

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marina Grubić

**Utjecaj ranog izlaganja androgenima
na ponašanje povezano sa spolom u
bolesnika s kongenitalnom
adrenalnom hiperplazijom**

DISERTACIJA



Zagreb, 2010.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marina Grubić

**Utjecaj ranog izlaganja androgenima
na ponašanje povezano sa spolom u
bolesnika s kongenitalnom
adrenalnom hiperplazijom**

DISERTACIJA

Zagreb, 2010.

Disertacija je izrađena u Klinici za pedijatriju KBC Zagreb

Voditelj rada: prof. dr. sc. Miroslav Dumić

Hvala svima koji su mi pomogli pri izradi i opremi disertacije!

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Spolne razlike u ponašanju	1
1.2. Razvoj spolnih uloga i razlika među spolovima.....	7
1.2.1. Kognitivne teorije o razvoju spolnih uloga	7
1.2.2. Teorije o utjecaju okoline i učenja	9
1.2.3. Biološke teorije razvoja spolnih uloga	13
1.3. Utjecaj androgena na razvoj spolnih uloga.....	14
1.3.1. Utjecaj androgena na igru, aktivnosti i interese	15
1.3.2. Utjecaj androgena na omjer dužine drugog i četvrtog prsta.....	16
1.3.3. Utjecaj androgena na slušnu funkciju.....	16
1.3.4. Utjecaj androgena na razvoj spolnog identiteta.....	18
1.3.5. Utjecaj androgena na seksualnu orijentaciju	19
1.3.6. Utjecaj androgena na ostala socijalna ponašanja.....	20
1.3.7. Utjecaj androgena na kognitivne sposobnosti	20
1.4. Tipovi hormonskog učinka na ponašanje	21
1.5. Proces spolne diferencijacije	22
1.5.1. Razvoj spolnih razlika u mozgovnoj organizaciji	24
1.6. Kongenitalna adrenalna hiperplazija	25
1.6.1. Ponašanje bolesnika s KAH-om	26
1.6.2. Objašnjenja ponašanja bolesnika s KAH-om	29
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	31
3. HIPOTEZE	31
4. ISPITANICI.....	32
5. METODE.....	34
6. POSTUPAK.....	37
7. REZULTATI.....	37
7.1. Rezultati ispitivanja razlika u ponašnju povezanom sa spolom između tri skupine bolesnika s KAH-om međusobno i u odnosu na kontrolne skupine.....	38
7.1.1. Rezultati dobiveni u skupini djevojčica.....	38
7.1.2. Rezultati dobiveni u skupini dječaka.....	47
7.1.3. Rezultati dobiveni na skupini odraslih žena	50
7.2. Razlike u ponašanju bolesnika s KAH-om obzirom na koncentraciju androgena u prenatalnom razdoblju i ranom djetinjstvu	56
7.3. Povezanost stupnja virilizacije genitala na rođenju i ponašanja povezanih sa spolom.....	60
8. RASPRAVA	64
9. ZAKLJUČCI	74
10. SAŽETAK.....	76
11. SUMMARY.....	77
12. LITERATURA	78
13. ŽIVOTOPIS.....	87

1. UVOD

Poznato je da proces spolne diferencijacije tijekom kojega nastaju spolne razlike uključuje biološke i socijalne mehanizme, ali još uvijek nije jasno kolika je uloga pojedinog od tih faktora.

Pokreću ga biološki elementi, tj. geni i hormoni, dok ga okolinski uvjeti održavaju i dovršavaju. Biološki i društveni faktori zajedno djeluju na normalan razvoj, pri čemu je ključan njihov odnos u određenim razvojnim razdobljima.

1.1. Spolne razlike u ponašanju

Ponašanje povezano sa spolom koje je predmet ovog istraživanja odnosi se na neke oblike društvenog i osobnog djelovanja u kojima postoje jasne razlike među spolovima.

Prije razmatranja spolnih razlika u ponašanju, valja razjasniti pojmove koji će se koristiti u daljnjem tekstu.

Pojam spola odnosi se na biološko određenje pojedinca kao muškarca ili žene.

Spolna diferencijacija je proces javljanja biološki uvjetovanih razlika među spolovima.

Seksualna orijentacija je emocionalna, seksualna, romantična privlačnost prema osobama drugog i/ili istog spola.

Spolni identitet je svijest o vlastitom spolu.

Spolna uloga ili stereotip o spolnoj ulozi je sklop ponašanja koji se u određenoj kulturi smatra prikladnim za žene ili muškarce.

Razvoj spolnih uloga ili *spolno tipiziranje* je proces tijekom kojeg djeca uče ponašanja i stječu uvjerenja koja se smatraju prikladnim za njihov spol: ponašanja (aktivnosti, interesi, kognitivne sposobnosti i vještine), osobne odabire (želja da se bude muško ili žensko, odabir igračaka, interesa, odabir prijatelja i partnera) i percepciju samog sebe (spolni identitet, spolna orijentacija).

Dječaci i djevojčice se od rane dobi međusobno razlikuju u mnogim aspektima ponašanja, pri čemu treba voditi računa da je riječ o prosječnim vrijednostima. Čak i kad su prisutne statistički značajne razlike u određenom ponašanju, distribucije rezultata

za muškarce i žene se u velikoj mjeri preklapaju. U nekim ponašanjima su jasne spolne razlike, dok su za neka ponašanja rezultati istraživanja još uvijek neujednačeni pa jedan istraživač može zaključiti da postoje spolne razlike u određenom ponašanju, a drugi da su tako male da nemaju praktično ni teoretsko značenje.

Tablica 1 prikazuje listu ponašanja povezanih sa spolom, smjer razlika i veličinu razlika u jedinicama standardne devijacije. Prema Cohenu (1), veličina razlike od 0,2 (20% standardne devijacije) je mala, veličina razlike od 0,5 (50% standardne devijacije) je srednja, a veličina razlike od 0,8 (80% standardne devijacije) je velika.

Tablica 1. Spolne razlike u ponašanju (2)

OSOBITOSTI	SMJER RAZLIKA	VELIČINA RAZLIKA	SPOLNIH
<i>Osobine ličnosti</i>			
Potreba za uzbuđenjem	M > Ž	Srednja do velika	
Agresivnost	M > Ž	Velika	
Brižnost	Ž > M	Srednja	
Interes za djecu	Ž > M	Srednja do velika	
<i>Ponašanja vezana za spolnu ulogu</i>			
Interes za tipično muške aktivnosti	M > Ž	Vrlo velika	
Interes za tipično ženske aktivnosti	Ž > M	Vrlo velika	
Preferencija za igru s dječacima	M > Ž	Vrlo velika	
Preferencija za igru s djevojčicama	Ž > M	Vrlo velika	
<i>Spolna orijentacija</i>			
Privlačnost za ženski spol	M > Ž	Vrlo velika	
Privlačnost za muški spol	Ž > M	Vrlo velika	
<i>Kognitivne sposobnosti</i>			
Spacijalne sposobnosti	M > Ž	Vrlo velika	
Verbalna fluentnost	Ž > M	Mala do srednja	
Verbalna memorija	Ž > M	Srednja	
Perceptivna brzina	Ž > M	Mala do srednja	

Spolne razlike u vrsti igara i načinu igranja

U djetinjstvu su poznate razlike u vrsti igara i načinu igranja: dječaci su aktivniji, više se igraju izvan kuće, trebaju mnogo više prostora i skloniji su grubljim igrama (3, 4, 5). Oni više vremena provode u igrama u kojima se hrvaju, prevrću, skaču (6). Već u dobi od 15 mjeseci dječaci više biraju igračke tradicionalno namijenjene dječacima (set alata, kamioni) od onih za djevojčice (lutke, posuđe) i od spolno neutralnih, a od 20 mjeseci su spolno određene razlike izražene i u djevojčica (7).

