

KRZYSZTOF KULA i JOLANTA SŁOWIKOWSKA-HILCZER

Zakład Andrologii i Endokrynologii Płodności, Instytut Endokrynologii

Uniwersytet Medyczny

Sterlinga 5, 91-425 Łódź

e-mail: kkula@csk.am.lodz.pl

BIOLOGICZNY CHARAKTER IDENTYFIKACJI, ROLI I PSYCHOOrientACJI PŁCIOWEJ

WPROWADZENIE

Rozwój kręgowców łączy się z kaskadowym i sekwencyjnym rozwojem płciowości. W okresie płodowym płeć genetyczna (chromosomy płciowe: XX lub XY) determinuje płeć gonadalną (jądro lub jajnik), a ta z kolei determinuje płeć genitalną (męskie lub żeńskie narządy płciowe) i somatyczną (cechy płciowe budowy ciała). Na płeć psychiczną składają się: poczucie przynależności płciowej (identyfika-

cja płciowa), rola płciowa (typ zachowania – płeć społeczna) i psychoorientacja płciowa (ukierunkowanie popędu płciowego: heteroseksualne, biseksualne, homoseksualne). Dotychczas uważano, że płeć psychiczna rozwija się dopiero w trakcie wychowania i podlega zmianom pod wpływem oczekiwań otoczenia. Nowe badania wydają się zdecydowanie zaprzeczać temu pogładowi.

TEORIA SEKSUALNEJ NEUTRALNOŚCI

Zanim pojawiły się sugestie, że powstanie identyfikacji płciowej jest determinowane biologicznie, uważano, że zależy ono jedynie od oddziaływania otoczenia i od wychowania. Psycholodzy MONEY i SCHWARTZ (1978) zaproponowali teorię seksualnej neutralności. Według niej początkowo niezdeterminowane seksualnie dzieci rozwijają się w kierunku męskim lub żeńskim pod wpływem doświadczeń życiowych. Okres między 1 a 4 rokiem życia dziecka uważano za zasadniczy dla wykształcenia u dziecka identyfikacji płciowej. Autorzy sugerowali, że najlepszym czynnikiem prognostycznym dla późniejszego rozwoju płciowego jest płeć przypisana dziecku przez osoby z otoczenia oraz prowadzony konsekwentnie sposób wychowania w kierunku męskim lub żeńskim. Zaliczono tutaj konieczność odpowiedniego ubioru i fryzury oraz odpowiednie zaba-

wy. MONEY i SCHWARTZ (1978) prowadzili m.in. badania bliźniąt jednojajowych. U jednego z nich, u którego wystąpiła martwica prącia, wymusili zmianę płci na żeńską poprzez kastrację, wychowanie, ubiór, uczesanie. Po upływie kilkunastu lat okazało się, że ponieśli oni dotkliwą dla pacjenta porażkę. „Pacjentka” miała zawsze męską identyfikację płciową. Money odrzucał polemikę z biologami i lekarzami wskazując na ich niekompetencje w dziedzinie psychologii. Koncepcja Money’a została podważona po raz pierwszy przez DIAMONDA (1982), który prowadził podobne badania bliźniąt jednojajowych, ale z zaburzeniami różnicowania płciowego (z interseksualizmem). Diamond wskazał na możliwość biologicznego, utrwalonego wczesnorozwojowo charakteru identyfikacji i roli płciowej człowieka.

Teoria seksualnej neutralności została podważona także dzięki wynikom doświadczeń na zwierzętach. Krótkotrwale podawanie steroidów płciowych (androgenów lub estrogenów) w okresie okołoporodowym decyduje o trwale męskich zachowaniach płciowych u zwierząt w okresie dojrzałości, niezależnie od czynników płynących ze środowiska (PHOENIX i współaut. 1959, REBAR i współaut. 1976). Stwierdzono, że w okresie okołourodzeniowym pod wpływem steroidów płciowych następuje ustalenie charakterystycznego dla płci

męskiej acyklicznego typu wydzielania gonadoliberyny przez podwzgórze. Androgeny podawane samicom szczurów w okresie okołourodzeniowym powodują trwały brak owulacji oraz typowy dla samców sposób zachowania płciowego (przewaga odruchu „krycia” nad odruchem „lordozy”). Z kolei podanie antyandrogenów męskiemu noworodkowi szczura powodowało, że zachowywały się one w sposób charakterystyczny dla samic (np. przewaga odruchu „lordozy” w odpowiedzi na bodźce seksualne).

