

Krzysztof Kula, Jolanta Słowikowska-Hilczer

Zakład Andrologii i Endokrynologii Płodności,
Instytut Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kliniczne znaczenie badań nad różnicowaniem i dymorfizmem płciowym mózgu

Clinical relevance of studies on differentiation and sexual dymorfism of brain

STRESZCZENIE

Na płęć psychiczną składają się: identyfikacja płciowa (poczucie przynależności płciowej), rola płciowa (zachowanie) i psychoorientacja płciowa (ukierunkowanie popędu płciowego: hetero-, bi- i homoseksualne). Chociaż uważa się, że płęć psychiczna zależy od wychowania i/lub świadomego wyboru, to koncepcję tę obecnie podważa się dzięki badaniom nad zaburzeniami dymorfizmu płciowego u ludzi z obojnactwem (interseksualizm) i z zespołem dezaprobaty płci (transseksualizm).

Na podstawie doświadczeń wykazano, że krótkotrwałe działanie steroidów płciowych pochodzących z gonad w obrębie mózgu w okresie noworodkowym decyduje o samczym typie zachowań płciowych zwierząt w okresie dojrzałości. Żeńskie zachowania płciowe są zdeterminowane przez brak steroidów płciowych w tym okresie u samic i wpływ estrogenów podczas dojrzewania płciowego.

U genetycznych mężczyzn z obojnaczymi narządami płciowymi z powodu braku wytwarzania i przemian tkankowych testosteronu lub u genetycznych kobiet z obojnaczymi narządami płciowymi z powodu obecności i działania testosteronu może wystąpić niezgodność między płcią metrykalną (ustanowioną na podstawie wyglądu narządów płciowych po urodzeniu) a płcią psychiczną. W postępowaniu lekarskim należy uwzględnić płęć psychiczną lub brak możliwości jej ustalenia i przy obojnactwie podejmować decyzje dotyczące ewentualnych korekcji operacyjnych wad narządów płciowych po roz-

poznaniu płci psychicznej pacjenta i przy jego czynnym udziale. Tymczasem, wczesne obustronne usunięcie gonad przy ich dysgenezie z obojnactwem rzekomym męskim jest bezwzględnie wskazane z powodu najwyższego ryzyka rozwoju raka pochodzenia zarodkowego gonady.

Słowa kluczowe: gonady, narządy płciowe, płęć psychiczna, różnicowanie płciowe, obojnactwo

ABSTRACT

Psychic sex consists of gender identity (self-estimation), gender role (objective estimation of sex behaviour). In addition, a sexual psycho-orientation (hetero-, bi- or homosexual) is distinguished. Although it is believed that gender depends on the socio-environmental influences such as rearing, learning and individual choice, the process of sexual differentiation of human brain is not completely elucidated and biological factors are considered to be important. This concept arises from recent study on patients with disturbances of sexual dymorphism (intersexualism) and patients with gender dysphoria (transsexualism).

Experimental studies on animals revealed that transient action of sex steroids during perinatal period of life is crucial for the development of male sexual behavior in adulthood. The process appears to be similar to those operating in early fetal life during formation of sexually dimorphic reproductive organs. In patients with disturbances of sexual differentiation of external genitalia (the lack of testosterone production or action in peripheral tissues of genetic men or the presence and action of androgens in genetic women) may produce discordance with the formation of psychic gender. In these individuals the legal sex established according to somatic and/or genetic sex at birth may be incompatible with their actual gender identity

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Krzysztof Kula
ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź
tel./faks (042) 633 07 05
e-mail: kkula@csk.am.lodz.pl

Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej 2003; 3 (1): 7-16
Copyright © 2003 Via Medica

and role. The knowledge about gender identity is necessary at the decision of eventual surgical correction of sex organs in patients with ambiguous genitalia. This decision should depend not on the expected but on the actual gender identity of the patient. So, such decisions should not be taken early in life without an active consent of the patient. Meantime, early bilateral gonadectomy in patients with gonadal dysgenesis and male pseudohermaphroditism is an indication for life because of the highest risk of germ cell carcinoma.

Key words: gonads, genitalia, psychic sex, sex determination, hermaphroditism

Wstęp

Dotychczas uważano, że płeć psychiczna rozwija się w zależności od wychowania i podlega zmianom zależnym od środowiska. Na płeć psychiczną składają się: poczucie przynależności płciowej (identyfikacja płciowa), rola płciowa (typ zachowania — płeć społeczna) i psychoorientacja płciowa (ukierunkowanie popędu płciowego: heteroseksualne, biseksualne i homoseksualne).

Pogląd, że ludzie są zawsze dymorficzni płciowo (dwupłciowi), jest głęboko zakorzeniony w nowożytnej kulturze europejskiej. Według tego przekonania każdy zdrowy człowiek powinien charakteryzować się wyraźnymi cechami żeńskimi lub męskimi, a między płcią psychiczną, somatyczną i genitalną powinna istnieć pełna zgodność. Osoby, które nie spełniają tego stereotypu, nie są tolerowane przez społeczeństwo i traktuje się je jak zagrożenie dla wzorca „kobiecości” lub „męskości”. Złożone pojęcie płci rzadko bierze się pod uwagę także w praktyce lekarskiej. Jeżeli nawet zwraca się uwagę na budowę i czynność gonad oraz możliwość zaburzeń rozwoju narządów płciowych, to psychiczne aspekty płci nie zostały odpowiednio zrozumiane. Tymczasem zdarza się, że identyfikacja płciowa jest przeciwstawna płci gonadalnej i genitalnej. Rozbieżność ta występuje u ludzi z transseksualizmem (żeńską identyfikacją płciową u mężczyzn, a męską u kobiet). Zaburzenia dymorfizmu płciowego obserwuje się także u ludzi z interseksualizmem (obojnactwo, międzyplciowość), którego przyczyną mogą być zaburzenia organogenezy gonad (dysgeneza gonad), zaburzenia działania androgenów, takie jak częściowy lub całkowity zespół niewrażliwości na androgeny (wady receptorowe) i brak aktywności 5- α -reduktazy, a u kobiet — wrodzony hiperandrogenizm nadnerczowy (wrodzony przerost nadnerczy).

