

Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar
Szülészeti és Szaporodásbiológiai Tanszék és Klinika

**Egészséges és cryptorchid herék egyes szövettani paramétereinek
vizsgálata kutyában**

Szakdolgozat

Készítette:

Lanszki Rita

állatorvostan-hallgató

Témavezető:

Dr. Kollár Eszter

Szülészeti és Szaporodásbiológiai Tanszék és Klinika

Budapest,

- 2012 -

Tartalom

1. Bevezetés.....	4
2. Irodalmi áttekintés.....	5
2.1. A szexuális differenciálódás, a here fejlődése	7
2.2. A here leszállása	10
2.3. A here leszállásának szabályozása.....	14
2.4. Cryptorchismust okozó nem genetikai faktorok.....	16
2.5. A here szövettana, a rejtett here morfológiai elváltozásai	19
2.6. Következmények	23
2.7. A rejtettheréjűség felszámolása	24
3. Anyag és módszer	25
4. Eredmények.....	26
4.1. Egészséges állatokból származó minták.....	27
4.1.1. Kanyarulat csatorna átmérők	27
4.1.2. Kanyarulat csatornák csírahám magassága.....	29
4.2. Rejtett heréjű állatokból származó minták.....	31
4.2.1. Rejtett herék.....	31
4.2.2. Contralateralis herék.....	34
5. Megbeszélés	36
5.1. A kanyarulat csatornák átmérőinek vizsgálata.....	36
5.1.1. A contralateralis (C), az egészséges (N) és a rejtett (R) csoport kanyarulat csatorna átmérőinek összehasonlítása	36
5.1.2. Az egészséges és a rejtett herék kanyarulat csatorna átmérőinek összehasonlítása	38
5.1.3. Az egészséges és a contralateralis herék kanyarulat csatorna átmérőinek összehasonlítása	39
5.1.4. A rejtett és contralateralis herék kanyarulat csatorna átmérőinek összehasonlítása	41

5.1.5.	Az egészséges és a hasúri rejtett csoport kanyarultatos csatorna átmérőinek összehasonlítása	42
5.1.6.	Az egészséges és az inguinális rejtett heréjű csoport kanyarultatos csatorna átmérőinek összehasonlítása	44
5.1.7.	A contralateralis és a hasúri rejtett csoport kanyarultatos csatorna átmérőinek összehasonlítása	46
5.1.8.	A contralateralis és az inguinális rejtett csoport kanyarultatos csatorna átmérőinek összehasonlítása	48
5.1.9.	A hasúri rejtett és az inguinális rejtett csoport kanyarultatos csatorna átmérőinek összehasonlítása	50
5.2.	Az egészséges és a contralateralis herék kanyarultatos csatorna csírahám magasságának összehasonlítása két mintás t-próbával.....	51
5.3.	A kanyarultatos csatornák átmérője és a csírahám magassága közötti kapcsolat.....	52
5.3.1.	Egészséges herékben	52
5.3.2.	Contralateralis herékben	53
6.	Konklúzió.....	55
7.	Összefoglalás.....	56
8.	Summary	57
9.	Irodalomjegyzék.....	58
10.	Köszönetnyilvánítás	61

1. Bevezetés

A here leszállása egy több szakaszból álló folyamat, amelyet különböző hormonális hatások befolyásolnak. Amennyiben a here a fajnak megfelelő időben nem érkezik meg a scrotumba az állatot rejtettheréjűnek tekintjük. A cryptorchismus a kutyák hím nemi szervrendszerének leggyakoribb fejlődési rendellenessége, mely kialakulhat unilaterálisan és bilaterálisan is. A cryptochid here pozíciója attól függ, hogy a leszállás mely szakasza szenved zavart. Amennyiben az abdominális migráció alatt következik be a zavaró hatás a here a hasüregben marad, ha a transzinguinális migráció alatt, akkor a here a lágyékcsatornában, ha az inguinoscrotalis migráció alatt, akkor a here a bőr alatt helyeződik. Ma már elfogadott tény miszerint rejtettheréjűség oka nem egyszerűen egy gén lokusz hibájában rejlik, mivel tényezők sokasága befolyásolhatja a folyamatot, melyek között szerepelnek genetikus, epigenetikus és környezeti hatások. Szakdolgozatom célja a kutyák cryptorchid heréjében létrejövő szövettani elváltozások vizsgálata volt.

2. Irodalmi áttekintés

Gerinces fajokban a herék leszállása alapfeltétele a spermatogenesisnek, a külső nemi szervek morfogenezisének és így a fertilitásnak is. A herék leszállása rágcsálókban, nyúlalakúakban és kutyában postnatalisan, míg emberben, kérődzőkben, lóban és sertésben még születés előtt befejeződik (10). A rejtettheréjűség a herék leszállásának elmaradása, a fajnak megfelelő időben (1). A cryptorchismus egy többlépcsős, összehangolt fejlődési folyamat zavarának eredménye (10). De Graaf már 1668-ban leírta ezt a fejlődési rendellenességet emberben, kutyában és kosban. Publikációiban, a hasüregben a vese közelében és a lágyéki területen elhelyeződő rejtett herék vizsgálata során tett észrevételeit írta le. Mivel ez a fejlődési rendellenesség egyre gyakrabban fordul elő állatokban és emberben is egyre több kutatás foglalkozik a témával. Gyakrabban fordul elő társállatokban, sertésben és az emberben (2-12%), mint szarvasmarhában és juhban ($\geq 1\%$), laborállatokban pedig csak elvétve fordul elő (1). Kutyákban a nemi szervrendszer leggyakoribb fejlődési rendellenessége, incidenciája 0,8% és 15% között mozog (7, 28). Gyakrabban fordul elő fajtiszta kutyákban, főleg kistestűekben jellemző (28). Rejtett here esetén a leggyakoribb lokalizáció kutyában, macskában és lóban a hasüreg, míg nyúlban a lágyékcsatorna. A rejtett here bőr alatti helyeződése előfordul kutyában, macskában és szarvasmarhában, leggyakoribb emberben (1). Humán orvosok szerint, hajlamosító tényező lehet a here hypoplasia, a magzatot ért ösztrogénhatás terhesség alatt, a farfekvés, amely veszélyezteti a here vérellátását és a köldök késői záródása, mely megakadályozza a megfelelő abdominális nyomás kialakulását, amely a here leszállásához szükséges (7). Ugyanakkor kockázati tényező lehet az alacsony születési súly és a koraszülöttség is (25). A legtöbb fajban az unilateralis cryptorchismus sokkal gyakoribb, mint a bilateralis (9). Unilateralis cryptorchismus esetén általában a jobb here érintett, míg a bal here a herezacskóban található (28). A cryptorchid egyedek között az unilateralis fenotípus 78%-ban jelenik meg macskáknál, 90%-ban bikáknál, 45-70% kutyáknál, 81-93%-ban lovaknál, 66-89%-ban embernél, 59%-ban sertésnél, 100%-ban nyúlnál, és 62%-ban juhnál (9). A bilateralis cryptorchismus sterilitáshoz vezet, míg az unilateralis cryptorchismus esetén, a hím fertilis és a leszállt herében normális lehet a spermio genesis (7). A rejtettheréjűségnek súlyos következményei lehetnek, melyek főleg az ivarérettség után manifesztálódnak. Ezek a spermatogenesis minőségi és/vagy mennyiségi

zavara és a here daganatos elfajulása (1). Rejtett here esetén előforduló említett következmények nem a hasüregbeli magasabb hőmérsékletnek, hanem a TDS (Testicular Dysgenesis Syndrome) késleltetett hatásának köszönhetőek (9). Habár ezek az elváltozások nem minden rejtettheréjű egyednél jelentkeznek a TDS részének tekintik, tehát nem rejtett heréjű egyedeknél is előfordulhatnak (1). Az embrionális here fejlődési rendellenessége a rejtettheréjűség mellett egyéb a nemi szervrendszert érintő rendellenességekhez is vezethet. Ezeket összefoglaló néven TDS-nek nevezzük (Testicular Dysgenesis Syndrome). Ide tartozik a zavart spermatogenesis, a csökkent fertilitás, a hypospadiasis és a here daganatos megbetegedése (9, 19). TDS esetén a here szövettani vizsgálatok jellemző képet látunk: torz csatornácskák, differenciálatlan Sertoli sejtek, melyek alkalmatlanok a spermatogenesis támogatására és csoportba verődött Leydig-féle sejtek melyek nem képesek a hormontermelésre (19).

Korábban öröklött betegségnek tekintették, amit egyetlen gén lokusz problémája okoz, amelynek előfordulása a beltenyésztettség növekedésével nő és az érintett egyedek tenyésztésből való kivonásával csökkenthető. Az elmúlt 25 évben számos vizsgálatot végeztek sertésen, kutyán és emberen, hogy a fejlődési rendellenességet okozó hibás gént megtalálják, de egyetlen gént sem azonosítottak mely a here leszállásában részt vesz és az esetek több mint 10%-ban hibás lenne. Tehát a rejtettheréjűség egy multifaktoriális betegség, amelynek okai között szerepelnek epigenetikus, genetikai és környezeti tényezők is (1).

2.1. A szexuális differenciálódás, a here fejlődése

A szexuális differenciálódás három lépésben történik, amelyek a genetikai nem, a gonadális nem és a fenotípusos nem fejlődése (2). Alfred Jost francia endokrinológus az 1940-es években kutatásai során felfedezte, hogy a nemi szervek kezdetben bipotenciális őssejtjei hogyan alakulnak és fejlődnek a hím vagy női nemi szervrendszerre kromoszómális és hormonális hatásra (6). Megtermékenyítéskor jön létre a kromoszómális vagy genetikai nem (XX vagy XY). Az Y kromoszóma jelenléte eredményezi a gonadális gerinc herévé fejlődését. Az Y kromoszóma nem meghatározó részén található SRY gén és a SoX9 gén szükséges a gonadális nem kialakulásához (2, 4). SRY gén a here fejlődését elindító gének aktiválásához és az ovarium fejlődését elindító gének szuppresszálásához szükséges. SRY gén és a SF-1 (steroidgenic-factor-1) által irányított SoX9 gén a pre-Sertolli sejtek Sertolli sejtekké való differenciálódásáért felelős. A kromoszómális nem ellenére a korai embrió szexuálisan indifferens. Mindkét nemben megtalálhatók ugyan azok az embrionális szervek: az urogenitális gerinc, a Müller-féle cső, a Wolff-féle cső, az urogenitalis sinus és az ivari gumó (tuberculum genitale) (2).

A szikzacskóból, a hátulsó bél közeléből primordiális őssejtek (PGC : primordial germ cells) vándorolnak az urogenitális gerincbe ,amely a mesonephros ventrális felületének megvastagodása (1, 3). Ezután mesenchymális sejtek a szomszédos coeloma epitheliumából vándorolnak a fejlődő gonádba, ahol körülvéve a primordiális őssejteket fészkeket alakítanak ki és proliferációban kezdenek. Hím nemben Sertoli sejtté differenciálódnak és Müllerian-féle inhibitor faktort (MIF) termelnek, amely a Müller-féle cső regresszióját okozza. (1) A pre-Sertoli sejtek érkezése után nem sokkal újabb sejtek érkeznek a mesonephrosból, a főtális peritubuláris sejtek, amelyek stimulálják a Sertoli sejtek proliferációját és a Sertoli sejtek és a PGC sejtek irányításával kialakítják a kanyaraulatos csatornákat. Ezután mesenchymális őssejtek (a coeloma epitheliumból vagy a mesonephrosból) érkeznek a csatornák közötti résekbe és Leydig-féle sejtekké differenciálódnak. Mivel az említett négy sejtípus a PGC, a Leydig sejtek, a Sertoli sejtek és a peritubularis sejtek egymással parakrin faktorokkal és hormonokkal kommunikálnak, mindössze egy sejtípus kóros működése befolyásolhatja a többi már érett sejt funkcióját és a spermatogenezist. Ugyanakkor exogen faktorok melyek

csupán az egyik sejttípus differenciációjára és szabályozására hatnak képesek a többi sejt működését is befolyásolni (1). Kevesebb, mint 14 nappal a primordiális őssejtek indifferens gonádtelepbe való érkezése után a gonád funkcionáló herévé alakul. Ez a gestatio 14. napján történik egérben, 33. napján kutyában, 35. napján sertésben, 40. napján lóban, és a 41. napján szarvasmarhában. Két-három nappal érkezésük után a főtális Leydig-sejtek elérik maximális tesztoszteron és insulin-like peptide 3 termelésüket (Insl-3). Az embrionális here szteroid szintézisének szabályozása eltérő emberben és állatokban. Míg emberben a korai embrionális élet során a HCG (Human Chorion Gonadotropin), majd később LH (Luteinizáló Hormon) szabályozza a tesztoszterontermelést, addig a vizsgált nyúl embriókban a szteroid szintézist nem találták gonadotropin érzékenynek a korai embrionális életben (3). Tehát míg kezdetben a tesztoszteron folyamatosan és szabályozás nélkül termelődik, később elválasztását a GnRH és az LH regulálja (9).

A herét fejlődése alatt egy vékony peritoneum redő vonja be, mely dorsalisán rögzíti, kialakítva a mesorchiumot. Ez a peritoneum redő craniális és caudális irányba is folytatja a növekedést, melynek eredményeképpen létrejön a craniális függesztő szalag (CSL) és a poszterior gonadális ligamentum vagyis az epididymalis ligamentum. A gubernaculum testis a hasfal izomrostjai között lévő mesenchymális sejtekből származik, amelyek a posterior gonadális ligamentumot (PGL) alkotó peritoneum redőbe, pontosan annak a mesonephros csatornájával való egyesüléstől caudalisán lévő szakaszába nőnek. A gubernaculum testis és a PGL közötti határvonalat a cauda epididymidis és a ductus deferens közötti átmenet képezi (9).

Afred Jost által 1940-ben elvégzett kísérlet alapján két a here által termelt hormon elengedhetetlen a hím nemi fejlődéshez, ezek a már említett Müllerian-féle inhibitor faktor és a Leydig sejtek által termelt tesztoszteron. (4) Jost nyulakon végzett kísérletei során kimutatta, hogy a hím magzat szexuális differenciálódás előtti kasztrációja női fenotípus kialakulásához vezet, vagyis míg a Müller-féle cső perzisztál addig a Wolff-féle cső eltűnik. Később kimutatta, hogy a tesztoszteronnak szerepe van a Wolff-féle cső kifejlődésében, de a Müller-féle cső regressziójában nincs. Here fragmentumok implantálásával végzett kísérleteinek köszönhetően vált világossá, hogy egy a here által termelt faktor, a MIF okozza a Müller-féle cső regresszióját (8).

A Müller-féle cső regresszióját okozó MIF mellett, a tesztoszteron is szükséges a nemhez tartozó megfelelő fenotípus kialakulásához, amelynek hatására a Wolff-féle cső tovább fejlődik és kialakul az epididymis, a vas deferens és az ondóhólyag.

A MIF a TGF- β családkhoz tartozik és a relaxinhoz hasonló felépítésű molekula. Az embrionális Sertolli sejtek által termelt glikoprotein, ami a Müller-féle cső mesenchymális sejtjein lévő AMRH-2 receptorokon keresztül fejti ki hatását parakrin úton, a Müller-féle cső epithel sejtjeinek apoptózisát indukálva. A MIF gén és/ vagy a AMHR-2 gén inaktív mutációjakor a Müller-féle cső perzisztál és gyakran alakul ki rejtettheréjúség. Ennek oka valószínűleg a here és a Müller-féle cső közötti anatómiai kapcsolat (3). Persistent müllerian duct syndrome (PMDS) egy autoszómális recesszív módon öröklődő betegség, mely leggyakrabban törpe schnauzerekben fordul elő. A PMDS csak a homozigóta egyedekben jelenik meg (2).

2.2. A here leszállása

A szexuális differenciálódás után megindul a herék áthelyeződése a hasüregből a herezacskóba, amely folyamat kettő, három és akár öt szakaszra is osztható (1, 19). A trifázisos terminológia alkalmas leginkább a folyamatot irányító hormonok pontos hatásának bemutatására, ezért szakdolgozatomban is ezt alkalmazom. Az első szakasz az abdominális transzlokáció, mely során a herék a mesonephrostól a belső lágyékgyűrű közelébe „vándorolnak”, miközben a hasüreg növekszik (1). Az abdominális transzlokáció végén a here a belső lágyékgyűrűnél, míg a mellékhere a lágyékcsatornában helyezkedik el. Ezen szakasz során valójában nem a herék „vándorolnak”, hanem a hasüreg növekedése eredményezi, hogy a vesék és a herék között nő, míg a herék és a belső lágyékgyűrűk között csökken a távolság (9). A transzinguinalis migráció során a cauda epididymidis és a here keresztülhalad a hasfalon majd végül az inguinoscrotális migráció zárja a folyamatot, amikor a here a lágyékgyűrűt elhagyva a bőr alól a scrotum legmélyebb pontjára kerül (1). Az inguinoscrotalis migráció a gubernaculum, a processus vaginalis, a here és a mellékhere bőr alatti mozgásával jár, amit egy a nervus genitofemoralis által kiválasztott kemoattraktáns a calcitonin-gene related peptid irányít, amely tesztoszteronhatásra termelődik. A here leszállása után rágcsálókban és nyulakban a lágyékcsatorna tágassága miatt a herék visszahúzódhatnak a hasüreg alsó részébe. Más állatoknál előfordulhat a lágyékcsatornába való visszahúzás és a korábban inguinalis vagy subcutan helyeződésű here későbbi leszállása. Az említett migrációk gyakrabban fordulnak elő lovaknál, embernél és sertésnél (9).

Mivel a here leszállásának folyamata három szakaszra osztható ezért ebből következik, hogy a rejtettheréjűségnek is legalább három manifesztációja van, amely az egyes szakaszok hibáiból adódnak. Az első szakasz zavara esetén a here és a cauda epididymidis is a hasüregben maradhat. Elhelyezkedhetnek a mesonephros közelében, esetleg félúton a belső lágyékgyűrű felé, vagy here helyeződhet a belső lágyékgyűrű mellett, míg a cauda epididymidis a lágyékcsatornában. A második szakasz zavara esetén a here a lágyékcsatornában helyeződik. A csatornán belüli pontos helyeződést fontos meghatározni lovakban, hiszen ezen állatfajban a lágyékcsatorna 10 cm hosszú.

A herék a lágyékcsatornából kilépve a bőr alatt maradhatnak, legtöbbször a trigonum femorale-ban, de a processus vaginalis fejlődési rendellenessége miatt messzebb vagy közelebb is helyeződhetnek a herezacskóhoz (1).

A here leszállásában minden emlősnél ugyanazok a struktúrák vesznek részt. A legfontosabbak az elülső függesztő szalag (CSL: Cranial Suspensory Ligament), a gubernaculum testis, a processus vaginalis, a musculus cremaster és a nervus genitofemoralis. A here leszállásának folyamatában az állatfajok között több a hasonlóság, mint az eltérés. Különbséget mindössze a történések időbelisége és rágcsálók és nyulak esetén a transzinguinális migrációban résztvevő struktúrákban találhatunk (1).

A CSL a dorsalis hasfalat a here cranialis pólusával köti össze. A mesonephros elülső pólusát fedő peritoneum összeolvad a hasüreg dorsalis falát fedő peritoneummal kialakítva a CSL-t (6). A CSL szexuális dimorfizmust mutat ugyanis hím nemben egy meghatározott időszakban regresszál míg nőnembben, későbbiekben is van jelentősége (1).

