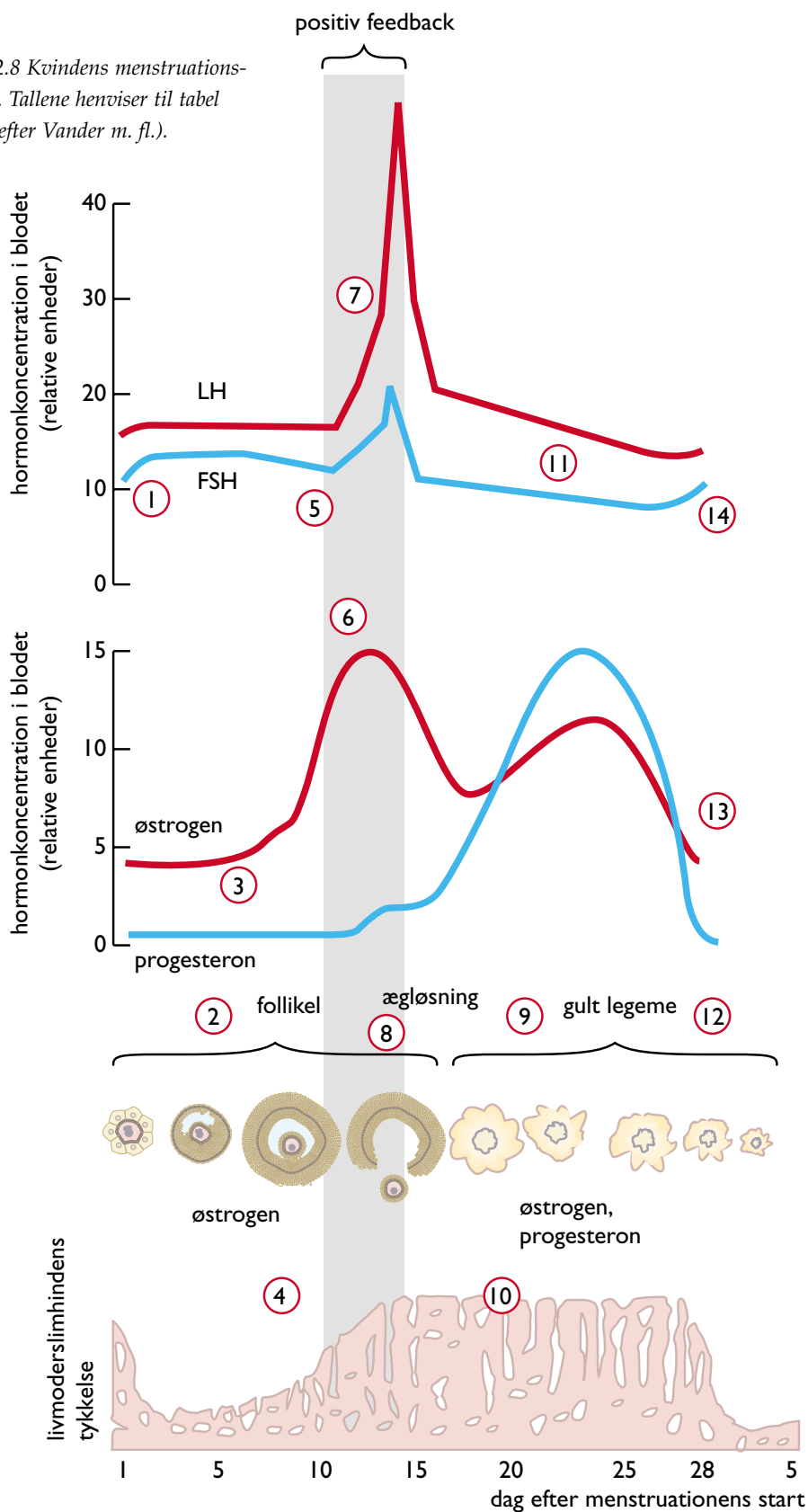


Fig. 12.8 Kvindens menstruations-
cyklus. Tallene henviser til tabel
12.3. (efter Vander m. fl.).



den negative feedback på FSH og LH. Faldet i progesteronkoncentrationen udløser menstruationen. En ny cyklus kan begynde.

I tabel 12.3 er ændringerne i æggestokke, livmoderslimhinde og hormonkoncentrationerne under menstruationscyklus opsummeret. Tabelnumrene henviser til fig. 12.8.

Tabel 12.3. Oversigt over menstruationscyklus.

	<i>Ændring</i>
1	LH og FSH stiger.
2	En follikel begynder at vokse og frigive østrogen.
3	Østrogenkoncentrationen i blodet øges.
4	Livmoderslimhinden begynder at vokse.
5	FSH-frigivelsen og FSH-koncentrationen falder.
6	Østrogenkoncentrationen stiger drastisk.
7	FSH og LH stiger kraftigt, og en LH-top nås.
8	Ægløsning.
9	Det gule legeme udvikles, og frigiver østrogen og progesteron i store mængder.
10	Slimproduktion i livmoderslimhinden.
11	LH- og FSH-koncentrationen falder.
12	Det gule legeme henfalder.
13	Progesteron- og østrogenkoncentration falder og menstruationen begynder.
14	LH- og FSH-frigivelsen stiger, og vi er tilbage ved start.

Graviditet.

Længden af en normal graviditet er 38 uger eller 266 dage. Ved fastsættelsen af fødselstidspunkt regnes imidlertid med 40 uger. Det skyldes, at der regnes fra sidste menstruations første dag. Da der går 14 dage fra det tidspunkt og til ægløsningen regnes der derfor med de 40 uger. Normalt opda- ges graviditeten ved at menstruationen udebliver. Graviditeten kan konstateres ca. 2 uger efter befrugtningen ved at undersøge urinen for HCG (Hu- mant Chorion Gonadotropin). HCG udskilles af det tidlige foster og har

Efter cirka 3 måneder af graviditeten overtager moderkagen helt produktionen af østrogen og progesteron (fig. 12.10).

hele graviditeten (fig.12.10) giver anledning til en nedsat produktionen af FSH og LH ved negativ feedback til hypothalamus og hypofyse. Normalt vil en høj østrogenkoncentration give anledning til positiv feedback, men da der også er høj progesteronkoncentration medfører det negativ feed-

