

Det vomeronasale organ eller Jacobsons organ

– set i nyt lys

Inger Kjær og Birgit Fischer Hansen

På baggrund af to nye publikationer i internationale tidsskrifter vedr. det vomeronasale organ, eller Jacobsons organ, gives en kort orientering om organet der har været kendt i de sidste mange generationer af læger, tandlæger og dyrlæger fra anatomiundervisningen. Der redegøres for opdagelsen af organet i 1809, og for den skæbne det fik indtil 1996, og endelig for, hvordan nye immunhistokemiske studier nu har afsløret organets funktion hos mennesker. Det har vist sig at organet er helt centralt i menneskets almindelige kønsudvikling.

I 1809 offentliggjorde *Ludvig Jacobson* i Videnskabernes Selskab i København sin opdagelse af det vomeronasale organ i næseskillevæggens submucosa (1). Senere blev organet opkaldt efter *Jacobson*.

Historisk tilbageblik

Hvem var egentlig denne *Jacobson*? *Ludvig Levin Jacobson*, 1783-1843, født i København, var læge og zoolog. I 1804 fik han eksamen som kirurg. Han blev ansat som reservekirurg og var desuden lektor i kemi. Under Københavns bombardement gjorde han tjeneste som militærkirurg og blev i 1811 udnævnt til regimentskirurg. Han var en sjælden begavelse med adskillige interesser ved siden af praktisk lægegerning. Han var virksom inden for mange videnskabelige felter: anatomi, embryologi og zoologi samt farmakologi, fysiologi og kemi. Inden for flere af disse satte han sig spor i form af klassiske videnskabelige arbejder. For opdagelsen af det vomeronasale organ belønnedes han i 1811 med Videnskabernes Selskabs sølvmedalje. Det er også *Jacobsons* fortjeneste at have vist at hvirveldyrkraniets knogler dannes dels ved ossifikation af brusk, dels ved dannelse af dæknogler.

Frederik VI gav i 1816 *Jacobson* titel som professor, og i 1842 blev han udnævnt til kongelig livlæge. Han døde som en højt skattet læge og videnskabsmand i 1843 af tyfus og blev begravet på Assistens kirkegård.

Organernes skæbne indtil 1996

Jacobson beskrev det vomeronasale organ som et sanseorgan. Han redegjorde for organets bilaterale tilstedeværelse på begge sider af næseskillevæggen, især hos planteædende pattedyr, men hvordan de to organer hos disse dyr fungerede som sanseorganer, forblev uklart. Den almindelige opfattelse inden for anatomiske og embryologiske fagkredse har i knap 200 år været at organerne, der er betydelig større hos dyr end hos mennesker, er rudimentære hos mennesker.

Den danske anatom *Finn Bojsen-Møller* beskrev for første gang i 1975 næseskillevæggens bilaterale nervi terminales hos rotter (2). Disse nervegrene findes kun sporadisk hos mennesker, og opfattelsen var derfor også at nerverne, der lå i nærheden af de vomeronasale organer, var et rudiment hos mennesker.

I slutningen af 1980'erne kom der internationalt fokus på næseskillevæggen som en hormonproducerende region hos visse dyrearter. Især *Schwanzel-Fukuda* og medarbejdere har siden 1989 arbejdet med næseskillevæggen hos rotter og mus. De fandt ud af at næseskillevæggen er produktionssted for Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) (3-6). Hos mennesker blev det i 1994 vist at LHRH-celler findes i næseseptet hos humane fostre (7). LHRH er et hormon der normalt

findes i hjernens indre hypothalamus-del hvorfra hormonet påvirker hypofysen og derved bl.a. igangsætter udviklingen af de sekundære kønskarakterer i puberteten.

I kølvandet af disse nye iagttagelser rejste der sig i begyndelsen af 1990'erne mange spørgsmål. På en endokrinologisk konference i 1994 på Rigshospitalet stillede professor *Niels Erik Skakkebak* således følgende spørgsmål, der satte undersøgelserne i gang: 1) Bliver LHRH-hormoner også dannet i det menneskelige næsesseptum? 2) Hvor og hvornår foregår dannelsen? 3) Hvordan kommer hormonerne fra næsen op til hjernen? 4) Hvorfor kan patienter der ikke producerer LHRH, en tilstand der betegnes Kallmann syndrom, ikke lugte normalt? Med andre ord: har lugteevne og udvikling af sekundære kønskarakterer noget med hinanden at gøre?

De vomeronasale organers funktion

Videre undersøgelser (8,9) har givet følgende resultater:

1. De vomeronasale organer ligner aktive kirtler i fire uger (8.-12. gestationsuge) hvorefter de gradvist forsvinder (8), (Fig. 1A og B).
2. Der er positiv reaktion af LHRH i og omkring de vomeronasale organer i de fire uger af den menneskelige fostertilværelse (8.-12. gestationsuge) hvor organerne er store og mitoseaktive (9), (Fig. 1C).
3. Fra de vomeronasale organer migrerer LHRH-positive neuroner langs nervus terminalis (der findes i den tidlige fosterperiode) frem til loftet i næsehulen og videre derfra gennem bulbus olfactorius til hjernen (8) (Fig. 1D).
4. Lugteepitelet i næsehulens loft er ikke hormonproducerende. Derfor kan nogle patienter med Kallmann syndrom (der ikke producerer LHRH) lugte normalt, selv om det er sjældent, og patienter der er født med anosmi kan have normal udvikling af sekundære kønskarakterer.