Ruch na rzecz obrony praw osób interseksualnych

W latach 50. XX wieku ustalono schemat medycznego postępowania z dziećmi z interseksualizmem, czyli tymi, które urodziły się z zaburzeniami dymorfizmu narządów płciowych („obojnaczy” narządy płciowe). U podłoża tego schematu leży powszechne przekonanie, że w przypadku niezróżnicowanych („obojnaczy”) narządów płciowych człowiek nie może stać się osobą pełnowartościową dla społeczeństwa. Zaleca się więc jak najwcześniejszą chirurgiczną korekcję „obojnaczy” narządów płciowych, zanim dziecko rozwinię swoją świadomość płci. Według tego schematu należy ograniczyć udzielanie informacji rodzicom i pacjentowi o rodzaju zaburzenia, aby nie wywoływać niepotrzebnych emocji i zmian psychicznych. Rodzicom wytycza się natomiast „kierunek” wychowania na chłopca lub na dziewczynkę. Ten schemat postępowania proponuje się do chwili obecnej [1, 2]. Miarą niedoskonałości tego postępowania jest pojawienie się od początku lat 90. XX wieku szerokiego i coraz silniejszego ruchu społecznego przeciwko chirurgicznej „korekcji” narządów płciowych. Ruch ten zainicjowali dorośli pacjenci interseksualni, których w dzieciństwie poddano operacji. Pacjenci alarmują, że zostali okaleczeni i pozbawieni ważnej dla funkcjonowania emocjonalnego sfery odczuć seksualnych bez ich własnej zgody. Mają pretensje do lekarzy i własnych rodziców. Rodzice zaś przyznają, że wywierali presję na lekarzy, aby ci wcześniej rozstrzygnęli o płci dziecka. Tymczasem, nawet po najlepiej wykonanym zabiegu, zbliżnowaciale kikuty narządów płciowych uniemożliwiają uzyskanie satysfakcji seksualnej. Ponadto są to osoby, u których nie uwzględniono ich własnej płci psychicznej, ponieważ operacje te wykonuje się we wczesnym dzieciństwie. Do dzisiaj nie uprzedza się rodziców, że wytworzone chirurgicznie narządy płciowe mogą być wykształcone niezgodnie z identyfikacją płciową dziecka, a także nie będą sprawne czynnościowo, ponieważ zabieg ten ma charakter kosmetyczny. Północno-Amerykańskie Towarzystwo Osób Interseksualnych — ISNA (*Intersexual Society of North America*; strona internetowa: www.isna.org.html) — jest szczególnie aktywne w działalności na rzecz obrony praw dzieci i dorosłych z zaburzeniami różnicowania płciowego oraz na rzecz walki z wczesną „korekcją” obojnaczy narządów płciowych. Do tego ruchu przyłączają się powoli, ale coraz liczniej, ci lekarze, którzy mają możliwość oceny konsekwencji klinicznych działania chirurgów/urologów dziecięcych u dorosłych pacjentów.

Z punktu widzenia lekarskiego pierwszoplanowym postępowaniem w przypadku obojactwa nie jest operacja narządów płciowych, tylko obustronna gonadektomia — zabieg przeciwko rozwojowi raka zarodkowego gonady. W przypadku dysgenезji gonad ryzyko zachorowania wynosi 100%. Tymczasem operacja „korekcyjna” zewnętrznych narządów płciowych ma zawsze charakter zabiegu kosmetycznego, a wytworzone z autoprzeszczepów skórnych narządy płciowe nie spełniają wymagań czynnościowych. Operacja korekcyjna nie jest też postępowaniem lekarskim w celu ratowania życia czy zdrowia pacjenta.

Ważnym argumentem wskazującym na konieczność rewizji dotychczasowych algorytmów postępowania chirurgicznego u osób interseksualnych są wyniki prowadzonych równolegle badań klinicznych i doświadczalnych, które wskazują na biologiczne uwarunkowanie i niemożność modyfikacji na drodze wykształcenia identyfikacji płciowej człowieka.

Teoria neutralności seksualnej

Zanim pojawiły się sugestie, że powstanie identyfikacji płciowej jest determinowane biologicznie, sądzono, że zależy ono jedynie od oddziaływania otoczenia i od wychowania. Psycholog Money i wsp. [3] zaproponowali teorię neutralności seksualnej. Według niej początkowo niezdeterminowane seksualnie dzieci rozwijają się w kierunku męskim lub żeńskim pod wpływem doświadczeń życiowych. Okres 1–4. roku życia dziecka uważano za zasadniczy w wykształceniu u niego identyfikacji płciowej. Autorzy sugerowali, że najlepszym czynnikiem prognostycznym dla późniejszego rozwoju płciowego jest płeć wcześniej przypisana dziecku przez osoby z otoczenia oraz prowadzony konsekwentnie sposób wychowania w kierunku męskim lub żeńskim. Zaliczono tutaj konieczność odpowiedniego ubioru i fryzury oraz zabawy odpowiednio kształtujące osobowość. Money [3] prowadził między innymi badania dotyczące bliźniąt jednojajowych. U jednego z nich, u którego wystąpiła martwica prącia, skłonił lekarzy do zmiany płci na żeńską przez kastrację, a także zmienił zalecenia dla rodziców dotyczące wychowania, ubioru, uczesania itp. Po upływie kilkunastu lat okazało się, że poniósł on dotkliwą dla pacjenta porażkę, ponieważ miał on zawsze męską identyfikację płciową. Money odrzucał polemikę z biologami i lekarzami, wskazując na ich niekompetencję w dziedzinie psychologii. Koncepcję Moneya zakwestionował jednak między innymi Diamond [4], który prowadził podobne badania dotyczące bliźniąt

jednojajowych, ale z zaburzeniami różnicowania płciowego (z interseksualizmem). Diamond, a później inni badacze wskazali na możliwość biologicznego, utrwalonego wczesnorozwojowo charakteru identyfikacji i roli płciowej człowieka.

Teorię seksualnej neutralności zakwestionowano także dzięki wynikom doświadczeń na zwierzętach. Krótkotrwałe podawanie steroidów płciowych (androgenów lub estrogenów) w okresie okołoporodowym decyduje o trwale męskich zachowaniach płciowych u zwierząt w okresie dojrzałości, niezależnie od czynników środowiskowych [5, 6]. Stwierdzono, że w okresie okołourodzeniowym pod wpływem steroidów płciowych ustala się charakterystyczny dla płci męskiej acykliczny typ 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 męskim noworodkom szczura powodowało, że zachowywały się one w sposób charakterystyczny dla samic (np. przewaga odruchu „lordozy” w odpowiedzi na bodźce seksualne).