A gubernaculum mesenchymalis sejtekből fejlődik a hasfal izomzatában, majd a Wolff féle csőből kialakult cauda epididymidishez kapcsolódik. A gubernaculum szót ami latinul kormányt jelent először Hunter 1762-ben használta, mert azt gondolta hogy ez a struktúra az ami a herét a scrotumba vezeti. Hunter felfedezte, hogy a gubernaculumot a musculus cremaster fedi, de tisztában volt vele hogy ezek egymástól elkülönülő stuktúrák. Hiszen míg a musculus cremaster egy a musculus obliquus internus abdominisből eredő, a nervus genitofemoralis által beidegzett harántcsíkolt izom addig a gubernaculum egy hyaluronsavban és glükózaminoglikánokban gazdag kollagénrostokból, myoblastokból és mesenchymalis sejtekből álló szalag (1). Ennek ellenére rágcsálókban és nyulakban a musculus cremastert a gubernaculum testis részének tekintik (9). Rágcsálókban a gubernaculum két részre osztható. Cranialis része a gubernaculum vékony zsinegszerű szakasza, a caudalis része pedig a gubernaculum kiszélesedő bulbosa, amely egy külső izomréteg által beborított, mesenchyma sejteket tartalmazó magból áll (14). Ezt fontos megjegyezni, hiszen a rejtettheréjűséggel foglalkozó kutatások zömében rágcsáló modellt alkalmaznak.

Hunter a processus vaginalis a peritoneum u-alakú hasfalba türemkedéseként írta le, ami később áthatol az egész hasfalon körülvéve a gubernaculumot (1). A legtöbb fajban a processus vaginalis hasfalba való nyomulása a vemhesség korai szakaszában, nem sokkal a here kialakulása után és jóval a herék leszállásának abdominális szakasza előtt megindul, maga előtt tolvaa a hasfal rétegeit, kialakítva a lágyékcsatornát (9, 10).

Abdominális transzlokáció

A folyamat eredményeképpen a here a fejlődő belső lágyékgyűrű közelébe, a mellékhere pedig a lágyékcsatornába kerül. Mialatt a gubernaculum testis szélesebb és hosszabb lesz, a here és a vese közötti távolság nő, míg a here és a belső lágyékgyűrű közötti távolság csökken (9). Az abdominális transzlokáció alatt a here mérete (főleg méneknél) és az általa szekretált szabályozó molekulák mennyisége fokozatosan nő (1).

A herét craniálisan a CSL, caudalisan pedig a posterior gonadális ligamentum, másnéven a gubernaculum testis függeszti fel. Kezdetben a gubernaculum testis is rövid és vékony. A Leydig-sejtek által termelt Insl-3 peptid hatására a gubernaculum extra-abdominalis szakasza kiszélesedik és mélyen benyomul a hasizmok közé, a herét a lágyéki régióban rögzítve. A processus vaginalis a gubernaculum intra-abdominális részét körülveszi és vele együtt nyomul lefelé. A hasüreg növekedésével a CSL elvékonyodik és tesztoszteronhatásra regresszív átalakuláson megy keresztül. A legtöbb fajban a folyamat végén egy kis szünet van, mielőtt a transzinguinalis migráció megkezdődne. A szünet ideje alatt a gubernaculum tovább növekszik Insl-3 peptide hatására kiszélesítve a lágyékcsatornát, ezáltal lehetővé téve a here tovább haladását (9).

Tehát az abdominális transzlokáció egy Insl-3 peptid függő folyamat de a tesztoszteron sem elengedhetetlen a here leszállásának ezen szakaszának befejezéséhez. Már az abdominális transzlokáció ideje alatt megkezdődik a nervus genitofemoralis masculinizációja, a processus vaginalis és a musculus cremaster tesztoszteron által stimulált növekedése mely a harmadik fázis befejezéséhez szükséges (1).

Transzinguinalis migráció

Ez egy rövid folyamat, mely nagyállatoknál is mindössze néhány napig tart. A herék lágyékcsatornán való áthaladásához elengedhetetlen, hogy a csatornát a gubernaculum testis kitágítsa és a here is megfelelő méretű legyen. A herék mérete és a lágyékcsatorna átmérője közötti nagyfokú eltérés rejtettheréjűség kialakulását eredményezheti. A gubernaculum testis a transzinguinalis migrációban passzívnak tekinthető, hiszen szerepe kimerül a lágyékcsatorna tágításában és a here belső lágyékgyűrűhöz való rögzítésében. A here mozgását elindító erőhatás a hasüreg növekedésével fokozódó hasúri nyomás (9). Insl-3 peptid és a tesztoszteron sem szükséges a transzinguinalis migrációhoz (1).

Inguinosrotalis migráció

A külső lágyékgyűrű alatti pozícióból a here megérkezik a scrotumba. A here végső helyére való érkezéséhez szükséges a gubernaculum bulbusának és a processus vaginalisnak a megnyúlása egészen a scrotum legmélyebb pontjáig (9). Az inguinoscrotalis migrációt a calcitonin gene-related peptide (CGRP) irányítja, amelyet az ivari dimorfizmust mutató, androgén receptorokat tartalmazó nervus genitofemoralis szekretál tesztoszteronhatásra. A CGRP egy kemoattraktáns, amely hatására a gubernaculum testis megfelelő irányba növekszik (9). Ugyanakkor szintén a CGRP hatására a processus vaginalis megnyúlik, a musculus cremaster növekszik, és végül bekövetkezik a gubernaculum testis regressziója (1).

Azok a faktorok melyek a nervus genitofemoralis kialakulását és szekrécióját befolyásolják hatással vannak az inguinoscrotalis migrációra is. Így a tesztoszteron hiánya ebben az időszakban a here leszállásnak zavarához vezethet. Ilyenkor a rejtett here subcutan helyezkedik el (9).

2.3. A here leszállásának szabályozása

A here leszállásához elengedhetetlen az Insl3, Great gén (LGR8 gén), androgén receptor, CGRP gén és a tesztoszteron jelenléte a megfelelő időben. (9) A tesztoszteron és az Insl-3 termelésre a here leszállásának folyamatában különböző időablakokban elengedhetetlen. Az abdominalis transzlokáció során a Leydig sejtek által termelt Insl-3 és a tesztoszteron parakrin módon jut a célszervbe, ekkor még a GnRH és az LH szabályozó hatása nem érvényesül. A hypothalamus-hypophysis-gonád tengely az inguinoscrotalis migráció során kezd el működni, befolyásolva a Leydig sejtek tesztoszteron termelését (9).

INSL-3

INSL-3 (Insuline-like 3 peptide) ismert, mint Leydig insulin-like peptide és mint relaxin-like factor, a relaxin család tagja melyet a here Leydig sejtjei és a petefészek theca és luteális sejtjei választanak ki (11). Az INSL-3 egy A és egy B láncból áll, amit egy diszulfid híd köt össze. Transzkripciójának szabályozásában részt vesz SF-1 (steroidogenic factor 1), ami sok más gén kifejeződését is irányítja a herében, a petefészekben, a mellékvesében és a hipofízisben (23). Az intratesticularis Insl-3 transzkripció hím magzatokban már embrionális korban megindul, és születés után fokozódik, amíg a spermatogenesis eléri a maximumát (13). A hormon expressziója szexuális dimorfizmust mutat, hiszen míg a hím nemű egerek Leydig sejtjeiben a hormon már a vemhesség 13. napján kimutatható addig a nőstények lutális és theca sejtjei csak posznatálisan kezdik el termelni a hormont (23).

A herék abdominalis transzlokációja egy Insl-3 függő folyamat, ami a GT mesenchymalis sejtjeinek az osztódását és ezzel a GT növekedését stimulálja, amely így egy herét kihorgonyzó struktúrává alakul és a hasfal izomzatába nyomul (1). Az abdominalis transzlokáció alatt a gubernaculum testis (főleg a bulbus) gazdag az Insl-3 receptorában, LGR8-ban (leucinban gazdag G-protein-kapcsolt receptor 8), amely Great (G-protein-coupled receptor affecting testis descent) és RXFP2 (relaxin-family peptide receptor 2) néven is ismert (1, 19). A here leszállásában részt vevő többi struktúrán ez a receptor nem található meg (1).

Az LGR8 immunlokalizációjával S. Arrighi és munkatársai megállapították, hogy a receptor a kutya vemhességének 35-45. napja között van jelen a hím magzat gubernaculumán és hogy rejtettheréjű egyedek genitális traktusán nem található meg (12). Az abdominális transzlokáció után az Insl-3-nak nincs további szerepe a here leszállásában (1).

Insl-3 és / vagy a Great gén eliminálásával az abdominális transzlokáció blokkolható, ezt egereken végzett kísérlet elvégzésével bizonyították. Ezen egerekben a herék jóval a belső lágyékgyűrű fölött, a vesék magasságában helyeződtek, a gubernaculum testis pedig ki sem fejlődött (1). Egy másik Stephan Zimmermann és társai által végzett kísérletben az Insl-3 génlokusz deléciójával, az Insl-3 génlokusz és az androgén receptorokat kódoló lokusz együttes deléciójával kísérletesen bilaterálisan cryptorchid egereket hoztak létre. Ezen egerek vizsgálatakor az első esetben a herék szabadon mozogtak a hasüregben, a második esetben a herék a vesék mellett, rögzítve helyezkedtek el. Ez a kísérlet azt demonstrálta, hogy a gubernaculum fejlődése egy Insl-3 függő és az androgéntől független folyamat, míg a CSL regressziója egy androgén mediált folyamat, ami az Insl-3-tól független (13). Valószínűleg Insl-3-nak a gubernaculum növekedésének stimulálásán kívül szerepe van a processus vaginalis fejlődésében is (19).

Tesztoszteron

Az inguinoscrotalis migráció egy tesztoszteronfüggő folyamat (9). A szexuális dimorfizmust mutató struktúrák, mint a gubernaculum testis és a CSL az androgének célszervei (10). A tesztoszteron negatív hatást fejt ki a gubernaculum bulbusának regressziójára ugyanakkor elősegíti CSL regresszióját és a lágyékcsatorna záródását (9). Androgén hiány esetén a CSL perzisztál és kórosan növekszik és így megakadályozza a here leszállását (10).

A gubernaculum mesenchymalis sejtjein már az embrionális fejlődés korai szakaszában megjelennek az androgén receptorok (AR), melyek az androgén hatás kialakulásának előfeltételei (10).

A tesztoszteron masculinizálja a nervus genitofemoralist, ezáltal megindítja CGRP termelését, ami a gubernaculum testis csúcán található receptorokhoz kötődve szabályozza a gubernaculum testis növekedési irányát (9).

2.4. Cryptorchismust okozó nem genetikai faktorok

Számos vizsgálat folyik jelenleg is, melyek azt az elméletet kívánják bizonyítani, hogy a méhen belül ható környezeti faktorok és az anya életmódja befolyásolhatja a here leszállását. A rejtettheréjűség etiológiája multifaktoriális, mely genetikai és nem genetikai tényezőket is magában foglal (19). Egyes környezetszennyező anyagok rendelkezhetnek hormonszerű hatással, melyek képesek befolyásolni a sejtek működését hormonreceptorokon keresztül, vagy a nélkül (9). Ilyen endokrin rendszert károsító vegyi anyagok ftalát-észterek, melyek megakadályozzák a hím reproduktív traktus fejlődését és a hormonrendszer természetes működését, alacsony tesztoszteronszintet okozhatnak, felnőtt hímeknél pedig alacsony spermaszám jelentkezhethet (16). A ftalátok át tudnak jutni a placentán, és a magzatokat már az anyaméhben is károsítják. A rejtettheréjűség kialakulása valószínűleg annak köszönhető, hogy csökkentik az Insl-3 termelődését ez által megakadályozzák a gubernaculum testis kinövését (15). „A ftalátok szerves vegyületek, melyek szinte az összes műanyag cikkekben előfordulnak. Lassú, hosszú ideig tartó párolgással szabadulnak fel a termékekből. A nehezen lebomló ftalátok a legelterjedtebb szennyező anyagok, gyakorlatilag minden ember vérében, a hazai élővizekben és a házi porban is kimutathatunk ftalátszennyezést” (17).

Egyes a humán cryptorchismust vizsgáló tanulmányok kimutatták, hogy azon fiúgyermekek között, amelyek a méhen belüli élet során peszticideknek voltak kitéve nagyobb arányban fordult előre rejtettheréjűség. Ugyanakkor pontos mérésekkel bizonyították, hogy mindössze egyetlen peszticid jelenléte nem növeli a cryptorchismus kockázatát, de a legelterjedtebb peszticidek keveréke már fejlődési rendellenességhez vezethet (19).

A magzatot in utero ért környezeti hatások a TDS (Testicular Dysgenesis Syndrome) kialakulásához vezetnek, melyhez a cryptorchismus mellett hozzátartozik a hypospadiasis, a sperma minőségének romlása és a here daganatos megbetegedése. Állatkísérletekben ösztrogén és anti-androgén hatású vegyületeknek kitett állatokban a TDS-hez kapcsolt betegségek jelentek meg (25). Különböző kémiai anyagokról, mint például az említett ftalát-észterek és a peszticidek bebizonyosodott, hogy enyhe ösztrogén vagy anti-androgén hatásuk van. Hormonhatással rendelkező vegyületek megtalálhatók a környezetben, az ivóvízben és az ételekben is, például növényi fitoösztrogének formájában (26).

Az ösztrogénhez hasonló molekulák befolyásolhatják a here leszállását és hozzájárulhatnak a TDS (Testicular Dysgenesis Syndrome) kialakulásához. Már régóta ismert, hogy az in utero magzatot ért ösztrogénhatás gátolhatja a transzabdominális migrációt, és csökkentheti a gubernaculum méretét. 17- α -ösztradiol, 17- β -ösztradiol és a dietilstilbösztrol is képes downregulálni az Insl-3 gén kifejeződését a főtálas Leydig sejtekben (10). Az Insl-3 gén kifejeződése ösztrogénhez hasonló molekulákkal megakadályozható, mert a Leydig sejteken lévő ösztrogén receptorokhoz kapcsolódva szupresszálják az Insl-3 génről történő transzkripciót. Insl-3 hiányában a gubernaculum fejletlen marad és nem képes a heréket a húgyhólyag nyakánál tartani, így a herék craniálisan helyeződnek (9). Exogén vagy endogén ösztrogénhatás az őssejtek gonadális gerincbe való érkezése körüli időben a here daganatos elfajulásának kockázatát megnöveli amellett, hogy a herék leszállását is megakadályozza. Ebben az esetben carcinoma alakul ki (24).

Anti-androgének, mint a flutamide melyek a tesztoszteron kompetitív antagonistái, leszorítják a tesztoszteront a CSL androgén receptorairól. Ennek ellenére patkányokon és sertéseken flutamiddal végzett kísérletek során csak kis százalékban jelentkezett az abdominális transzlokáció zavar, hiszen a flutamidos kezelés csak abban az esetben vezet cryptorchismushoz ha azt megfelelő időablakban alkalmazzák, a transzabdominális migráció alatt (9, 10). A transzinguinalis migráció ideje alatt flutamidos tesztoszteronblokkolás bebizonyította, hogy a tesztoszteronnak nincs szerepe a transzinguinalis migrációban, ugyanis a patkányok 87%-ban és a sertések 95%-ban a herék a herezacskóban helyeződtek (9). Egy a humán rejtettheréjűség okait vizsgáló tanulmányban rámutattak, hogy a flutamide mellett a paracetamolnak szintén van anti-androgén hatása, így ha az anya a terhessége alatt fogyasztja, ezt a fájdalomcsillapítót megnő az esélye annak, hogy a fiúgyermek cryptorchid lesz (19).

A hypothalamus-hypophysis-here tengely működésének károsodása szintén cryptorchismushoz vezethet, hiszen a here leszállásához szükséges gonadotrop hormonok és az androgének szekréciója is zavart szenved ebben az esetben (9, 18). Ezt GnRH promotor, GnRH, LH, vagy LH-receptor hiányos egereken végzett kísérletben bizonyították. Ugyanis GnRH és LH hatásának hiányában a here Leydig-sejtjei nem termeltek tesztoszteront, így a transzabdominális migráció nem megy végbe, ezáltal a herék nem szállnak le a herezacskóba (9).

Gonadotrop hormonok hiánya okozta rejtettheréjűség előfordul Kallmann syndroma esetén emberekben, anencephalia, a hypophysis hypoplasiája és aplasiája esetén emberekben és állatokban egyaránt (18). Az anyát ért stresszhatás szintén megzavarhatja a magzat hypothalamus-hypophysis-here tengelyének működését és ez által a here leszállását. Komoly stresszhatásra az agyból corticotrop-releasing factor (CRF) szabadul fel, ami hímeiben csökkentheti az androgén szekréciót. CRF az opioid szekréció serkentésével gátolja a hypothalamus-hypophysis-here tengely működését. Az anyát ért stressz esetén a magzati agyból CRF és β -endorfin szabadul fel, ami a magzati tesztoszteronszintre is ugyan olyan hatással van, mint felnőttekben. Akut stressz esetén, CRF hatására megnő a magzati here endogén opioid koncentrációja, melynek hatására megváltozik a gonadotropinokra adott válasz és a here szteroid szintézise csökken. T. Shono és S. Suita stressznek kitett vemhes patkányok hím nemű utódaiban végzett LH és tesztoszteron mérése igazolta ezt az elméletet, hiszen az LH és a tesztoszteron szint is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll csoport egyedeiben, amelyek nem voltak stressz hatásnak kitéve (21). Egy másik kísérletben, amelynek alanyai szintén stresszhatásnak kitett vemhes patkányok hím utódai voltak, az anogenitális távolságot és a processus vaginalis hosszúságát mérték. A csökkent plazma tesztoszteron koncentrációnak köszönhetően, a szexuális fejlődés kritikus időszakában az anogenitális távolságnak és a processus vaginalis hosszúságnak a testhosszhoz viszonyított százalékos értékei a kontroll csoport értékeihez viszonyítva jóval alacsonyabbak, ugyanakkor az anogenitális távolságok a nőstény patkányok normál értékeit alig haladják meg (22). 5-alfa-reduktáz enzim hiányában, amely enzim a tesztoszteront dihidro-tesztoszteronná konvertálja pseudovaginalis perineoscrotalis hypospadiasis alakul ki, mely betegség gyakorta cryptorchismussal együtt figyelhető meg (18).

Az aromatáz gén (Hoxa-10 gén) túlexpressziója szintén rejtettheréjűséghez vezethet, valószínűleg azért mert megemeli az intratesticularis ösztrogén szintet. Ilyenkor a gubernaculum testis hosszú és vékony, a here pedig a hasüregben helyeződik (1).

2.5. A here szövettana, a rejtett here morfológiai elváltozásai

A heréket savóshártya és erekkel gazdagon átszótt, erős, fibrosus kötőszövetes tok, a tunica albuginea borítja, melyből sövények térnek a szerv parenchymájába és azt lebenyekre osztják. A lebenyeket (lobuli testis) a kanyarulatós csatornácskák (tubuli semineferi contorti) és az azokat körülvevő interstitium alkotja. Ezek a metszési síktól függően változatos alakot vehetnek fel a szövettani metszetekben. „A kanyarulatós csatornácskákat csírahám (epithelium germinativum) béleli, amely a Sertoli-sejtekből és a spermiogenesis különböző stádiumában lévő spermiogén sejtekből áll.” Sertoli-sejtek (talpas sejtek, dajka sejtek) a csírahám basalis részén kiszélesednek apicalis részükbe pedig spermiumok nyomulnak. „A spermatogoniumokat, az I-rendű spermatocytákat, a II-rendű spermatocytákat, spermatidákat és az érett spermiumokat a csírahám elfoglalt helyük és magjuk chromatintartalma alapján különíthetjük el.” Az ivarsejtek fejlődése a kanyarulatós csatornácskákban hullámokban történik, ezért egy csatorna különböző szakaszainak keresztmetszetei eltérő fejlődési stádiumban lévő sejteket tartalmaznak. A kanyarulatós csatornácskák a mediastinum testis közelében átalakulnak egyenes csatornácskákká (tubuli semineferi recti), itt már nem zajlik spermatogenesis. A tubuli semineferi recti rövid lefutás után egymással anasztomozáló csatornahálózatot, a rete testist képezik. Az intertubularis kötőszövetben fibrocyták és histiocyták mellett találhatóak a Leydig-féle interstitialis sejtek (27, 31).