Razlike u aktivnostima i interesima su još više izražene u srednjem djetinjstvu. Na primjer, dječaci se često igraju s puškama, ali većina djevojčica ne, djevojčice često plešu, ali većina dječaka ne. Kako odrastaju mnogi dječaci ali samo neke djevojčice uživaju u agresivnim sportovima kao što je boks. Spolne razlike u aktivnostima i interesima su velike, vrlo je malo preklapanja rezultata dječaka i djevojčica.

Razlike se smatraju očitim ali nevažnim, ali one mogu utjecati na vještine koje će djeca razviti i zanimanja koja će odabrati u kasnijoj dobi.

Djeca se češće igraju s vršnjacima istog spola, što je sa dobi sve izraženije. U dobi od 18 mjeseci jednako često ulaze u interakciju s vršnjacima istog i suprotnog spola, dok se djevojčice već u dobi od 27 mjeseci češće igraju s djevojčicama, a dječaci u dobi od 36 mjeseci pokazuju veći interes za igru s dječacima. U dobi od 4 godine djeca četiri puta češće biraju za igru vršnjake istog spola, a u dobi od 6 godina, odnos interakcija s vršnjacima istog spola i interakcija s vršnjacima suprotnog spola je 11:1 (7).

Preferiranje vršnjaka istog spola dijelom je povezano sa razlikama u načinu igranja i odabiru igračaka, ali i nekim razlikama u socijalnom ponašanju kao što je agresivnost.

Osobine ličnosti

Više istraživača je definiralo veći opseg dimenzija osobnosti koje su povezane sa ženskom i muškom spolnom ulogom. Janet Spence i Robert Helmreich utvrdili su da su tzv. instrumentalne osobine, koje su usmjerene na činjenje, obavljanje određenih radnji, usko vezane uz maskuliniziranost (8). Primjer su agresivnost, ambicioznost i

nezavisnost. Ekspresivne osobine povezane s emocionalnošću i brigom za druge, povezane su sa feminiziranošću. Primjer su nježnost, pažljivost, taktičnost.

Meta analiza više od sto istraživanja koja su uključivala više od sto tisuća djece i odraslih otkrila je spolne razlike u instrumentalnim i ekspresivnim osobinama (9). Muškarci imaju više izraženu asertivnost i manje izraženu anksioznost nego žene. Žene imaju više izraženu nježnost, empatiju i brižnost. S druge strane, neki empirijski nalazi govore da djevojčice imaju više izraženo prosocijalno ponašanje u odnosu na dječake, da su spremnije na pomaganje i suradnju te da imaju bolje razvijene sposobnosti uživanja u tuđu situaciju (10,11,12). Već kao dojenčad, djevojčice više reagiraju na plač drugog djeteta u odnosu na dječake. Djevojčice češće počinju plakati kad čuju da drugo dijete plače, što može ukazivati na više izraženu empatiju, odnosno na više izraženu emocionalnost i osjetljivost. Djevojčice starije od 5 godina značajno više pokazuju interes za mlađu djecu u odnosu na dječake: daju im igračke, pričaju im, dodiruju ih i nose, za razliku od dječaka u skupni kojih ni jedan nije ni jednom dotaknuo ili nosio manje dijete (8).

U odrasloj dobi razlike među spolovima su povezane s interesima, načinom provođenja slobodnog vremena, zanimanjem za brak i roditeljstvo, izborom zanimanja, socijalnim odnosima te seksualnim funkcioniranjem.

Spolne razlike u agresivnosti

Muškarci su općenito agresivniji od žena, te se već u dječaka predškolske i osnovnoškolske dobi opaža više tjelesne agresije, poput udaranja nogom, rukom ili štipanja, nego u djevojčica iste dobi (13). Učestalost takvih postupaka opada s odrastanjem, ali ih često zamjenjuju drugi oblici agresije. Janet Hyde (8) je zabilježila 143 istraživanja agresivnosti u dječaka i djevojčica koja su provedena u razdoblju između 1935. i 1981. Meta analiza je pokazala da su dječaci značajno agresivniji, prosječan broj bodova je u dječaka veći za pola standardne devijacije u odnosu na djevojčice. Meta analiza je također pokazala da su dječaci fizički i verbalno agresivniji. Ovakve razlike su pronađene u istraživanjima provedenim u laboratorijskim uvjetima i u prirodnoj okolini. Razlike su jasne veće od druge godine života. (8)

Spolne razlike u seksualnoj orijentaciji i spolnom identitetu

Najveće su spolne razlike u ponašanju u seksualnoj orijentaciji i spolnom identitetu, iako čak ni one nisu apsolutne. Kada se govori o seksualnoj orijentaciji, pokazalo se da se oko 10% muškaraca i 5% žena izjašnjava da je biseksualne ili homoseksualne orijentacije. Broj osoba određenog genetskog spola koji imaju promijenjeni spolni identitet i pripadaju skupini transseksualaca kreće se od 1 : 20.000 do 1 : 30.000 za muškarce i 1 : 50.000 do 1 : 100.000 za žene. (2)

(Transseksualnost je trajni osjećaje nelagode i nepripadanja spolu u kojem je osoba rođena uz težnju da živi i bude prihvaćena kao osoba suprotnog spola).

Spolne razlike u kognitivnim sposobnostima

Neke razlike u spoznajnim procesima pojavljuju se vrlo rano, a druge su uočljive tek kasnije. Nema sumnje da djevojčice imaju bolje razvijene neke verbalne sposobnosti i vještine. U dojenačkoj dobi djevojčice proizvode više zvukova i to čine ranije od dječaka. Ranije počinju izgovarati riječi i imaju bogatiji rječnik. Provjerom nekoliko mjera jezične složenosti poput duljine rečenice, upotrebe zamjenica i veznika, dvogodišnje djevojčice postižu mnogo bolje rezultate od dječaka i ta je razlika vidljiva i u adolescenciji.

Među spolovima postoje zanimljive razlike u sposobnosti snalaženja s brojevima i matematičkim pojmovima. Djevojčice obično počinju ranije brojiti i upotrebljavati brojeve od dječaka. Kroz cijelu osnovnu školu djevojčice bolje računaju, dok dječaci bolje rješavaju matematičke problemske zadatke. Tijekom tog razdoblja djevojčice imaju bolje ocjene u školi. No, u srednjoj školi mladići počinju postizati bolji uspjeh, osobito u vrlo teškim matematičkim zadacima.

Najveće spolne razlike zamijećene su u sposobnosti prostornog predočavanja i to u korist muškaraca. Ove sposobnosti se ispituju pomoću različitih zadataka i tehnika i na nekima od njih razlike među spolovima su veće, a na drugima manje. Najčešće spominjana razlika u spacijalnim sposobnostima između muškaraca i žena je u rezultatima na testu mentalne rotacije (14). Test sadrži zadatke u kojima se od

ispitanika traži da od tri ponuđena objekta odabere onaj koji odgovara standardnom objektu navedenom u primjeru, a koji je u zarotiran u različiti položaj.

1.2. Razvoj spolnih uloga i razlika među spolovima

Znanstvena objašnjenja razvoja spolnih razlika mogu se svrstati u tri osnovne kategorije: biološke teorije, teorije učenja i kognitivne teorije. Svaka od njih ima određene empirijske dokaze, ali se razvoj spolnih razlika može objasniti samo njihovom interakcijom.