Płeć psychiczna w przypadku zaburzeń różnicowania narządów płciowych

Brak 5- α -reduktazy u mężczyzn

U osób z zaburzeniami rozwoju narządów płciowych często występuje 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- α -reduktazy. Wilson i Lasnitzki [7] oraz Imperato-McGinley i Peterson [8] wykazali obecność defektu enzymatycznego formowania dihydrotestosteronu (DHT) z testosteronu w skórze zewnętrznych narządów płciowych u osobników męskich z męską płcią genetyczną i gonadalną. Brak 5- α -reduktazy uniemożliwia pełny rozwój zewnętrznych męskich narządów płciowych z zatoki moczowo-płciowej u płodów genetycznie męskich, mimo obecności jąder i wydzielania przez nie testosteronu. W przypadku tego zaburzenia wydzielanie testosteronu jest prawidłowe lub zwiększone, a mózg jest poddawany ekspozycji na działanie androgenów. W obrazie klinicznym dzieci o kariotypie męskim, posiadające jądra, rodzą się z żeńskimi zewnętrznymi narządami płciowymi [9]. Chłopcy ci uważani są przez otoczenie za dziewczynki i wychowywani zgodnie z tym

przekonaniem. 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, mimo wychowania jako dziewczynki, okazuje się także męska, a popęd płciowy — heteroseksualny, przy męskiej płci genetycznej i gonadalnej (w kierunku kobiet). Na podstawie tych obserwacji stwierdzono, że poczucie przynależności płciowej, rola płciowa i ukierunkowanie popędu płciowego zależą od działania steroidów płciowych w okresie rozwojowym, a nie od wychowania.

Z ograniczoną ekspresją działania DHT wiąże się także słabiej rozwinięte prącie, tak zwany mikropenis. W takich przypadkach identyfikacja płciowa jest prawie zawsze męska. Mimo to niektórzy eksperci w sprawach endokrynologii dziecięcej [1] zalecają ustalenie płci żeńskiej i korekcję narządów płciowych w kierunku żeńskim przed 18 miesiącem życia, jeśli prącie u noworodka jest krótsze niż 1,9 cm. Męską płć można ustalić dopiero wtedy, gdy nastąpi wzrost prącia powyżej 2,5 cm po 4-miesięcznej terapii preparatami testosteronu (enantat lub cypionian testosteronu w dawce 25 mg domięśniowo, co 3 tygodnie). Stanowisko takie wydaje się co najmniej kontrowersyjne.

Zespół niewrażliwości na androgeny u mężczyzn (kobiety z kariotypem 46, XY)

Deficyt obwodowego działania androgenów występuje też w innych formach. Istnieją różnice w ilości i jakości receptora dla androgenów [10]. Całkowity brak tego receptora występuje w klasycznym zespole niewrażliwości na androgeny (CAIS, *complete androgen insensitivity syndrome*), wcześniej nazywanym zespołem feminizacji jądrowej. W przypadku kariotypu 46, XY zewnętrzne narządy płciowe, budowa ciała, a także identyfikacja płciowa są żeńskie, mimo wysokich stężeń androgenów wydzielanych przez prawidłowo ukształtowane jądra znajdujące się w jamie brzusznej. W przypadku częściowej niewrażliwości na androgeny u mężczyzn (PAIS, *partial androgen insensitivity syndrome*) płć 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 (najczęściej 21-hydroksylazy), uczestniczącego w biosyntezie mineralo- i glikokortykoidów w korze nadnerczy, w wyniku

czego są tam w nadmiarze syntetyzowane 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 łechtaczki). Tak leczone dziewczynki wychowują się zgodnie z ich płcią gonadalną i genitalną. Większość z nich ma żeńską identyfikację płciową i wypełnia żeńską rolę płciową. W zachowaniu tych dziewczynek obecne są jednak pewne cechy typowe dla chłopców, na przykład: 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 przez nie jako partner seksualny, a raczej jako przyjaciel i towarzysz życiowy.

Większość kobiet z wrodzonym przerostem nadnerczy, u których w okresie wczesnego dzieciństwa usunięto powiększoną łechtaczkę, bez względu na to, jaką rolę płciową wypełniały po okresie dojrzewania płciowego, zgłasza niezadowolenie z powodu braku odczuć seksualnych na skutek okaleczenia zewnętrznych narządów płciowych [11, 12]. Ponadto, wiele dorosłych pacjentek wymaga kilkakrotnych reoperacji pochwy, którą „korygowano” w okresie niemowlęcym. Informacje na temat późnych konsekwencji korekcji „obojnaczy” narządów płciowych u dzieci z niewrażliwością na androgeny są rzadko przekazywane lekarzom pediatrom, endokrynologom i urologom, którzy podjęli decyzję o płci dziecka po urodzeniu i obserwują je tylko do okresu dojrzewania. W 2002 roku w Glouchster w Stanach Zjednoczonych odbyło się spotkanie 40 ekspertów — lekarzy pediatrów, endokrynologów, chirurgów i psychologów — którzy określili stanowisko w sprawie postępowania z dziećmi z niedoborem 21-hydroksylazy (wrodzonym przerostem nadnerczy). Według niego w każdym przypadku powinno się usuwać powiększoną łechtaczkę i wytwarzać operacyjnie pochwę między 2 a 6 miesiącem życia. Stanowisko to wymaga na pewno rewizji przed ostatecznym opublikowaniem w czasopismach naukowych i wprowadzeniem go do praktyki.

Dysgeneza gonad

Dysgenezą 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 [13]. Wyróżnia się czystą, mieszaną oraz częściową dysgenezję jąder. W czystej dysgenezji obustronnie zamiast gonad obecne są pasma łącznotkankowe przypominające zrąb jajnika, ale bez pęcherzyków jajnikowych. Do mieszanej dysgenezji zalicza się przypadki, kiedy 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 płęć psychiczną w okresie niemowlęcym.

Wskazania do wczesnej gonadektomii przy zaburzeniach różnicowania płciowego

Dzieci z obojnactwem prawdziwym lub obojnactwem rzekomym męskim, zwłaszcza w wypadku dysgenezji gonad z chromosomem Y w kariotypie, stanowią grupę wysokiego ryzyka rozwoju raka gonady. Stwierdzono, że w 50–100% przypadków u osób tych rozwinię się rak zarodkowy wywodzący się z pierwotnych płodowych komórek płciowych, tak zwanych gonocytów, które przetrwały do okresu dojrzałości płciowej [14, 15]. Duże 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, czyli około 14 roku życia. Leczenie substytucyjne powinno uwzględniać identyfikację płciową dziecka.