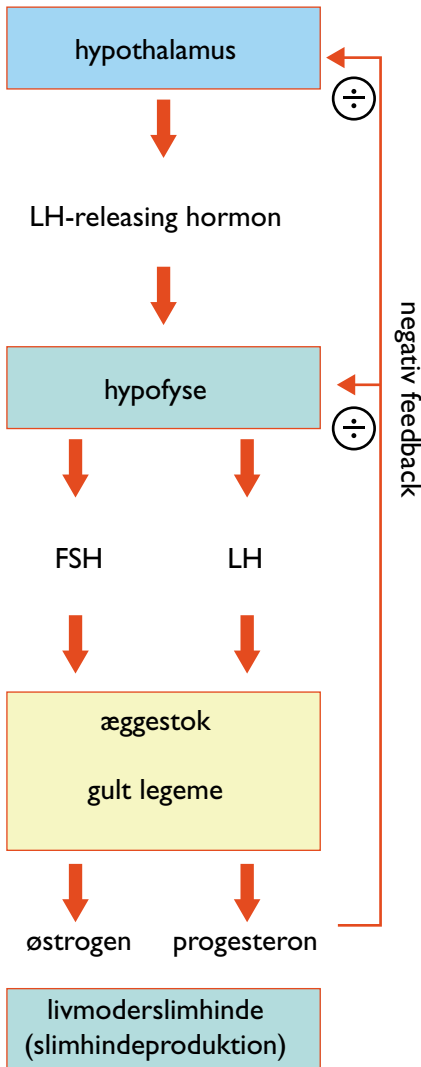


Fig. 12.9. Den hormonelle regulering efter ægløsning (efter Vander m. fl.).

back. Derfor fås lave koncentrationer af LH og FSH og der modnes og frigives derfor ikke æg under graviditeten.

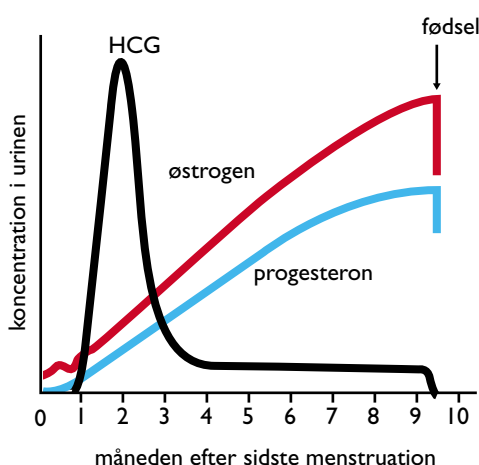


Fig. 12.10. De hormonelle ændringer under graviditeten (efter Vander m. fl.).

Omkring 50 års alderen holder de fleste kvinder op med at have menstruation. Kvinderne er nu ikke underlagt de samme hormonelle svingninger, som i den kønsmodne periode. Efter menstruationens ophør (*menopausen*) ses en stigning i LH- og FSH-koncentrationen. Det skyldes at den primære styring af FSH og LH overvejende, sker ved negativ feedback fra østrogen. Det aldersbetingede fald i østrogen-

produktionen vil ophæve den negative feedback fra østrogen med det resultat, at LH og FSH mængden i blodet stiger. Stigningen i FSH kan dog ikke fremme produktionen af østrogen, med det resultat at FSH stiger yderligere.

UDVIKLING AF KVINDE OG MAND

Kønsudviklingen hos mennesket livet igennem kan inddeles i fire faser. De fire faser er:

- Fastlæggelse af det genetiske køn (XX eller XY)
- Dannelse af kønsorganer
- Pubertet
- Menopause

Fastlæggelse af det genetiske køn

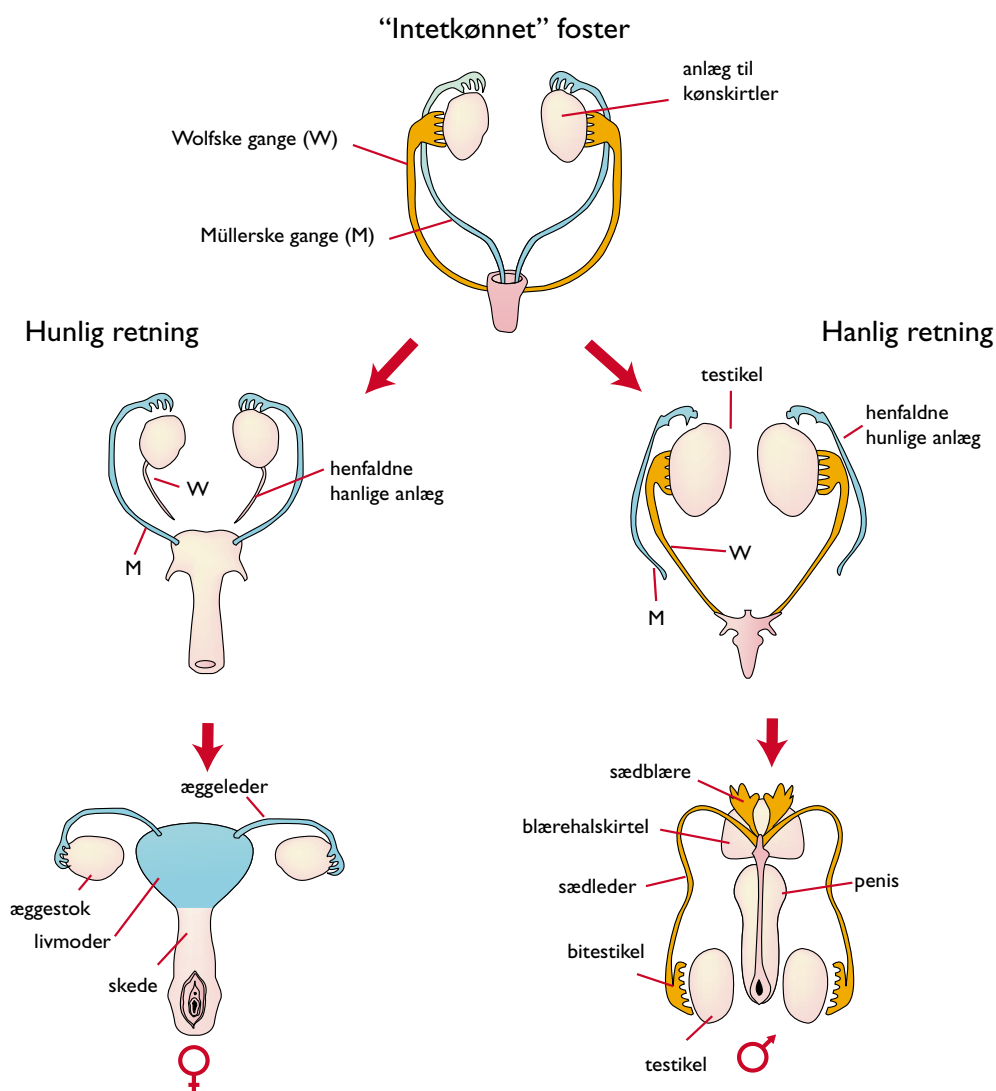
Det genetiske køn fastlægges ved befrugtningen, når sædcellen smelter sammen med ægcellen. Menneskets celler indeholder 46 kromosomer: 22 par *autosomer* og 2 *kønskromosomer*. Hos kvinden er kønskromosomerne ens, og betegnes med XX. Manden har to forskellige kønskromosomer, X og Y (betegnes XY). Ved kønscelledannelsen, meiosen, halveres kromosomtallet, og mandens kønsceller, sædcellerne, indeholder da enten et X-kromosom eller et Y-kromosom og 22 autosomer. Kvindens kønsceller, ægcellerne, indeholder derimod altid et X-kromosom og 22 autosomer. Ved befrugtningen, hvor kønscellernes kerner smelter sammen, opnås igen et kromosomtallet på 46. Det ses heraf, at fosterets genetiske køn afhænger af, hvilket kønskromosom sædcellen indeholder. Lidt populært kan man sige, at det er fa-