Većina stručnjaka koji se bave proučavanjem ljudskog razvoja slažu se da spolno tipiziranje uključuje biološke, kognitivne i socijalizacijske procese koji zajedno djeluju na dijete.

1.2.1. Kognitivne teorije o razvoju spolnih uloga

Kognitivni faktori u razumijevanju spola i spolnih stereotipa u djece mogu doprinijeti njihovom usvajanju spolnih uloga. Postoje dva kognitivna pristupa koji opisuju usvajanje različitih tipova informacija o spolu i modifikaciju aktivnosti i ponašanja vezanih uz spolne uloge pod utjecajem tih informacija. Kohlbergova trirazinska teorija kognitivnog razvoja uključuje prvo razvoj spolnog identiteta, nakon toga spolne stabilnosti (svijest o tome da svi dječaci odrastanjem postaju muškarci, a sve djevojčice žene), i konačno se u djece javlja spolna dosljednost – shvaćanje da je nečiji spol trajna osobina i da se ne može promijeniti drukčijim odijevanjem ili ponašanjem.

Prema ovom modelu spoznajne promjene i svijest o vlastitom spolu uzrok su promjena u djetetovu ponašanju koje odgovara njegovoj spolnoj ulozi. To znači da ti modeli predviđaju da djeca neće postupati na spolno tipiziran način sve dok ne shvate spolnu konstantnost. (8,14)

Sposobnost razlikovanja kategorija muško i žensko razvija se vrlo rano. Već dvomjesečna dojenčad može razlikovati muški i ženski glas, neka petomjesečna dojenčad mogu naučiti različito reagirati na sliku muškarca i žene, a s devet mjeseci mogu spojiti ženski glas sa slikom žene (15). Djeca obično oko druge godine razumiju

temeljne pojmove muško i žensko. Svrstavanje igračkaka u muške i ženske počinje oko treće godine, a svijest o spolno tipiziranim osobinama ličnosti javlja se oko pete godine života. Odrastanjem djeca sve više uviđaju da spolne uloge određuje društvo i zahvaljujući tome njihova uvjerenja o kršenju spolnih uloga postaju manje kruta.

Prema kognitivističko-razvojnoj teoriji različiti oblici poznavanja spolnih uloga prethode odgovarajućim spolno tipiziranim postupcima. Istraživanja uglavnom nisu potvrdila takvo gledište premda je u nekoliko studija utvrđena povezanost između shvaćanja spolnih uloga i nekih oblika spolno tipiziranog ponašanja.

Rezultati brojnih istraživanja potvrđuju postojanje tri razvojne faze. S tri godine gotovo sva djeca iskazuju spolni identitet. Spolna stabilnost javlja se oko četvrte godine, a spolna dosljednost oko pete. Dječaci i djevojčice podjednako brzinom prolaze kroz spomenute faze (16,17).

Pridavanje spolnih oznaka utječe na dječje ponašanje. Kad postoji mišljenje da su neke aktivnosti ili predmeti prikladni za određeni spol, djeca pokazuju sklonost aktivnostima koje odgovaraju vlastitom spolu, a izbjegavaju one prikladne za suprotni spol. Osim toga, djeca su uspješnija u aktivnostima koje odgovaraju vlastitom spolu nego u onima namijenjenim suprotnom spolu (14).

Prema kognitivno-razvojnoj teoriji spolno tipizirano ponašanje ne bi trebalo biti vidljivo sve dok dijete nije razvilo konstantnost spola (oko šeste godine). Suprotno tome, pokazalo se da djeca izražavaju preferencije prema spolno tipiziranim igrama i igračkama puno ranije iako ne odabiru partnere za igru istog spola do kasnije dobi.

Tako dječaci preferiraju igračke kao što su automobili i kamioni u odnosu na lutke i prije druge godine života (18). Vjerojatnije je da su ove rane razlike rezultat socijalnog učenja nego svijest o pripadnosti vlastitom spolu. Isto tako, neki istraživači su pronašli korelaciju između mjera spolne konstantnosti i opservacije ili imitacije modela vlastitog spola (19), dok drugi nisu potvrdili točnost te Kohlbergove hipoteze (15)

Ovako raznoliki rezultati doveli su tijekom osamdesetih godina do razvoja alternativne kognitivne teorije o spolnoj shemi (20).

Teorija spolne sheme tumači kako djeca razvijaju mentalne sheme koje im pomažu organizirati svoje iskustvo kako bi mogli interpretirati nove informacije na odgovarajući način. Djeca vrlo rano stvaraju sheme za dječaka i za djevojčicu. Te sheme proizlaze iz dva razloga. Jedan je djetetova urođena tendencija za

organiziranjem i svrstavanjem podataka iz okoline. Drugi činitelj je naglasak koji se u našoj kulturi stavlja na znakove koji dječake razlikuju od djevojčica i koji omogućuju lako razlikovanje ta dva pojma. Dijete usvaja jednu od shema (dječak ili djevojčica), što ima trostruk utjecaj. Prvo, dijete zbog toga obraća veću pozornost na podatke vezane s njegovim spolom. Tako će djevojčica primjećivati reklame za nove lutke, dok će dječak biti više usmjeren na sportske vijesti. Drugo, to utječe na djetetovu samoregulaciju ponašanja i treće, spolna shema može dijete navesti na određene zaključke. Ovaj model predviđa da će se spolno tipizirano ponašanje pojaviti kad dijete stekne spolnu shemu koja se pojavljuje otprilike kad i spolna stabilnost ili čak spolni identitet.

Empirijske potvrde kognitivističkog modela odnose se na činjenicu da se djeca bolje prisjećaju podataka kad ih smatraju povezanim s njihovim shemama o sebi. Slični rezultati dobiveni su i kad je riječ o podacima koji se tiču oba spola – djeca se bolje prisjećaju podataka koji se odnose na vlastiti spol (21).

S tim su povezani rezultati koji pokazuju da se djeca bolje prisjećaju informacija usklađenih sa stvorenim spolnim shemama. U nekoliko istraživanja su djeca gledala slike ili fotografije na kojima su bili prikazani muškarci ili žene kako obavljaju neku aktivnost prikladnu njihovom spolu. Djeci su potom prikazane dvije slike i trebala su izabrati onu koju su već vidjela. Djeca su se češće sjećala slika na kojima je aktivnost bila usklađena sa spolom nego onih kod kojih je postojao raskorak između spola i aktivnosti (21). U drugom istraživanju provjeravani su opisani rezultati, ali u području osobina ličnosti. Utvrđeno je da se djeca sjećaju više osobina ženskog lika kad im je bilo rečeno da je žena stidljiva (u skladu sa spolom) nego kad su dobili informaciju da je otvorena (nije u skladu sa spolom). Obrnuto je bilo utvrđeno kad je lik bio muškarac (22). I drugi istraživači izvještavaju da se takav sklop rezultata povezanih sa spolnim shemama najčešće dobiva u djece koja najviše znaju o tradicionalnim spolnim stereotipima i u one koja imaju najjače spolne stereotipe (23).

1.2.2. Teorije o utjecaju okoline i učenja

Teorije socijalnog učenja smatraju spolne uloge naučenim ponašanjem koje se stječe iskustvom. Prema tom pristupu, mnoga spolno tipizirana ponašanja rezultat su istih

principa učenja pomoću kojih se uče i ostala ponašanja u društvu. Ti principi uključuju proces potkrepljivanja, učenje opažanjem i samoregulaciju.

Tako se dječaci dok su mali, češće ponašaju na tradicionalno muževan način jer im takvo ponašanje okolina odobrava, dok uobičajeno ženstveni postupci dovode do neodobravanja. Oni opažaju i oponašaju modele iz svoje okoline koji se ponašaju prikladno svom spolu. Učeci predviđati tuđe reakcije na njihove postupke, djeca postupno internaliziraju pravila o ponašanju koje je prikladno odnosno neprikladno za određeni spol te sami određuju svoje postupke u skladu s tim pravilima.