Czynność układu podwzgorze-przysadka-gonada w przypadku zespołu dezaprobaty płciowej — możliwość udziału hormonów w patogenezie transseksualizmu

Kiedy odkryto, że istotną cechą odrębnej czynności układu hormonalnego kobiety jest zdolność wyrzutu przysadkowego hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) pod wpływem estrogenów (zjawisko dodatniego sprzężenia zwrotnego), zaczę-

to badać to zjawisko u mężczyzn homoseksualnych i transseksualnych. Przez wiele lat istniała teoria Dörnera, obecnie niecałkowicie odrzucona [16], według której u mężczyzn homoseksualnych wzrost wydzielania LH po podaniu estrogenów jest taki sam jak u kobiet (dodatnie sprzężenie zwrotne u mężczyzn). Istnienie tego zjawiska zanegowali Gooren i wsp. [17]. Kompromisowe wyniki uzyskali Goh i wsp. [18], którzy wykazali, że wprawdzie u mężczyzn z zaburzeniami identyfikacji płciowej (transseksualizm mężczyzna/kobieta) nie występuje zjawisko dodatniego sprzężenia zwrotnego, ale pojawia się ono pod wpływem wcześniejszego leczenia estrogenami. Wykazano też, że u kobiet transseksualnych estrogeny nie wywołują wzmożonej odpowiedzi przysadki na GnRH, którą obserwuje się u kobiet akceptujących własną płeć. Upodabniało to kobiety transseksualne do mężczyzn z prawidłowym zachowaniem płciowym [19].

W badaniach własnych [20–23] autorzy wykazali, że podobnie jak u mężczyzn z cięższymi formami niepełnego rozwoju prącia (spodziectwo), także u mężczyzn transseksualnych występuje względny nadmiar podstawowego stężenia LH, przy prawidłowych stężeniach hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*) 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. U mężczyzn transseksualnych nie stwierdzono zaburzeń czynności gonad. Wszyscy charakteryzowali się prawidłowymi parametrami nasienia i prawidłowym lub podwyższonym stężeniem testosteronu w surowicy, co wskazuje, że zmiany regulacji wydzielania gonadotropin były odosobnionym zaburzeniem związanym ze zmniejszoną wrażliwością podwzgorza na hamowanie zwrotne gonadotropin przez testosteron. Autorzy wykazali więc, że zaburzenie wrażliwości na hormony steroidowe może być przyczyną zaburzeń maskulinizacji mózgu i rozwoju transseksualizmu u mężczyzn. Zaburzenie takie opisano wcześniej w odniesieniu do interseksualizmu z męskim genotypem (46, XY), ale z zespołem niewrażliwości na androgeny (fenotypowe i psychiczne kobiety). Za faktem, że zjawisko zaburzeń efektywności działania androgenów może mieć znaczenie w patogenezie transseksualizmu, przemawiają dane, które wskazują, że progesteron i octan cyproteronu (antyandrogen), efektywne w hamowaniu wydzielania LH u mężczyzn, nie hamują wydzielania LH u mężczyzn z transseksualizmem [18].

Izolowane zaburzenia wydzielania LH u mężczyzn transseksualnych wykazali także Aiman i Boy-

ar [24]. 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 badaniach autorów, Boyar i Aiman [25] nie wykazali zmian w zakresie stężeń testosteronu i estradiolu we krwi.

W kolejnych badaniach autorzy stwierdzili, że u kobiet transseksualnych częściej niż u kobiet zdrowych występują: hiperandrogenizm, obniżenie stężenia estradiolu, bezowulacyjne cykle jajnikowe oraz podwyższone stężenie LH [22]. Zmiany takie są jednak obecne także u kobiet z zespołem wielotorbielowatych jajników, bez zaburzeń identyfikacji płciowej, wielokrotnie częstszym niż transseksualizm u kobiet [26]. Niemniej związek nadmiernego wydzielania androgenów w okresie różnicowania płciowego mózgu z rozwojem transseksualizmu u kobiet zaproponowali ponownie 11 lat później Bosinski i wsp. [27]. Badacze ci wykazali, że u kobiet transseksualnych oprócz hiperandrogenizmu znacznie częściej niż u kobiet zdrowych występował zespół polycystycznych jajników (PCO, *polycystic ovary*) oraz nieklasyczny zespół wrodzonego przerostu nadnerczy. Chociaż PCO jest zaburzeniem, które jest u kobiet wielokrotnie częstsze niż transseksualizm, rola hiperandrogenizmu w zespole dezaprobaty płci u kobiet powinna być przedmiotem dalszych badań.

Wpływ podawania steroidów płciowych w ciąży na płęć psychiczną u noworodków

Wyniki badań pokazują, że u człowieka różnicowanie płciowe mózgu przypada na okres noworodkowy i wczesnego dzieciństwa i jest ono zależne od działania steroidów płciowych [16]. U noworodków ludzkich płci męskiej zaobserwowano wysokie stężenie testosteronu we krwi między 2 a 5 miesiącem życia [28, 29], a w ślinie — już w dniu urodzenia [30]. Przypuszcza się, że wydzielany wtedy testosteron ma znaczenie fizjologiczne. Prawdopodobnie w tym okresie jest determinowana acykliczna czynność podwzgórza, a być może także rozwój struktur mózgu odpowiedzialnych za męską identyfikację płciową. Poczucie przynależności płciowej ujawnia się zwykle między drugą połową 2 roku życia, a pierwszą połową 3 roku życia. Stwierdzono jednak, że u dzieci jeszcze w ciągu kilku następnych lat następują zmiany budowy tych jąder podwzgórza, które wykazują różnice międzypłciowe, a więc być może odpowiedzialnych za płęć psychiczną [31]. Wykazano, że raz wykształcone poczucie przynależności płciowej jest nieodwracalne. Nawet obustron-

na kastracja w okresie przeddojrzewaniowym nie zmienia kierunku rozwoju identyfikacji płciowej [32].