deren, der “bestemmer” barnets køn, da kvindens ægceller kun kan levere et X-kromosom, mens manden kan levere to forskellige slags kønskromosomer. Enten X eller Y. Kønskromosomernes gener, indeholder “opskriften” på, om fosteret skal udvikles til en dreng eller en pige. Man kan sige, at Y-kromosomets gener indeholder “opskriften” på en dreng. Man kunne også nemt få den opfattelse, at X-kromosomets gener indeholder “opskriften” på en pige, men som vi skal se i næste afsnit, er det snarere fraværet af et Y-kromosom, der gør, at et foster udvikles til en pige.

Dannelse af kønsorganerne

Kønsorganerne bliver dannet i fostertilstanden. Den befrugtede ægcelle, der ved en lang række af mitoser udvikles til et menneske, indeholder som beskrevet ovenfor enten kønskromosomerne XX eller XY. Hermed er foste-

Fig. 12.11. Udvikling af kønsorganer hos foster.



rets genetiske køn bestemt. Men det betyder ikke, som man måske kunne forvente, at udviklingen af fosteret til enten en dreng eller en pige starter umiddelbart efter befrugtningen. I de første fem uger af svangerskabet er fosteret tilsyneladende hverken dreng eller pige. Det er således ikke muligt at skelne mellem drengefostre og pigefostre de første 5 uger, med mindre man ser på fosterets kromosomsammensætning.

Efter 5. uge er der synlige forskelle mellem drengefostre og pigefostre (fig. 12.11). For at kunne forstå kønsudviklingen er det vigtigt først at beskrive nogle grundlæggende forhold hos det intetkønnede foster. Det intetkønnede foster er i besiddelse af:

- Anlæg til kønskirtler med to typer umodne kønskirtelceller.
- *Wolfske gange* (anlæg til indre sekundære kønsorganer hos manden).
- *Müllerske gange* (anlæg til indre sekundære kønsorganer hos kvinden).
- Anlæg til ydre kønsorganer.

Selv om fosteret i begyndelsen af svangerskabet anses for at være intetkøn, har det alligevel dannet anlæg til kønskirtler. Disse anlæg er dog hverken hanlige eller hunlige, men er i stand til at udvikle sig i begge retninger, dvs til enten testikler eller æggestokke.

Kønskirtelanlæggene indeholder bl.a. to forskellige celletyper, der er meget vigtige for kønsdifferentieringen. Den ene celletype i kønskirtelanlægget kan udvikles til sertoli-celler hos manden eller til granulosa-celler hos kvinden. Den anden celletype kan udvikles til leydig-celler hos manden eller til theca-celler hos kvinden. Cellernes vigtigste funktioner er vist i tabel 12.4.

Tabel 12. 4. Sammenligning af kønskirtelcellernes funktioner hos mand og kvinde

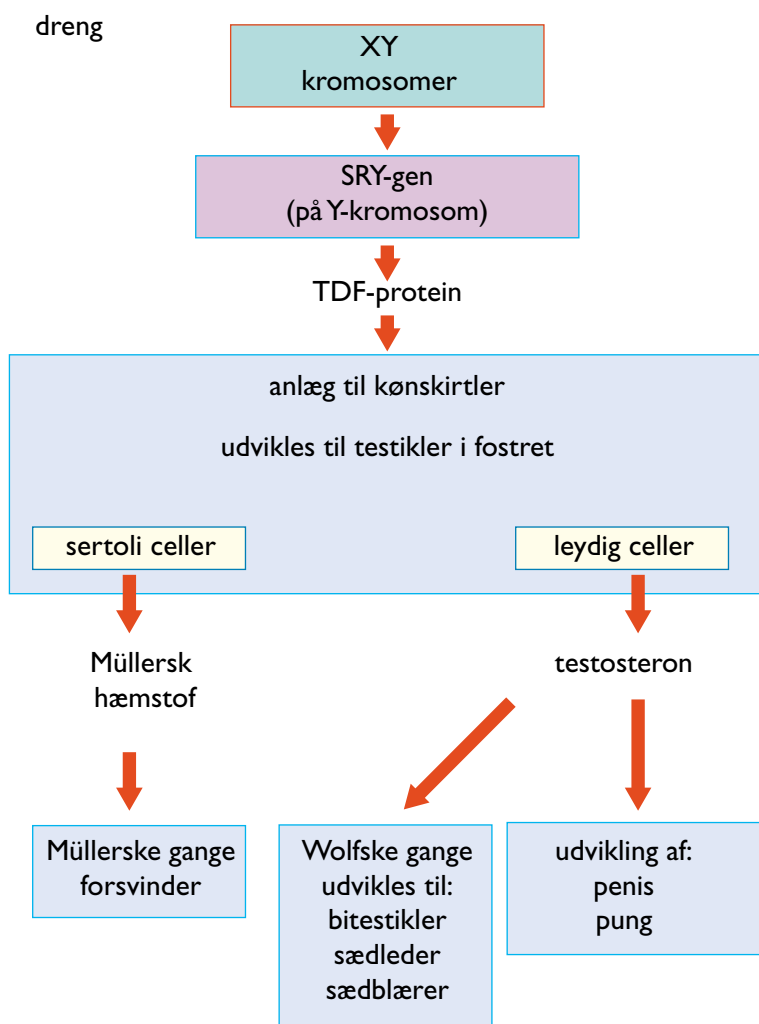
Sammenligning af kønskirtelceller hos mand og kvinde	
Cellotype A	Cellotype B
Mand	
Sertoli-celler	Leydig-celler
Modnes i fostertilstanden af FSH. Producerer det müllerske hæmstof. Aktiverer leydig-celler i fostertilstanden.	Producerer testosteron
Stimuleres af FSH til at danne et protein, der sammen med testosteron stimulerer sædcelledannelsen. Det sker først i puberteten.	Stimuleres af LH
Kvinde	
Granulosa-celler	Theca-celler
Omgiver ægget. Stimuleres af FSH. Producerer østrogen	Omslutter granulosa-celler. Stimuleres af LH. Udskiller forstadier af østrogen til granulosa-celler.