A spermatogenesis három szakasza folyamán a sorozatos osztódás és differenciálódás eredményeképpen jönnek létre az érett hímvarsejtek. A spermatocytogenesis során a spermatogoniumok osztódnak, így képződnek olyan sejtek melyek differenciálatlan őssejtek maradnak (A-típusú spermatogoniumok) és olyan sejtek, melyek több osztódás után belépnek a differenciálódási folyamatba (B-típusú spermatogoniumok). A meiosis vagy érési osztódás során képződnek az elsőrendű, majd a másodrendű spermatocyták, majd végül a haploid spermatidák. Az utolsó szakasz a spermiogenesis, vagyis a differenciálódási fázis. A folyamat során a spermatidák a Sertoli-sejtek recessusaiba nyomulnak, majd a differenciálódás befejeztével a tubulus lumenébe kerülnek.

„A differenciálódás legfontosabb eseményei: a mag kondenzálódása, az acrosoma kialakulása és a farkok képződése. A spermiogenesis négy fázisra bontható: Golgi-fázis, cap-fázis, acrosoma-fázis és érési fázis” (31).

A TDS-hez tartozó betegségek szövettani metszetekben hasonló formában jelennek meg, de ezek igen változatosak lehetnek. Egyes esetekben, a kanyarult csatornácskákban a spermatogenesis inkomplett, más esetekben, a csatornácskákban csak Sertolli-féle sejteket figyelhetünk meg (SCO csatornácskák (Sertoli cell only)), vagy csak spermatogóniumok sorakoznak a csatornácskák falán. V. Grieco és munkatársai a TDS-hez kapcsolt betegségek szövettani megjelenésének vizsgálatakor olyan csatornácskákat is találtak ahol Sertoli-féle sejtek és a spermatogóniumok is hiányoztak, a csatorna belső falát pedig egy vastag hyalin réteg borította (20). Shikone és munkatársai (1994) sebészileg előállított rejtettherjú patkányok vizsgálata során azt találta, hogy az operáció utáni hetedik napra nagy mennyiségű sejt apoptózisa következett be. Az érintett sejtek legnagyobb része spermatogónium és elsőrendű spermocyta volt. Tehát Shikone és munkatársai (1994) által végzett kutatás szerint a here morfológiai változása apoptózisok révén következik be, amit a hasüregbeli magasabb hőmérséklet indukál (34). Humán cryptorchid herék biopszis mintájának vizsgálatakor Leydig sejt hyperpláziát figyeltek meg, amely TDS-hez kapcsolt betegségekben szintén jellemző elváltozás (20). Mesterségesen előállított unilateralisan cryptorchid patkányok Leydig sejtjeinek méretbeli növekedése mellett a sejtorganellumok számának megsaporodását is észlelték ausztrál kutatók. Jellemzően a mitokondrium, a sima felszíni endoplazmatikus retikulum és a Golgi készülék számának növekedését figyelték meg. Ezen patkányok vérében a kontroll csoporthoz képest magasabb szérums Lh értékeket mértek. Az LH szint növekedéséből és a sejtorganellumok megsaporodásából arra következtethetnénk, hogy a szteroid szintézis intenzitása növekedett és a tesztoszteron szint is magasabb lesz. Ennek ellenére a kontroll csoporthoz képest alacsonyabb és azzal megegyező szérums tesztoszteron értékeket mértek. A kutatók azt valószínűsítik, hogy bár a szteroidszintézis intenzitásának növekedéséhez minden feltétel adott, a tesztoszteron szintézisét valamilyen gátló faktor megakadályozza, vagy a szintézis végterméke nem tesztoszteron, hanem valamilyen más szteroid (33).

Mivel a TDS esetén hasonlóak a szövettani elváltozások, így valószínűleg a következményei is hasonlóak a legtöbb esetben. Tehát nem csak rejtettheréjűség esetén szenved zavart a spermiogenesis és nő meg a csírasejtes daganatok kialakulásának kockázata, hanem a here egyéb fejlődési rendellenességei esetén is (29).

Lengyel orvosok humán cryptorchid herék szövettani metszeteinek vizsgálatakor azt találták, hogy a minták 83%-ban a kanyarulatós csatornácskák nem fejlődtek ki teljesen. A csatornácskák fejletlenségére a különböző szinten megrekedt spermatogenesis, az éretlen Sertolli-sejtek, a csatornácskák csökkent átmérője és a lamina basalis megvastagodása alapján következtettek. A fejletlen tubulusokat tartalmazó metszetek 12,9%-ban csírasejtes daganatos léziókat figyeltek meg, amiből arra következtethetünk, hogy a rejtettheréjűség megnöveli a here daganatok kialakulásának kockázatát. A here szerkezeti elváltozásának elsődleges oka valószínűleg a Sertolli-sejtek funkciózavara, ami a here leszállását és a spermatogenesis is befolyásolja és nem a hasüregbeli magasabb hőmérséklet (29).

Egyes kutatók szerint a lamina basalis megvastagodása a Sertolli-sejtek funkciózavara mellett összefügghet Leydig-sejtek és a peritubuláris sejtek gátoltérésével és differenciálódásával. A kor előrehaladtával a tubulusok fala egyre vastagabb a TDS-ben érintett herékben, ezért figyelembe kell venni az életkort is a szövettani minták értékelésekor. Mivel sokkal nagyobb számban fordul elő megvastagodott falú csatornácska azokban a herékben ahol daganatos transzformáció figyelhető meg, ezért a csatornácskák falvastagsága fontos paraméter, amiből következtethetünk a daganatok kialakulásának esélyére (29).

Veronesi és munkatársai (2009) tíz unilateralisan cryptorchid kan kutya rejtett heréjének szövettani vizsgálatát végezte el. A tíz rejtett here közül hétben a tubulusok nagy részében csak Sertoli-sejteket találtak, míg háromban mintában a tubulusok többségében inkóplett volt a spermiogenesis ami azt jelenti, hogy érett alakokat nem találtak. Két metszetben az interstitiumban megszaporodott a kötőszövet. A rejtett herékből készült metszetek mindegyikében az mellékhere csatornácskái üresek voltak és a herék mérete és konzisztenciája csökkent (28). Tehát a korábban leírt humán esethez hasonló elváltozásokat találtak kutyákban is. Valószínűleg ezért alkalmaztak M. Shirai és munkatársai (1966)

mesterségesen előállított unilateralisan cryptorchid kutyákat a humán rejtettheréjűség szövettani megjelenésének modellezésére. Azt találták, hogy unilateralis rejtettheréjűség esetén nem csak a cryptorchid herében alakulnak ki elváltozások, hanem a leszállt, contralateralis herében is. Páros mirigyes szervek egyikének károsodása azt eredményezi, hogy a másik oldali szervben hypertrophiás vagy hyperplasiás elváltozások jelennek meg a kompenzációs mechanizmus miatt. Unilateralis cryptorchismus esetén csak elvétve találunk olyan dokumentált eseteket ahol a contralateralis herék a kontrollhoz képest nagyobbak és nehezebbek voltak és a spermatogóniumok és a Leydig-sejtek hyperplasiája megfigyelhető volt. M. Shirai és munkatársai (1966) által leírt esetek többségében a contralateralis, scrotumban helyeződő herékben is csökkent a spermatogenesis, amit a cryptorchid herében lezajló degeneratív elváltozások következményének véltek (30). Mengel és Moritz 1976-ban publikált cikkükben a contralateralis, scrotumban helyeződő here funkciójának romlását a cryptorchid here által termelt autoantitesteknek tulajdonították. Japán kutatók azt találták, hogy congenitalis, unilateralis rejtettheréjűség esetén a cryptorchid here eltávolítása után a contralateralis herében a spermatogenesis és a here endokrin funkciója javult. Ebből arra következtethetünk, hogy a cryptorchid here gátolja a contralateralis here működését. Kawakami, Hori és Tsutsui japán kutatók (1999) a cryptorchid heréből a vért elvezető vena testicularisból vett mintákban magas ösztogén szinteket találtak mesterségesen előállított unilateralisan cryptorchid kutyákban. Elméletük szerint ez a magas hormonszint befolyásolja a contralateralis here működését, befolyásolva a Sertoli-féle sejtek funkcióját (32). Tehát a rejtett here degeneratív elváltozása a contralateralis herére is hatással van ezért nem csak bilateralis, hanem unilateralis cryptorchismus esetén is számítani lehet az infertilitás kialakulására (30).

2.6. Következmények

Ha a herék nem szállnak le a fajra jellemző időben valószínű, hogy a fertilitási problémák alakulnak ki. A rejtett heréjű egyedekben gyakrabban fordul elő ondózsínór csavarodás, lágyéksérv és heredaganat (28). A heredaganat kialakulásának kockázata 4-11-szer nagyobb rejtett herében, mint az egészséges leszállt herében, de kutyában sokkal kisebb a rosszindulatú daganatok aránya, mint emberben (9, 10, 28). A here daganatos megbetegedéseit két csoportba soroljuk: a csírasejtes daganatok és a nem csírasejtes daganatok. A csírasejtes daganatok közé tartozik a carcinoma in situ (CIS), primordiális őssejt seminoma, és a spermatocytás seminoma. A nem csírasejtes tumorok a Leydig-sejtes tumor, Sertoli-sejtes tumor, stroma sejtes tumor, és a rete testis adenomája. Ezeken kívül előfordulnak kevert tumorok és tumorszerű léziók, Leydig-sejt hyperplasiával és microlithiasissal. TDS esetén a leggyakoribb tumor a carcinoma in situ (20). A humán kutatások alapján a CIS-t alkotó sejtek primordiális őssejtekből alakulnak ki a fejlődés korai szakaszában, amelyek később egyéb csírasejtes daganatokká fejlődhetnek. Korábbi feltevésekkel ellentétben a daganatos transzformáció oka nem az abdominális helyeződésben keresendő, hiszen daganatos léziók abdominális és scrotalis helyeződésű herében is kialakulhatnak. Kutyáknál a here daganatok 32-48% -a spermatocytás seminoma, 27-42 %-a Leydig-sejtes tumor és 20-40%-a Sertoli-sejtes tumor (9).

Veleszületett rendellenességeket, mint a patella luxatio, a csípőizületi dysplasia, a köldök és a lágyéksérv és a praeputium és a penis fejlődési rendellenességei egyes kutatók összefüggésbe hozták a kutya rejtettheréjűségével (28).

2.7. A rejtettheréjűség felszámolása

A cryptorchismus előfordulását csökkenthetjük az érintett kutyák tenyésztésből való kizárásával, habár a cryptorchismusról nem bizonyított, hogy egy öröklődő fejlődési rendellenesség, fennáll az esélye annak, hogy ez a tulajdonság az utódokban is megjelenik (9, 28). Szintén csökkenthetjük a rejtettheréjűség kialakulásának kockázatát azzal, hogy a vemhes szukákat távol tartjuk az ösztrogén és az anti-androgén hatású környezetben jelenlévő anyagoktól. Ez nem könnyű, hiszen legtöbbször nem is sejtjük, hogy ezek az anyagok a környezetünkben jelen vannak. A magzat fejlődésére már igen kis mennyiségben is hatással lehetnek az ösztrogén és az anti-androgén anyagok. Olyan kis dózisban is, ami a kifejlett állatokra nincs hatással (9).

A daganatos betegségek kialakulásának megelőzésére bilaterális rejtettheréjűség esetén javasolt a mihamarabbi bilaterális orchiectomia. Unilaterális cryptorchismus esetén ugyanezt az eljárást alkalmazzák, bár a scrotumban helyeződő here daganatos transzformációjának esélye nem egyezik meg a rejtett heréjével. A bilaterális orchiectomiának mellékhatásai lehetnek, mint az elhízásra való hajlam, a viselkedésbeli változások, prostata daganat, húgyhólyag carcinoma, osteosarcoma, hemangiosarcoma, diabetes mellitus (28).

3. Anyag és módszer

1. Állatok

Munkánkhoz n=32 különböző életkorú (8-116 hónapos) Szent István Egyetem Szülészeti és Szaporodásbiológia Tanszék és Klinika beteganyagát képző kan kutyát használtunk.

2. Mintavétel

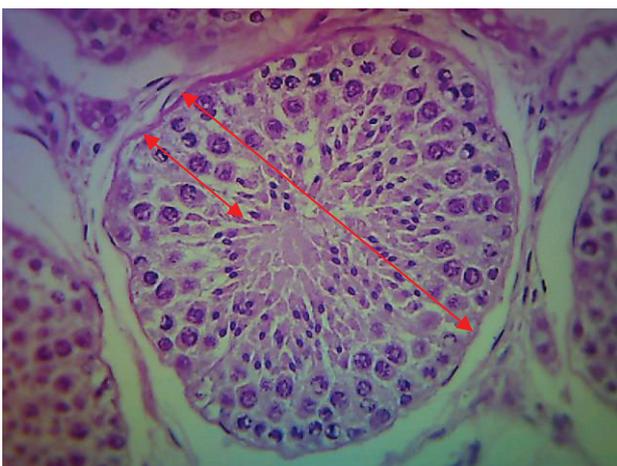
A kan kutyák heréit rutin ivartalanítás során távolítottuk el, majd a heréket 8%-os pufferolt formalinban tároltuk feldolgozásig.

3. Minták feldolgozása

A formalinos mintákból hematoxilin-eosinnal festett szövettani metszetek készültek a Kórbonctani és Igazságügyi Állatorvostani Tanszék laboratóriumában.

A metszetekben hús kanyarulat csatorna átmérőjét és csírahámjának magasságát mértük meg DELTA optical genetic pro fénymikroszkóppal, okulármikrométert és az ImageJ programot használva. A mérésekhez 1400x-os nagyítást alkalmaztunk. (1. ábra)

Az adatok elemzéséhez két mintás t-próbát, Pearson-féle korrelációt és lineáris regressziót használtunk.



1. ábra: P egyed egészséges heréjének szövettani képe, 400x-os nagyítás

4. Eredmények

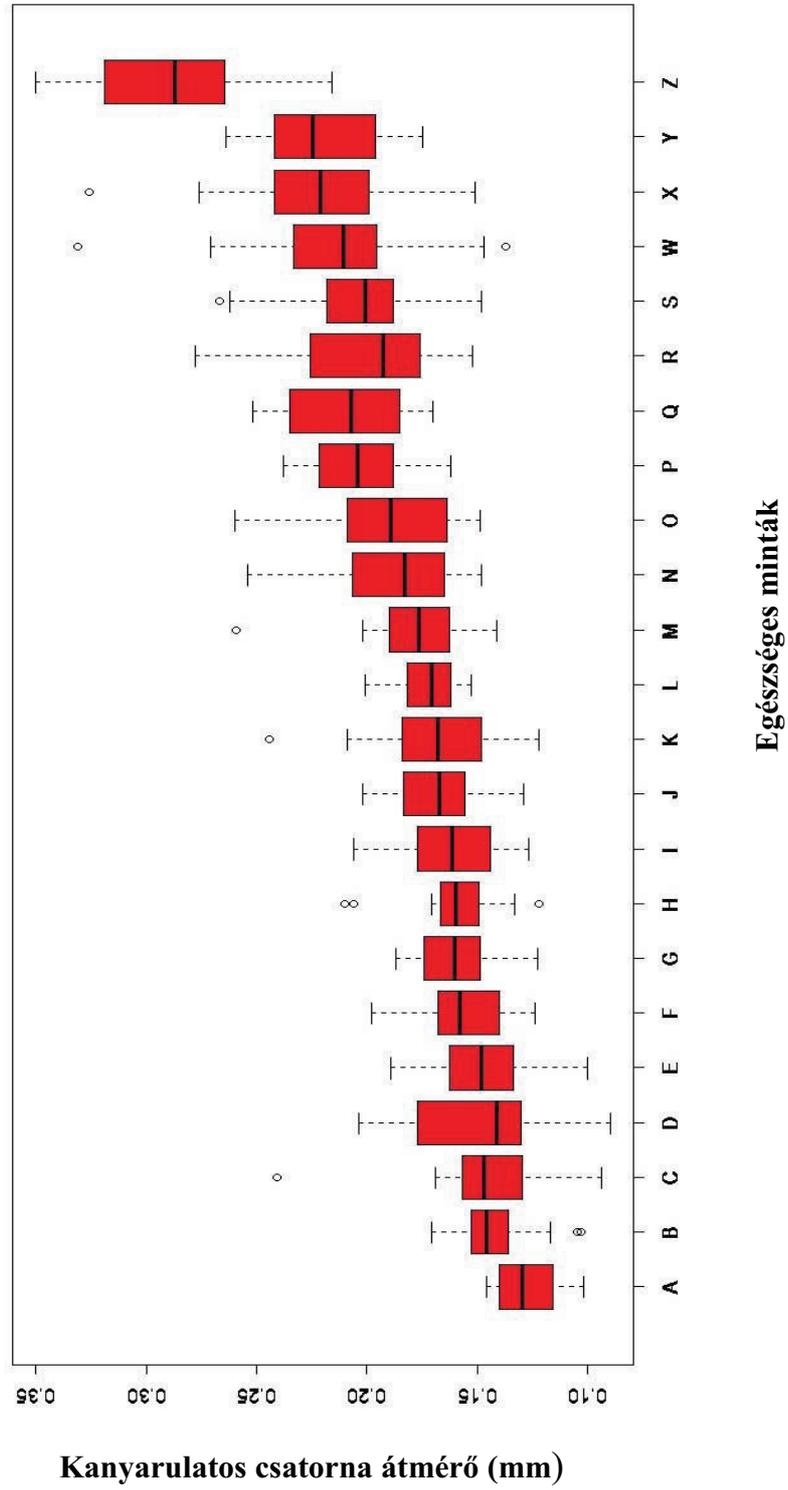
Az egészséges és a rejtett heréjű kutyákból származó mintákat a könnyebb kezelhetőség érdekében a törzsszámok használata helyett az ábécé betűivel neveztük el. N=32 vizsgált kan kutya heréit három csoportba osztottuk: „egészséges” , „rejtett” és „contralateralis”. Az egészséges egyedekből származó heréket N (normális) betűvel, a cryptorchidokból származó rejtett heréket R (rejtett), a contralateralis heréket pedig C betűvel jelöltük. A rejtett heréket (R) további két csoportra osztottuk helyeződésük szerint. Hasüregben helyeződő heréket H betűvel, míg az inguinálisan helyeződőket I betűvel jelöltük. Tehát létrehoztunk egy N (egészséges, normális), egy C (contralateralis) és egy R (rejtett) csoportot. Az R csoporton belül pedig egy H (hasúri rejtett here) és egy I (inguinális rejtett here) csoportot. Az N csoportba n=23 minta, a C csoportba n=7 minta, az R csoportba n= 9 minta, a H csoportba n= 6 minta és az I csoportba n=3 minta tartozik. Az egészséges csoportot piros, a contralateralis csoportot narancssárga, a rejtett csoportot citromsárga színnel jelöltük az ábrákon. A rejtett csoporton belül a hasúri rejtett heréket kézzel, míg az inguinális rejtett heréket zölddel jelöltük.