Steroidy płciowe o typie progestagenów podaje się kobietom w ciąży zagrożonej poronieniem. Aarskog [33] jako jeden z pierwszych naukowców wykazał, że progesteronopodobne progestageny powodują demaskulinizację płodów męskich, ujawniającą się głównie w postaci spodziectwa. Natomiast w 1984 roku wykazano, że androgenopodobne progestageny wpływają maskulinizująco na płody żeńskie, powodując przeważnie powiększenie łechtaczki [34]. Stwierdzono, że dziewczynki, których matki otrzymywały androgenopodobne progestageny, wykazywały pewne męskie cechy w zachowaniu, na przykład uprawiały bardziej wysiłkowe sporty, były bardziej samodzielne, mniej interesowały się macierzyństwem. Natomiast u dziewczynek i chłopców poddanych ekspozycji wewnątrzmacicznej na progesteronopodobne progestageny zaobserwowano bardziej żeńskie zachowania w porównaniu z grupą kontrolną [35, 36].

W Stanach Zjednoczonych u kobiet w ciąży chorych na cukrzycę stosowano syntetyczny estrogen dietylstilbestrol (DES), dopóki w 1975 roku nie stwierdzono jego działania rakotwórczego. Dzieci tych matek były bardziej łagodne, spokojne i posłuszne niż ich rodzeństwo niepoddawane działaniu DES [36]. Ponadto stwierdzono, że prenatalna ekspozycja na DES wpływa na ukierunkowanie orientacji seksualnej. U kobiet, których matki otrzymywały DES, obserwowano większą częstość homo- i biseksualizmu [37].

Neurony dymorficzne płciowe

Motoneurony rdzenia kręgowego

Niektóre grupy motoneuronów rdzenia kręgowego wykazują dymorfizm płciowy. Na poziomie L5-L6 u samców szczura występują dwie grupy motoneuronów, które unerwiają mięśnie przęcia i okolicy kroczonej. Do pierwszej grupy zaliczono neurony unerwiające mięsień opuszkowo-jamisty i mięsień dźwigacz odbytu, a do drugiej grupy — neurony unerwiające mięsień kulszowo-jamisty. U samic nie występuje pierwsza grupa motoneuronów, a druga zawiera znacznie mniej komórek nerwowych niż u samców [38]. Pod wpływem androgenów podawanych samicom w okresie noworodkowym rozwijają się mięśnie unerwane przez obie grupy motoneuronów oraz same motoneurony. Androgeny działają prawdopodobnie bezpośrednio na mięśnie, a rozwój motoneuronów jest wtórny [39]. Podobną zależność motoneuronów rdzenia kręgowego od hormonów zaobserwowano u psów i ludzi [40].

Neurony kontrolujące śpiew ptaków

Mechanizm śpiewu samców u wróblowatych jest bardziej skomplikowany niż mechanizm śpiewu samic. Śpiew u tych gatunków stanowi silną grę seksualną i odgrywa kluczową rolę w rozrodcie. 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, a ponadto wykazują zmiany sezonowe ściśle związane ze stężeniem androgenów oraz intensywnością śpiewu [41, 42].

Okolica przedwzrokowa u kręgowców

Dzięki badaniom anatomicznym mózgu szczura ustalono dymorfizm płciowy mózgu. Podwzgórze reguluje zarówno dokrewne, jak i behawioralne elementy rozrodu, czyli wydzielanie gonadotropin przez przysadkę oraz odruchy krycia (samcze) i lordozy (samicze). Morfogenezę okolicy przedwzrokowej podwzgórza jest zależna od steroidów płciowych, a szczególnie od jej dymorficznej części środkowej, którą nazwano dymorficznym płciowo jądrem okolicy przedwzrokowej (SDN-POA, *sexual dimorphic nucleus of the preoptic area*) [43]. Jest ono 2-krotnie większe u samców i mężczyzn niż u samic i kobiet [44], a jego uszkodzenie powoduje zaburzenia w zachowaniu kopolacyjnym samców. Ponadto stwierdzono, że testosteron indukuje zarówno męskie zachowania płciowe, jak i wzrost jądra przedwzrokowego przyśrodkowego podwzgórza. W tym wypadku wymagane jest jednak przekształcenie testosteronu do estradiolu przy udziale enzymu aromatazy, który znajduje się w tej okolicy mózgu [26]. Podwzgórze i układ limbiczny, kontrolujące zachowania płciowe u kręgowców, zawierają enzymy metabolizujące androgeny do estrogenów oraz receptory dla steroidów płciowych [37, 45, 46].

W 1989 i 1990 roku Jarzab i wsp. [47–49] potwierdzili, że morfogeneza SDN-POA u samców szczura zależy od testosteronu, a także że maskulinizujący wpływ testosteronu można naśladować, podając leki — agonistów receptora β -2-adrenergicznego. Zarówno testosteron, jak i agoniści receptora β -2-adrenergicznego odpowiadają za rozmiary SDN-POA u samców (objętość jest wielokrotnie większa u samców niż u samic). Leki β -2-adrenergiczne, podawane w okresie noworodkowym, wywołują nawet silniejszy efekt w okresie dojrzałości płciowej niż podawany w tym okresie testosteron. Autorzy nazwali ten efekt β -2-adrenergiczną hipermaskulinizacją SDN-POA u samców. Następnie wykazali, że stymulacja β -2-adrenergiczna w okresie noworodkowym wywołuje maskulinizację SDN-POA u samic szczura, czemu

towarzyszy powstanie tonicznego, acyklicznego wydzielania LH oraz samczy typ zachowania płciowego.

Wpływ estrogenów na dymorfizm płciowy mózgu

Estrogeny są wydzielane przez łożysko płodu i spełniają istotną rolę przy regulacji wzrostu i organogenezy większości narządów. W 1998 roku Fitch i Denenberg [50] przedstawili dane na temat roli estrogenów jajnikowych w rozwoju dymorficznych struktur mózgu u samic szczura. Samice, których gonady płodowe nie wydzielają hormonów i których mózgi nie podlegają ekspozycji na testosteron w okresie okołoporodowym i przeddojrzewaniowym, są wrażliwe na działanie estrogenów od około 8 dnia życia po urodzeniu. Estrogeny pochodzenia łożyskowego i matczyne, obecne w krążeniu płodowym, są związane przez białko α -fetoproteinę (AFP). Wiązanie to uniemożliwia aktywność biologiczną estrogenów, które nie przedostają się do neuronów mózgu i nie wywołują jego maskulinizacji. Tymczasem testosteron wydzielany u samca, który nie podlega wiązaniu z AFP, maskulinizuje mózg po aromatyzacji (przemianie do estrogenów) w obrębie tkanki docelowej.