Desuden indeholder det intetkønnede foster to ufærdige rørsystemer. Det ene rørsystem kaldes de wolfske gange, der er forstadier til bitestikler, sædleder og sædblærer hos manden. Det andet rørsystem kaldes de müllerske gange, der er forstadier til livmoder og æggeleder hos kvinden.

Så selv om fosteret indtil 5. uge kaldes intetkønnet, rummer det alligevel muligheden for at udvikle sig til enten mand eller kvinde.

Det er vigtigt at forstå, at fosteret udvikles til en pige, såfremt det ikke modtager "kontraordre" fra Y-kromosomet om at udvikle sig til en dreng. Det er vist i fig. 12.12. Hvis fosterets celler indeholder et Y-kromosom, vil fosteret som nævnt udvikles til en dreng. Det skyldes, at Y-kromosomet indeholder et gen, *SRY-genet* (Sexual-Region-Y). Genet koder for et protein, *TDF-proteinet* (Testis Determining Factor), der bevirker, at de umodne anlæg til kønskirtler udvikles til testikler. Der dannes bl.a. sertoli-celler og leydig-celler i testiklerne. Sertoli-cellerne udskiller det müllerske hæmstof,

Fig. 12.12. Kønsvudvikling hos drenge i fostertilstanden (efter Vander m. fl.).

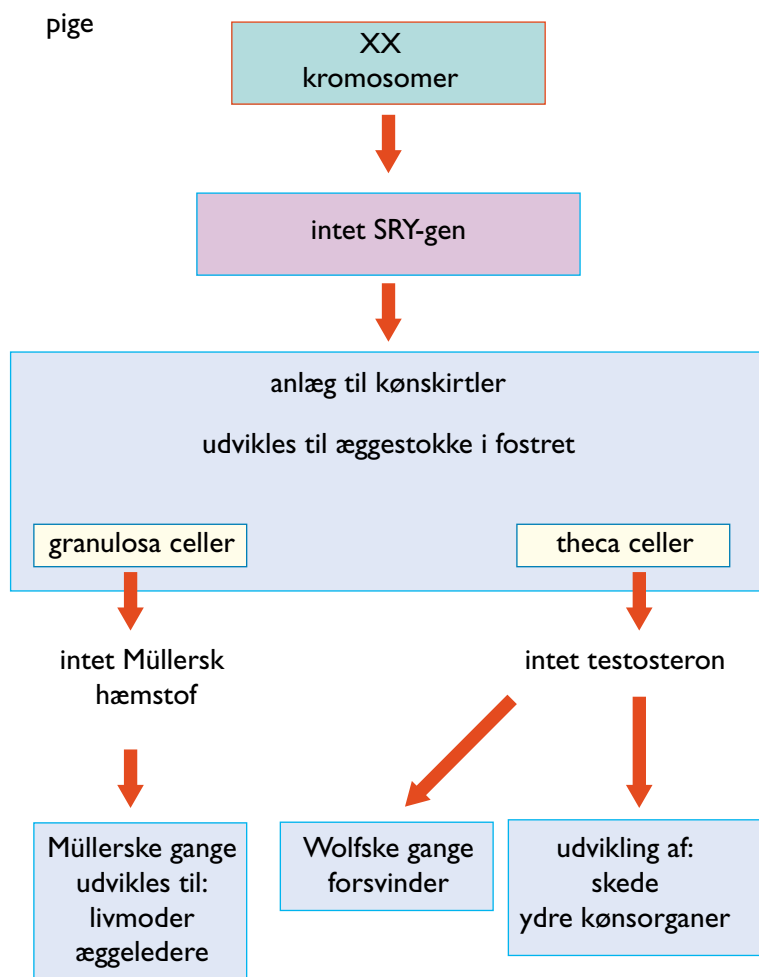


der bevirker, at der ikke dannes livmoder og æggeleder ud fra de müllerske gange. Leydig-cellerne udskiller testosteron, der bevirker, at de wolfske gange udvikles til bitestikler, sædleder og sædblærer. Testosteron bevirker desuden, at penis og pungen dannes. Dette sker normalt i 6.-9. uge af svangerskabet. Modningen af sertoli-cellerne er også afhængig af hypofysehormonet FSH. Såfremt koncentrationen af FSH i blodet er lavere end normalt, udvikles der færre sertoli-celler.

DDT og andre østrogenlignende stoffer, der blev omtalt i starten af kapitlet, menes at hæmme udskillelsen af FSH fra hypofysen. Dette kan bevirke, at der dannes færre sertoli-celler i fosteret med risiko for nedsat sædkvalitet i voksenalderen.

Såfremt fosterets celler indeholder to X-kromosomer og altså ikke et Y-kromosom, "kører" udviklingen "automatisk" videre – dvs. fosteret udvikles til en pige (fig 12.13). Fraværet af SRY-genet og dermed også fravær af

Fig. 12.13. Kønsvikling hos piger i fostertilstanden (efter Vander m. fl.).