4.1. Egészséges állatokból származó minták

4.1.1. Kanyarulatos csatorna átmérők

1. táblázat: Egészséges kutyákból származó minták kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga, szórása, maximuma, minimuma, mediánja (mm) és az állatok kora (hónap) (n=23)

n=23	Átlag	Szórás	Maximum	Minimum	Medián	Kor
A	0,128	0,014	0,146	0,102	0,130	12
B	0,142	0,017	0,171	0,103	0,146	20
C	0,146	0,030	0,241	0,094	0,147	10
D	0,146	0,031	0,204	0,090	0,142	17
E	0,105	0,023	0,189	0,100	0,148	18
F	0,156	0,020	0,198	0,019	0,158	29
G	0,158	0,024	0,187	0,123	0,161	18
H	0,160	0,021	0,210	0,122	0,160	8
I	0,164	0,022	0,206	0,127	0,162	13
J	0,168	0,019	0,202	0,129	0,168	17
K	0,171	0,029	0,244	0,122	0,168	17
L	0,172	0,014	0,201	0,039	0,066	108
M	0,179	0,025	0,259	0,141	0,177	24
N	0,189	0,030	0,254	0,148	0,183	27
O	0,191	0,029	0,260	0,149	0,190	13
P	0,203	0,020	0,238	0,162	0,205	41
R	0,204	0,036	0,278	0,152	0,193	21
S	0,204	0,033	0,267	0,148	0,201	77
Q	0,210	0,028	0,252	0,170	0,207	72
W	0,214	0,041	0,331	0,0137	0,211	11
Y	0,220	0,025	0,264	0,175	0,225	21
X	0,224	0,038	0,326	0,151	0,221	90
Z	0,289	0,040	0,350	0,216	0,287	24



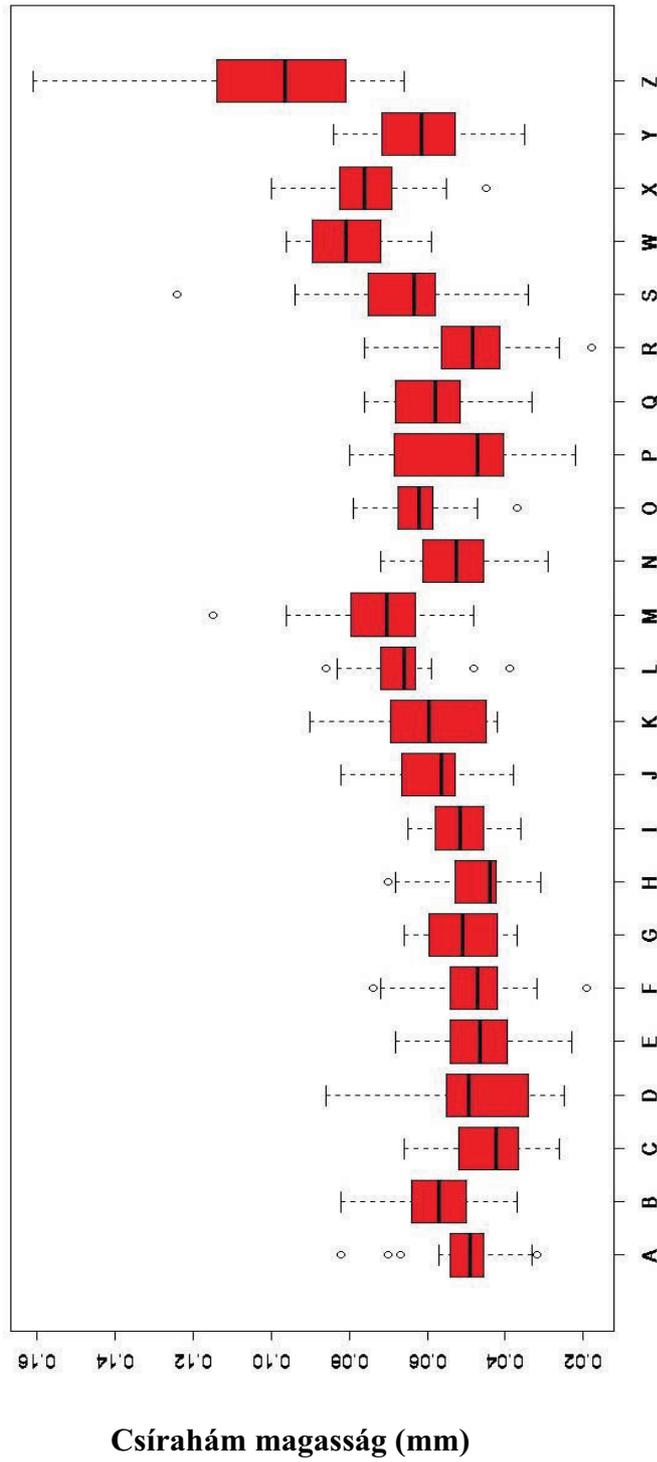
2. ábra: Egészséges kutyákból származó minták csatornacska átmérői (mm)

4.1.2. Kanyarulos csatornák csírahám magassága

2. táblázat: Egészséges kutyákból származó minták csírahám magasságának átlaga, szórása, maximuma, minimuma, mediánja (mm) és az állatok kora (hónap) (n=23)

n=23	Átlag	Szórás	Maximum	Minimum	Medián	Kor
A	0,051	0,012	0,082	0,032	0,049	12
B	0,057	0,011	0,082	0,037	0,057	20
C	0,045	0,011	0,066	0,026	0,043	10
D	0,049	0,017	0,086	0,025	0,050	17
E	0,047	0,012	0,068	0,023	0,047	18
F	0,049	0,012	0,074	0,019	0,047	29
G	0,051	0,009	0,066	0,037	0,051	18
H	0,046	0,011	0,070	0,031	0,044	8
I	0,052	0,009	0,065	0,036	0,052	13
J	0,060	0,011	0,082	0,038	0,057	17
K	0,062	0,015	0,090	0,042	0,060	17
L	0,049	0,017	0,086	0,025	0,050	17
M	0,073	0,016	0,115	0,049	0,071	24
N	0,052	0,011	0,072	0,029	0,053	27
O	0,063	0,09	0,079	0,037	0,062	13
P	0,050	0,018	0,080	0,022	0,047	41
R	0,050	0,014	0,076	0,018	0,049	21
S	0,066	0,018	0,124	0,064	0,067	77
Q	0,058	0,012	0,076	0,033	0,058	72
W	0,082	0,012	0,096	0,059	0,081	11
Y	0,063	0,011	0,084	0,035	0,062	21
X	0,077	0,012	0,100	0,045	0,076	90
Z	0,100	0,023	0,161	0,066	0,066	24

A n=23 egészséges kutyából származó mintában a kanyarulos csatorna átmérőik és a csírahám magasságok lemérése után mintánként kiszámoltuk az átlagokat, szórásokat, a maximumokat, a minimumokat és a mediánokat. Az 1. táblázatban látható, hogy az egészséges állatokból származó minták kanyarulos csatorna átmérői 0,350 mm és 0,019 mm közé esnek. Az egészséges kutyákból származó minták csírahám magasságai 0,161 mm-től és 0,018 mm-ig terjedő értékek. (2. táblázat) A 2. ábrán az egészséges csoport kanyarulos csatorna átmérőinek átlagát láthatjuk mintánként. A 3. ábrán pedig az egészséges csoport kanyarulos csatorna csírahám magasságának átlagait láthatjuk mintánként.



3. ábra: Egészséges kutyákból származó minták csírahám magassága

4.2. Rejtett heréjű állatokból származó minták

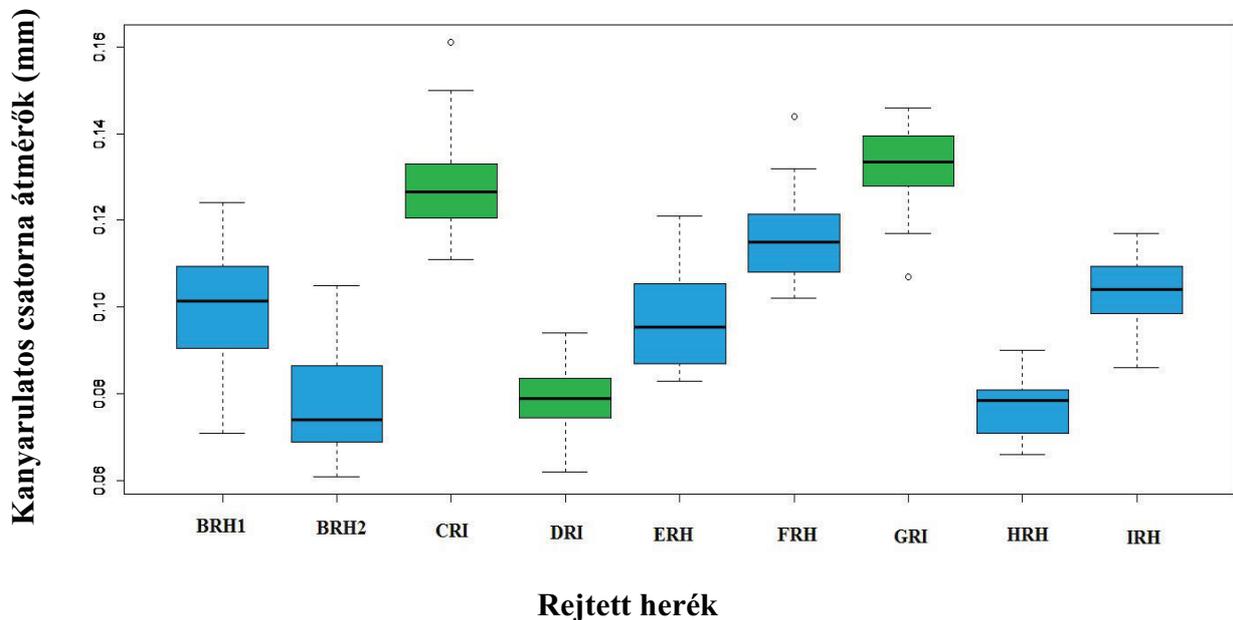
Vizsgálati mintáink n=7 unilateralisan cryptorchid, n=2 bilateralisan cryptorchid egyedből származnak. A kilenc rejtett here minta közül n=3 volt inguinális (I) és n=6 abdominális (H, hasúri) helyeződésű.

4.2.1. Rejtett herék

Kanyarulatos csatorna átmérők

3. táblázat: Rejtett herékben a csatornacska átmérők átlaga, szórása, maximuma, minimuma és mediánja (mm) (n=9)

n=9	Átlag	Szórás	Maximu	Minimum	Medián	Kor
BRH1	0,100	0,013	0,124	0,071	0,102	108
BRH2	0,078	0,012	0,105	0,061	0,074	108
CRI	0,128	0,012	0,161	0,111	0,127	48
DRI	0,078	0,007	0,094	0,062	0,079	16
ERH	0,097	0,011	0,121	0,083	0,096	26
FRH	0,116	0,010	0,144	0,102	0,115	17
GRI	0,132	0,009	0,146	0,107	0,137	15
HRH	0,076	0,006	0,090	0,066	0,079	24
IRH	0,103	0,007	0,117	0,086	0,104	14

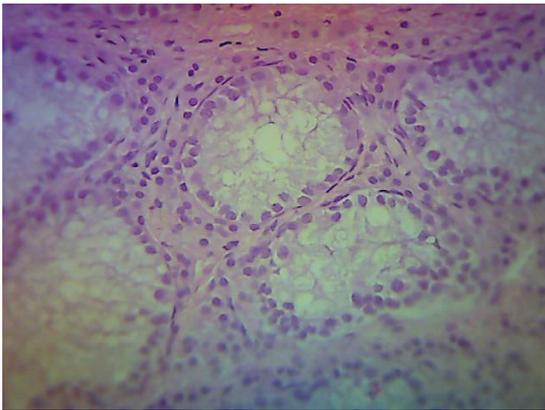


4. ábra: A rejtett herék kanyarulatos csatorna átmérői (n=9) , a hasúri rejtett herék kékkel, az inguinális rejtett herék zölddel jelölve

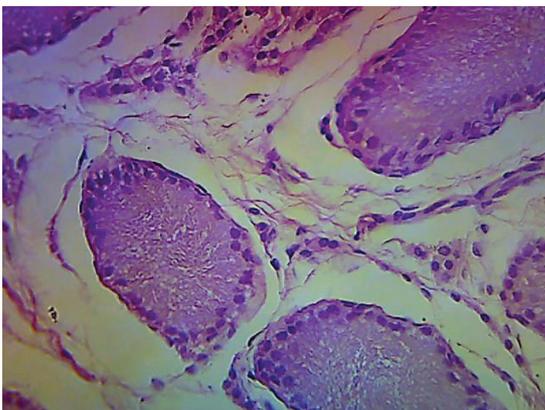
A cryptorchid egyedeket az abécé betűivel A-tól I-ig jelöltük. A rejtett heréket R betű, a lokalizációjukat H (hasúri) vagy I(inguinalis) betű jelöli. Az A unilateralis cryptorchid egyed rejtett heréjének szövettani szerkezete abnormalis így a kanyarulat csatorna átmérőket nem tudtuk megmérni, ezért ez az adat hiányzik a 3. táblázatból. A B egyed bilaterálsan cryptorchid ezért, a B egyed mindkét heréjének adatai a 3. táblázatban láthatók. A H bilaterálsan cryptorchid egyed egyik oldali heréjének szövettani szerkezete olyan mértékben felbomlott, amely lehetetlenné tette a kanyarulat csatornák átmérőjének megmérését.

A rejtett heréjű csoportban a cryptorchid egyedek kanyarulat csatorna átmérőinek átlaga 0,132 mm-től 0,076 mm-ig terjed. A cryptorchid egyedek 15-108 hónapos kor közötti kutyák.

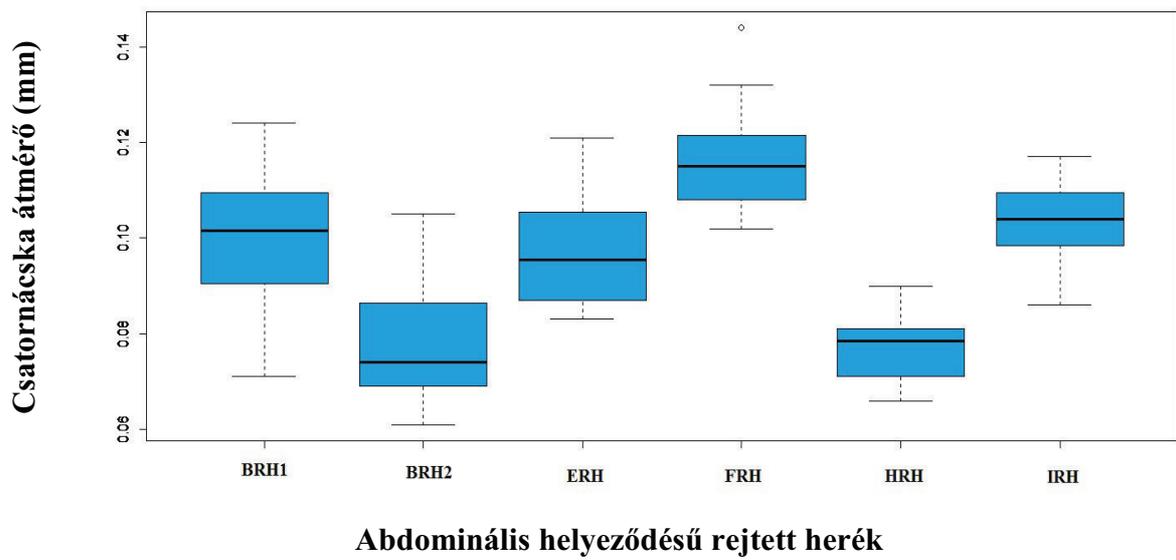
A rejtett heréjű egyedekből származó minták esetén a kanyarulat csatornák csírahám magassági adatai hiányoznak, mert a rendellenes mintákban spermatogenezis nem megfigyelhető. (5., 6. ábra)



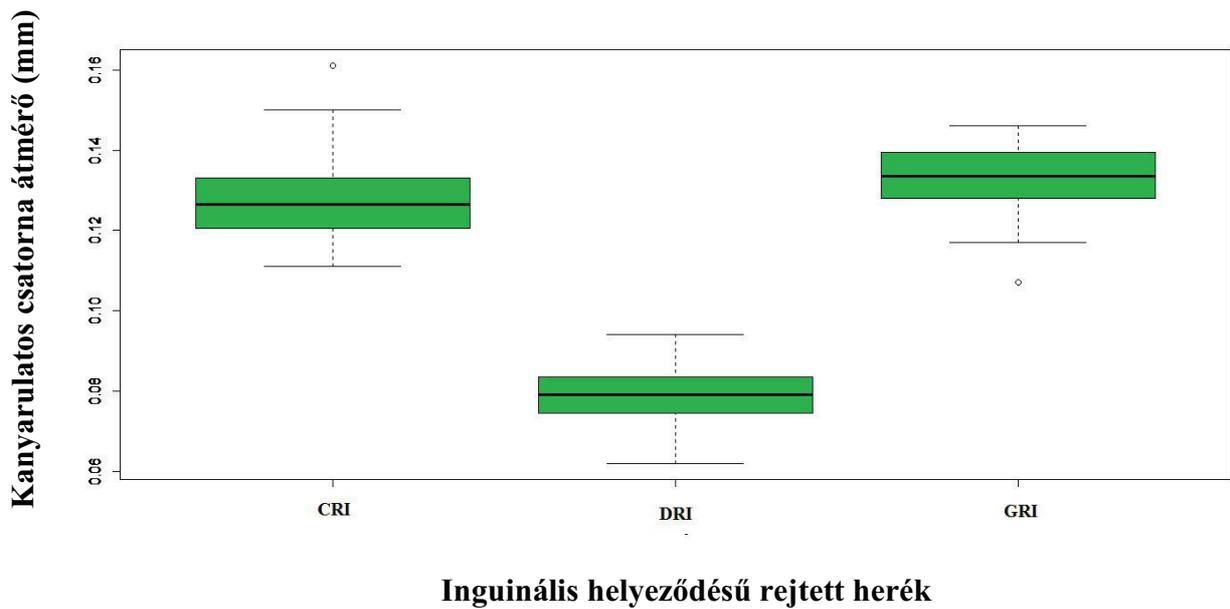
5. ábra: H egyed rejtett heréjének szövettani képe, 400x-os nagyítás