PLEĆ PSYCHICZNA PRZY ZABURZENIACH RÓŻNICOWANIA NARZĄDÓW PŁCIOWYCH

BRAK 5-ALFA-REDUKTAZY U MĘŻCZYŹN

U osób z zaburzeniami rozwoju narządów płciowych występuje często niezgodność między płcią ustanowioną w metryce urodzenia (płeć metrykalna ustalana w zależności od budowy zewnętrznych narządów płciowych) a płcią genetyczną i gonadalną. Jednym z takich zaburzeń jest niedobór enzymu 5-alfa-reduktazy. WILSON i LASNITZKI (1971) oraz IMPERATO-MCGINLEY i PETERSON (1976) wykazali obecność defektu enzymatycznego formowania dihydrotestosteronu (DHT) z testosteronu w skórze zewnętrznych narządów płciowych u osobników męskich z płcią genetyczną i gonadalną męską. Brak 5-alfa-reduktazy uniemożliwia pełny rozwój zewnętrznych męskich narządów płciowych z zatoki moczowo-płciowej. Przy tym zaburzeniu wydzielanie testosteronu jest prawidłowe lub podwyższone, a mózg poddawany jest ekspozycji na działanie androgenów. Obraz kliniczny jest taki, że dzieci o kariotypie męskim, posiadające jądra, rodzą się z żeńskimi zewnętrznymi narządami płciowymi (FRATIANNI i IMPERATO-MCGINLEY 1994). Chłopcy ci uważani są przez otoczenie za dziewczynki i zgodnie z tym wychowywani. Podczas dojrzewania płciowego następuje jednak pewna maskulinizacja zewnętrznych narządów płciowych (wydłużenie łechtaczki, kształtowanie moszny i zstępowanie jąder). W tym okresie ujawnia się najczęściej poczucie męskiej identyfikacji płciowej. Rola płciowa, pomimo wychowania jako dziewczynki, okazuje się także męska, a popęd płciowy heteroseksualny zgodny z męską płcią genetyczną i gonadalną (w kierunku kobiet). Na podstawie tych obserwacji wysnuto pogląd, że poczucie

przynależności płciowej, rola płciowa i ukierunkowanie popędu płciowego zależą od działania steroidów płciowych w okresie rozwojowym, a nie zależą od wychowania.

Z danych AL-ATTIA (1996) wynika, że niedobór 5-alfa-reduktazy jednak nie zawsze łączy się z rozwojem męskiej identyfikacji płciowej. Opisał on grupę 6 chłopców z niedoborem 5-alfa-reduktazy pochodzących z jednej rodziny w Arabii Saudyjskiej. Chociaż mieli oni podobną budowę narządów płciowych, zachowaną czynność hormonalną gonad, jednakowe były wpływy środowiska i sposób wychowywania, rozwój ich identyfikacji płciowej nie był identyczny. Większość zdecydowała się na pozostanie przy żeńskiej roli płciowej pomimo gorszej sytuacji materialnej i społecznej kobiet w tym kraju. Z kolei MEYER-BALBURGH (1984) zwraca uwagę na rolę budowy ciała w ostatecznym ukształtowaniu identyfikacji płciowej. W okresie dojrzewania płciowego u chłopców z niedoborem 5-alfa-reduktazy stopniowo zanikają żeńskie cechy budowy ciała, nie pojawia się miesiączka, z powodu braku pochwy niemożliwe staje się odbycie stosunku płciowego, a więc nie ma nadziei na rozród. Natomiast pojawiają się atrakcyjne dla kobiet męskie cechy płciowe, co daje podstawę oczekiwania na lepsze funkcjonowanie w społeczeństwie w roli męskiej i być może determinuje ostateczne ukształtowanie identyfikacji płciowej.

ZESPÓŁ NIEWRAŻLIWOŚCI NA ANDROGENY U MĘŻCZYŹN (KOBIECY Z KARIOTYPEM 46,XY)

Deficyt obwodowego działania androgenów występuje też w innych formach. Oprócz niedoboru DHT występują różnice w ilości i ja-

kości receptora dla androgenów (PINSKY i współaut. 1992). Całkowity brak tego receptora występuje w klasycznym zespole niewrażliwości na androgeny (ang. complete androgen insensitivity syndrome, CAIS), wcześniej zwany zespołem feminizacji jądrowej. Przy kariotypie 46,XY zewnętrzne narządy płciowe, budowa ciała, a także identyfikacja płciowa są żeńskie pomimo wysokich stężeń androgenów wydzielanych przez prawidłowo zbudowane jądra znajdujące się w jamie brzusznej. U mężczyzn przy częściowej niewrażliwości na androgeny (ang. partial androgen insensitivity syndrome, PAIS) płeć psychiczna może być męska lub żeńska.

WRODZONY PRZEROST NADNERCZY U DZIEWCZĄT

Dziewczynki z wrodzonym przerostem nadnerczy rodzą się z męskimi lub obojnaczymi narządami płciowymi. W zaburzeniu tym istnieje defekt jednego z enzymów steroidogenezy, uczestniczącego w biosyntezie mineralo- i glikokortykoidów w korze nadnerczy, w wyniku czego w nadmiarze syntetyzowane są tam androgeny. Po urodzeniu rozpoczyna się substytucyjne podawanie mineralo- i glikokortykoidów, które zapobiega objawom ich niedoboru i powoduje zahamowanie wydzielania androgenów przez nadnercza. W ciągu kilku pierwszych miesięcy życia wykonuje się korekcję chirurgiczną krocza, aby wytworzyć żeńskie narządy płciowe (głównie wycięcie powiększonej lechtaczki). Tak leczone dziewczynki są wychowywane zgodnie ze swoją płcią gonadalną i genitalną. Większość z nich ma żeńską identyfikację płciową i żyje w żeńskiej roli płciowej. W zachowaniu tych dziewczynek obecne są jednak pewne cechy typowe dla chłopców np. małe zainteresowanie lalkami i niemowlętami, a większe uprawianiem sportów wymagających siły i wytrzymałości, częste inicjowanie bójek, a w okresie dojrzałości pełne poświęcanie się karierze zawodowej i rezygnacja z roli żon i matek. Mąż nie jest postrzegany jako partner seksualny, a raczej jako przyjaciel i towarzysz życiowy. 5 spośród 8 kobiet z wrodzonym przerostem nadnerczy, u których w okresie wczesnego dzieciństwa dokonano usunięcia powiększonej lechtaczki, bez względu na to w jakiej roli płciowej żyły po dojrzwaniu płciowym, zgłaszało niezadowolone z powodu usunięcia

lechtaczki (WILSON 1982, ZUCKER i współaut. 1996).