TDF-protein gør, at kønskirtelanlægget udvikles til æggestokke med granulosa-celler og theca-celler. Der produceres ikke müllersk hæmstof, og der produceres ikke testosteron. Fraværet af müllersk hæmstof betyder, at de müllerske gange udvikles til livmoder og æggeledere. Fraværet af testosteron betyder, at de wolfske gange forsvinder, og at der dannes skede og ydre kønsorganer (store og små kønslæber samt klitoris). Det sker normalt omkring 9. svangerskabsuge.

Ud fra ovenstående kunne man tro, at ét X-kromosom ville være nok til en normal udvikling af et pigefoster, men det har vist sig, at mindst to X-kromosomer er nødvendige for normal kønsudvikling hos piger. Desværre er det sådan, at piger med kun ét X-kromosom (kønskromosombesætningen beskrives som XO, hvilket kaldes *Turner's syndrom*) ikke får funktionsdygtige æggestokke og livmoder og dermed også manglende kønsudvikling. Desuden er pigerne forholdsvis små, og lider ofte af arvelige hjerte- og nyresygdomme. XO forekommer i 5% af alle befrugtninger, men kun 1 ud af 40 befrugtede æg udvikles til et levedygtigt individ.

Der findes også en række andre former for kønslig fejludvikling hos fostre. Hvis man ønsker at forstå baggrunden for disse, er det vigtigt at slå fast, at det kun er udviklingen af de primære kønsorganer (udvikling af kønskirtelanlæg til enten æggestokke eller testikler), der direkte fastlægges af kønskromosomerne. De sekundære kønsorganernes udvikling er derimod afhængig af hormonproduktionen i de primære kønsorganer og er dermed kun indirekte afhængige af kønskromosomerne. I kassen beskrives nogle eksempler på kønslig fejludvikling.

Kønslig fejludvikling

Man har f.eks. kendskab til individer med en hanlig kromosombesætning (XY), der har et kvindeligt udseende. Der kan være to forskellige årsager til dette. I det ene tilfælde er SRY-genet ramt af en mutation eller er helt væk, således at TDF-proteinet ikke kan dannes. Resultatet bliver en XY-kvinde (de kvindelige kønsorganer er dog ikke fuldt udviklede). I det andet tilfælde er der tale om individer med et normalt fungerende Y-kromosom. De er således i stand til at danne TDF-protein og der dannes sertoliceller og müllersk hæmstof. Der dannes derfor også testikler og testosteron og udviklingen af livmoder og æggestokke undertrykkes. Men cellerne i de wolfske gange og i anlæggene til de ydre kønsorganer mangler imidlertid receptorer for testosteron, og resultatet er, at de wolfske gange henfalder, og de ydre kønsdele udvikles i kvindeligt retning.

Man har også kendskab til individer med en hunlig kromosombesætning (XX), der har et mandligt udseende. Igen kan der være to forskellige årsager til det. I det ene tilfælde er SRY-genet ved en fejl under meiosen blevet flyttet over på X kromosomet. Resultatet bliver, at fosteret udvikles hanlig retning. I det andet tilfælde er kromosomerne normale, og udviklingen i mandlig retning skyldes en arvelig fejl i

binyrerne, der bevirker, at binyrerne udskiller store mængder af testosteron i stedet for cortisol. Udviklingen af pigefosteret styres derfor efterhånden i mandlig retning og børnene fødes af denne grund bl.a. med en penis. Sygdommen kaldes binyrebark-hyperplasi og kan behandles med cortisol.

PUBERTET

Selv om der ved fødslen normalt er tydelige forskelle på piger og drenge, er kønsudviklingen ikke fuldendt ved fødslen. Det sker først i puberteten i 10-16 års-alderen – tidligst hos pigerne, der typisk er et par år foran drengene.

Frem til 10-årsalderen er koncentrationen af de overordnede kønshormoner fra hypofysen, LH og FSH meget lille hos begge køn, og der produceres hverken sædceller eller ægceller, selv om de primære kønsorganer er til stede. Man kan sige, at de primære kønsorganer er i en slags hviletilstand. Ved pubertets start begynder hypothalamus i hjernen af endnu ukendte årsager at udskille LH-releasing hormon hos begge køn. Som navnet antyder, bevirker udskillelsen af LH-releasing hormon fra hypothalamus, at der udskilles større mængder af LH fra hypofysen. Samtidig hermed forøges også udskillelsen af FSH fra hypofysens forlap – dog ikke så markant som det er tilfældet med LH. Det er et faktum, at puberteten i dag starter flere år tidligere end for blot 100 år siden. En pige kan i dag forvente at få den første menstruation i 13-års-alderen, mens hendes oldemor først kunne forvente at få den første menstruation i 16-års-alderen, der er dog store individuelle variationer. Bedre ernæring og brug af øget kunstig belysning har været nævnt som årsager til dette. Underernæring som det f.eks. kendes fra *anorexia nervosa* (nervøs spisevægring) og hård fysisk træning kombineret med et for lille energiindtag kan forsinke menstruationen.

Den øgede koncentration af LH og FSH under puberteten bevirker hos kvinden, at granulosa-cellerne udskiller større mængder af østrogen og hos manden, at leydig-cellerne udskiller større mængder af testosteron. Konsekvenserne af de øgede koncentrationer af disse kønshormoner er vist i Tabel 12.5

Tabel 12.5. De vigtigste ændringer i puberteten.

Pubertetsændringer hos begge køn	
Mand (testosteron)	Kvinde (østrogen)
Øget højde og vægt	
Behåring omkring kønsorganer og i armhuler	
Vækst af penis, testikler og pung	Vækst af bryster
Brede skuldre	Bredere bækken
Muskelvækst, dyb stemme	Kvindelig fedtfordeling, lys stemme
Sædvæske- og sædcelleproduktion	Ægløsningscyklus og menstruation

MENOPAUSE

Evnen til forplantning varer ikke hele livet. Hos kvinder ophører æggestokkenes funktion – og dermed også ægløsning og menstruation – omkring 50-årsalderen. Mænd kan derimod producere befrugtningsdygtige sædceller til helt op i firserne. Tabel 12.6 viser en oversigt over kønsudviklingen gennem hele livet hos begge køn.