Embryologisk ligger de regioner i nasalplakoden der udvikles til henholdsvis det vomeronasale organ og til lugteepitel, i tæt relation til hinanden. Derfor er det forståeligt at en plakodefejl kan omfatte epitel fra begge regioner (9). Kallmann syndrom kan dog også tænkes at være forårsaget af defekt migration af LHRH langs nervebaner til hjernen (10).

Alt tyder således på, at de vomeronasale organer tidligt i fostertilværelsen producerer hormoner (LHRH), og at hormonerne umiddelbart efter produktionen »vandrer« fra næsesseptets mucosa langs nervus terminalis via bulbus olfactorius til hjernens indre del, hypothalamus (Fig. 2). Når denne produktion og vandring er slut, går det vomeronasale organ og nervi terminales til grunde (8,9).

Flere forhold synes nu at have fundet en forklaring: *Jacobsons* formodning om at organet var et sanseorgan, er korrekt.

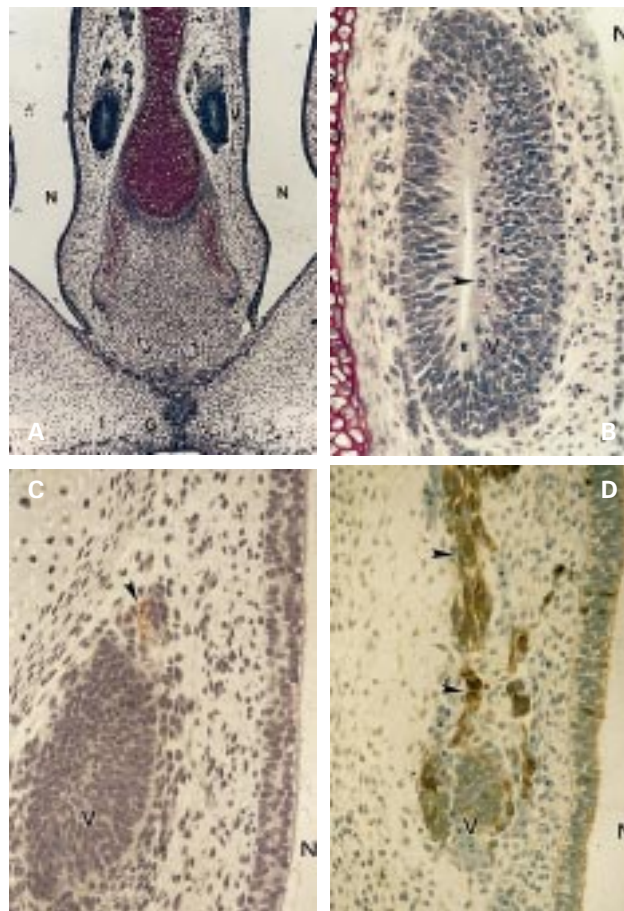


Fig. 1. Det menneskelige prænatale vomeronasale organ. A: Frontalt snit af næseskillevæg. Vomeronasale organer bilateralt (V), bruskanlagte næseskillevæg (S), gane før ossifikation (G), næsehule (N). Toluidinblåt $\times 55$. B: Frontalt snit centralt i vomeronasalt organ (V). Pil på mitosefigur. Bruskanlagte næseskillevæg (S), næsehule (N). Toluidinblåt $\times 330$. C: Frontalt snit lateralt i vomeronasalt organ (V). Pil på positiv reaktion for LHRH (hormon). Næsehule (N). $\times 330$. D: Frontalt snit i vomeronasalt organ (V). Pile på nervevæv i n. terminalis der ligger kranielt for det vomeronasale organ. Næsehule (N). PGP 9,5 positivitet (protein gene produkt 9,5), med brunt nervevæv. $\times 330$.

Fig. 1. The human prenatal vomeronasal organ. A: Frontal section of nasal septum indicating: vomeronasal organ (V); cartilage-like nasal septum (S); palate before ossification (G); nasal cavity (N). Toluidine blue, $\times 55$. B: Frontal section centrally in the left side vomeronasal organ (V). Arrow indicates a mitotic figure. Cartilage-like nasal septum (S); nasal cavity (N). Toluidine blue, $\times 330$. C: Frontal section laterally in the left side vomeronasal organ (V). Arrow indicates positive reaction of LHRH (hormone). Nasal cavity (N). $\times 330$. D: Frontal section laterally in left side vomeronasal organ (V). Arrows mark nerve tissue in terminal nerve, which lies cranial to the vomeronasal organ. Nasal cavity (N). PGP 9.5 positivity (Protein Gene Product) with brown nerve tissue. $\times 330$.