DYSGENEZJA GONAD

Dysgenezją gonad określa się brak lub zaburzenia organogenezy gonady, zwykle jądra, z czym łączy się brak lub zaburzenia prawidłowej czynności hormonalnej w okresie płodowym i dojrzewania płciowego (SŁOWIKOWSKA-HILCZER i KULA 2000). Wyróżnia się czystą, mieszaną oraz częściową dysgenezję gonad. W czystej dysgenezji obustronnie zamiast gonad obecne są pasma łącznotkankowe przypominające zrąb jajnika, ale bez pęcherzyków jajnikowych. Do mieszanej dysgenezji zalicza się przypadki, w których po jednej stronie znajduje się pasmo łącznotkankowe, a po drugiej jądro. Częściową dysgenezję jąder rozpoznaje się, gdy oprócz obojnaczych narządów płciowych stwierdza się obustronnie strukturę histologiczną jądra.

W czystej dysgenezji gonad narządy płciowe wewnętrzne i zewnętrzne, a także identyfikacja płciowa są zwykle typu żeńskiego, gdyż gonada taka nie wydziela testosteronu. Jeżeli w gonadzie obecne są komórki Leydiga, to wydzielane przez nie androgeny mogą spowodować rozwój męskiej płci psychicznej. W mieszanej i częściowej dysgenezji narządy płciowe wewnętrzne i zewnętrzne mogą być różnie ukształtowane w zależności od aktywności hormonalnej jądra. W takich przypadkach trudno jest przewidzieć płeć psychiczną w okresie niemowlęcym.

Dzieci z zaburzeniami różnicowania płciowego, zwłaszcza z chromosomem Y w kariotypie, stanowią grupę wysokiego ryzyka rozwoju nowotworu gonady. Stwierdzono, że w 50-100% przypadków u osób tych powstaną nowotwory zarodkowe wywodzące się z pierwotnych płodowych komórek płciowych tzw. gonocytów, które przetrwały do okresu dojrzałości płciowej (SŁOWIKOWSKA-HILCZER i współaut. 2001 a, b). Wysokie ryzyko rozwoju choroby nowotworowej jest wskazaniem do wczesnego usuwania gonad u tych dzieci. Substytucyjne podawanie hormonów płciowych po takiej kastracji rozpoczyna się dopiero w czasie odpowiadającym prawidłowemu rozpoczęciu dojrzewania płciowego tj. około 14-ego roku życia. Leczenie substytucyjne powinno uwzględniać identyfikację płciową dziecka, bo rodzaj podawanych hormonów identyfikacji tej nie zmienia.

CZYNNOŚĆ UKŁADU
PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-GONADA PRZY
ZABURZENIACH PŁCI SOMATYCZNEJ I
PSYCHICZNEJ

Kiedy odkryto, że istotną cechą odrębnej czynności układu hormonalnego kobiety jest zdolność wyrzutu przysadkowego LH pod wpływem estrogenów (zjawisko dodatniego sprzężenia zwrotnego), zaczęto badać to zjawisko u mężczyzn z homoseksualizmem i transseksualizmem. Przez wiele lat utrzymywała się, a obecnie nie jest całkowicie odrzucona teoria DÖRNERA (1988), która mówi, że homoseksualiści i transseksualiści mężczyźni odpowiadają wzrostem wydzielania LH po podaniu estrogenów, tak jak kobiety (dodatnie sprzężenie zwrotne u mężczyzn). Istnienie tego zjawiska zanegował GOOREN i współaut. (1984). Kompromisowe wyniki uzyskali GOH i współaut. (1984), którzy wykazali, że wprawdzie mężczyźni z zaburzeniami identyfikacji płciowej (transseksualizm mężczyzna/kobieta) nie wykazują zjawiska dodatniego sprzężenia zwrotnego, ale pojawia się ono pod wpływem uprzedniego leczenia estrogenami. Wykazano też, że u kobiet z transseksualizmem estrogeny nie indukują wzmożonej odpowiedzi przysadki na GnRH, którą obserwuje się u kobiet wykazujących akceptację własnej płci. Upodabniało to kobiety z transseksualizmem do mężczyzn z prawidłowym zachowaniem płciowym (SEYLER i współaut. 1978).

W naszych badaniach (KULA 1986, KULA i PAWLIKOWSKI 1986, KULA i współaut. 1986, KULA i SŁOWIKOWSKA 1987) wykazaliśmy, że podobnie jak u mężczyzn z cięższymi formami niepełnego rozwoju prącia (spodzieństwo), także u mężczyzn z transseksualizmem występuje względny nadmiar podstawowego stężenia LH, przy prawidłowych poziomach FSH we krwi. Zarówno u mężczyzn z tym zaburzeniem fenotypu zależnym od niepełnego działania androgenów, jak i u mężczyzn z zaburzeniami identyfikacji płciowej w dynamicznym teście z GnRH, obserwuje się wzmożoną rezerwę wydzielniczą w zakresie LH i FSH. Mężczyźni z transseksualizmem nie wykazywali zaburzeń czynności gonad. Wszyscy mieli prawidłowe parametry nasienia i prawidłowy lub podwyższony poziom testosteronu w surowicy, co wskazuje, że zmiany regulacji wydzielania gonadotropin były odosobnionym zaburzeniem związanym ze zmniejszoną wrażliwością podwzgórza na hamowanie zwrotne gonadotropin przez testosteron. Wykazaliśmy więc, że zabu-

ruzenie wrażliwości na hormony steroidowe może być przyczyną zaburzeń maskulinizacji mózgu i rozwoju transseksualizmu u mężczyzn. Zaburzenie takie opisano uprzednio w odniesieniu do interseksualizmu z zespołem niewrażliwości na androgeny. Za tym, że zjawisko to może mieć znaczenie w patogenezie transseksualizmu przemawiają dane, które wskazują, że progesteron i octan cyproteronu (antyandrogen), efektywne w hamowaniu wydzielania LH u mężczyzn, nie są w stanie hamować wydzielania LH u mężczyzn z transseksualizmem (GOH i współaut. 1984).