Stężenie AFP w mózgu szczura jest najwyższe pod koniec ciąży, a następnie stopniowo obniża się do 7 dnia po urodzeniu, kiedy jajniki zaczynają wydzielać własne estrogeny. Jako wolne hormony (już niezwiązane z AFP) estrogeny działają obwodowo i centralnie (na mózg). U samic przed okresem dojrzewania (po obniżeniu stężenia AFP we krwi) estrogeny powodują zmiany „organizacji” struktur mózgu, między innymi zwiększenie jądra przednio-brzusznego okolicy przedwzrokowej podwzgórza (AVPv, *anteroventral preoptic nucleus*) [51], zmniejszenie wielkości SDN-POA [43] i zmniejszenie wielkości ciała modzelowatego (*corpus callosum*) — struktury korowej [52]. Estrogeny są także odpowiedzialne za zwiększoną gęstość dendrytów neuronów okolicy brzuszno-przyśrodkowej podwzgórza u samic [53]. Wraz ze zmianami anatomicznymi mózgu pod wpływem estrogenów ujawnia się typowe dla samic szczura zachowanie godowe. Wyniki badań nad rolą estrogenów sugerują feminizację mózgu, która w odróżnieniu od maskulinizacji odbywa się w okresie przeddojrzewaniowym, doprowadziły do zanegowania neutralności rozwoju mózgu samic i postulują aktywny udział hormonu jajnika.

Mózgi samców poddane w okresie okołoporodowym ekspozycji na wysokie stężenia estrogenów (pochodzących z lokalnej aromatyzacji testosteronu), kiedy ulegną maskulinizacji, stają się niewrażliwe na estrogeny w ciągu dalszego życia. Tymczasem u sa-

mic cykl płciowy wymaga stałej wrażliwości na estrogeny. Przypuszcza się, że dzięki tej wrażliwości w centralnym układzie nerwowym możliwe jest naprzemienne oddziaływanie estrogenów i progesteronu na mózg. Warunkuje to nie tylko zachowania godowe, ale także rytmikę wydzielania gonadotropin w cyklu jajnikowym, nieobecność u samców.

Dymorficzne płciowo struktury mózgu u człowieka. Wkład do poznania patogenezy zespołu dezaprobaty płci

Po badaniach Swaaba i Fliera [54] dotyczących dymorfizmu płciowego SDN-POA u człowieka Allen i wsp. [55] wyodrębnili cztery grupy komórek okolicy przedwzrokowej podwzgórza i jądra nadwzrokowego na podstawie badań mózgow 11 mężczyzn i 11 kobiet. Nazwali je jądrami śródmiąższowymi przedniego podwzgórza (INAH, *interstitial nuclei of the anterior hypothalamus*). INAH-3 jest około 3-krotnie większe, a INAH-2 2-krotnie większe u mężczyzn niż u kobiet. Le Vay [56] wykazał, że u mężczyzn homoseksualnych INAH-3 ma taką samą wielkość jak u kobiet heteroseksualnych.

Kluczowym odkryciem w dziedzinie neuronalnych, biologicznych podstaw psychoorientacji płciowej człowieka było wykazanie, że jądro nadskrzyżowaniowe (*nucleus suprachiasmaticus*) ma 1,7-razy większą objętość i zawiera 2,1-razy więcej komórek nerwowych u mężczyzn homoseksualnych [57].

Swaab i wsp. [31] na podstawie wyników badań stwierdzili, że psychoorientacja płciowa u człowieka może zależeć od różnic w wielkości części centralnej jądra przedwzrokowego przyśrodkowego podwzgórza. Wykorzystali oni materiał z sekcji mózgow mężczyzn homoseksualnych zmarłych na AIDS i wykazali, że objętość tej struktury jest u homoseksualistów podobna jak u kobiet heteroseksualnych, czyli mniejsza niż u mężczyzn heteroseksualnych.

W 2000 roku opublikowano wyniki ważnego badania. Kruijver i wsp. [58] badali mózgi 42 osób, wśród których było między innymi 9 homoseksualistów męskich, 6 transseksualistów mężczyzna/kobieta, 1 transseksualista kobieta/mężczyzna oraz 9 heteroseksualnych mężczyzn i 10 heteroseksualnych kobiet. Autorzy badali immunohistochemicznie liczbę i wielkość neuronów wykazujących ekspresję somatostatyny w obrębie *bed nucleus of the stria terminalis* (BNST). Uzyskano następujące wyniki: 1) u mężczyzn występuje 71% więcej neuronów niż u kobiet; 2) liczba neuronów u transseksualistów mężczyzna/kobieta jest taka sama jak u kobiet heteroseksualnych; 3) liczba neuronów u transseksualistów kobieta/mężczyzna jest taka sama jak u mężczyzn hetero-

seksualnych; 4) zmiany te nie zależą od przyjmowania hormonów lub od ich stężeń we krwi, co wskazuje, że zaburzenia identyfikacji płciowej mają trwałą rozwojową podstawę neurobiologiczną; 5) nie stwierdzono ilościowych różnic w obrębie BNST między mężczyznami homoseksualnymi a heteroseksualnymi.

Podsumowanie

Z przedstawionych danych wynika, że u ludzi z zaburzeniami dymorfizmu płciowego („obojnaczymi” narządami płciowymi) żeńska identyfikacja płciowa rozwija się najczęściej przy kobiecej budowie ciała i obecności jajników lub dysgenetycznych gonad, czyli wobec braku czynności hormonalnej gonad płodowych. Męska identyfikacja rozwija się zaś najczęściej przy obecności jąder, mimo żeńskich lub obojnacznych narządów płciowych. Przy całkowitej niewrażliwości na androgeny u mężczyzn (kobieca budowa ciała i zewnętrzne narządy płciowe przy kariotypie 46, XY i obecności jąder) identyfikacja płciowa jest zwykle żeńska. Natomiast w przypadkach, kiedy u podłoża niepełnego uformowania narządów płciowych u mężczyzn leży częściowe zaburzenie receptora androgenowego lub steroidogenezy jąder, przewidywanie identyfikacji, roli i psychoorientacji płciowej w okresie wczesnodziecięcym jest niemożliwe.