6. ábra: D egyed rejtett heréjének szövettani képe, 400x-os nagyítás



7. ábra: Hasúri rejtett herék kanyarulat csatorna átmérői



8. ábra: Inguinális rejtett herék kanyarulat csatorna átmérői

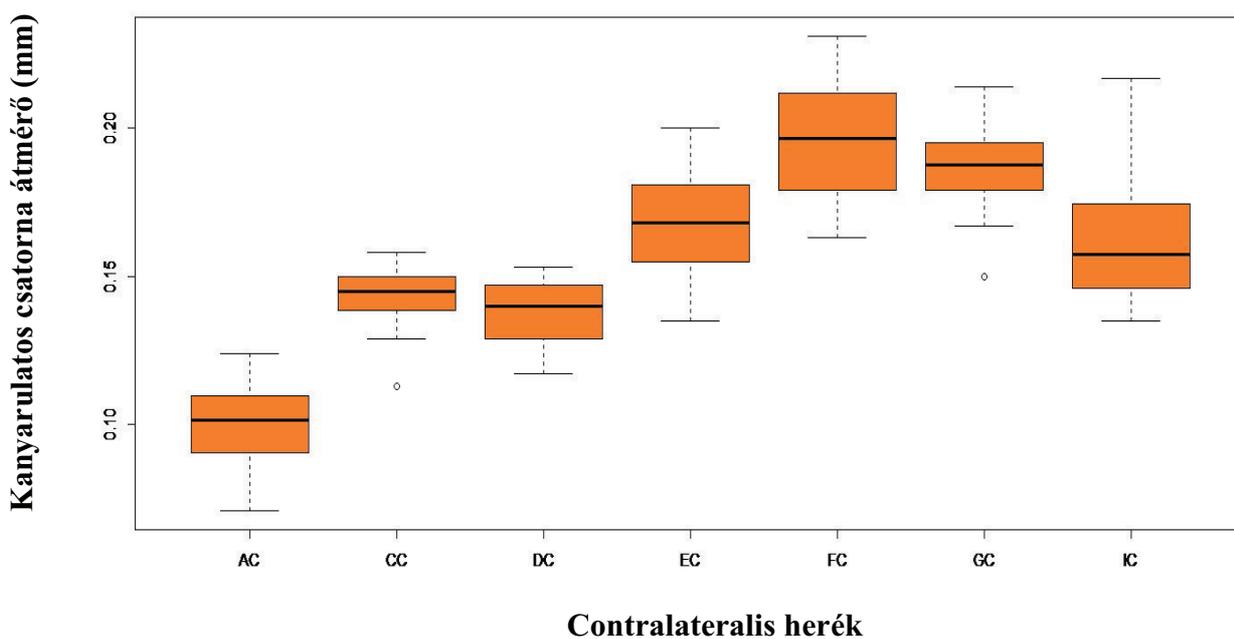
A vizsgált cryptorchid egyedek rejtett heréi közül n=7 a hasüregben és n=3 a lágyékgyűrűben helyeződött. (7., 8. ábra)

4.2.2. Contralateralis herék

Kanyarultatos csatorna átmérők

4. táblázat: Contralateralis herékben a herecsatornacska átmérők átlaga, szórása, maximuma és mediánja (mm) és az állatok kora (hónap) (n=7)

n=7	Átlag	Szórás	Maximum	Minimum	Medián	Kor
AC	0,100	0,013	0,124	0,071	0,102	116
CC	0,143	0,010	0,158	0,113	0,145	48
DC	0,137	0,011	0,153	0,117	0,140	16
EC	0,166	0,019	0,200	0,135	0,168	26
FC	0,197	0,019	0,231	0,163	0,197	17
GC	0,186	0,015	0,214	0,150	0,188	15
IC	0,161	0,020	0,217	0,135	0,158	108



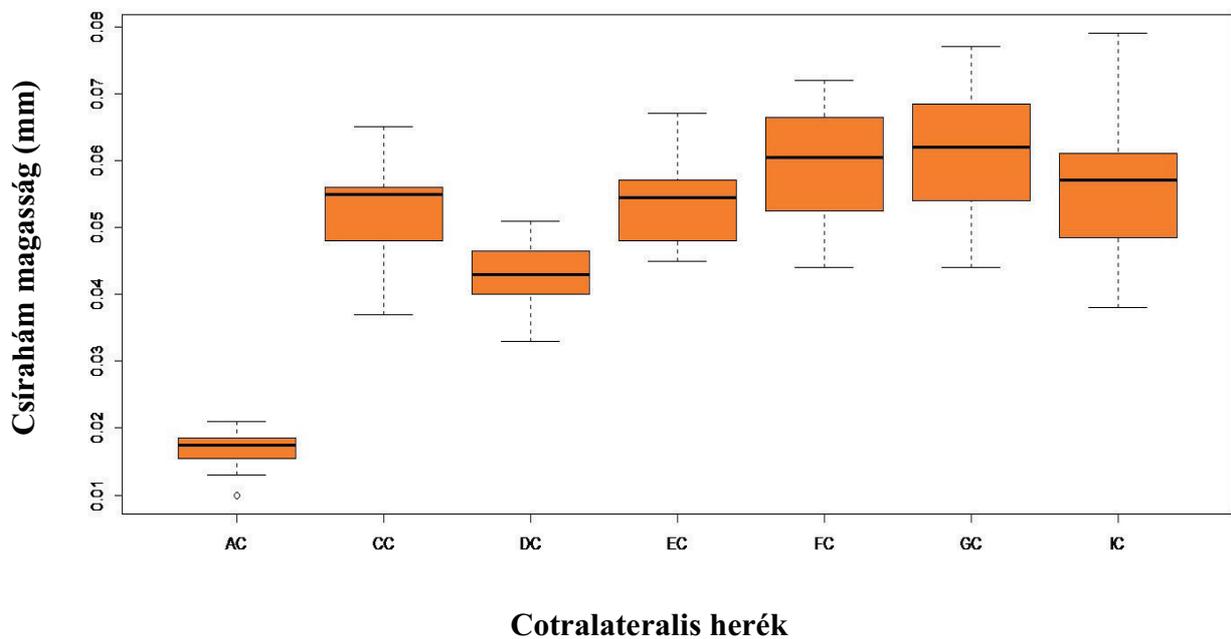
9. ábra: Contralateralis herék kanyarultatos csatorna átmérői

A contralateralis csoportban a kanyarultatos csatorna átmérők átlagai 0,100 mm-0,197 mm közötti értékek. (4. táblázat, 9. ábra)

Kanyarultas csoportna csírahám magassága

5. táblázat: Contralateralis herékben a csírahám magasságának átlaga, szórása, maximuma, minimuma és mediánja (mm) és az állatok kora (hónap) (n=7)

n=7	Átlag	Szórás	Maximum	Minimum	Medián	Kor
AC	0,017	0,003	0,021	0,010	0,018	116
CC	0,053	0,006	0,065	0,037	0,055	48
DC	0,043	0,005	0,051	0,033	0,043	16
EC	0,054	0,006	0,067	0,045	0,055	26
FC	0,060	0,008	0,072	0,044	0,061	17
GC	0,062	0,009	0,077	0,044	0,062	15
IC	0,056	0,010	0,079	0,038	0,057	108



10. ábra: Contralateralis herék csírahám magassága

A contralateralis csoportban a csírahám magasságok átlagának legnagyobb értéke 0,062 mm, a legalacsonyabb pedig 0,017 mm. (5. táblázat, 10. ábra)

5. Megbeszélés

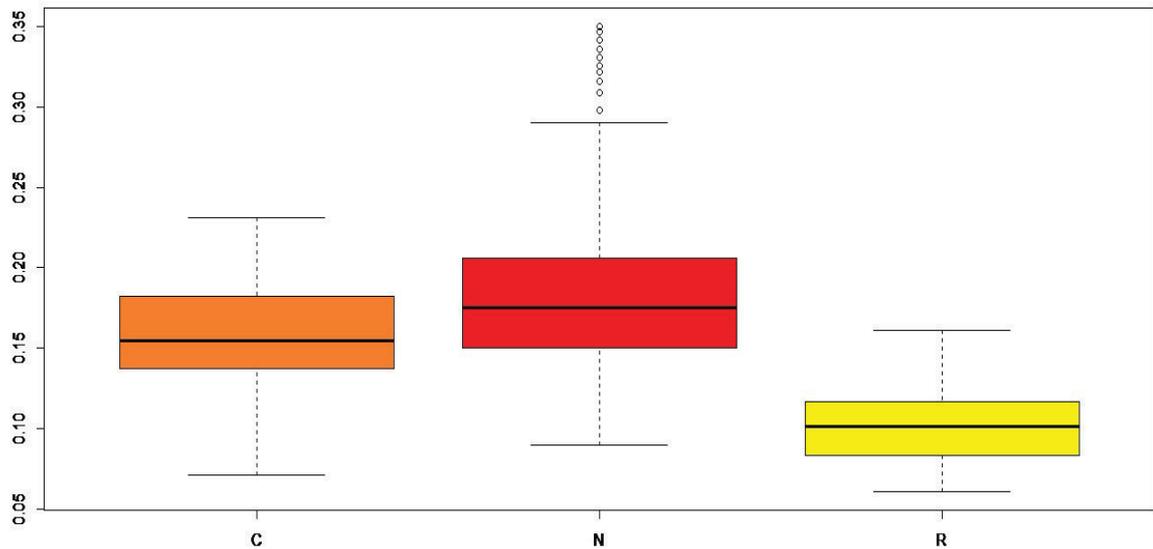
5.1. A kanyarulatós csatornák átmérőinek vizsgálata

5.1.1. A contralateralis (C), az egészséges (N) és a rejtett (R) csoport kanyarulatós csatorna átmérőinek összehasonlítása

6. táblázat: Contralateralis (C), egészséges (N) és rejtett (R) herék kanyarulatós csatorna átmérőinek átlaga, szórása, maximuma, minimuma és mediánja csoportonként (mm)

n=3	Átlag	Szórás	Maximum	Minimum
C	0,155	0,033	0,185	0,126
N	0,181	0,044	0,238	0,117
R	0,101	0,022	0,122	0,083

Kanyarulatós csatorna átmérő átlag (mm)



Contralateralis (C), egészséges (N) és a rejtett (R) csoport

11. ábra: A contralateralis (narancssárga), az egészséges (piros) és a rejtett (citromsárga) csoport kanyarulatós csatorna átmérőinek átlaga

Összehasonlítva a három csoport csatornácska átmérőinek átlagát, láthatjuk a 8.. ábrán, hogy az egészséges csoport csatornácska átmérőinek az átlaga a legmagasabb és a rejtett csoport csatornácska átmérőinek átlaga a legalacsonyabb érték. (6. táblázat, 11. ábra)

A contralateralis herékben mért kanyarulat csatornák átmérőinek átlaga 0,155 mm. Ennél alacsonyabb érték a rejtett herékben mért kanyarulat csatornák átmérőinek átlaga, ami 0,101 mm. A két átlag közötti különbségből arra következtethetünk, hogy a rejtett herében súlyosabbak a degeneratív elváltozások. Jorma Toppari és munkatársai (2011) által végzett vizsgálat alapján a cryptorchid herében a kanyarulat csatornák fejletlenek, torzak. Lengyel orvosok kutatásai alapján a rejtett herében a kanyarulat csatornák átmérője az egészségeshez képest csökkent (29). A TDS-hez kapcsolt betegségekben, így cryptorhismus esetén is a here degeneratív elfajulása és a spermatogenesis minőségi és mennyiségi zavara következik be (1, 9).

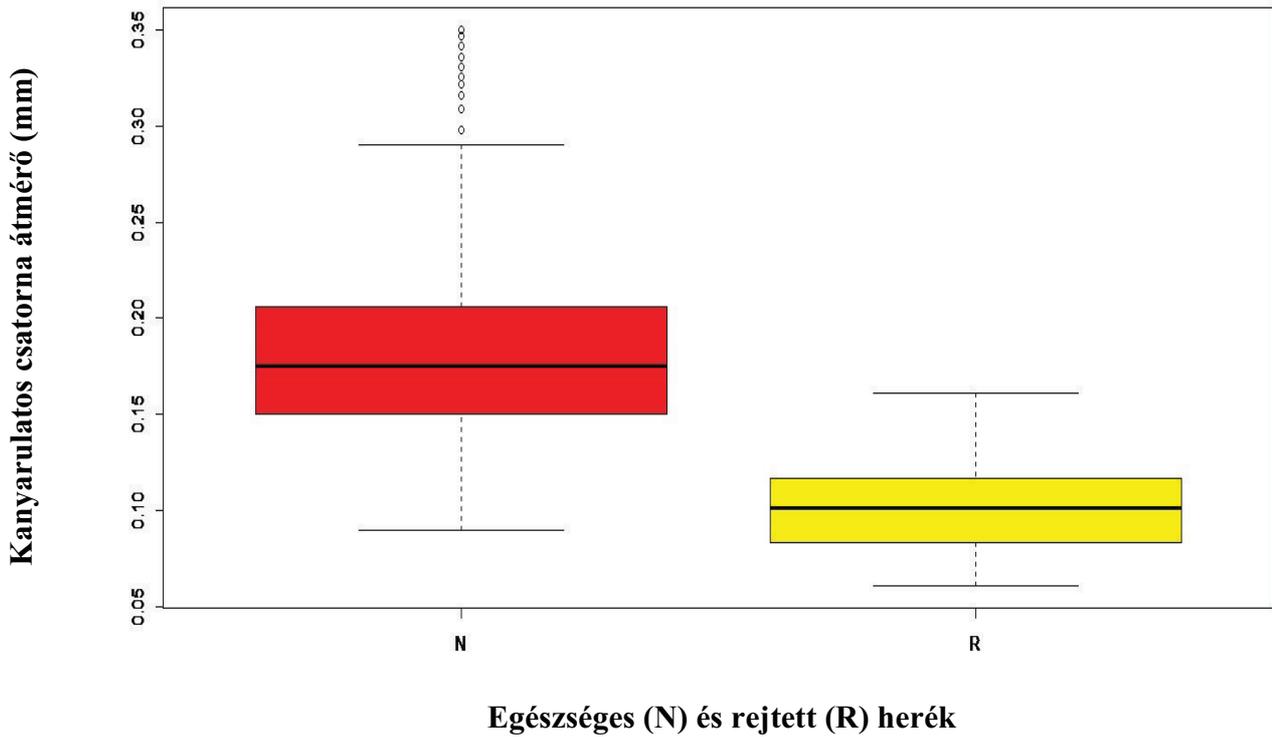
A contralateralis csoport kanyarulat csatorna átmérőinek átlaga 0,155 mm, míg az egészséges csoport kanyarulat csatorna átmérőinek átlaga 0,181 mm. Tehát az egészséges csoport kanyarulat csatornáinak átlaga magasabb érték, ebből arra következtethetünk, hogy a contralateralis herék szövettani szerkezete is károsodik, bár nem olyan mértékben, mint a rejtett herék szövettani szerkezete.

A három csoport szórásait összehasonlítva azt láthatjuk, hogy az egészséges csoport szórásához képest a contralateralis és a rejtett csoport szórása is alacsonyabb érték. Az egészséges csoport magasabb szórása a másik két csoporthoz képest valószínűleg annak köszönhető, hogy a másik két csoportban a kanyarulat csatornák egységesen sorvadtak, csökkent az átmérőjük.

A maximumok és a minimumok az előbb említett irodalmi adatoknak megfelelően alakultak, hiszen a maximumok és a minimumok között is a legmagasabb érték az egészséges csoporté és a legalacsonyabb pedig a rejtett csoporté.

5.1.2. Az egészséges és a rejtett herék kanyarulat csatorna átmérőinek összehasonlítása

Az egészséges és a rejtett herék kanyarulat csatorna átmérőjét két mintás t-próbával hasonlítottuk össze. $p=2,2 \cdot 10^{-16}$, (<0.05), a különbség szignifikáns. (12. ábra)

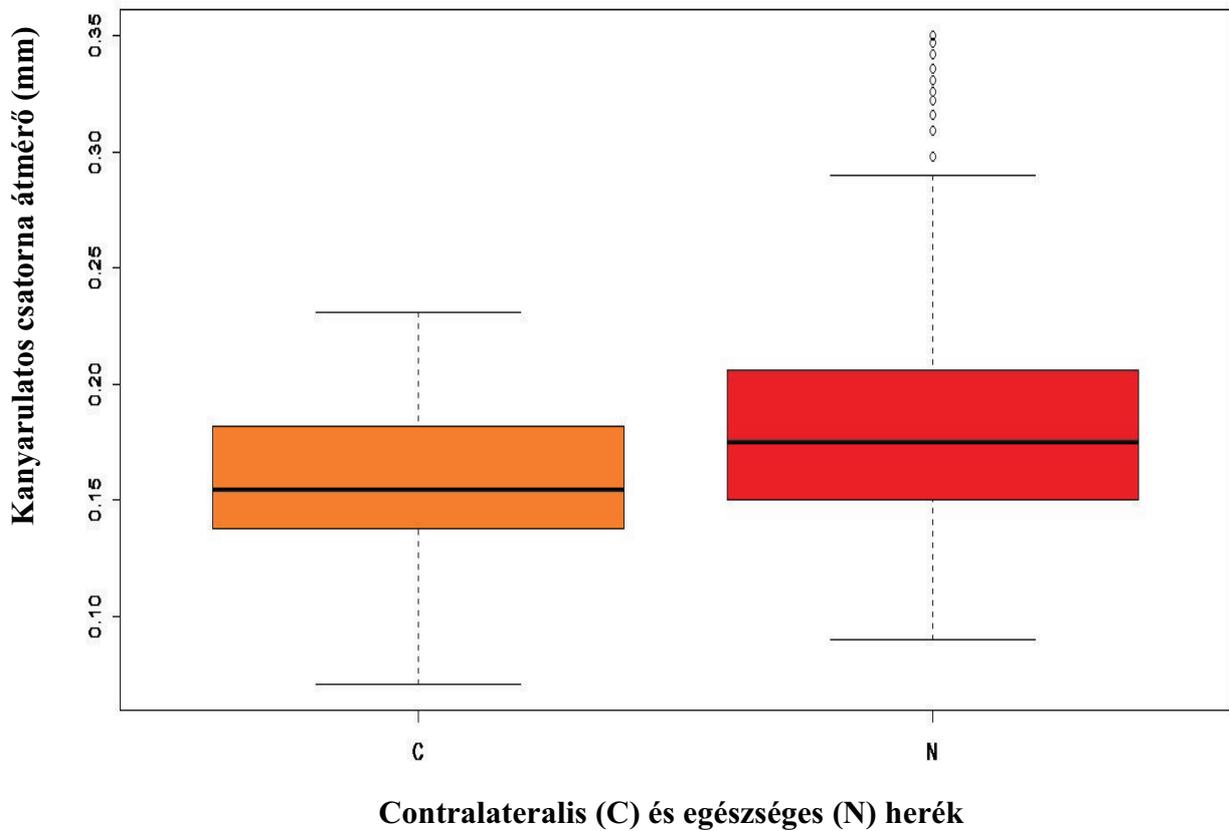


12. ábra: Az egészséges (piros) és a rejtett (citromsárga) csoport kanyarulat csatorna átmérőinek átlaga

Az egészséges csoport kanyarulat csatorna átlaga 0,181 mm, ami nagyobb, mint a rejtett csoport kanyarulat csatorna átmérőjének átlaga (0,101 mm).