Izolowane zaburzenia wydzielania LH u mężczyzn z transseksualizmem wykazali także BOYAR i AIMAN (1982). Stwierdzili oni w tych przypadkach podwyższenie średniego, dobowego stężenia LH w surowicy, większą częstość pulsów wydzielniczych, wyższą amplitudę tych pulsów oraz zwiększony półokres trwania LH w surowicy. Podobnie jak w naszych pracach, AIMAN i BOYAR (1982) nie wykazali zmian w zakresie poziomów testosteronu i estradiolu we krwi.

W kolejnych badaniach wykazaliśmy, że u kobiet z transseksualizmem częściej niż u kobiet zdrowych występuje hiperandrogenizm, obniżenie poziomu estradiolu, anowulacyjne cykle jajnikowe oraz podwyższony poziom LH (KULA i współaut. 1986). Zmiany takie obecne są jednak także u kobiet z zespołem wielotorbielowatych jajników bez zaburzeń identyfikacji płciowej (ROSELLI i współaut. 1996). Tym niemniej związek nadmiernego wydzielania androgenów w okresie różnicowania płciowego mózgu z rozwojem transseksualizmu u kobiet został potwierdzony przez BOSINSKIEGO i współaut. (1997). U kobiet z transseksualizmem znacznie częściej niż u kobiet zdrowych występował zespół policystycznych jajników oraz nieklasyczny zespół wrodzonego przerostu nadnerczy. Potwierdza to rolę androgenów w rozwoju męskiej identyfikacji płciowej bez względu na płć genetyczną, gonadalną i metrykalną.

WPŁYW PODAWANIA STEROIDÓW PŁCIOWYCH
W CIĄŻY NA PŁĆ PSYCHICZNĄ U
NOWORODKÓW

Istnieją też dane, że również u człowieka różnicowanie płciowe mózgu przypada na okres noworodkowy i wczesnego dzieciństwa, i jest ono zależne od działania steroidów płcio-

wych (DÖRNER 1986). U noworodków ludzkich płci męskiej stwierdzono wysoki poziom testosteronu we krwi między 2 a 5 miesiącem życia (FOREST i CATHIARD 1975, HAWKINS 1994), a w ślinie już w dniu urodzenia (HUHTANIEMI i współaut. 1986). Przypuszcza się, że wydzielany wtedy testosteron ma znaczenie fizjologiczne. Prawdopodobnie w tym okresie determinowana jest acykliczna czynność podwzgórza, a być może także rozwój struktur mózgu odpowiedzialnych za męską identyfikację płciową. Poczucie przynależności płciowej ujawnia się zwykle między drugą połową drugiego, a pierwszą połową trzeciego roku życia. Stwierdzono jednak, że u dzieci jeszcze w ciągu kilku następnych lat występują zmiany budowy tych jąder podwzgórza, które wykazują różnice międzypłciowe, a więc być może odpowiedzialnych za płęć psychiczną (SWAAB i współaut. 1992a). Wykazano, że raz wykształcone poczucie przynależności płciowej jest nieodwracalne. Nawet obustronna kastracja w okresie przeddojrzwaniowym nie zmienia kierunku rozwoju identyfikacji płciowej (AL-ISSA 1982).

Steroidy płciowe o typie progestagenów są podawane kobietom w ciąży zagrożonej poronieniem. AARSKOG (1970) był jednym z pierwszych, którzy wykazali, że progesterono-podobne progestageny powodują demaskulinizację płodów męskich, ujawniającą się głównie w

postaci spodziectwa. Natomiast w 1984 roku wykazano, że androgeno-podobne progestageny mają wpływ maskulinizujący na płody żeńskie, ujawniający się przeważnie powiększeniem łechtaczki (MEYER-BAHLBURG 1984). Stwierdzono, że dziewczynki, których matki otrzymywały androgeno-podobne progestageny wykazywały pewne męskie cechy w zachowaniu np. uprawiały bardziej wysiłkowe sporty, były bardziej samodzielne, mniejsze było ich zainteresowanie macierzyństwem. Natomiast dziewczynki i chłopcy poddani ekspozycji wewnątrzmacicznej na progesterono-podobne progestageny wykazywali bardziej żeńskie zachowania w porównaniu z grupą kontrolną (EHRHARDT i MEYER-BALBURGH 1981, REINISH 1977).

Syntetyczny estrogen diethylstilbestrol (DES) był stosowany w USA u ciężarnych kobiet z cukrzycą, dopóki nie stwierdzono w 1975 r. jego działania rakotwórczego. Dzieci tych matek były bardziej łagodne, spokojne i posłuszne niż ich rodzeństwo nie poddawane działaniu DES (REINISH 1977). Ponadto stwierdzono, że prenatalna ekspozycja na DES wpływa na ukierunkowanie orientacji seksualnej. Wśród kobiet, których matki otrzymywały DES, obserwowano większą częstość występowania homo- i biseksualizmu (PFAFF 1980).