Socijalizacijski utjecaji mogu se opaziti i u procesu učenja opažanja, kao što potvrđuju istraživanja. Djeca više pažnje poklanjaju modelima istog spola, bolje ih se sjećaju i češće oponašaju njihove postupke. Djeca su osjetljiva i na to je li ponašanje modela prikladno njihovom spolu, pa tako dječak neće oponašati neki postupak koji se smatra ženskim, premda je model bio muškarac. Tu postoje vidljive razlike između spolova. Dječaci oponašaju odrasle muškarce i izbjegavaju oponašati postupke odraslih žena. Nasuprot tome, djevojčice su spremne oponašati i odrasle muškarce, iako radije oponašaju odrasle žene (15). Moguće je da djevojčice oponašaju osobe suprotnog spola jer uviđaju da naša kultura daje muškarcima viši položaj i bolje ih nagrađuje (24).

Utjecaj obitelji na razvoj spolnih uloga

Modeliranje počinje u roditeljskom domu, djeca gledaju svoje majke i očeve dok svakodnevno obavljaju različite poslove vezane uz njihov spol. Utvrđeno je da djeca koja rastu u obiteljima gdje roditelji obavljaju netradicionalne poslove i zadatke imaju manje izražene spolne stereotipe. Roditeljska uvjerenja i stavovi, poslovi koje u kućanstvu obavljaju članovi obitelji, majčina zaposlenost izvan kuće utječu na djetetovo shvaćanje i prihvaćanje spolnih uloga. Izravniji roditeljski utjecaj vidljiv je u aktivnostima i postupcima vezanim uz pojedini spol koje roditelji potiču i odobravaju u svoje djece. Igračke koje roditelji kupuju, klubovi ili aktivnosti u koje uključuju svoju djecu, pravila koja uspostavljaju za odijevanje i ponašanje u društvu, te mnogi drugi specifični odgojni postupci, mogu izravno oblikovati dječja spolno tipizirana ponašanja (25).

Obitelji igraju aktivnu ulogu u socijalizaciji spolne uloge na način da organiziraju okolinu svojoj djeci. Različito oblače dječake i djevojčice, daju im različite igračke te različito uređuju njihove sobe. Uvriježeno je mišljenje da roditelji, a posebno očevi, različito tretiraju mušku i žensku djecu. Roditelji gledaju na dječake kao na jače, čak i pri porodu, malo se grublje odnose prema njima i igraju se s njima aktivnije nego sa djevojčicama. Kako djeca odrastaju roditelji više štite djevojčice i dopuštaju im manje autonomije. Roditelji također očekuju da će dječaci postići više u matematici i karijeri nego djevojčice (8).

Roditeljska moć ima snažan utjecaj na spolno tipiziranje u dječaka, ali ne i u djevojčica. Femininost u djevojčica je pod utjecajem maskulnosti oca, njegovog odobravanja majke kao modela te poticanja kćeri na bavljenje ženskim aktivnostima. Zbog toga što otac igra presudnu ulogu u razvoju spolne uloge djeteta, njegova odsutnost je povezana s poremećajima u spolnom tipiziranju predadolescentskih dječaka i problemima u vezama s vršnjacima suprotnog spola u adolescentskih djevojaka. Istraživanja pokazuju da očevo odsustvo ima dugotrajne posljedice na interakciju njegove ženske djece s muškarcima (26). Nema dokaza o razlikama u spolnim ulogama dječaka i djevojčica odraslih u homoseksualnim obiteljima; većina takve djece je u odrasloj dobi heteroseksualne orijentacije.

Brojna istraživanja su nastojala utvrditi koliki je utjecaj roditelja na spolne razlike u ponašanju. Hugh Lytton i David Romney (27) su analizom više od 100 studija došli do podataka o tome koliko roditelji različito tretiraju sinove i kćeri u različitim područjima, od roditeljske topline do specifičnih ponašanja kao što je potkrepljivanje agresivnosti. Njihov zaključak je da su razlike u postupanju sa sinovima i kćerima vrlo male: jednako ih stimuliraju na motoričku aktivnost, jednako ih ne ohrabruju u agresivnom ponašanju, jednako ih potiču u matematičkim sposobnostima.

Slijedeća skupina istraživanja odnosi se na roditeljske stavove prema tradicionalnim spolnim ulogama. Longitudinalna studija Weisnera i Willson-Mitchella (28) uključivala je 23 obitelji u kojim su roditelji naglašavali jednakost u spolnim ulogama. To su većinom visoko obrazovani roditelji koji dijele brigu o djetetu i kućanstvu. Kad su njihova djeca bila u dobi od 6 godina intervjuirana su o različitim komponentama spolnog tipiziranja i uspoređivana s tradicionalnim obiteljima. Razlikovali su se u tome što su djeca iz netradicionalnih obitelji imala fleksibilnije stereotipe o aktivnostima za

djecu i odrasle, ali nije bilo razlike u njihovom izboru spolno tipičnih igračkaka i igara s vršnjacima istog spola.

Ovi nalazi pokazuju da roditelji utječu samo na neke komponente spolnog tipiziranja. Mogu utjecati na uvjerenja djece koje su aktivnosti namijenjene ženskom odnosno muškom spolu, ali imaju malo utjecaja na vrstu i način igranja ili razvoj spolno tipiziranih osobina ličnosti.

Slično tome, vjeruje se da roditelji iz viših društvenih slojeva odgajaju svoju djecu na manje spolno stereotipan način pa njihova djeca imaju manje krute spolne stereotipe. Rezultati samo djelomično potvrđuju takvo uvjerenje (25). Premda starija djeca i adolescenti imaju manje tradicionalne stavove i sklonosti ako potječu iz obitelji višeg socioekonomskog položaja, ta veza nije tako očita u mlađe djece (29).

Utjecaj vršnjaka i medija na razvoj spolnih uloga

Razlog relativno malom roditeljskom utjecaju je u činjenici da su djeca izložena i drugim socijalizacijskim utjecajima: utjecaju vršnjaka, škole, knjiga, medija.

Vršnjaci služe kao modeli, djeca obraćaju pažnju na to što vršnjaci imaju i što rade. U jednoj studiji u skupini predškolske djece pokazalo se da je izbor igračkaka određen ponašanjem vršnjaka: djeca biraju igračke s kojima su se igrali vršnjaci njihovog spola (24). Predškolska djeca koja se igraju s igračkama namijenjenima suprotnom spolu i starija djeca koja se ne ponašaju u skladu s vlastitim spolom često su izložena rujanju i isključivanju (30) što ukazuje na važnost vršnjaka kao potkrepljivača spolno tipičnog ponašanja.

Maccoby (31) pokazuje da dječaci i djevojčice većinu djetinjstva žive u različitim kulturama u kojima uče kako se osoba određenog spola treba ponašati. Na taj način razvijaju stilove interakcija koji utječu na njihove buduće interakcije s ljudima istog i suprotnog spola.

Utjecaj medija na razvoj spolnih razlika u ponašanju određen je činjenicom da je sadržaj većine televizijskih programa izrazito spolno tipiziran (32). To se posebno naglašava u reklamama gdje su igračke strogo namijenjene djevojčicama ili dječacima i u video spotovima u kojima se češće prikazuju muškarci nego žene, a žene su prikazane

u podređenom položaju, često kao seksualni objekti (33). Djeca koja više gledaju televiziju imaju više stereotipnih preferencija i stavova (34).