5.1.3. Az egészséges és a contralateralis herék kanyarulatós csatorna átmérőinek összehasonlítása

Két mintás t-próbával összehasonlítottuk az egészséges (normál, N) és a contralateralis (C) herék csatornácskáinak átmérőit. $p=3,191 \cdot 10^{-12}$, (<0.05), a különbség szignifikáns. (10. ábra)
A contralateralis csoport kanyarulatós csatorna átmérőjének átlaga 0,155 mm, míg az egészséges csoport kanyarulatós csatorna átmérőinek átlaga 0,181 mm. (13. ábra)

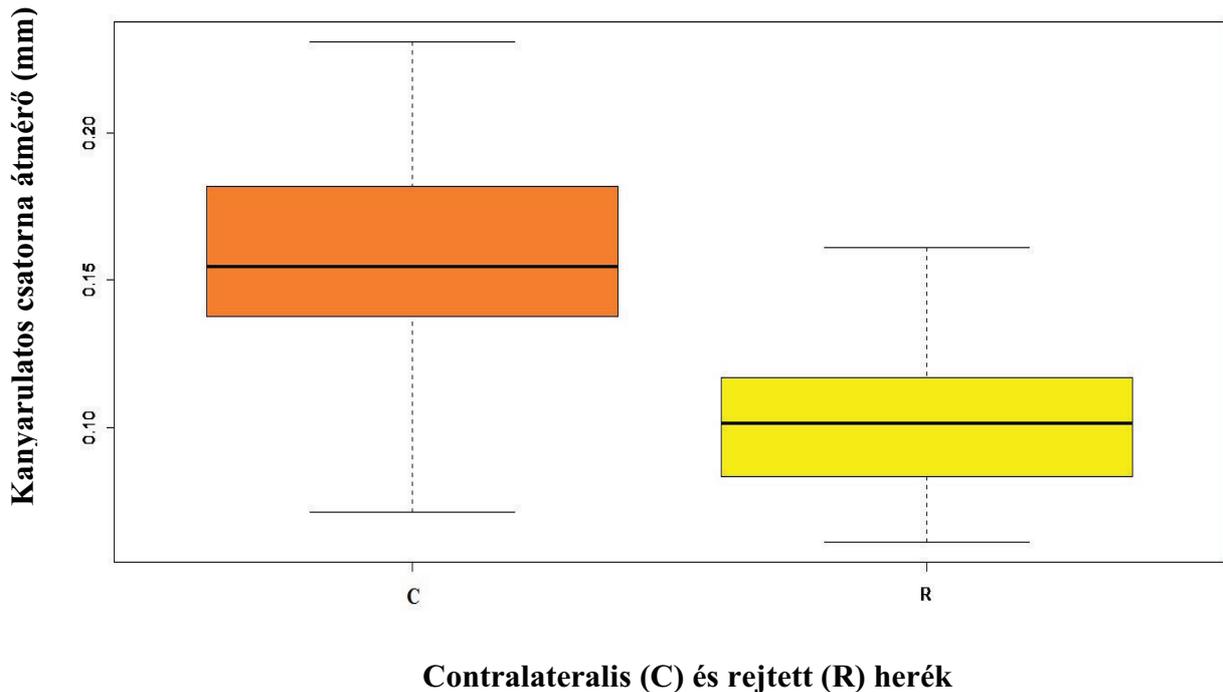


13. ábra: Egészséges (piros) és contralateralis (narancssárga) herék kanyarulatós csatorna átmérőinek átlaga

A contralateralis csoport alacsonyabb értékei alapján arra következtethetünk, hogy a rejtett herékhez hasonlóan a contralateralis herékben is degeneratív elváltozást okozó folyamat játszódik le. Kutatásai során M. Shirai és munkatársai (1966) rámutattak arra, hogy a contralateralis herék szövettani vizsgálatkor a rejtett herékhez hasonló elváltozásokat találhatunk (30). Eiichi Kawakami és munkatársai (1999) unilateralis cryptorchid kutyák contralateralis heréjének funkcióját vizsgálták. Azt találták, hogy a cryptorchid here eltávolítása után a contralateralis here funkciója javult. Ebből és a vena testicularisból vett vérminták vizsgálatából arra következtettek, hogy a rejtett here a tesztoszteronon kívül egy másik szteroid hormont is termel az ösztrogént, ami hatással van a contralateralis here működésére és valószínűleg ez okozza a contralateralis here degeneratív elváltozását is. A vérmintákban talált magas ösztrogén koncentráció megzavarhatja a Sertoli sejtek működését és így felelőssé tehető az említett funkciózavarért és degeneratív elváltozásért is (32). A hormonális feedback mechanizmusokra gondolva érthető, hiszen a magas ösztrogén koncentráció negatív feedback hatása az LH működésére valóban okozhatja a Leydig sejtek csökkent funkcióját, következményes spermatogenezis csökkenést.

5.1.4. A rejtett és contralateralis herék kanyarulat csatorna átmérőinek összehasonlítása

A rejtett és a contralateralis herék kanyarulat csatorna átmérőjét két mintás t-próbával hasonlítottuk össze. $p=2,2 \cdot 10^{-16}$, (<0.05), a különbség szignifikáns. A két csoport közötti különbséget a 14. ábrán láthatjuk.

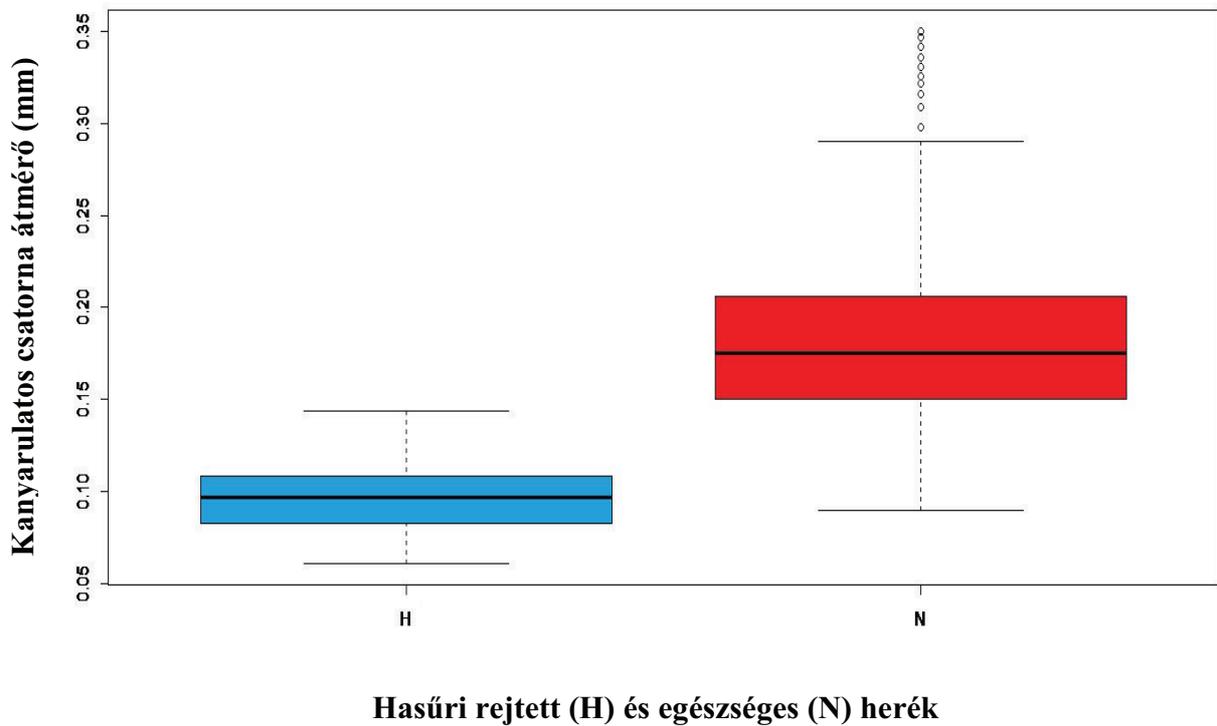


14. ábra: Contralateralis (narancssárga) és a rejtett (citromsárga) herék kanyarulat csatorna átmérőinek átlaga

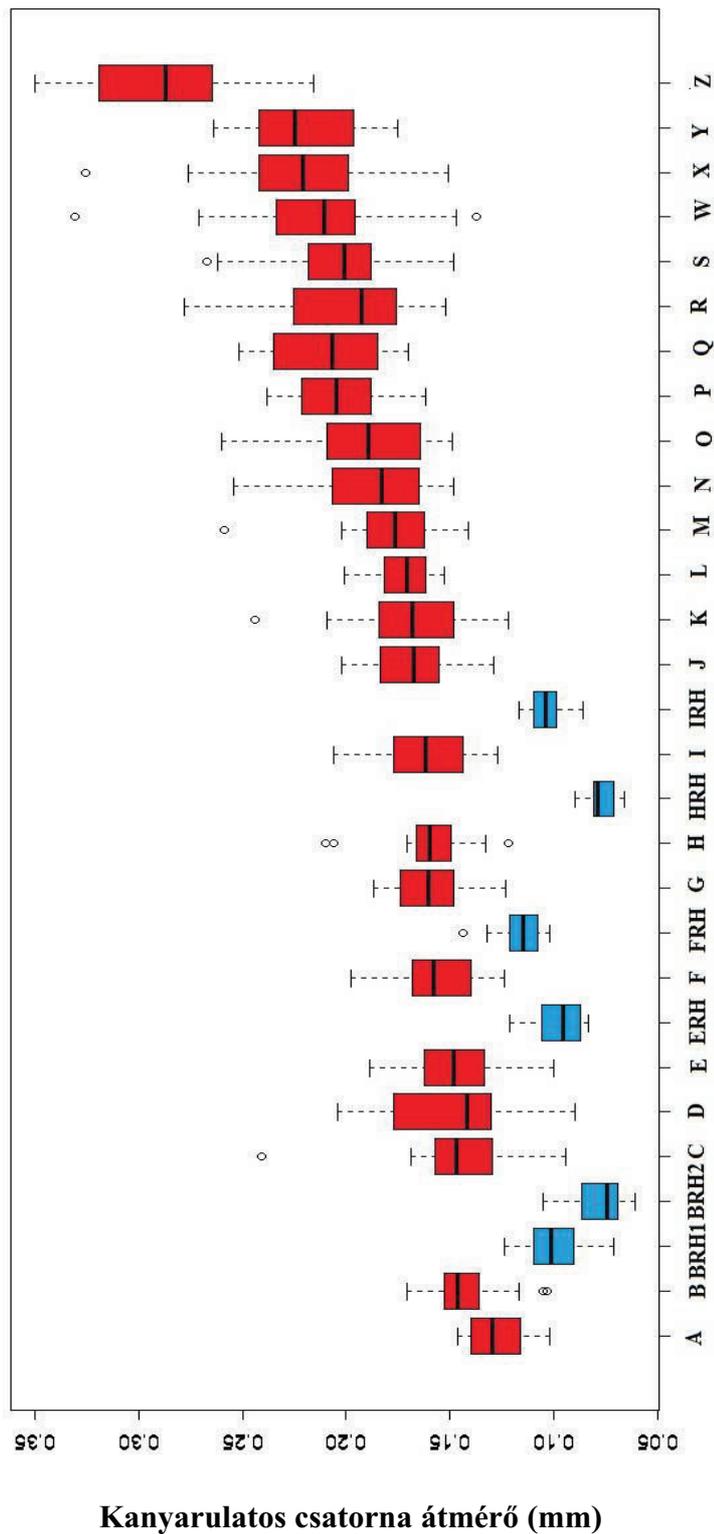
A rejtett csoport kanyarulat csatornáinak átmérőinek átlaga 0,101 mm, ami elmarad a contralateralis csoport kanyarulat csatorna átmérőinek átlagához képest, ami 0,155 mm. A rejtett herében lezajló degeneratív elváltozások hatására vannak a contralateralis here funkciójára és szövettani szerkezetére (32). Az adatokból arra következtethetünk, hogy a rejtett herében a szövettani elváltozások súlyosabbak, mint a contralateralis herében.

5.1.5. Az egészséges és a hasúri rejtett csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek összehasonlítása

A H csoport kis elemszáma statisztikai próbát nem alkalmaztunk e csoportok összevetése során, de a grafikus ábrázoláson látható hogy, az N csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga magasabb, mint a H csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga. Ez a különbség azzal magyarázható, hogy a rejtett herékben a kanyarulatos csatornák nem fejlődnek ki, átmérőjük csökkent az egészséges here kanyarulatos csatornáihoz képest.



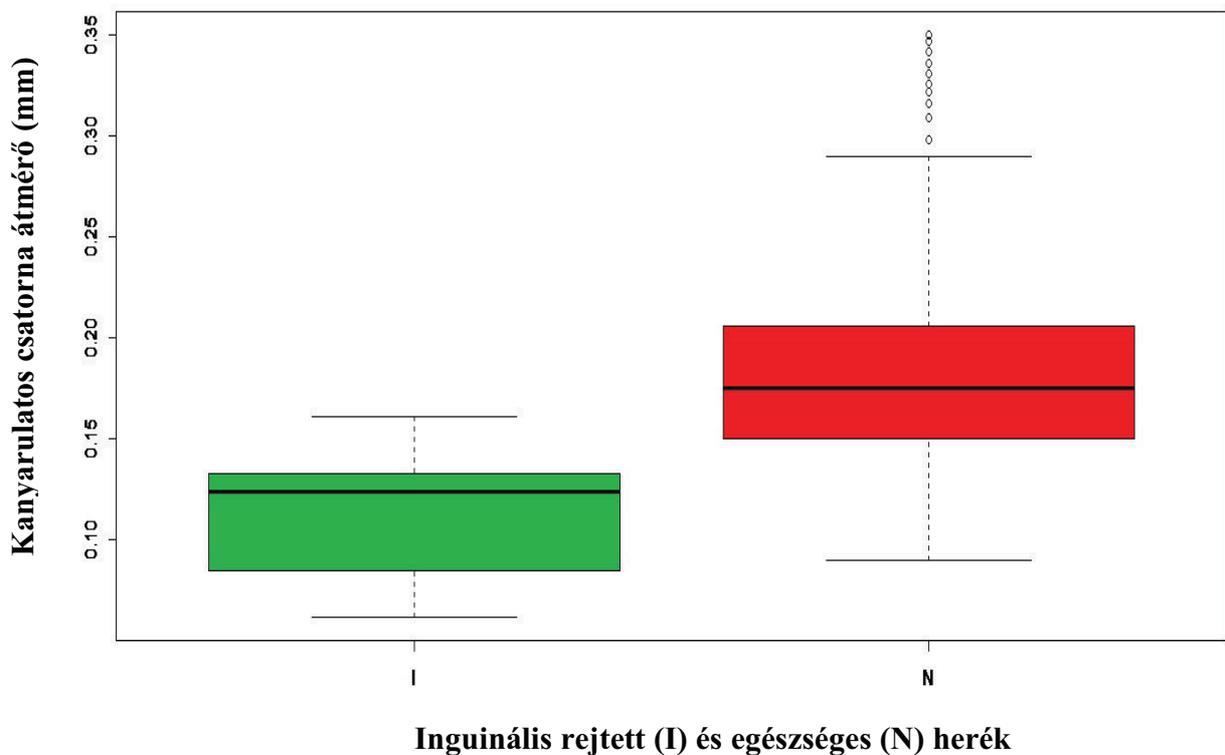
15. ábra: Hasúri rejtett (kék) és az egészséges (piros) herék kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga



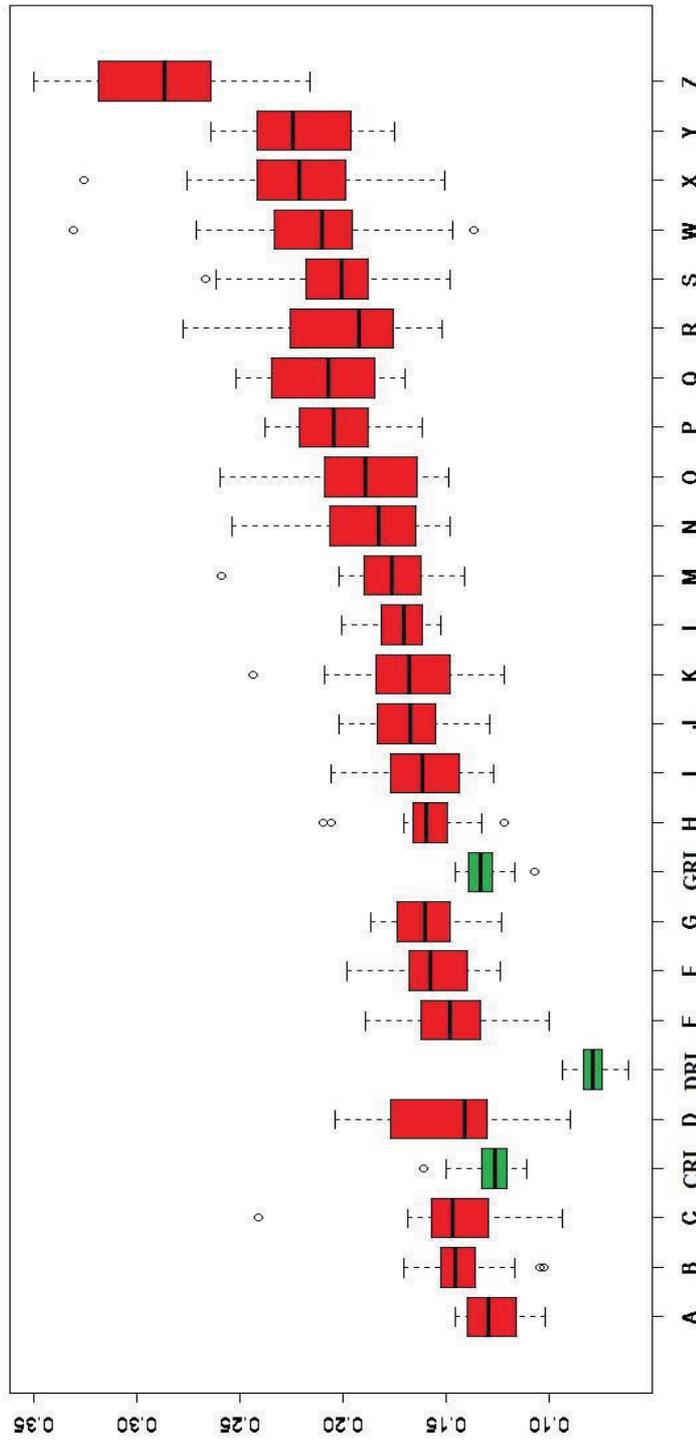
16. ábra: Hasúri rejtett (kék) és az egészséges (piros) herék kanyarlatos csatorna átmérői

5.1.6. Az egészséges és az inguinális rejtett heréjű csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek összehasonlítása

Az I csoport kis elemszáma statisztikai próbát nem alkalmaztunk e csoportok összevetése során, de a grafikus ábrázoláson látható hogy, az N csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga magasabb, mint a I csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga. Ez a különbség azzal magyarázható, hogy a rejtett herékben a kanyarulatos csatornák nem fejlődnek ki, átmérőjük csökkent az egészséges here kanyarulatos csatornáihoz képest.