NEURONY DYMORFICZNE PŁCIOWO

MOTONEURONY RDZENIA KRĘGOWEGO

Niektóre grupy neuronów rdzenia kręgowego wykazują dymorfizm płciowy. Na poziomie L5-L6 występują u samców szczura dwie grupy motoneuronów, które unerwiają mięśnie przęcia i okolicy kroczonej. Do pierwszej grupy zaliczono neurony unerwiające mięsień opuszkowo-jamisty i mięsień dźwigacz odbytu. Do drugiej grupy należą neurony unerwiające mięsień kuluszowo-jamisty. U samic nie występuje pierwsza grupa motoneuronów, a druga zawiera znacznie mniej komórek nerwowych niż u samców (JORDAN i współaut. 1982). Pod wpływem androgenów podawanych samicom w okresie noworodkowym pojawia się rozwój mięśni unerwianych przez obie grupy neuronów oraz rozwój samych neuronów. Wydaje się, że androgeny działają bezpośrednio na mięśnie, a rozwój motoneuronów jest wtórny

(BREEDLOVE i ARNOLD 1983). Podobną zależność motoneuronów rdzenia kręgowego od hormonów znaleziono u psów i ludzi (FORGER i BREEDLOVE 1986).

NEURONY KONTROLUJĄCE ŚPIEW PTAKÓW

Mechanizm śpiewu samców u wróblowatych jest bardziej skomplikowany niż śpiew samic. Śpiew u tych gatunków stanowi silną grę godową i odgrywa krytyczną rolę w rozrodzie. Droga neuronalna śpiewu zaczyna się w kresomózgowiu, a kończy w jądrze nerwowym XII nerwu czaszkowego. Neurony tej drogi są znacznie większe u samców niż u samic. Ponadto wykazują one zmiany sezonowe ściśle związane z poziomem androgenów oraz intensywnością śpiewu (NOTTEBOHM i współaut. 1976, NOTTEBOHM 1980).

OKOLICA PRZEDWZROKOWA
U KRĘGOWCÓW

Milowym krokiem w ustaleniu dymorfizmu płciowego mózgu były badania anatomiczne mózgu szczura. Okolica przedwzrokowa i podwzgórze regulują zarówno dokrewne, jak i behawioralne składniki rozrodu tj. wydzielanie gonadotropin przez przysadkę oraz odruchy krycia (samcze) i lordozy (samice). Morfogeneza tej okolicy jest zależna od steroidów płciowych, a szczególnie dymorficzna część środkowa nazwana została dymorficznym płciowo jądrem okolicy przedwzrokowej (ang. sexual dymorphic nucleus of the preoptic area, SDN-POA) (PANZICA i współaut. 1995). Jest ono dwukrotnie większe u samców i mężczyzn niż u samic i kobiet (GORSKI i współaut. 1980, SWAAB i FLIERS 1985), a jego uszkodzenie powoduje zaburzenia w zachowaniu kopulacyjnym samców. Stwierdzono ponadto, że testosteron indukuje zarówno męskie zachowania płciowe, jak i wzrost jądra przedwzrokowego przyśrodkowego podwzgórza. Wymagane jest jednak tutaj przekształcenie testosteronu do estradiolu przy udziale enzymu aromatazy, który znajduje się w tej okolicy mózgu (ROSELLI i współaut. 1996). Podwzgórze i układ limbiczny, które kontrolują zachowania płciowe u kręgowców, zawierają enzymy metabolizujące androgeny do estrogenów oraz receptory dla steroidów płciowych (PFAFF i ZIGMOND 1971, MORRELL i PFAFF 1978, PFAFF 1980).

JARZĄB i współaut. (1989, 1990a, b) potwierdzili, że morfogeneza SDN-POA u samców szczura zależy od testosteronu, a wykazali, że maskulinizujący wpływ testosteronu można naśladować podawaniem leków agonistów receptora beta-2-adrenergicznego. Zarówno testosteron, jak i agoniści receptora beta-2-adrenergicznego, odpowiadają za samcze rozmiary SDN-POA (objętość jest wielokrotnie większa u samców niż u samic). Leki beta-2-adrenergiczne, podawane w okresie noworodkowym, wywołują nawet silniejszy efekt w okresie dojrzałości płciowej niż podawany w tym okresie testosteron. Autorzy nazwali to beta-2-adrenergiczną hipermaskulinizacją SDN-POA u samców. Następnie wykazali, że stymulacja beta-2-adrenergiczna w okresie noworodkowym wywołuje maskulinizację SDN-POA u samic szczura, czemu towarzyszy powstanie tonicznego, acyklicznego wydzielania LH oraz samczy typ zachowania płciowego.

DYMORFICZNE PŁCIOWO STRUKTURY MÓZGU U
CZŁOWIEKA

Po badaniach SWAABA i FILERSA (1985) dotyczących dymorfizmu płciowego SDN-POA u człowieka, ALLEN i współaut. (1989) wyodrębnili cztery grupy komórek okolicy przedwzrokowej podwzgórza i jądra nadwzrokowego na podstawie badań mózgów 11 mężczyzn i 11 kobiet. Nazwali je jądrami śródmiaższowymi przedniego podwzgórza (ang. interstitial nuclei of the anterior hypothalamus, INAH). INAH-3 jest ok. trzy razy większe, a INAH-2 dwa razy większe u mężczyzn niż u kobiet. LE VAY (1991) wykazał, że homoseksualiści mężczy mają taką samą wielkość INAH-3 jak kobiety. Za kluczowe odkrycie w dziedzinie neuronalnych, biologicznych podstaw psychoorientacji płciowej człowieka uważa się wykazanie, że jądro nadskrzyżowaniowe (ang. nucleus suprachiasmaticus) ma objętość 1,7 raza większą i zawiera 2,1 raza więcej komórek nerwowych u mężczyzn homoseksualnych niż u heteroseksualnych (SWAAB i HOFMAN 1990).