1.2.3. Biološke teorije razvoja spolnih uloga

Biološke teorije objašnjavaju razlike u razvoju spolnog ponašanja utjecajem gena i hormona. Dokazi za utjecaj bioloških faktora na spolno tipiziranje pronalaze se u rezultatima dobivenim istraživanjima primata, kroskulturalnim istraživanjima, istraživanjima ponašanja novorođenčadi, studijama blizanaca i istraživanjima utjecaja hormona na ponašanje.

Rezultati istraživanja spolnih razlika u ponašanju primata pokazala su na primjer da su mužjaci čimpanze 4 do 10 puta agresivniji od ženki, a što bi ukazivalo na genetsku osnovu spolnih razlika u ljudskom ponašanju, ako se na taj način pokušaju objasniti i razlike u agresivnosti između dječaka i djevojčica (35).

Slični zaključci mogu se izvesti iz rezultata kroskulturalnih istraživanja koja su pokazala da je značajna razlika u agresivnosti između dječaka i djevojčica prisutna u više od deset različitih kultura, a što ne bi bio slučaj da su razlike u spolnom ponašanju prvenstveno pod utjecajem socijalizacijskih procesa (36).

Istraživanja novorođenčadi zasnivaju se na činjenici da spolne razlike u ponašanju nisu pod utjecajem interakcija s okolinom. Tako je poznato da nekoliko sati stare djevojčice često počinju plakati kad čuju drugo dijete da plače, a što nije slučaj s dječacima (37). To ukazuje na konstitucionalnu predispoziciju za spolne razlike u empatiji.

Dio istraživanja genetskog utjecaja na razvoj spolnih uloga odnosi se na studije blizanaca: jednojajčani blizanci koji imaju isti genotip trebali bi biti sličniji u njihovoj maskuliniziranosti i feminiziranosti nego dvojajčani blizanci. Ovu pretpostavku potvrđuje istraživanje Mitchella i suradnika koji su ispitivali blizance u dobi od 8 do 14 godina (38).

Najviše dokaza o utjecaju bioloških faktora na razvoj spolne uloge dolazi iz istraživanja djelovanja spolnih hormona na ponašanje.

1.3. Utjecaj androgena na razvoj spolnih uloga

Biologija spolne diferencijacije i utjecaj hormona istraživani su najviše u skupinama ostalih sisavaca, u kojih je moguća eksperimentalna manipulacija.

Rezultati istraživanja životinja pokazuju da izlaganje hormonima u prenatalnom razdoblju, kao dio procesa spolne diferencijacije, utječe na razvoj reproduktivnog i nereproduktivnog ponašanja koja pokazuju spolne razlike. Reproductivno ponašanje koje je pod utjecajem hormona uključuje spolno tipične položaje za parenje, a nereproduktivno ponašanje specijalno učenje i snalaženje u prostoru u štakora te gruba igra i vizualna diskriminacija u rezus majmuna (39).

Spolne razlike postoje i u neuralnim regijama mozga, a što je osnova za razlike u ponašanju. Prenatalno izlaganje androgenima maskulinizira i defeminizira anatomiju i ponašanje u sisavaca (40), dok prevencija izlaganju tim hormonima ili smanjivanje lučenja feminizira i prevenira maskulinizaciju (41).

Paralelne studije na životinjama jasno pokazuju da isti prenatalni hormoni koji su odgovorni za seksualnu diferencijaciju tijela uključeni su također u spolnu diferencijaciju ponašanja. U štakora, ženke kojima je u neonatalno doba ubrizgana visoka doza androgena pokazivale su tipično muško ponašanje, a mužjaci koji su kastrirani pokazivali su više tipično žensko ponašanje. Ponašanja za koja se pokazalo da su pod utjecajem spolnih hormona uključuju seksualno ponašanje u odrasloj dobi, način igre, agresivnosti i snalaženje u labirintu. (42,43,44). Učinci na ponašanje pronađeni su također i u primata: ženke majmuna koje su bile izložene androgenima u ranom razvoju bile su maskuliniziranog ponašanja (45,46). Istraživanja na majmunima potvrđuju i proširuju rezultate na štakorima na dva načina. Prvo, oni ilustriraju kompleksnost efekta određenog vremena izlaganja i pokazuju da postoji više različitih osjetljivih perioda za utjecaj androgena na ponašanje (47).

Podaci o utjecaju spolnih hormona na ponašanje ljudi dolaze primarno iz istraživanja interseksualaca. Broj takvih istraživanja je porastao i ona su doprinijela razumijevanju utjecaja prenatalnog izlaganja androgenima na proces spolne diferencijacije (48).

Utjecaj hormona na ponašanje najviše je istraživan u bolesnika s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom (KAH), zbog njezine relativno visoke incidencije (1 u

10.000 do 15.000 rođenih, što predstavlja najveći udio u skupini bolesnika s interseksualnošću) i relativno malo dodatnih medicinskih komplikacija. Istraživanja ponašanja drugih osoba s interseksualnošću nisu tako sistematska kao ona provedena u skupini bolesnika s KAH-om, najviše zbog poteškoća pronalaženja dovoljno velikog, homogenog i reprezentativnog uzorka.

Osnovna svrha istraživanja ponašanja bolesnika s KAH-om i ostalih interseksualnih stanja je: odrediti je li izlaganje spolno netipičnim razinama androgena povezano s otklonima od spolno tipičnog ponašanja – više ili manje maskulinog ili femininog. Ta istraživanja predstavljaju eksperiment u kojem je prirodna manipulacija biologijom rezultirala razlikom između hormonalnog i socijalnog spola.

1.3.1. Utjecaj androgena na igru, aktivnosti i interese

Najjasniji dokazi da prenatalni hormoni utječu na ponašanje dolaze iz istraživanja igre bolesnica s KAH-om.

Djevojčice s KAH-om preferiraju igračke namijenjene dječacima, kao što su auti, kamioni, a imaju smanjeni interes za lutke (49). Ovi su rezultati potvrđeni u istraživanjima više autora iz različitih zemalja, upotrebljavajući intervjue i upitnike, kao i promatranje igre (50). Razlike su dokazane u usporedbi s različitim kontrolnim skupinama, uključujući zdrave sestre bolesnica i djevojčice izjednačene po demografskim karakteristikama. Djevojčice s KAH-om pokazuju drugačije preferencije u izboru prijatelja za igru. Oko 50% njihovih prijatelja za igru su djevojčice i 50% su dječaci, dok se zdrave djevojčice u 80-90% slučajeva igraju sa djevojčicama (50).

U istraživanju Golomboka i Rusta (51) pokazalo se da je na upitniku o načinu igre (PSAI – Pre-School Activities Inventory) ponašanje djevojčica s KAH-om više maskulinizirano nego što je to slučaj u zdravih djevojčica, ali ipak ne muški-tipično kao u zdravih dječaka. Razlike u ponašanju djevojčica s KAH-om i dječaka autori objašnjavaju socijalizacijskim procesima obzirom da su djevojčice s KAH-om odgajane kao djevojčice. S druge strane, iako se čini da je prenatalna razina androgena u djevojčica s KAH-om slična onoj u dječaka, razlikuju ih drugi aspekti izlaganja androgenima kao što je možda vrijeme djelovanja.

U mladosti i odrasloj dobi djevojke i žene s KAH-om pokazuju i dalje interes za tipično muške interese i aktivnosti: u izboru zanimanja i načinu provođenja slobodnog vremena (52, 53).

Pokazalo se također da je koncentracija testosterona tijekom trudnoće viša u majki zdravih djevojčica koje preferiraju igre i igračke tipične za dječake (54), što je još jedan dokaz utjecaja androgena na vrstu i način igranja.