Tabel 12.6. Oversigt over de fire faser i kønsudviklingen hos mennesket.

Oversigt over kønsudvikling hos mænd og kvinder		
	Mænd	Kvinder
1. Fastlæggelse af det genetiske køn (Sker ved befrugtningen)	Sædcellen indeholder et Y-kromosom. Den befrugtede ægcelle vil indeholde kønskromosomerne XY.	Sædcellen indeholder et X-kromosom. Den befrugtede ægcelle vil indeholde kønskromosomerne XX.
2. Dannelse af kønsorganer (Udvikling til dreng eller pige i fostertilstanden)	Y-kromosomet indeholder SRY-genet. SRY-genet koder for TDF proteinet. Det intetkønnede fosters anlæg til kønskirtler udvikles til testikler. Testiklerne producerer testosteron. De wolfske gange udvikles til bitestikler, sædleder og sædblærer. Pung og penis dannes. Testiklerne producerer müllersk hæmstof. Müllerske gange forsvinder	Y-kromosomet mangler og dermed også SRY-genet. Det intetkønnede fosters anlæg til kønskirtler udvikles til æggestokke. De wolfske gange går til grunde på grund af manglen på testosteron. Skeden og kvindens ydre kønsorganer dannes. Müllersk hæmstof mangler. De müllerske gange udvikles til livmoder og æggeledere.
3. Pubertet Kønsmodning hos unge	LH-releasing hormon udskilles fra hypothalamus. FSH og LH øges. Testosteron stiger. Sædproduktion starter. Udvikling af mandlige køns karakterer.	LH-releasing hormon udskilles fra hypothalamus. FSH og LH øges. Østrogen stiger. Ægproduktion starter. Udvikling af kvindelige køns karakterer.
4. Menopause Hormonelle forandringer hos ældre	Testosteron-koncentrationen falder fra omkring 40-års alderen Sædcelleproduktionen formindskes gradvist, men bevares hos mange hele livet.	Ægproduktionen stopper i 50-års alderen. Østrogen-koncentrationen falder. Menstruation ophører. FSH og LH stiger.

FØDSEL

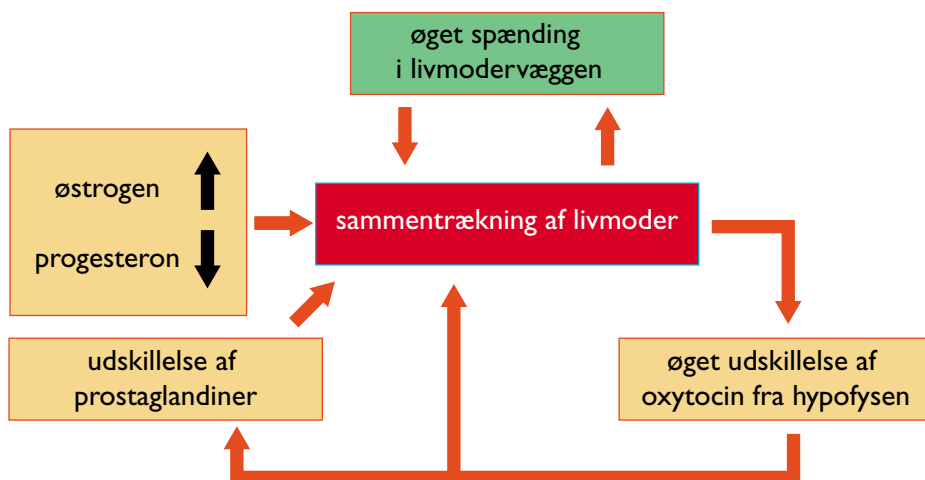
Trods intens forskning er forholdene omkring fødslen ikke forstået helt til bunds. Nogle af forholdene ligger dog helt fast. En graviditet varer ca. 40 uger. Fødslen skyldes rytmiske sammentrækninger af livmoderens glatte muskulatur – oppefra og nedefter, så barnet presses ud (normalt med hovedet forrest). Men her begynder det så at knibe med forståelsen. Hvorfor starter fødslen? Hvilke hormoner er involveret, og hvilke funktioner har de?

Figur 12.14 viser én mulig forklaring på nogle af forholdene omkring fødslen. Livmoderens glatte muskulatur kan spontant trække sig sammen – altså uden påvirkninger udefra (se kapitel 3 side 108-112). Disse sammen-

trækninger ses fra omkring 30. uge af graviditeten og vokser i styrke og hyppighed frem mod fødslen. Efterhånden som barnet vokser, øges spændingen i livmodervæggen, hvilket forstærker livmoderens sammentrækning. Det øger igen spændingen i livmodervæggen. Samtidig udskilles hormonet *oxytocin* fra hypofysen. Hypothalamus modtager signaler fra livmoderen, når denne er udspændt, og udskiller derefter oxytocin til blodet via hypofysen. Oxytocin er et hormon, der effektivt får livmoderens glatte muskulatur til at trække sig sammen. Desuden bevirker oxytocin, at livmoderen producerer et lokalhormon, *prostaglandin*, der også får livmoderen til at trække sig sammen. Den sidste faktor af betydning for fødslen er, at produktionen af østrogen vokser hurtigere end produktionen af progesteron frem mod fødslen. Østrogen fremmer og progesteron hæmmer livmoderens sammentrækning.

Ovenstående forklarer ikke, hvad der får fødslen til at gå i gang på et bestemt tidspunkt, men som det ses, er der flere selvforstærkende mekanismer (positiv feedback), der efterhånden må føre til at fosteret presses ud af livmoderen. Under fødslen hjælper moderen aktivt til ved at presse med mellemgulvsmusklen.

Fig. 12.14. Stimulering af livmodersammentrækningen (efter Vander m. fl.).