SWAAB i współaut. (1992b) dostarczyli także dane, że psychoorientacja płciowa u człowieka zależeć może od różnic w wielkości części centralnej jądra przedwzrokowego przyśrodkowego podwzgórza. Wykorzystali oni materiał z sekcji mózgów u homoseksualistów męskich zmarłych na AIDS i wykazali, że homoseksualiści mają objętość tej struktury podobną do kobiet tj. mniejszą niż heteroseksualni mężczyźni.

Najbardziej doniosłe wyniki zostały opublikowane w roku 2000. KRUIJVER i współaut. poddali badaniom mózgi 42 osób, wśród których było m.in. 9 homoseksualistów męskich, 6 transseksualistów mężczyzna/kobieta, 1 transseksualista kobieta/mężczyzna oraz 9 heteroseksualnych mężczyzn i 10 kobiet. Autorzy badali immunohistochemicznie liczbę i wielkość neuronów wykazujących ekspresję somatostatyny w obrębie jądra łożyskowego prążka krańcowego (ang. bed nucleus of the stria terminalis, BSTc). Uzyskano następujące wyniki: i) nie stwierdzono ilościowych różnic w obrębie BSTc pomiędzy mężczyznami homoseksualnymi a heteroseksualnymi, ii) u mężczyzn występuje 71% więcej neuronów niż u kobiet, iii) liczba neuronów u transseksualistów mężczyzna/kobieta jest taka sama jak u kobiet, iv) liczba neuronów u transseksualisty kobieta/mężczyzna jest taka sama jak u mężczyzn, v) zmiany te nie zależą od przyjmowania hormonów lub od ich poziomów we krwi co wskazuje, że zaburzenia identyfikacji płciowej mają trwałą rozwojową podstawę neurobiologiczną.

PODSUMOWANIE

Hormony steroidowe wytwarzane w płodowej gonadzie męskiej, działając w okresie różnicowania płciowego, wywołują nie tylko rozwój dymorficznych narządów płciowych, ale także dymorficznych struktur mózgu wraz z powstaniem i utrwaleniem odmiennych identyfikacji i ról płciowych. Zaburzenia różnicowania narządów płciowych mogą, ale nie

muszą, współistnieć z zaburzeniami różnicowania płciowego mózgu. Obserwacje te powinny mieć zastosowanie w postępowaniu lekarskim przy wystąpieniu obojnaczych narządów płciowych u dzieci, gdzie wczesne rozpoznanie płci psychicznej nie zawsze jest możliwe.

BIOLOGICAL ASPECTS OF GENDER IDENTITY, ROLE AND PSYCHO-SEXUAL ORIENTATION

S u m m a r y

Psychic sex consists of gender identity (self-estimation), gender role (objective estimation of the behavior) and psycho-sexual orientation (hetero-, bi- or homosexual). It was believed that gender identification depends on the socio-environmental influences such as rearing, learning and individual choice. It has become recently evident that endogenous hormones more than socio-environmental factors may create sexually dimorphic gender identification and role. Experiments revealed that transient action of sex steroids (testosterone or estradiol) during perinatal life is crucial for the development of male sexual behavior in adulthood. In human male testosterone, produced perinatally in adult-type amounts, may play a role in the masculinisation of the brain i.e. creation of physiological and behavioral differences versus the female brain. In patients with disturbances of sexual differen-

tiation of external genitalia (intersexuality) gender identity is also affected. Female gender identity is associated with the presence of ovaries or the lack of gonads (agenesis/dysgenesis), i.e. lack of sex steroids in fetal life. Male gender identity appears in the presence of testicular tissue (presence of testosterone in fetal life) irrespective of karyotype and phenotype of the body. In genetic men with the absence of male genitalia due to aberrant function of the androgen receptor (46,XY women), gender identity depends on the severity of the disorder: female - in the complete form and female, male or ambivalent - in the partial. These indicate that androgens are involved in the creation of male gender identity, whereas a female identity develops in the absence of androgen action during sexual differentiation.

SŁOWNICZEK (źródło „Physiology of Behavior”, Neil R. Carlson)

FSH (ang. follicle stimulating hormone) – hormon pęcherzykowy: hormon wydzielany przez przedni płat przysadki, powodujący rozwój pęcherzyków jajnikowych (Graafa)

GnRH (ang. gonadotropin-releasing hormone) – hormon uwalniający gonadotropiny: hormon wydzielany w podwzgórzu, stymu-

lujący przedni płat przysadki do wydzielania hormonów gonadotropowych, głównie LH

LH (ang. luteinizing hormone) – hormon luteinizujący: hormon wydzielany przez przedni płat przysadki, powodujący owulację i przemianę pęcherzyków Graafa w ciało żółte