1.3.2. Utjecaj androgena na omjer dužine drugog i četvrtog prsta

Hipoteza o omjeru dužine drugog i četvrtog prsta ruke kao jedan od znakova utjecaja prenatalnih androgenih hormona, prvi puta je postavljena 1998 (55).

Od tada su isti rezultati višestruko ponovljeni. Naime, pokazano je kako se omjer između drugog i četvrtog prsta ruke razlikuje između muškaraca i žena. U muškaraca je on značajno manji nego li je to slučaj u žena. Odrasli muškarci imaju duži četvrti prst od drugog što omjer dužine ta dva prsta čini manjim u odnosu na žene u kojih je četvrti prst po svojoj dužini sličan drugom pa je omjer gotovo 1.

Takav odnos postaje stalan u dobi od 5 godina i pokazuje spolne razlike u svim rasnim skupinama (56, 57).

Odnos između dužine drugog i četvrtog prsta je negativno povezan s razinom testosterona u muškaraca i pozitivno s razinom estrogena u muškaraca i žena. Rezultati istraživanja u skupinama bolesnica s KAH pokazuju neujednačene rezultate. Jedna studija je pronašla da 13 žena i 7 muškaraca s KAH-om imaju manji odnos između dužine drugog i četvrtog prsta nego 44 ženskih i 28 muških zdravih rođaka (58).

Međutim, istraživanje odnosa između dužine drugog i četvrtog prsta na lijevoj ruci pomoću radiografske metode nije našlo razlike između 66 žena s KAH-om i 69 zdravih žena iz kontrolne skupine (59).

1.3.3. Utjecaj androgena na slušnu funkciju

Postoji više istraživanja koja ispituju mogućnost utjecaja hormona na slušnu funkciju kroz ispitivanja spolnih razlika u otoakustičnoj emisiji. Otoakustična emisija (OAE) bilježi zvuk koji generira unutarnje uho, a nastaje kontrakcijama vanjskih

osjetnih stanica. Može biti spontana ili evocirana. Spontana se odnosi na zvukove koji se spontano proizvode u uhu, a evocirana predstavlja zvukove koji su odgovor na kratke zvučne podražaje. Poznato je da postoje spolne razlike u djetinjstvu i u odrasloj dobi: obje otoakustične emisije su izraženije u žena nego u muškaraca - spontana je brojnija, a evocirana je jača.

McFadden i suradnici (60) su istraživali uzroke spolnih razlika i smatraju da se određena proporcija varijacija može objasniti genetskim faktorima, ali i prenatalnim utjecajem androgena. Kao indirektni dokaz utjecaja androgena na slušnu funkciju su rezultati istraživanja parova blizanaca: pokazalo se da žene koje imaju brata blizanca imaju maskulinizirane obrasce otoakustične emisije, s manjim brojem spontane OAE i slabijom evociranom OAE u odnosu na ostale žene (61).

Pokazalo se da je OEA povezana sa seksualnom orijentacijom u žena, ali ne i u muškaraca. Žene s homoseksualnom orijentacijom imaju slabiju spontanu OAE i manji broj evocirane OEA u odnosu na heteroseksualne žene (62).

Nije pronađena razlika između heteroseksualnih i homoseksualnih muškaraca u otoakustičnoj emisiji.

1.3.4. Utjecaj androgena na razvoj spolnog identiteta

U suprotnosti s izraženim učinkom na interese i aktivnosti, čini se da androgeni imaju slabi efekt na spolni identitet, posebno kad se radi o umjerenoj razini izloženosti hormonima.

Velika većina žena s KAH-om imaju ženski spolni identitet, a vrlo mali broj onih koje su nezadovoljne što su žene nisu uvijek one s najizraženijom virilizacijom genitala ili najvećom razinom prenatalne izloženosti androgenima (63). Ipak, kad se usporedi učestalost poremećaja spolnog identiteta u zdravih žena (1 u 50.000 do 100.000) i žena s KAH-om (1 u 14.000) uočava se da je ta učestalost značajno veća u žena s KAH-om unatoč tome što se javlja vrlo rijetko (64).

Istraživanja spolnog identiteta u ostalih osoba s inerseksualnošću pokazuju veliki raspon ishoda koji nije tako jednostavno povezan bilo s izloženošću androgenima bilo sa spolom u kojem su odgajani (65).

Zanimljiva su istraživanja dječaka sa spolno tipičnom koncentracijom androgena čije je spolovilo oštećeno slučajno ili zbog neke bolesti. Ta djeca su tradicionalno odgajana kao ženska, zbog toga što se smatra da su osobe psihoseksualno neutralne kod rođenja i zato što je jednostavnije konstruirati vaginu nego penis, ali ta praksa nosi brojne poteškoće (66).

Najpoznatiji je slučaj normalnog dječaka kojemu je promijenjen spol u ženski nakon amputacije penisa u dobi od 8 mjeseci. (67). Nikad se nije prilagodio ženskom spolu, zatražio je promjenu spola u dobi od 14 godina i živio kao muškarac. Ako uzmemo u obzir da je to normalno genetski muška osoba izložena normalnoj razini tipično muških hormona, to bi moglo ukazivati da je spolni identitet određen ranim utjecajem hormona na razvoj mozga. (68). Rezultati istraživanja u skupini dječaka koji su zbog izgleda genitala odgajani kao djevojčice indiciraju da se više od polovine te djece (57%) identificiraju kao dječaci, što je u skladu s njihovim tipično muškim razinama androgena prenatalno. S druge strane, neki od njih (29%) se identificiraju kao ženski, a neki (21%) pokazuju varijacije u spolnom identitetu (69).

Spolni identitet nije jednostavno povezan sa prenatalnim izlaganjem androgenima. Prisustvo umjerenom povišene koncentracije androgena tijekom prenatalnog razvoja nije

dovoljno da maskulinizira spolni identitet, već se dijelom radi i o utjecaju bioloških i socijalnih faktora koji modificiraju utjecaj androgena, a koji još nisu poznati.

1.3.5. Utjecaj androgena na seksualnu orijentaciju

Nastojanja da se utvrdi utječu li prenatalne razine hormona na razvoj homoseksualne orijentacije bila su usmjerena na istraživanja životinja. Sva ta istraživanja dala su konzistentan obrazac rezultata, u štakora, hrčaka, afričkih tvorova, svinja i pasa. Pokazalo se da su mušjaci koji su kastrirani u perinatalnom razdoblju u doba parenja preferirali jedinke istog spola. Isto tako, ženke kojima su u tom razdoblju davali testosteron pokazivale su obrasce ponašanja vezanog uz parenje koji su tipični za muške jedinke. (70).

Većina podataka o utjecaju androgena na seksualnu orijentaciju u ljudi dolazi iz rezultata istraživanja žena s KAH-om. Zbog socijalnog pritiska kojem su izložene osobe koje iskazuju homoseksualno ponašanje, važno je istražiti spolnu privlačnost, a ne samo iskustvo i upotrijebiti odgovarajuću kontrolnu skupinu. Jedino metodološki jasno istraživanje seksualne orijentacije žena s KAH-om (71) je pokazalo da imaju manje heteroseksualnog iskustva, ali nemaju više homoseksualnog u odnosu na njihove zdrave sestre. Razlike su u spolnoj privlačnosti i maštanjima. Žene s KAH-om iskazuju više interesa za žene i manje interesa za muškarce u odnosu na njihove sestre. Ipak, većina žena s KAH-om ima heteroseksualne interese, a ostale ne ekskluzivno homoseksualne, već biseksualne. Globalna procjena u fantazijama je 66% isključivo heteroseksualne, 27% biseksualno i 7% nema fantazije (71).