17. ábra: Inguinális rejtett (zöld) és egészséges (piros) herék kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga

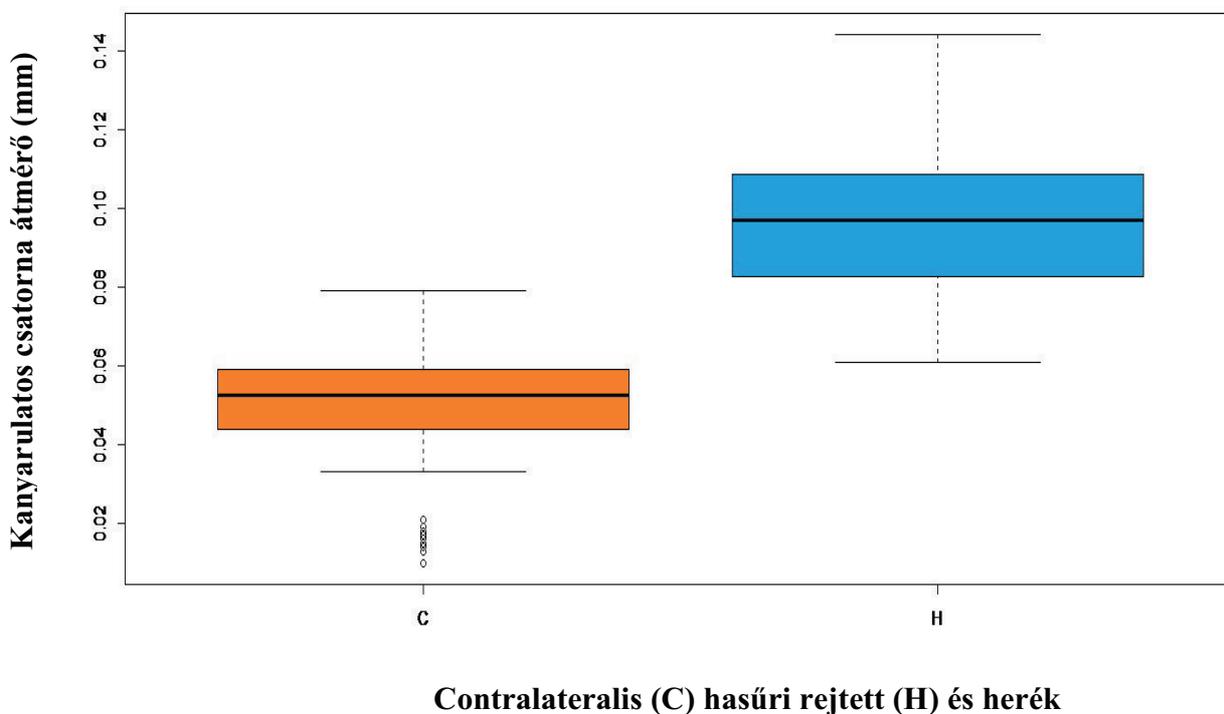


Kanyarulat csatorna átmérő (mm)

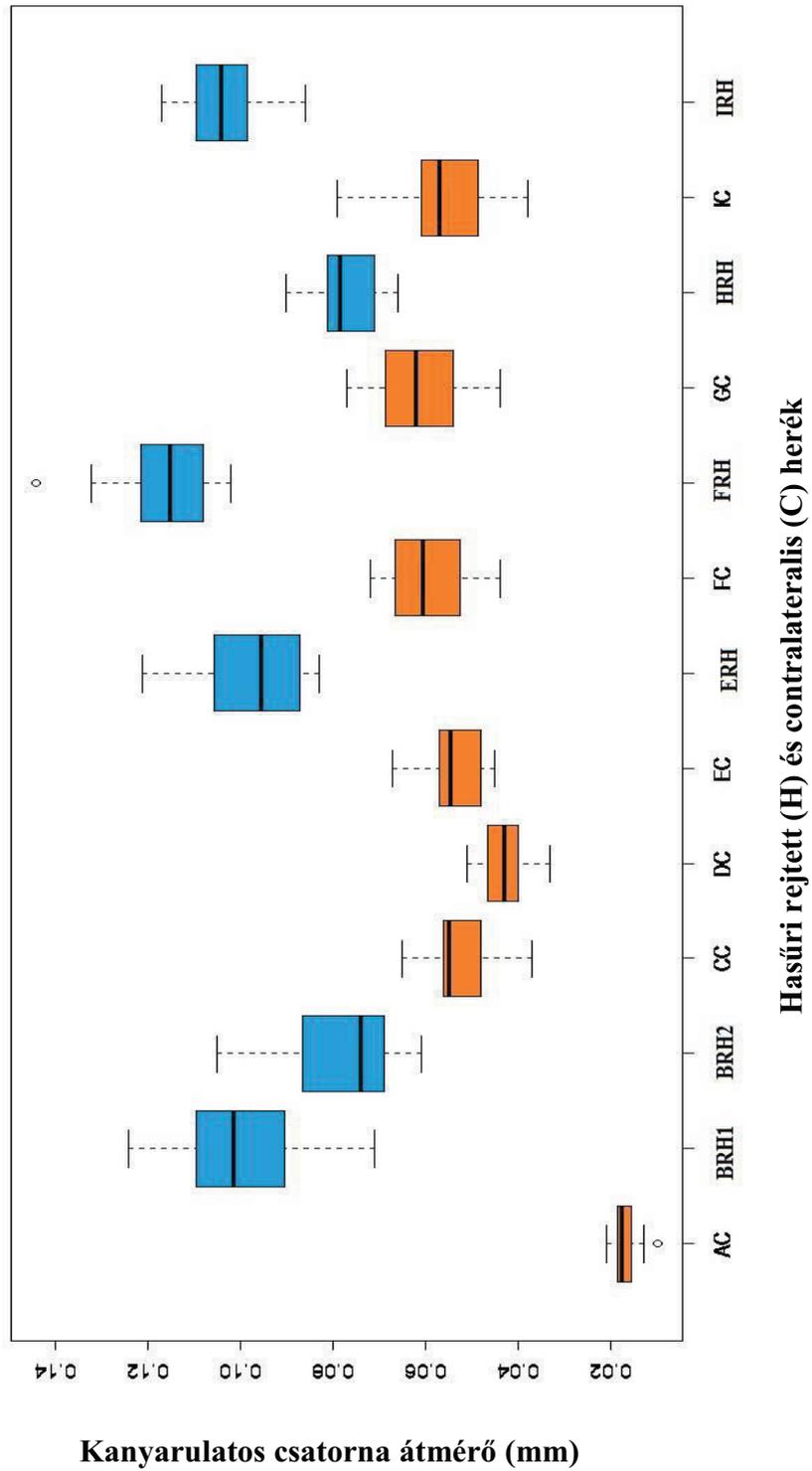
18. ábra: Inguinális rejtett (zöld) és egészséges (piros) herék kanyarulat csatorna átmérői

5.1.7. A contralateralis és a hasúri rejtett csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek összehasonlítása

Az H csoport kis elemszáma statisztikai próbát nem alkalmaztunk e csoportok összevetése során, de a grafikus ábrázoláson látható hogy, az C csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga magasabb, mint a H csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga.



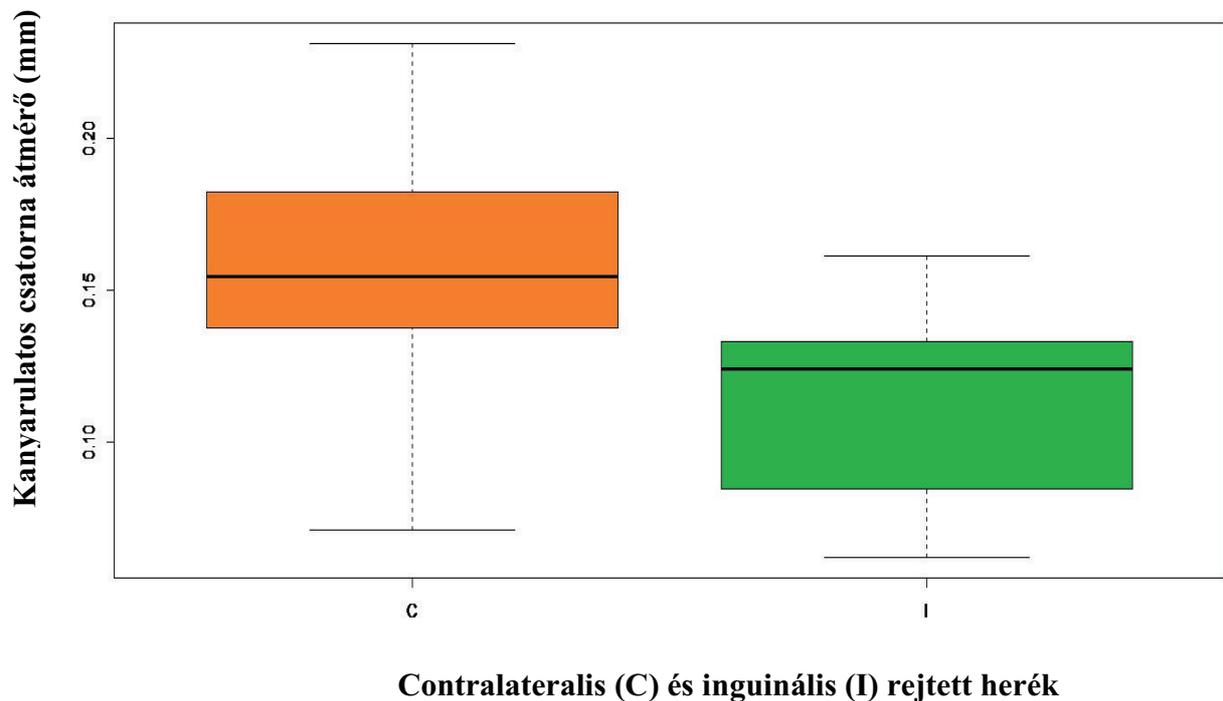
19. ábra: Contralateralis (narancssárga) és hasúri rejtett (kék) herék kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga



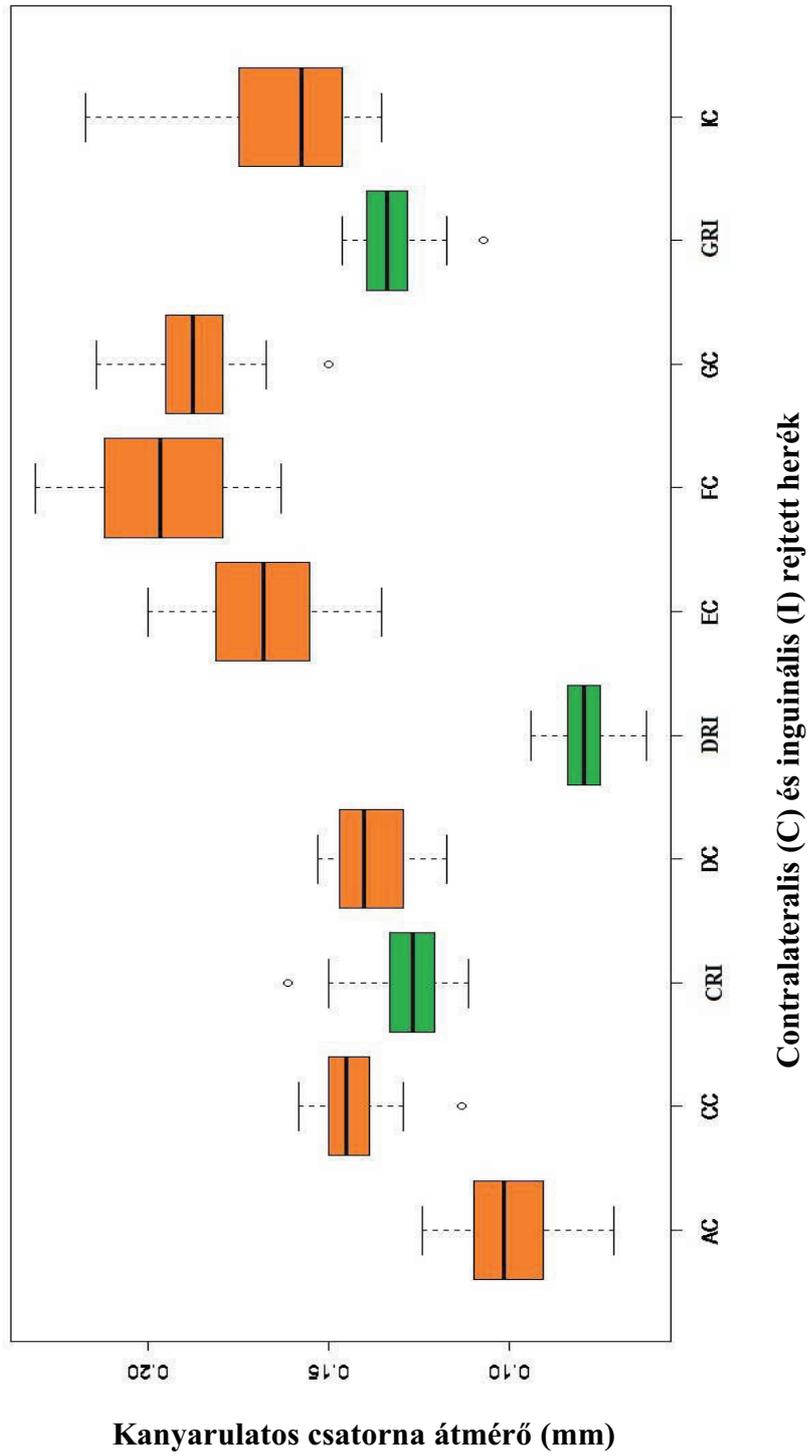
20. ábra: Contralateralis (narancssárga) és hasúri rejtett (kék) herék kanyarultas csatorna átmérői

5.1.8. A contralateralis és az inguinális rejtett csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek összehasonlítása

Az I csoport kis elemszáma statisztikai próbát nem alkalmaztunk e csoportok összevetése során, de a grafikus ábrázoláson látható hogy, az C csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga magasabb, mint a I csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga.



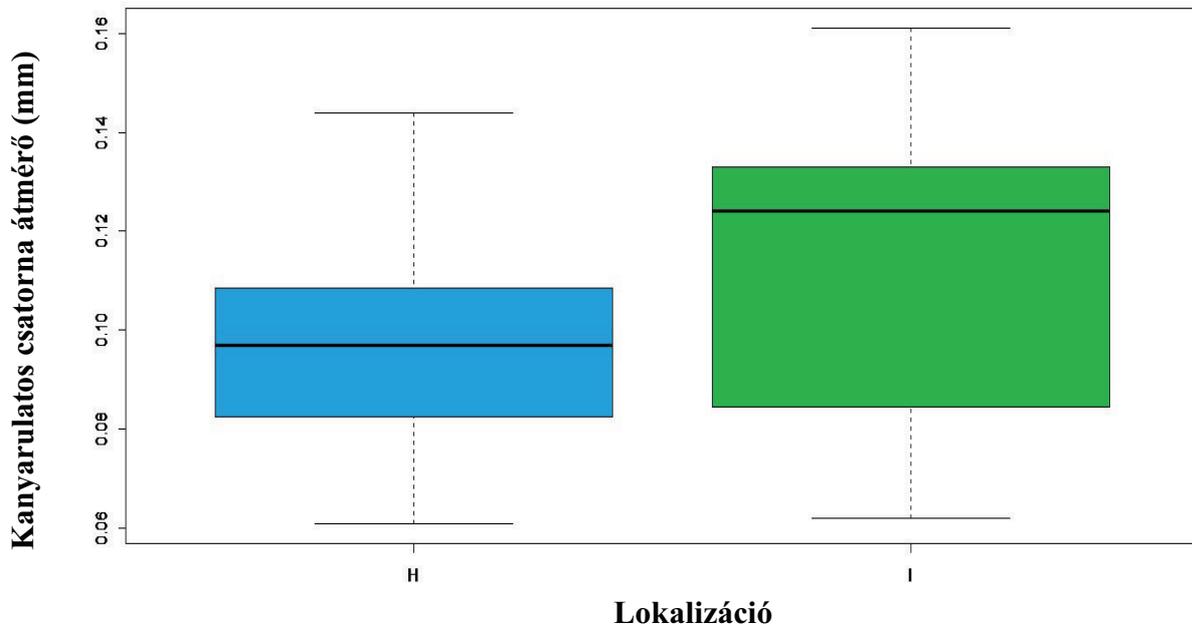
21. ábra: Contralateralis (narancssárga) és inguinális rejtett (zöld) herék kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga



22. ábra: Contralateralis (narancssárga) és inguinális rejtett (zöld) herék kanyarultatos csatorna átmérői

5.1.9. A hasúri rejtett és az inguinális rejtett csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek összehasonlítása

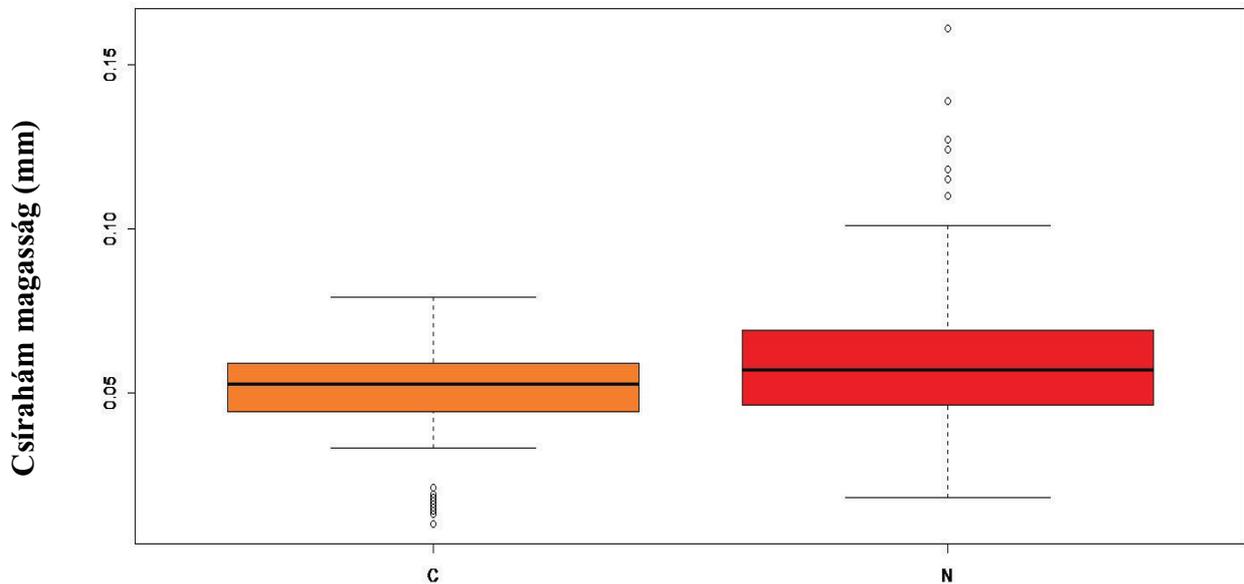
Az I és a H csoport kis elemszáma statisztikai próbát nem alkalmaztunk e csoportok összevetése során, de a grafikus ábrázoláson látható hogy, az I csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga magasabb, mint a H csoport kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga.



23. ábra: Hasúri (kék) és inguinális (zöld) rejtett herék kanyarulatos csatorna átmérőinek átlaga

5.2. Az egészséges és a contralateralis herék kanyarulatos csatorna csírahám magasságának összehasonlítása két mintás t-próbával

Szintén két mintás t-próbával hasonlítottuk össze az egészséges és a contralateralis herék csírahám magasságát. A vizsgálat eredménye szerint a két csoport szignifikánsan különbözik ($p=1,682 \cdot 10^{-9}$). Az egészséges csoportban kanyarulatos csatornák csírahám magasságának átlagai 0,045 mm és 0,100 mm között változnak. A contralateralis csoportban kanyarulatos csatornák csírahám magasságának átlagai pedig 0,017 mm és 0,062 mm közötti értékek. Tehát a contralateralis csoport csírahám magasságai alacsonyabb értékek. A rejtett herében a kanyarulatos csatornák fejletlenek, a spermatogenesis különböző szinteken megreked, a csírahám sejszegény, sorvadt, magassága csökken (29.). A rejtett here hatásának köszönhetően a contralateralis herében is az említett elváltozások figyelhetőek meg (32.). A két csoport közötti különbséget a 24. ábrán láthatjuk.