LITERATURA

- AARSKOG D., 1970. *Clinical and cytogenetic studies in hypospadias*. Acta Paed. Scand. 203, 116–120.
- AIMAN J., BOYAR R.H., 1982. *Testicular function in transsexual men*. Arch. Sex. Behav. 11, 171–179.
- AL-ATTIA H. M., 1996. *Gender identity and role in a pedigree of Arabs with intersex due to 5 alpha reductase-2 deficiency*. Psychoneuroendocrinology 8, 651.
- AL-ISSA I., 1982. *Gender, hormones and psychopathology*. [W:] *Gender and psychopathology*. AL-ISSA I. (red.) Academic Press Inc, New York, 279–285.
- ALLEN L. S., HINES M., SHRYNE J. E., GORSKI R. A., 1989. *Two sexually dimorphic cell groups in the human brain*. J. Neurosci. 9, 497–506.
- BOSINSKI H.A.G., PETER M., BONATZ G., ARNDT R., HAIDENREICH M., SIPPEL W. G., WILLE R., 1997. *A higher rate of hyperandrogenic disorders in female-to-male transsexuals*. Psychoneuroendocrinology 22, 361–380.
- BOYAR R. M., AIMA J., 1982. *The 24-hour secretory pattern of LH and the response to LHRH in transsexual men*. Arch. Sex. Behav. 11, 157–169.
- BREEDLOVE S. M., ARNOLD A. P., 1983. *Hormonal control of developing neuromuscular system. II. Sensitive period for the androgen-induced masculinization of the rat spinal nucleus of the bulbocavernosus*. J. Neurosci. 3, 417–423.

- DIAMOND M., 1982. *Sexual identity, monozygotic twins reared in discordant sex roles and a BBC follow-up*. Arch. Sex. Behav. 11, 181–186.
- DÖRNER G., 1986. *Hormone-dependent brain development and preventive medicine*. Monogr. Neural. Sci. 12, 17–27.
- DÖRNER G., 1988. *Neuroendocrine response to estrogen and brain differentiation in heterosexuals, homosexuals and transsexuals*. Arch. Sex. Behav. 17, 57–75.
- EHRHARDT A. A., MEYER-BAHLBURG F. L., 1981. *Effects of prenatal sex hormones on gender related behaviour*. Science 211, 1312–1318.
- FOREST M., CATHIARD A. M., 1975. *Patterns of plasma testosterone and 4-androstendione in normal newborns: evidence for testicular activity at birth*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 977–980.
- FORGER N. G., BREEDLOVE S. M., 1986. *Sexual dimorphism in human and canine spinal cord: role of early androgen*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 83, 7527–7534.
- FRATIANNI C. M., IMPERATO-MCGINLEY J., 1994. *The syndrome of 5 alpha-reductase deficiency*. Endocrinologist 4, 302–314.
- GOH H. H., RATNAM S. S., LONDON D. R., 1984. *The feminization of gonadotrophin responses in intact male transsexuals*. Endocrinology 20, 591–596.
- GOOREN L. J., RAO B. R., VAN KASSEK H., HARMSSEN-LOUMAN W., 1984. *Estrogen positive feedback on LH secretion in transsexuality*. Psychoneuroendocrinology 9, 249–259.
- GORSKI R. A., HARLAN R. E., JACOBSON C. D., SHRYNE J. E., SOUTHAM A. M., 1980. *Evidence for the existence of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat*. J. Comp. Neurol. 193, 529–539.
- HAWKINS J. R., 1994. *Sex determination*. Hum. Mol. Gen. 1463–1467.
- HUHTANIEMI I., DUNKEL L., PERHEENTUPA J., 1986. *Transient increase in postnatal testicular activity is not revealed by longitudinal measurements of salivary testosterone*. Pediatric Res. 12, 1324–1332.
- IMPERATO-MCGINLEY J., PETERSON R. E., 1976. *Male pseudohermaphroditism: the complexities of male phenotypic development*. Am. J. Med. 61, 251–272.
- JARZĄB B., GUBALA E., ACHELNIK W., LILDNER G., POGORZELSKA E., DÖHLER K. D., 1989. *Postnatal treatment of rats with beta-adrenergic agonists or antagonists influences differentiation of sexual brain functions*. Exp. Clin. Endocrinol. 94, 61–72.
- JARZĄB B., KAMIŃSKI M., GUBALA E., ACHELNIK W., WAGIEL J., DÖHLER K. D., 1990a. *Postnatal treatment of rats with beta2-adrenergic agonist salbutamol influences the volume of the sexually dimorphic nucleus in the preoptic area*. Brain Res. 516, 257–262.
- JARZĄB B., KOKOCIŃSKA D., KAMIŃSKI M., GUBALA E., ACHELNIK W., WAGIEL J., DÖHLER K. D., 1990b. *Influence of neurotransmitters of the brain: relationship between the volume of the SDN-POA and functional characteristics*. Comp. Physiol. 8, 41–50.
- JORDAN C. L., BREEDLOVE S. M., ARNOLD A. P., 1982. *Sexual dimorphism and the influence of neonatal androgen in the dorsolateral motor nucleus of the rat lumbar spinal cord*. Brain Res. Rev. 18, 51–72.
- KRUIJVER F. P., JIANG-NING Z., POOL CH. W., HOFMAN M. A., GOOREN L. J. G., SWAAB D. F., 2000. *Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 5, 2034–2041.
- KULA K., 1986. *Changes in gonadotropin regulation in both behavioural and phenotypic disturbances of sexual differentiation in men*. Psychoneuroendocrinology 11, 61–67.
- KULA K., PAWLIKOWSKI M., 1986. *Gonadotropins and gonadal function in transsexualism and hypospadias*. [W:] Systemic hormones, neurotransmitters and brain development. DÖRNER G., MARTINI L. (red.). Karger, Basel, 69–74.
- KULA K., SŁOWIKOWSKA J., 1987. *Podwyższona gotowość wydzielnicza estradiolu u mężczyzn z transseksualizmem*. Endokrynol. Pol. 38, 82.
- KULA K., DULKO S., PAWLIKOWSKI M., IMIELIŃSKI K., SŁOWIKOWSKA J., 1986. *A nonspecific disturbances of gonadostat in women with transsexualism and isolated hypergonadotropism in male-to-female disturbances of gender identity*. Clin. Exp. Endocrinol. 1, 87, 8–14.
- LE VAY S., 1991. *A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men*. Science 253, 1034–1037.
- MEYER-BAHLBURG H. F. L., 1984. *Psychoneuroendocrine research on sexual orientation. Current status and future options*. Prog. Brain Res. 61, 375–398.
- MONEY J., SCHWARTZ M., 1978. *Biosocial determinants of gender identity, differentiation and development*. [W:] Biological determinants of sexual behaviour. HUTCHISON J. B. (red.). New York, John Wiley and Sons, 765.
- MORRELL J. I., PFAFF D. W., 1978. *A neuroendocrine approach to brain function: Localization of sex steroid concentrating cells in vertebrate brains*. Am. Zool. 18, 447–457.
- NOTTEBOHM F., 1980. *Testosterone triggers growth of brain vocal control nuclei in adult canaries*. Brain Res. 189, 429–440.
- NOTTEBOHM F., STOKES T. M., LEONARD C. M., 1976. *Central control of song in the canary, Serinus canarius*. J. Comp. Neurol. 165, 457–463.
- PANZICA G. C., ASTE N., VIGLIETTI-PANZICA C., OTTINGER M. A., 1995. *Structural sex differences in the brain: Influence of gonadal steroids and behavioral correlates*. J. Endocrinol. Invest. 18, 232–252.
- PFAFF D. W., ZIGMOND R. E., 1971. *Neonatal androgen effects on sexual and non-sexual behaviour of adult rats tested under various hormone regimes*. Neuroendocrinology 7, 129–133.
- PFAFF D. W., 1980. *Estrogens and brain function*. New York, Springer Verlag.
- PHOENIX C. H., GOY R. W., GERRAL A. A., YOUNG W. C., 1959. *Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating behaviour in the female guinea pig*. Endocrinology 65, 369–382.
- PINSKY L., TRIFIRO M., KAUFMAN M., BEITEL L. K., MHATRE A., KAZEMI-ESFARJANI P., SABBAGIAN N., LUMBROSO R., ALVARADO L., 1992. *Androgen resistance due to mutation of the androgen receptor*. Clin. Invest. Med. 15, 456.