Indirektni pokazatelji utjecaja androgena na seksualnu orijentaciju proizlaze iz ispitivanja razlika između homoseksualnih i heteroseksualnih muškaraca i žena u biološkim markerima kao što je omjer dužina drugog i četvrtog prsta ruke i slušna funkcija. Homoseksualni muškarci imaju omjer dužine drugog i četvrtog prsta sličniji onom u žena nego u heteroseksualnih muškaraca. Slično tome, pokazalo se da su lezbijke negdje na sredini između heteroseksualnih muškaraca i heteroseksualnih žena kad se ispituje slušna funkcija i odnos dužine drugog i četvrtog prsta (56, 57). Dužina prsta također razlikuje žene s KAH-om od zdravih (58).

Homoseksualci također češće u odnosu na heteroseksualce u djetinjstvu i odrasloj dobi pokazuju spolno atipične interese povezane s izborom zanimanja i provođenjem slobodnog vremena (56).

Može se zaključiti da hormoni utječu na seksualnu orijentaciju, ali kao i kod spolnog identiteta, nisu jedini važni.

1.3.6. Utjecaj androgena na ostala socijalna ponašanja

Prenatalno izlaganje androgenima utječe na još neka socijalna ponašanja između kojih postoje spolne razlike, uključujući majčinstvo i agresivnost.

Najviše podataka o utjecaju androgena na ponašanja povezana s majčinstvom dolazi iz istraživanja žena s KAH-om. U usporedbi sa zdravim ženama, žene s KAH-om imaju manje izražen interes za bavljenje malom djecom i za majčinstvo (72). To se ne može objasniti psihološkim učincima same bolesti, kao što je smanjena fertilitet, budući da žene s Turnerovim sindromom (koje su u potpunosti infertilne) nemaju smanjeni interes za djecu (73).

Izlaganje androgenima u ranom razdoblju života može povećati agresivnost. Žene čije su majke u trudnoći imale više razine testosterona i žene s KAH-om imaju višu opću agresivnost u odnosu na njihove zdrave sestre (74).

Ali ni tu rezultati nisu jednoznačni, u istraživanju u kojem se ispitivala sklonost svađanju, jednom od ponašanja kojim se manifestira agresivnost, nije pronađena razlika između žena s KAH-om i zdravih (64).

1.3.7. Utjecaj androgena na kognitivne sposobnosti

Rano izlaganje androgenima utječe i na kognitivne sposobnosti. Nema razlike u općoj inteligenciji između muškaraca i žena, ali postoje razlike u pojedinim aspektima. Muškarci u prosjeku postižu bolje rezultate na testovima specijalnih sposobnosti (sposobnosti prostornog predočavanja), mehaničkih i matematičkih sposobnosti, dok su žene u prosjeku uspješnije u verbalnoj fluentnosti, verbalnoj memoriji i perceptivnoj

brzini (75). Više studija je pokazalo da su spolne razlike barem u nekim od tih sposobnosti pod utjecajem prenatalnih androgena koji utječu na organizaciju mozga.

Žene s KAH-om imaju bolje razvijene sposobnosti prostornog predočavanja u odnosu na njihove zdrave sestre (75).

Slično rezultatima dobivenim u žena s KAH-om, muškarci s niskom ranom razinom androgena (zbog idiopatskog hipogonadotropnog hipogonadizma) imaju slabije specijalne sposobnosti od kontrolne skupine.

Specijalne sposobnosti u skupini djevojčica u dobi od 7 godina povezane su s njihovom razinom testosterona u amnionskoj tekućini u 14 i 16 tjednu gestacije: djevojčice s visokom prenatalnom razinom testosterona su bile uspješnije na testu mentalne rotacije nego djevojčice s nižom razinom prenatalnog testosterona. (76)

Žene koje imaju brata blizanca imaju bolje specijalne sposobnosti od žena koje imaju sestru blizanku, što se objašnjava mogućnošću da su u prenatalnom razdoblju izložene višim razinama testosterona u amnioničkoj tekućini. (77)

Ovi rezultati dodatno potvrđuju hipotezu da su bolje specijalne sposobnosti u žena s KAH-om rezultat prenatalnog izlaganja androgenima, a ne socijalizacijskih aspekata.

Utječu li androgeni na ostale aspekte kognitivnih sposobnosti u kojima postoje spolne razlike nije jasno. Takva istraživanja je teško provesti, obzirom da su spolne razlike u tim sposobnostima manje nego u specijalnim, tako da su potrebni vrlo veliki uzorci da se otkrije učinak ranog izlaganja androgenima.

1.4. Tipovi hormonskog učinka na ponašanje

Rani utjecaj hormona na ponašanje naziva se organizacijski jer utječe na organizaciju mozga, a kasniji aktivacijski jer se smatra da aktivira postojeće neuralne sustave (39). Organizacijski učinci su trajni dok su aktivacijski trenutni i mijenjaju se s fluktuacijom hormona. Tako na primjer, ženka štakora koja je u neonatalnom periodu dobivala testosteron ima potencijal pokazivati tipično muško seksualno ponašanje, ali taj potencijal će doći do izražaja samo ako je ženka u odrasloj dobi dobivala testosteron koji aktivira ponašanje. U drugoj slučaju kao što je vrsta igre i snalaženje u labirintu, organizacijski efekti su vidljivi bez aktivacijskih hormona (39).

Obzirom da su koncentracije spolnih hormona u krvi prije puberteta niske, hormoni koji utječu na ponašanje u djetinjstvu su dio organizacijskog učinka. Spolne razlike u ponašanju u adolescenciji i odrasloj dobi mogu biti rezultat organizacijskog i aktivacijskog učinka hormona.

Opće je prihvaćeno da je osjetljivo razdoblje za organizacijski efekt razdoblje kad se razvija mozak, ali točan period u ljudi nije poznat. Dugo se smatralo da je to od 8. do 24. tjedna gestacije, obzirom na visoku koncentraciju testosterona u tom razdoblju. Međutim, novija saznanja ukazuju da može biti više osjetljivih razdoblja i da različita područja mozga mogu biti pod utjecajem hormona u različitim razdobljima. Podaci dobiveni istraživanjima ljudi su oskudni, ali rezultati istraživanja životinja ukazuju na to. Rezultati istraživanja rezus majmuna pokazuju da izlaganje androgenima u različitim razdobljima utječe na maskulinizaciju različitih ponašanja (78).

Pretpostavlja se da postoji osjetljivo razdoblje odmah nakon rođenja koje se povezuje s drugim porastom razine testosterona u muške mladunčadi. Neonatalni testosteron utječe na razvoj genitala i nekih ponašanja vezanih uz interakciju majka-mladunče, ali ne utječe na seksualno ponašanje (79).

Dva u razdoblja visokih koncentracija testosterona u razvoju dječaka. Prvo je prenatalno razdoblje između 12. i 18 tjedna gestacije, kad je testosteron u dječaka 10 puta viša nego u djevojčica. Drugo razdoblje je u prva tri mjeseca nakon rođenja kad lučenje testosterona odgovara onom u odrasloj dobi. U navedena dva razdoblja koncentracije testosterona u djevojčica i žena su niske.

Smatra se da su upravo ovo razdoblja kada spolni hormoni djeluju organizacijski na razvoj mozga, a posljedica toga su spolne razlike u ponašanju.

1.5. Proces spolne diferencijacije

Normalni spolni razvoj čovjeka sastoji se od tri procesa koji uključuju formiranje genskog, gonadnog i fenotipskog spola.