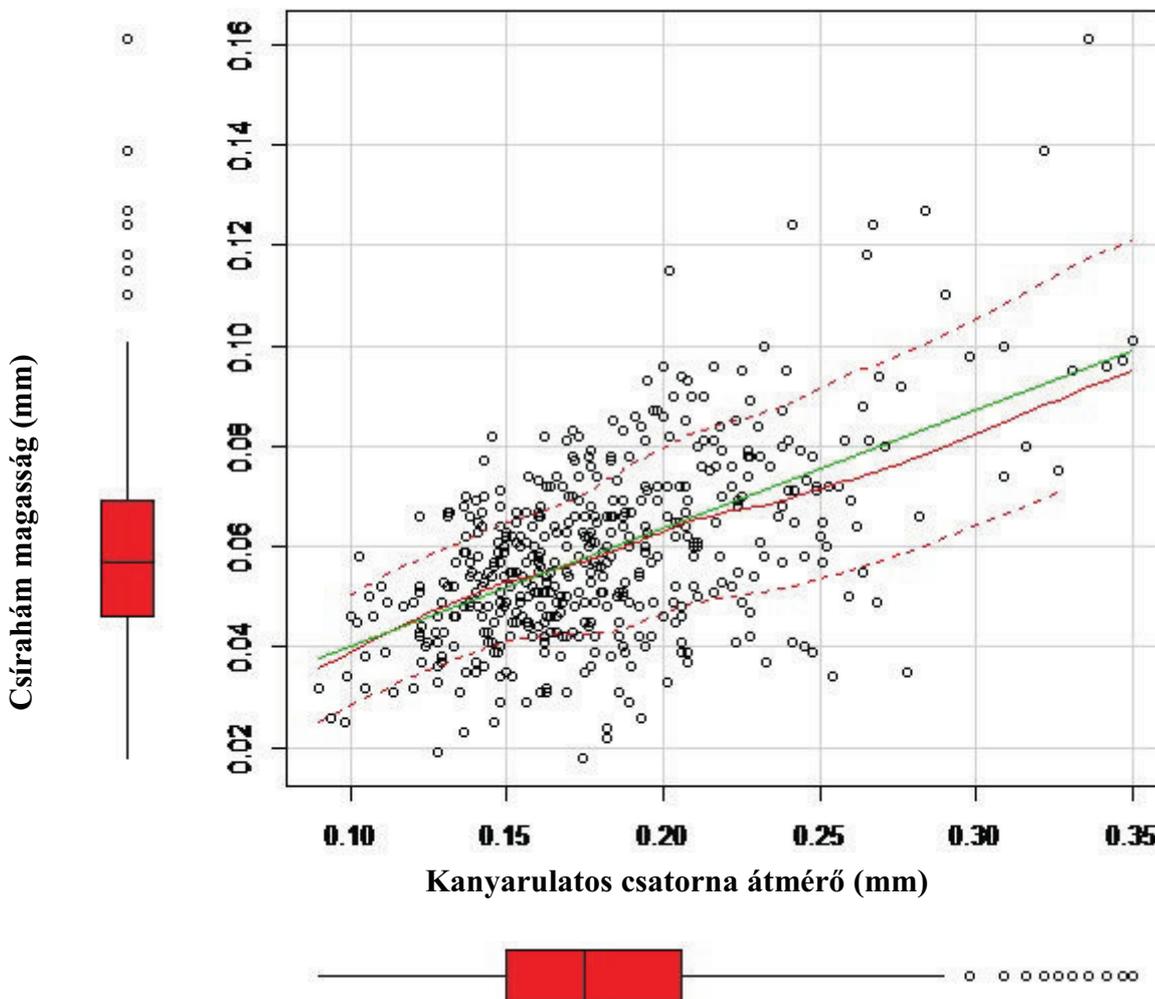
Contralateralis (C) és egészséges (N) csoport

24. ábra: A contralateralis (narancssárga) és az egészséges (piros) csoport kanyarulatos csatorna csírahám magassága

5.3. A kanyarulatos csatornák átmérője és a csírahám magassága közötti kapcsolat

5.3.1. Egészséges herékben

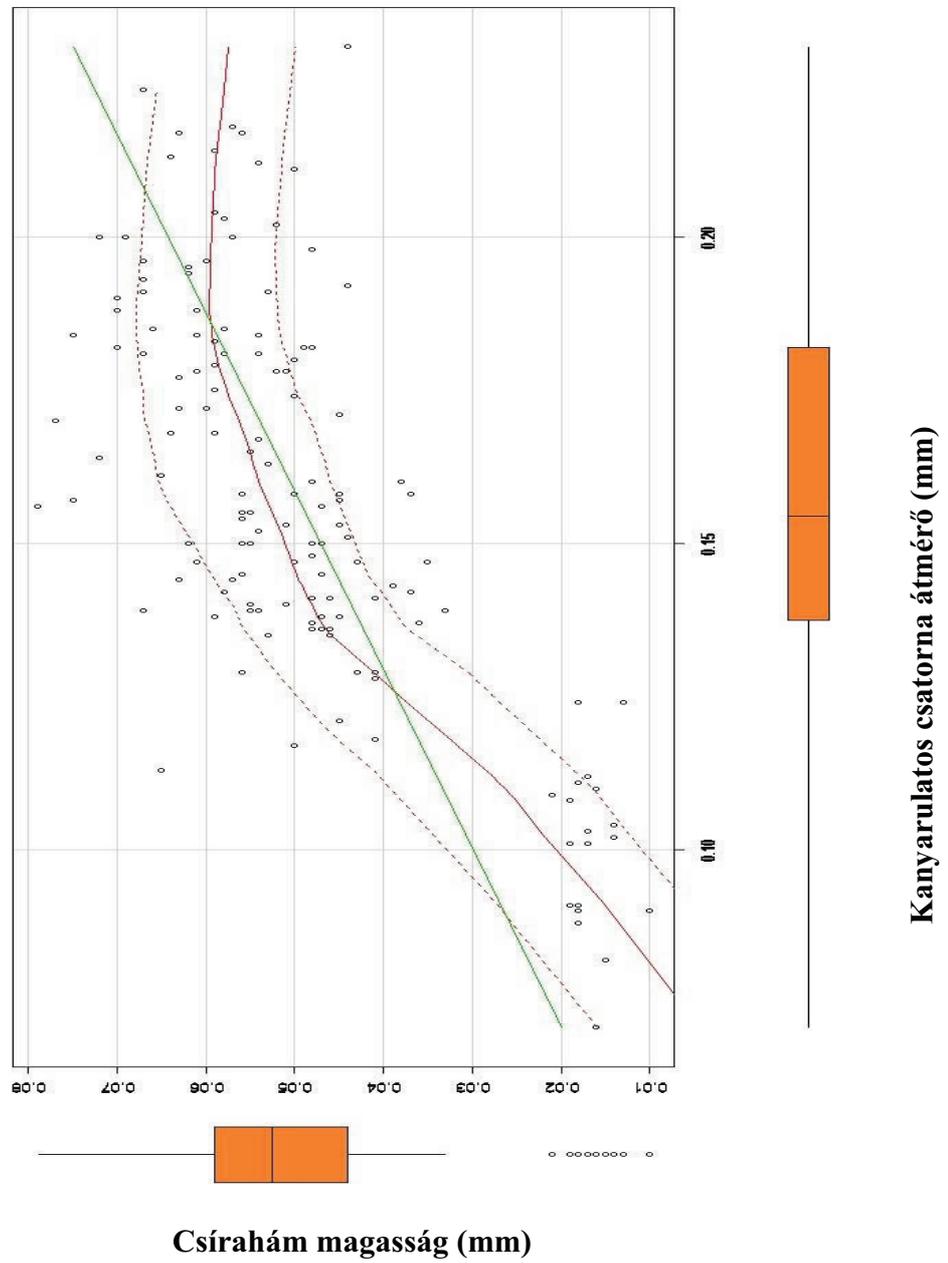
Pearson-féle korrelációs együttható két véletlen változó kapcsolatának erősségét mutatja meg. A egészséges mintákat tartalmazó csoportban, az átmérő és a csírahám magasságának kapcsolata erős ($r=0.562745$). A változók közötti függvényszerű kapcsolat a következőképpen írható le: $\text{Átmérő} = 0.10204 + 1.345 \cdot \text{Csírahám}$. A két változó közötti összefüggést a 25. ábra mutatja.



25. ábra: Egészséges mintákban a csírahám magasságok és a csatorna átmérők közötti összefüggés

5.3.2. Contralateralis herékben

Pearson-féle korrelációs együtthatóval megvizsgáltuk a contralateralis csoportban a mért két érték kapcsolatának erősségét.(4., 5. táblázat) A contralateralis csoportban, az átmérő és a csírahám magasságának kapcsolata erős (0,727595). A változók közötti függvényszerű kapcsolat a következőképpen ígató le: $\text{Átmérő} = 0,0803 + 1,5395 * \text{Csírahám}$. A kapcsolatot mutatja a 26. ábra.



26. ábra: Contralateralis csoportban a csírahám magasság és a kanyarulat csatorna átmérő összefüggése

6. Konklúzió

A vizsgálatainkban egészséges, rejtett és contralateralis kutyaherékben a kanyarult csatornák átmérőit és csírahámjuk magasságát mértük meg. Azt találtuk, hogy rejtett és contralateralis herékben a kanyarult csatornák átmérője az egészséges herék átmérőjéhez viszonyítva csökkent. Ezen eredmények a rejtett és a contralateralis herében lezajló degeneratív elváltozásokkal és a csatornák fejletlenségével magyarázhatók. A contralateralis herében kevésbé súlyosak az elváltozások, amit eredményeink is igazoltak, hiszen a contralateralis herék kanyarult csatorna átmérőinek átlaga magasabb, mint a rejtett herék kanyarult csatorna átmérőinek átlaga.

A kanyarult csatornák csírahám magasságát csak az egészséges és a contralateralis csoport mintáiban mértük meg. A két csoport adatait összehasonlítva azt figyeltük meg, hogy a contralateralis csoport kanyarult csatorna csírahám magasságainak átlaga alacsonyabb, mint az egészséges csoport kanyarult csatorna csírahám magasságainak átlaga. Irodalmi adatok szerint a rejtett here által kiválasztott ösztrogén csökkenti az LH termelését, így a contralateralis herében gátolja a Leydig sejtek funkcióját és ez által a spermatogenezist is, ami a csírahám sorvadásához, magasságának csökkenéséhez vezet.

7. Összefoglalás

A szakdolgozat célja egészséges és cryptorchid kutyaherék egyes szövettani paramétereinek vizsgálata. A rejtettheréjűség következményei, mint here daganatos elfajulása és a csökkent spermatogenesis többek között a hasüregbeli magasabb hőmérsékletnek és a TDS késleltetett hatásának köszönhetőek. A TDS és a rejtettheréjűség kialakulásának okai között szerepelnek genetikai, epigenetikai és környezeti tényezők is. Környezetszennyező anyagok melyek ösztrogénszerű és anti-androgénszerű hatással rendelkeznek, mint a ftalát észterek és egyes peszticidek hozzájárulhatnak a rejtettheréjűség kialakulásához, ahogy sok egyéb a magzatot érő hatás, így például az anyai stressz is. A dolgozatban egészséges és cryptorchid kutyák heréiből készült szövettani metszetekben a kanyarulat csatornák átmérőit és a csírahám magasságát vizsgáltuk. Célunk az volt, hogy a vizsgálat eredményeit összehasonlítsuk a szakirodalomban található adatokkal, a rejtett heréjű egyedek eredményeit pedig az egészséges állatokéval. A vizsgálatba vont állatok rutinszerű ivartalanításon estek át. N= 23 egészséges, és n=9 cryptorchid állat heréit vontuk be a vizsgálatba. A cryptorchid állatok scrotumban helyeződő és a rejtett heréit külön vizsgáltuk. Az eredményeink egyértelműen azt mutatják, hogy a kanyarulat csatornák átmérője és a csírahám magassága szignifikánsan alacsonyabbak rejtettheréjű kutyákban, mint egészségesekben.

8. Summary

The aim of our study was to examine histological parameters of healthy and cryptorchid dog testis. Abnormalities associated with cryptorchidism like testis tumors and altered spermatogenesis, are caused by elevated temperature of an abdominal location and a delayed manifestation of testis dysgenesis syndrome (TDS). TDS, and cryptorchidism has many causes including genetic, epigenetic, and environmental components. Environmental pollutants like estrogenic environmental agent and anti-androgens with a hormone-like action, phthalate esters and also pesticides can cause cryptorchidism. In our study we examined healthy and cryptorchid dogs after neuterising. We took testis samples to measure the diameter of the semeniferous tubules, and the heights of the germinal epithelium. We compared our results with the results from other studies. Our results clearly showed, that the diameter of the semeniferous tubules and the hights of the germinal epithelium are significantly lower in dogs suffering from cryptorchidism, than in healthy ones.

9. Irodalomjegyzék

1. R. P. Amann, D. N. R. Veeramachaneni (2007): Cryptorchidism in common eutherian mammals, *Reproduction* 133 P. 541–561
2. S. K. Lyle (2007): Disorders of sexual development in the dog and cat, *Theriogenology* Volume 68, Issue 3, Pages 338–343
3. Ieuan A. Hughes (2001): Minireview: Sex Differentiation, *Endocrinology* 142: p. 3281–3287,
4. Jose Teixeira, Shyamala Maheswaran, Patricia K. Donahoe (2001): Müllerian Inhibiting Substance: An Instructive Developmental Hormone with Diagnostic and Possible Therapeutic, *Endocrine Reviews* 22: p. 657-674
5. John M. Hutson, Suzanne Hasthrope, Chris F. Heyns (1997): Anatomical and Functional Aspects of Testicular Descent and Cryptorchidism, *Endocr. Rev.* 18: 259-280, doi: 10.1210/er.18.2.259
6. Pieter van der Schoot and Judith M.A. Emmen (1996): Development, structure and function of the cranial suspensory ligaments of the mammalian gonads in a cross-species perspective; their possible role in effecting disturbed testicular descent, *Human Reproduction Update*, Vol. 2, No. 5 pp. 399–418
7. THE MERCK VETERINARY MANUAL 10TH EDITION, 1221. oldal
8. Lynn Loriaux, MD, PhD (2010) : HISTORICAL NOTE: Alfred Jost 1916–1991, *The Endocrinologist*, Volume 20
9. R. P. Amann and D. N. R. Veeramachaneni (2006): Cryptorchidism and associated problems in animals *Anim. Reprod.*, v.3, n.2, p.108-120
10. Thomas Klonisch,, Paul A. Fowler, and Sabine Hombach (2004): Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development *Developmental Biology* 270: p. 1– 18
11. Jin Kumagai, Sheau Yu Hsu, Hirotaka Matsumi, Jae-Sook Roh, Ping Fu, John D. Wade, Ross A. D. Bathgate, Aaron J. W. Hsueh (2002): INSL3/Leydig Insulin-like Peptide Activates the LGR8 Receptor Important in Testis Descent *The Journal of Biological Chemistry* Vol. 277, No. 35, pp. 31283–31286,

12. S. Arrighi, G. Bosi, D. Gropetti, M. Aralla, F. Cremonesi (2009): Immunolocalization of INSL3 in dog foetal Leydig cells and the LGR8 receptor in the gubernaculum testis
13. Stephan Zimmermann, Gerd Steding, Judith M. A. Emmen, Albert O. Brinkmann, Karim Nayernia, Adolf F. Holstein, Wolfgang Engel and Ibrahim M. Adham (1999): Targeted Disruption of the Ins3 Gene Causes Bilateral Cryptorchidism, *Molecular Endocrinology*, 13: p. 681-691
14. Judith M. A. Emmen, Anke Mcluskey, Ibrahim M. Adham, Wolfgang Engel, Anton Grootegoed, Albert O. Brinkmann: Hormonal control of gubernaculum development during testis descent: gubernaculum outgrowth in vitro requires both insuline-like factor and androgen *Molecular and Cellular Endocrinology* 200 160 p. 11–16
15. Katrine Bay, Arieh S. Cohen, Finn Stener Jorgensen, Anne Marie Lind, Niels e. Skakkebaek, Anna-Maria Andersson (2008): Insulin-like factor 3 levels in second-trimester amniotic fluid, *Endocrine Research*
16. <http://www.zerobreastcancer.org/research/phthalates.pdf> Zero breast cancer 4340 Redwood Highway, Suite C400 San Rafael, California 94903
17. <http://kockazatos.hu/anyag/ftal%C3%A1tok>
18. J. Rajfer (1987): Hormonal regulation of testicular descent, *European Journal of Pediatrics* 146 (Suppl 2): S6-S7
19. Katrine Bay, MSc, PhD; Katharina M. Main, MD, PhD; Jorma Toppari, MD, PhD; Niels E. Skakkebak, DMSc (2011): Testicular Descent: Testosterone and the Intrauterine Milieu: Hormonal Control of Testicular Descent, *Nat. Rev. Urol.* 8, 1-10
20. V. Grieco, E. Riccardi, M.C. Veronesi, C. Giudice, M. Finazzi (2008): Evidence of testicular dysgenesis syndrome in the dog *Theriogenology* 70 53–60
21. T. Shono, S. Suita (2003) : Disturbed pituitary-testicular axis inhibits testicular descent in prenatal rat *BJU International* 92 641-643
22. T. Shono, T. Imajima, O. Zakaria, S. Suita (1999): Does maternal stress induce abnormal descent of the testis in prepubertal rats? *BJU International*, 84, 353-356
23. Serge Nef, Tracey Shipman, Luis F. Parada (2000): A molecular basis for estrogen-induced cryptorchidism, *Developmental Biology* 224, 354-361
24. A.H. Walker, L. Bernstein, D.W. Warren, N.E. Warner, X. Zheng, B.E. Henderson (1999) : The effect of in utero ethinyl oestradiol exposure on the risk of cryptorchid testis and testicular teratoma in mice, *Br. J. Cancer*, 62, 599 602

25. H. E. Virtanen and J. Toppari (2008): Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism, *Human Reproduction Update*, Vol.14, No.1 pp. 49–58
26. Frank H. Pierik, Alex Burdorf, James A. Deddens, Rikard E. Juttmann, and Rob F.A. Weber (2004): Maternal and Paternal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias:
A Case–Control Study in Newborn Boys, VOLUME 112, *Environmental Health Perspectives*
27. Dr. Kótai István: Szövettani gyakorlatok II., Budapest, A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft., 1989, p. 63-63
28. M.C. Veronesi, E. Riccardi, A. Rota, V. Grieco (2009): Characteristics of cryptic/ectopic and contralateral scrotal testes in dogs between 1 and 2 years of age, *Theriogenology* 72 969–977
29. Anna Gumińska, Jolanta Sowikowska-Hilczer, Wojciech Kuzański, Marek Sosnowski, Elbieta Oszukowska, Katarzyna Marchlewska, Renata Walczak-Jêdrzejowska, Jerzy Niedzielski, Krzysztof Kula (2007): Features of impaired seminiferous tubule differentiation are associated with germ cell neoplasia in adult men surgically treated in childhood because of cryptorchidism, *Folia Histochemica et Cytobiologica* Vol. 45, Supp. 1, pp. 163-168
30. Masafumi Shirai, Shozaburo Matsuhita, (1966): Histological Changes of the Scrotal Testis in Unilateral Cryptorchidism, *Tohoku J. Exp. Med.*, 90, 363-373
31. Röhlich Pál: Szövettan, Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió 2006. p. 365-374.
32. Eiichi Kawakami, Tatsuya Hori, Toshihiko Tsutsui (1999): Function of Contralateral Testis after Artificial Unilateral Cryptorchidism in Dogs, *J. Vet. Med. Sci.* 61(10): 1107–1111
33. Jeffrey B. Kerr, Kathryn A. Rich, David M. de Kretser (1979): Alterations of the Fine Structure and Androgen Secretion of the Interstitial Cells in the Experimentally Cryptorchid Rat Testis, *Biology of Reproduction* 20, 409-422
34. Toshihiko Shikone, Hkan Billig, Aaron J.W. Hsueh (1994): Experimentally Induced Cryptorchidism Increases Apoptosis in Rat Testis, *BIOLOGY OF REPRODUCTION* 51, 865-872

10. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, dr. Kollár Eszternek a segítségéért és a sok hasznos tanácsért, a Kórbonctani és Igazságügyi Állatorvostani Tanszék munkatársainak a szövettani metszetek elkészítéséért, s nem utolsó sorban a családomnak türelmükért és támogatásukért.