Staje się coraz bardziej prawdopodobne, że sygnały hormonalne steroidów płciowych, działające w płodowym okresie różnicowania płciowego, wywołują nie tylko rozwój męskich narządów płciowych, ale także męski i żeński typ zachowań oraz reakcji płciowych, a tym samym wywołują dymorfizm płciowy zachowań. Obserwacje te powinny mieć znaczenie dla postępowania lekarskiego w przypadku obojnacznych narządów płciowych. Przy wyborze płci nie należy kierować się naciskiem rodziców na szybkie rozwiązanie problemu, ale uświadomić im skomplikowany charakter zaburzenia. Należy uwzględnić opinię pacjenta i jego identyfikację płciową. Zainteresowani powinni wiedzieć, że operacja plastyczna nie zmienia płci ani też nie poprawia czynności narządów płciowych.

Chirurgiczna korekcja narządów płciowych nie ratuje też życia ani nie poprawia zdrowia, a więc zabiegi usunięcia mikropenisu lub wytworzenia sztucznej pochwy nie mogą odbywać się pochopnie. Nieuniknione nadanie płci metrykalnej należy traktować jako nadanie przypuszczalnej płci dziecka. Korekcje chirurgiczne narządów płciowych powinno się wykonać najlepiej na życzenie pacjenta w okresie, kiedy ujawniła się już jego identyfikacja płciowa. Postępowanie chirurgiczne w dzieciństwie

powinno się ograniczyć do gonadektomii w celu prewencji nowotworowej gonad przy zaburzeniach dyformizmu płciowego. Rodzice i pacjent powinni być poinformowani o celu tego postępowania i konieczności odpowiedniej substytucji hormonalnej, aby wywołać dojrzewanie płciowe w zależności od płci psychicznej.

PIŚMIENNICTWO

- Danon M., Friedman S.C. Ambiguous genitalia, micropenis, hypospadias, and cryptorchidism. W: Lifshitz F. (red.) Marcel Dekker, Inc., Nowy Jork 1996.
- Ritzen M. Consensus statement on management of 21-hydroxylase deficiency, March 2002. 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, Madrid 2002 (streszczenie).
- Money J., Schwartz M. Biosocial determinants of gender identity, differentiation and development. W: Hutchison J.B. (red.) John Wiley and Sons, Nowy Jork 1978: 765–782.
- Diamond M. Sexual identity, monozygotic twins reared in discordant sex roles and a BBC follow-up. *Arch. Sex. Behav.* 1982; 11: 181–186.
- Phoenix C.H., Goy R.W., Gerall A.A., Young W.C. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating behaviour in the female guinea pig. *Endocrinol.* 1959; 65: 369–382.
- Rebar R., Judd H.L., Yen S.S.C., Rakoff J., Vandenberg G., Nafolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Invest.* 1976; 57: 1320–1329.
- Wilson J.D., Lasnitzki I. Dihydrotestosteron formation in fetal tissues of rabbit and rat. *Endocrinol.* 1971; 89: 659–668.
- Imperato-McGinley J., Peterson R.E. Male pseudohermaphroditism: the complexities of male phenotypic development. *Am. J. Med.* 1976; 61: 251–272.
- Fратиanni C.M., Imperato-McGinley J. The syndrome of 5 α -reductase deficiency. *Endocrinol.* 1994; 302–310.
- Pinsky L., Trifiro M., Kaufman M., Beitel L.K., Mhatre A., Kazemi-Esfarjani P. i wsp. Androgen resistance due to mutation of the androgen receptor. *Clin. Invest. Med.* 1992; 15: 456–472.
- Wilson J.D. Gonadal hormones and sexual behaviour. *Clinical Neuroendocrinol.* 1982; 2: 1–9.
- Zucker K.J., Bradley S.J., Oliver G., Blake J., Fleming S., Hood J. Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Hormones and Behaviour* 1996; 30: 300–318.
- Słowikowska-Hilczler J., Kula K. Kliniczne konsekwencje zaburzeń organogenezy jądra i obwodowego działania steroidów płciowych. *End. Diab. Chor. Przem. Mat.* 2000; 6 (supl. 1): 51–56.
- Słowikowska-Hilczler J., Szarras-Czapnik M., Kula K. Testicular pathology in 46, XY dysgenetic male pseudohermaphroditism. An approach to pathogenesis of testicular cancer. *J. Androl.* 2001; 22: 781–791.
- Słowikowska-Hilczler J., Walczak-Jędrzejowska R., Kula K. Immunohistochemical diagnosis of preinvasive germ cell cancer of the testis. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2001; 39: 67–72.
- Dörner G. Hormone-dependent brain development and preventive medicine. *Monogr. Neural. Sci.* 1986; 12: 17–27.
- Gooren L.J., Rao B.R., Van Kassek H., Harmsen-Louman W. Estrogen positive feedback on LH secretion in transsexuality. *Psychoneuroendo.* 1984; 9: 249–259.
- Goh H.H., Ratnam S.S., London D.R. The feminization of gonadotrophin responses in intact male transsexuals. *Endocrinology* 1984; 20: 591–596.
- Seyler L.E., Canalis E., Spare S., Reichlin S. Abnormal gonadotropin secretory responses to LHRH in transsexual women after diethylstilbestrol priming. *J. Clin. Endo. Metab.* 1978; 47: 176–183.
- Kula K. Changes in gonadotropin regulation in both behavioural and phenotypic disturbances of sexual differentiation in men. *Psychoneuroendocrinol.* 1986; 11: 61–67.
- Kula K., Pawlikowski M. Gonadotropins and gonadal function in transsexualism and hypospadias. W: Dörner G. i wsp. (red.) Karger, Basel, 1986: 69–74.
- Kula K., Dulko S., Pawlikowski M., Imieliński K., Słowikowska J. A nonspecific disturbances of gonadostat in women with transsexualism and isolated hypergonadotropism in male-to-female disturbances of gender identity. *Clin. Exp. Endocrinol.* 1986; 1 (87): 8–14.
- Kula K., Słowikowska J. Podwyższona gotowość wydzielnicza estradiolu u mężczyzn z transseksualizmem. *Endokrynol. Pol.* 1987; 38: 82.
- Aiman J., Boyar R.H. Testicular function in transsexual men. *Arch. Sex. Behav.* 1982; 11: 171–179.
- Boyar R.M., Aiman J. The 24-hour secretory pattern of LH and the response to LHRH in transsexual men. *Arch. Sex. Behav.* 1982; 11: 157–169.
- Roselli C.E., Klosterman S.A., Fasasi T.A. Sex differences in androgen responsiveness in the rat brain: regional differences in the induction of aromatase activity. *Neuroendocrinol.* 1996; 64: 139–145.
- Bosinski H.A.G., Peter M., Bonatz G., Arndt R., Haidenreich M., Sippel W.G. i wsp. A higher rate of hyperandrogenic disorders in female-to-male transsexuals. *Psychoneuroendocrinol.* 1997; 22: 361–380.
- Forest M., Cathiard A.M. Patterns of plasma testosterone and 4-androstendione in normal newborns: evidence for testicular activity at birth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975; 41: 977–980.
- Hawkins J.R. Sex determination. *Hum. Mol. Gen.* 1994; 1463–1467.
- Huhtaniemi I., Dunkel L., Perheentupa J. Transient increase in postnatal testicular activity is not revealed by longitudinal measurements of salivary testosterone. *Pediatric Res.* 1986; 12: 1324–1332.
- Swaab D.F., Gooren L.J.G., Hofman M.A. The human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. W: Swaab D.F. i wsp. (red.) Elsevier, Amsterdam, 1992: 205–215.
- All-Isa J. Gender, hormones and psychopathology. W: Gender and Psychobiology, Academic Press Inc, Nowy Jork 1982: 279–285.
- Aarskog D. Clinical and cytogenetic studies in hypospadias. *Acta Paed. Scand.* 1970; 203: 116–120.
- Meyer-Bahlburg H.F.L. Psychoneuroendocrine research on sexual orientation. Current status and future options. *Prog. Brain Res.* 1984; 61: 375–398.
- Ehrhardt A.A., Meyer-Balburgh F.L. Effects of prenatal sex hormones on gender related behaviour. *Science* 1981; 211: 1312–1318.
- Reinisch J.M. Prenatal exposure of human foetuses to synthetic progestin and oestrogen affects personality. *Nature* 1977; 266: 561–562.
- Pfaff D.W. Estrogens and brain function. Springer Verlag, Nowy Jork 1980.
- Jordan C.L., Breedlove S.M., Arnold A.P. Sexual dimorphism and the influence of neonatal androgen in the dorsolateral motor nucleus of the rat lumbar spinal cord. *Brain Res. Rev.* 1982; 18: 51–72.
- Breedlove S.M., Arnold A.P. Hormonal control of developing neuromuscular system. II. Sensitive period for the androgen-induced masculinization of the rat spinal nucleus of the bulbocavernosus. *J. Neurosci.* 1983; 3: 417–423.