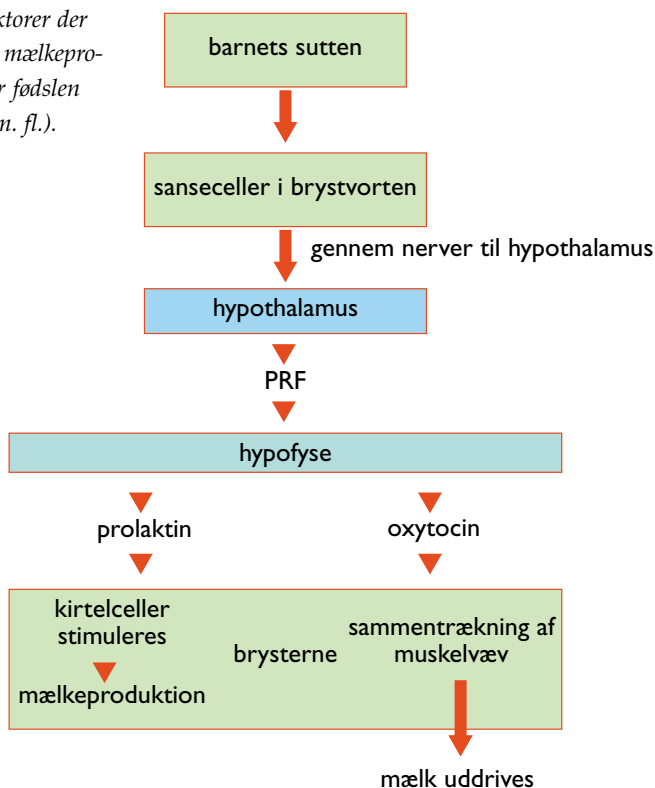


MÆLKEPRODUKTION

Gennem puberteten og graviditet udvikles brysterne under indflydelse af hormonerne østrogen, progesteron og *prolaktin*. Prolaktin, der udskilles fra hypofysen kan stimulere mælkekirtlerne i brysterne til at producere mælk. Under graviditeten øges blodets østrogenkoncentration. Østrogen påvirker hypofysen, hvorved udskillelsen af prolaktin øges. Der dannes dog endnu ikke mælk, idet østrogen og progesteron hæmmer prolaktins virkning på mælkekirtlerne. Ved fødslen falder koncentrationen af østrogen og proge-

steron brat, og mælkeproduktionen kan nu begynde. Problemet er bare, at østrogen jo er nødvendig for prolaktindannelsen, så mælkeproduktionen er i fare for helt at stoppe. Det sker heldigvis ikke. Som vist på figur 12.15 træder en anden mekanisme, *prolaktin-refleksen* (sutte-refleksen), ind i billedet. Når barnet sutter på brystvorten, påvirkes sanseceller i brystvorten, og der sendes via nerver signaler til hypothalamus. Hypothalamus udskiller PRF (Prolaktin Releasing Factor). PRF påvirker hypofysen til at udskille prolaktin og oxytocin. Prolaktin sætter mælkeproduktionen i gang, og oxytocinet bevirker, at mælken presses ud af brystet.

Fig. 12.15. Faktorer der medvirker ved mælkeproduktionen efter fødslen (efter Vander m. fl.).



PRÆVENTION

Prævention er en betegnelse for midler og metoder, der hindrer graviditet.

Nogle midler som f.eks. sterilisation, pessar og kondomer forhindrer sædcellerne i at nå ægget og befrugte det. Kondomer nedsætter desuden også risikoen for at få kønssygdomme. En spiral hindrer ikke at der sker en befrugtning, men skaber en betændelsesreaktion i livmoderslimhinden så et evt. befrugtet æg ikke kan sætte sig fast.

De perioder i menstruationscyklus, hvor det ikke er muligt for en sædcelle at befrugte en ægcelle, kaldes for de sikre perioder. Samleje i de sikre perioder kan bruges som en usikker præventionsmetode. Ægget er kun befrugtningdygtigt i ca. 36 timer efter ægløsning og sædcellerne kun kan leve ca. 48 timer efter et samleje. Endelig kan det nævnes at amning hæm-

mer ægløsning og kan derfor også virke som præventionsmetode. En mulig forklaring på dette er, at prolaktin hæmmer FSH/LH-udskillelse. I tabel 12.8 ses en oversigt over præventionsmidler.

Hormonel prævention

Hormonel prævention er præventionsmidler, der indeholder en eller flere syntetiske hormoner.

P-pillerne indeholder både syntetisk progesteron (*gestagen*) og østrogen. De hæmmer vha. negativ feedback hypofysens produktion af de overordnede kønshormoner FSH og LH med det resultat, at der ikke sker en ægmodning og en ægløsning. Det svarer til situationen under en graviditet.

Minipiller indeholder kun gestagen og forhindrer ikke altid ægløsning. Minipiller forhindrer graviditet ved at gøre slimhinden i livmoderen uegnet til at modtage og ernære et evt. befrugtet æg, samt hindrer sædcellerne i at trænge ind i livmoderen gennem livmoderhalsen. Sidstnævnte effekt skyldes, at gestagen gør slimen i livmoderhalsen mere sej og tyktflydende.

Fortrydelsespiller indeholder også syntetiske hormoner (østrogen og gestagen) og skal i modsætning til de andre P-piller tages indenfor 72 timer efter et ubeskyttet samleje. Pillen forhindrer ægget i at sætte sig fast i livmoderslimhinden (implantationen) og kan evt. ændre tidspunktet for den næste menstruation.

Det sidste nye skud på stammen af hormonelle præventionsmidler er *abortpiller*. De indeholder det aktive stof *mifepriston (RU486)*. Stoffet har en *antiprogesteron* effekt ved at binde sig effektivt til progesteronreceptorer uden at de bliver aktiveret. RU486 kombineres ofte med prostaglandin. Det medfører at livmoderslimhinden degenererer og ikke danner tilstrækkeligt med slim, samtidig med at livmodermuskulaturen trækker sig sammen med det resultat at fosteret spontant bliver aborteret. Tabel 12.7 giver en oversigt over de hormonelle præventionsmidler. Tabel 12.8 giver en oversigt over sikkerheden samt fordele og ulemper ved præventionsmidler.

Tabel 12.7. Oversigt over de hormonelle præventionsmidler.

<i>Hormonel antikonception</i>	<i>Hypofysens forlap</i>	<i>Virkning</i>	<i>Slim i livmoderhalsen</i>
P-piller (østrogen + gestagen)	Hæmmer FSH og LH vha. negativ feedback	Hindrer ægmodning, ægløsning og implantation	Bliver sejere og mere tyktflydende
Minipiller (gestagen)		Hindrer implantation	Bliver sejere og mere tyktflydende
Fortrydelsespiller (østrogen og gestagen)	Hæmmer FSH og LH vha. negativ feedback	Hindrer implantation	Bliver sejere og mere tyktflydende
Abortpille (RU486 og prostaglandin)		Livmoderslimhinden ødelægges og fosteret udstødes	Der dannes ikke tilstrækkeligt slim

Tabel 12.8. Oversigt over præventionsmidler.