- REBAR R., JUDD H. L., YEN S. S. C., RAKOFF J., VANDENBERG G., NAFTOLIN F., 1976. *Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome*. J. Clin. Invest. 57, 1320–1329.
- REINISCH J. M., 1977. *Prenatal exposure of human fetuses to synthetic progestin and oestrogen affects personality*. Nature 266, 561–562.
- ROSELLI C. E., KLOSTERMAN S. A., FASASI T. A., 1996. *Sex differences in androgen responsiveness in the rat brain: regional differences in the induction of aromatase activity*. Neuroendocrinology 64, 139–145.
- SEYLER L. E., CANALIS E., SPARE S., REICHLIN S., 1978. *Abnormal gonadotropin secretory responses to LHRH in transsexual women after diethylstilbestrol priming*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 176–183.
- SŁOWIKOWSKA-HILCZER J., KULA K., 2000. *Kliniczne konsekwencje zaburzeń organogenezy jądra i obwodowego działania steroidów płciowych*. End. Diab. Chor. Przem. Mat. 6 (Suppl. 1), 51–56.
- SŁOWIKOWSKA-HILCZER J., SZARRAS-CZAPNIK M., KULA K., 2001a. *Testicular pathology in 46,XY dysgenetic male pseudohermaphroditism. An approach to pathogenesis of testicular cancer*. J. Androl. 22, 781–791.
- SŁOWIKOWSKA-HILCZER J., WALCZAK-JĘDRZEJOWSKA R., KULA K., 2001b. *Immunohistochemical diagnosis of preinvasive germ cell cancer of the testis*. Folia Histochem. Cytobiol. 39, 67–72.
- SWAAB D. F., FLIERS E., 1985. *A sexually dimorphic nucleus in the human brain*. Science 228, 1112–1115.
- SWAAB D. F., HOFMAN M. A., 1990. *An enlarged supra-chiasmatic nucleus in homosexual men*. Brain Res. 537, 141–148.
- SWAAB D. F., GOOREN L. J., HOFMAN M. A., 1992a. *Gender and sexual orientation in relation to hypothalamic structures*. Horm. Res. 38 (Suppl. 2), 51–61.
- SWAAB D. F., GOOREN L. J. G., HOFMAN M. A., 1992b. *The human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation*. [W:] *Progress brain research*. SWAAB D. F., HOFMAN M. A., MIRMIRAN M., RAVID R., VAN LEEUVEN F. W. (red.). Elsevier, Amsterdam, 93, 205–215.
- WILSON J. D., LASNITZKI I., 1971. *Dihydrotestosterone formation in fetal tissues of rabbit and rat*. Endocrinology 89, 659–668.
- WILSON J. D., 1982. *Gonadal hormones and sexual behaviour*. Clinical Neuroendocrinology 2, 1–9.
- ZUCKER K. J., BRADLEY S. J., OLIVER G., BLAKE J., FLEMING S., HOOD J., 1996. *Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia*. Horm. Behav. 30, 300–318.