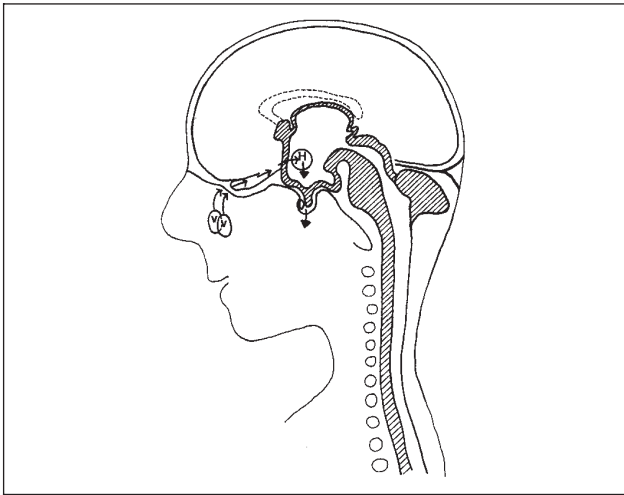


Fig. 2. Tegning af ansigtsprofil og hjernestrukturer hos mennesket med angivelse af de vomeronasale organer (V) og hypothalamus (H). Tynde pile angiver LHRH's vandring prænatalt, og kraftige pile angiver pubertalt hypofyse-stimulus ved LHRH.

Fig. 2. Sketch of facial profile and brain structures with indication of the vomeronasal organs (V) and hypothalamus (H). Thin arrows mark the prenatal migration of LHRH and thick arrows indicate the route of LHRH stimulation of the hypophysis at puberty.

Den rudimentære forekomst hos mennesker, både af organ og af nerveforløb, kan nu forklares ud fra udviklingsmæssige forhold. Den periode hvor organet og nervus terminalis fungerer og er veludviklet, er uhyre kort, og efter funktionstiden optræder strukturerne som rudimenter. Endelig viste undersøgelserne at der er en embryologisk forklaring på de kliniske symptomer hos patienter med Kallmann syndrom. ■

Arbejderne er udført med økonomisk støtte fra Ville Heise fondet. Laboranterne Dorrit Nolting, Tandlægeskolen, København, og Michel Normark, Hvidovre Hospital, samt tandlæge, ph.d. Lars Christensen takkes for ekspertise ved immunhistokemiske reaktioner.

English summary

The vomeronasal organ or Jacobson's organ – viewed in a new light
Recent investigations have shown that the bilateral vomeronasal organs in the human nasal septum are well developed and active in mitosis during a 4-week period early in foetal

life. Hormones (LHRH) migrate from the organs via the olfactory bulb to the brain during this period. LHRH is crucial for the development of the secondary sex characters. The pathogenesis of Kallmann's syndrome where patients do not produce LHRH is presented.

Litteratur

1. Jacobson L. Description anatomique d'un organe observé dans les mammifères. *Ann Mus Hist Narn Paris* 1811; 18: 412-24.
2. Bojsen-Møller F. Demonstration of terminalis, olfactory, trigeminal and perivascular nerves in the rat septum. *J Comp Neur* 1979; 159: 245-56.
3. Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Nature* 1989; 338: 161-4.
4. Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. Migration of LHRH-immunoreactive neurons from the olfactory placode rationalizes olfactory-hormonal relationships. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39: 565-72.
5. Schwanzel-Fukuda M, Zheng LM, Bergen H, Weesner G, Pfaff DW. LHRH neurons: functions and development. In: Swaab DF, Hofman MA, Mirmiran M, Ravid R, van Leeuwen FW, editors: *Progress in brain research*. Vol. 93. Elsevier Science Publishers, 1992: 189-203.
6. Schwanzel-Fukuda M, Reinhard GR, Abraham S, Crossin KL, Edelman GM, Pfaff DW. Antibody to neural cell adhesion molecule can disrupt the migration of luteinizing hormone-releasing hormone neurons into the mouse brain. *J Comp Neurol* 1994; 342: 174-85.
7. Boehm N, Ross J, Gasser B. Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) expressing cells in the nasal septum of human fetuses. *Brain Res Dev Brain Res* 1994; 82:175-80.
8. Kjær I, Fischer-Hansen B. The human vomeronasal organ: prenatal developmental stages and distribution of luteinizing hormone-releasing hormone. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 34-40.
9. Kjær I, Fischer-Hansen B. Luteinizing hormone-releasing hormone and innervation pathways in human prenatal nasal submucosa: Factors of importance in evaluation Kallmann's syndrome. *APMIS* (in press).
10. Ballabio A, Camerino G. The gene for X-linked Kallmann syndrome: a human neuronal migration defect. *Curr Opin Genet Dec* 1992; 2: 417-21.

Forfattere

Inger Kjær, lektor, dr.odont.

Afdeling for Ortodonti, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.

Birgit Fischer Hansen, overlæge, dr.med.

Patologisk Afdeling 134, Hvidovre Hospital, København.