<i>Metode</i>	<i>Sikkerhed</i>	<i>Fordele</i>	<i>Ulemper</i>	<i>Kommentarer</i>
<i>Sterilisation</i>	Næsten 100%	Sikker og billig	Kræver et kirurgisk indgreb. Ofte irreversibel	Sædleder eller æggeleder overskæres
<i>P-piller</i>	99%	Giver mindre menstruationsproblemer. Nedsat risiko for kræft i æggestok	Kan medføre forhøjet blodtryk for rygere og kvinder over 35. Måske forøget risiko for brystkræft	Indeholder syntetisk østrogen og progesteron Forhindrer ægløsning og implantation
<i>Minipiller</i>	98-99%	Indeholder mindre hormon end de traditionelle p-piller	Skal tages på det samme tidspunkt hver dag.	Indeholder kun syntetisk progesteron Forhindrer ikke altid ægløsning
<i>P-sprøjte</i>	99%	Langvarig virkning (3 mdr.)	Kan give menstruationsbesvær og forøget risiko for knogleskørhed og brystkræft	Indeholder kun syntetisk progesteron
<i>P-implantationer</i>	99%	Langvarig virkning (5 år)	Kan give menstruationsbesvær og forøget risiko for knogleskørhed og brystkræft	Indeholder kun syntetisk progesteron
<i>Spiral</i>	98%	Er billig at anvende	Kan give underlivssmerter og kan resultere i befrugtning udenfor livmoderen	Forhindrer implantation men ikke befrugtning
<i>Kondom</i>	85-90%	Beskytter mod kønssygdomme som f.eks. AIDS og Herpes	Skal benyttes lige inden samleje. Kan bryde	
<i>Sæddræbende skum</i>	80%	Ufarlig metode	Kan i få tilfælde medføre allergi	
<i>Pessar</i>	90%	Kan sættes op flere timer før samlejet	Kan medføre urinvejsbetændelse	Lægen tager mål
<i>Sikre perioder</i>	70-80%	Ingen bivirkninger	Er ikke særlig sikker	Ægløsnings-tidspunktet kan fastlægges ved en stigning i temperaturen på ca. 1/2 °C

Kønssygdomme

Kønssygdomme eller seksuelt overførte sygdomme kaldes også for veneriske sygdomme efter den græske kærlighedsgudinde Venus. Sygdommene er alle infektionssygdomme og kan smitte ved seksuelt samvær, fra mor til barn under graviditeten eller i forbindelse med fødslen. Sygdommene skyldes oftest mikroorganismer som bakterier, virus og svampe. Nogle af

Tabel 12.9. De mest udbredte kønssygdomme.

Kønssygdom	Syfilis	Gonorre	Herpes	Klamydia	AIDS	Kondylomer (kønsvorter)
Årsag	Bakterie: Treponema pallidum	Bakterie: Nesseria gonorrhoeae	Virus: Herpes simplex virus	Bakterie: Chlamydia trachomatis	Virus: Human immundefekt virus (HIV)	Virus: Humant papilloma virus (HPV)
Symptomer	Sår på læber eller på kønsdele	Udflåd og svie ved vandladning	Små væskende blærer og hævede lymfeknuder	Udflåd og svie ved vandladning	Feber. Diarre. Hævede lymfeknuder	Blomkålslignende vorter på og omkring penishovedet, på skamlæber samt endetarm
Diagnose	Bakterie i udflåd	Bakterier i udflåd fra urinrør	Virus i blærer	Bakterier i celleskrab fra urinrør	HIV antistof i blodet	
Smitte	Kønslig omgang samt under fødslen				Graviditet. Blodpræparater. Kønslig omgang. Sprøjter	Kønslig omgang
Behandling	Antibiotika	Antibiotika	Acyclovir der hæmmer virus vækst	Antibiotika	Kombinationspræparater	Frysning og pensling med midler mod kønsvorter
Mulige følger	Organ-skader i hjerte og hjerne. Sindsyge	Infektioner i svælg og endetarm. Sterilitet	Mulighed for gentagne opblusninger af sygdommen	Sterilitet og graviditet udenfor livmoderen	Nedsat immunforsvar. Øget risiko for smitte. Død	Kræft i kønsdelene
Andet	Tre stadier: a) Sår (chanker) b) Roseola (udslæt) c) Organ-skader	70% af alle inficerede kvinder har ingen symptomer Antal tilfælde i 1989 2510 og i 1998 211	To typer Herpes: Herpes simplex virus 1 (HSV1) - mund og læber og HSV2 - kønsdele	Mest almindelige seksuelle overførte sygdom I 1997 påvist 13.596 tilfælde af klamydia	Udbredt i Afrika, Asien og Karibien Stammer fra grønne marekatte i Vestafrika	Meget smitsom

sygdommene var oprindelig ikke hjemmehørende i Danmark og Vest-europa. F.eks. kom syfilis oprindelig fra Amerika og blev hjemført til Europa, da Columbus og Spaniolerne i 1400 tallet opdagede Amerika. AIDS mener man opstod i Vestafrika og blev overført til mennesket fra en abe, der kaldes den grønne marmoset. I forbindelse med borgerkrig i Centralafrika tog lejesoldater fra Mellemamerika sygdommen med hjem. Haiti var det foretrukne feriested for amerikanske homoseksuelle, og på den måde kom sygdommen til USA og senere via homoseksuelle kredse til Europa.

Hyppigheden af kønssygdomme stiger under krige og i velstandsperioder med stor rejseaktivitet. Da den dødelige sygdom AIDS blev kendt i perioden fra 1980-90, fik det folk til at ændre seksuel adfærd. Resultatet var færre seksuelle partnere og bedre beskyttelse mod kønssygdomme ved hyppigere brug af kondom. Dette fik antallet af personer, der var smittet med de gammelkendte kønssygdomme som gonorre og syfilis til at falde kraftigt.

AIDS kan ikke kureres, men tiden fra man bliver konstateret HIV-positiv til AIDS bryder ud kan udskydes vha. de nye virushæmmende kombinationspræparater.

Tabel 12.9 giver en oversigt over de mest udbredte kønssygdomme.