40. Forger N.G., Breedlove S.M. Sexual dimorphism in human and canine spinal cord: role of early androgen. *Procl. Natl. Acad. Sci. Stany Zjednoczone* 1986; 83: 7527–7534.
41. Nottebohm F., Stokes T.M., Leonard C.M. Central control of song in the canary. *Serinus canarius. J. Comp. Neurol.* 1976; 165: 457–463.
42. Nottebohm F. Testosterone triggers growth of brain vocal control nuclei in adult canaries. *Brain Res.* 1980; 189: 429–440.
43. Panzica G.C., Aste N., Viglietti-Panzica C., Ottinger M.A. Structural sex differences in the brain: Influence of gonadal steroids and behavioral correlates. *J. Endocrinol. Invest.* 1995; 18: 232–252.
44. Gorski R.A., Harlan R.E., Jacobson C.D., Shryne J.E., Southam A.M. Evidence for the existence of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat. *J. Comp. Neurol.* 1980; 193: 529–239.
45. Morrell J.I., Pfaff D.W. A neuroendocrine approach to brain function: Localization of sex steroid concentrating cells in vertebrate brains. Post natal treatment of rats with beta-adrenergic agonists or antagonists influences differentiation of sexual brain function. *Amer. Zool.* 1978; 18: 447–457.
46. Pfaff D.W., Zigmond R.E. Neonatal androgen effects on sexual and non-sexual behaviour of adult rats tested under various hormone regimes. *Neuroendocrinol.* 1971; 7: 129–133.
47. Jarzab B., Gubala E., Achtelik W., Lindner G., Pogorzelska E., Döhler K.D. Postnatal treatment of rats with beta-adrenergic agonist or antagonists influences differentiation of sexual brain function. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1989; 94: 61–67.
48. Jarzab B., Kamiński M., Gubala E., Achtelik W., Wagiel J., Döhler K.D. Postnatal treatment of rats with beta2-adrenergic agonist salbutamol influences the volume of the sexually dimorphic nucleus in the preoptic area. *Brain Research* 1990; 516: 257–262.
49. Jarzab B., Kokocińska D., Kamiński M., Gubala E., Achtelik W., Wagiel J. i wsp. Influence of neurotransmitters of the brain: relationship between the volume of the SDN-POA and functional characteristics. *Comparat. Physiol.* 1990; 8: 41–50.
50. Fitch R.H., Denenberg V.H. A role of ovarian hormones in sexual differentiation of the brain. *Behav. Brain Sciences* 1998; 21: 311–352.
51. Bloch G.J., Gorski R.A. Estrogen/progesterone treatment in adulthood affects the size of several components of the medial preoptic area in the male rat. *J. Comparat. Neurol.* 1988; 275: 613–622.
52. Gorski R. Critical role for the medial preoptic area of the brain. W: De Vries G.J. i wsp. *Progress in brain research* (red.). Elsevier 1984.
53. Frankfurt M., Gould E., Wooley C.S., McEwen B.S. Gonadal steroids modify dendritic spine density in ventromedial hypothalamic neurons: A Golgi study in the adult rat. *Neuroendocrinology* 1990; 51: 530–535.
54. Swaab D.F., Fliers E., Partiman T.S. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res.* 1985; 342: 37–44.
55. Allen L.S., Hines M., Shryne J.E., Gorski R.A. Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J. Neurosci.* 1989; 9: 497–506.
56. Le Vay S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 1991; 253: 1034–1037.
57. Swaab D.F., Hofman M.A. Sexual differentiation of the human brain: A historical perspective. *Prog. Brain Res.* 1990; 61: 361–373.
58. Kruijver F.P., Jiang-Ning Z., Pool C.H.W., Hofman M.A., Gooren L.J.G., Swaab D.F. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 5: 2034–2041.