Prvi dio spolne diferencijacije obuhvaća uspostavljanje genskog spola. Određen je vrstom i brojem spolnih kromosoma, te se utvrđuje već u vrijeme oplodnje.

Nakon toga se genski spol postepeno prevodi u gonadni, kada genetska informacija određuje hoće li se do tada indiferentna gonada diferencirati u testis ili ovarij. Pokazalo

se da u tome važnu ulogu ima faktor koji određuje razvoj testisa (TDF, prema engl. *testis determining factor*) koji se nalazi na kratkom kraku Y-kromosoma. Unutar te regije lociran je još manji segment koji određuje spol (*sex determining region Y-SRY*). Pokazalo se međutim da u razvoju testisa određenu ulogu imaju i autosomi i X-kromosom.

Završni proces spolne diferencijacije, prijelaz gonadnog u fenotipski spol, izravna je posljedica djelovanja testisa ili ovarija. U razvoju fenotipskog spola iz prethodno neodređene genitalne osnove stvara se muški ili ženski genital, a kao rezultat toga slijede dalje karakteristični oblik ponašanja i funkcioniranja pojedinca. Šest tjedana nakon oplodnje i muški i ženski fetusi imaju dva potpuna kompleta reproduktivnih kanala: Müllerove i Wolffove kanale. U muškaraca Müllerovi kanali involuiraju, a iz Wolffovih kanala stvaraju se epididimis, vas deferens i vezikule seminales. U žena involuiraju Wolffovi kanali, a iz Müllerovih kanala stvaraju se tube uterine, uterus i gornja trećina vagine.

Za razliku od unutrašnjih genitala koji se razvijaju od različitih osnova u svakom od spolova, vanjski genitali i uretra nastaju od zajedničke osnove urogenitalnog tuberkula, urogenitalnog nabora i urogenitalne izbočine. Iz urogenitalnog tuberkula stvara se glans penisa u muškarca, odnosno klitoris u žene. Od urogenitalnog nabora nastaju korpus penisa u muškarca i male usne u žene. Iz urogenitalne izbočine nastaju skrotum u muškarca, velike usne u žene.

Iz urogenitalnog sinusa u muškarca stvaraju se prostata i prostatički dio uretre, a u žene donje dvije trećine vagine i uretra. Kompletan diferencijacija u muškarca zahtijeva uz to da se uretra otvara na vrhu penisa. Razvoj ženskog fenotipa je zapravo pasivni proces, koji ne zahtijeva djelovanje hormona iz fetalne gonade.

S druge strane, maskulinizacija muškog fetusa i razvoj muškog fenotipa rezultat su produkcije i djelovanja tri fetalna hormona: hormona koji inhibira razvoj Müllerovih kanala (engl. *Müllerian duct inhibitory factor* – MIF), testosterona i dihidrotestosterona. MIF djeluje samo na involuciju Müllerovih kanala i na taj način dovodi do zastoja u razvoju uterusa i tuba, a testosteron stimulira diferenciranje Wolffovih kanala. Za maskulinizaciju vanjskog genitala i urogenitalnog sinusa

potrebno je djelovanje i dihidrotestosterona koji se stvara u perifernim tkivima iz testosterona pod utjecajem enzima 5-alfa-reduktaze.

Važno je naglasiti da će razvoj vanjskog i unutrašnjeg genitala u muškom smislu slijediti samo onda ako androgeno djelovanje počne već u ranoj fetalnoj dobi (80).

1.5.1. Razvoj spolnih razlika u mozgovnoj organizaciji

Mozak muškarca i žene je sličan, no nije identičan. Utvrđen je niz razlika: u anatomiji hipotalamusa, velike komisure, prednje komisure i talamusa. Pozitronskom emisijskom tomografijom (PET-om) otkrivene su i razlike u mozgovnom funkcioniranju (81). Tako su Gur i suradnici (82) pokazali da u muškaraca postoji sklonost višoj bazalnoj metaboličkoj aktivnosti u nekoliko područja temporalnog režnja i limbičkog sustava, dok žene imaju višu bazalnu aktivnost u cingularnoj vijuzi. Moguće je pretpostaviti da su neke od ovih razlika u vezi s razlikama u spolnom ponašanju, dok su druge povezane s razlikama u kognitivnim i emocionalnim funkcijama, no za sada je funkcionalno značenje spolnih razlika u mozgovnoj organizaciji još uvijek samo predmet nagađanja.

Proces spolne diferencijacije mozga koji je osnova razlika u strukturi mozga započinje u drugom dijelu prenatalnog razvoja. Budući da se spolna diferencijacija genitala odvija puno ranije (u prva 2 mjeseca trudnoće), ta dva procesa mogu se odvijati neovisno jedan od drugog. Svrha procesa spolne diferencijacije mozga (naziva se i proces organizacije odnosno instalacije mozga) je pripremiti živčani sustav za buduće seksualno i neseksualno ponašanje koje će biti usklađeno sa spolom i aktivirano hormonima u pubertetu (57).

Istraživanja na životinjama su pokazala važnost utjecaja androgena, posebno testosterona, na spolnu diferencijaciju mozga i ponašanja (78). U nižih sisavaca i primata pre-i perinatalno izlaganje androgenima u vrijeme kritičnog perioda razvoja CNS-a igra važnu ulogu, ne samo u diferencijaciji spolovila, već i u razvoju posebnih struktura mozga koje reguliraju sekreciju gonadotropina, ponašanje vezano uz parenje i ostale vrste ponašanja povezanih sa spolom (83).

Kako se proces spolne diferencijacije genitala događa značajno ranije nego proces spolne diferencijacije mozga oni su međusobno nezavisni, pa se može dogoditi da se

primjerice rodi pojedinac s muškim spolnim organima koji se osjeća kao žena i obrnuto. To znači također da u slučaju dvosmislenog spolovila, stupanj maskulinizacije genitala ne mora odgovarati stupnju maskulinizacije mozga, odnosno ponašanja (84).

1.6. Kongenitalna adrenalna hiperplazija

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) je nasljedna metabolička bolest koja nastaje zbog nedostatka nekog od enzima potrebnih u sintezi kortizola. Najčešće se radi o manjku enzima 21- hidroksilaze (21- OH). Gen odgovoran za sintezu enzima 21-OH (CYP21) nalazi se na 6. kromosomu, s tim da se u njegovoj neposrednoj blizini nalazi i nefunkcionalni pseudogen CYP21P. Enzimski defekt rezultira smanjenom sintezom kortizola, te povećanom sintezom ACTH iz prednje hipofize. Hipersekrecija ACTH dovodi do hiperplazije nadbubrežnih žlijezda i nagomilavanja steroida koji se stvaraju prije specifičnog enzimskog bloka, primarno 17-hidroksiprogesterona (17-OHP) koji je supstrat enzima 21-OH, te steroida za čiju sintezu nije potreban specifičan enzim. Budući da enzim 21-OH ne sudjeluje u sintezi adrenalnih androgena, u bolesnika s manjkom 21-OH oni se izlučuju u povećanim količinama.

Razlikuju se tri kliničke forme bolesti: klasični oblik s potpunim nedostatkom 21-OH (s gubitkom soli), klasični oblik s nepotpunim nedostatkom 21-OH (bez gubitka soli) i neklasični oblici bolesti (simptomatski i asimptomatski) u kojima je enzimski defekt blaži i koncentracije androgena u krvi su niže nego u klasičnim oblicima bolesti (75). Određivanje mutacija u posljednjih desetak godina omogućuje i istraživanja korelacije fenotipa i genotipa, koje izgleda da nisu potpune, posebno kad se radi o blažim oblicima bolesti. Različite kliničke slike, odnosno težine bolesti u KAH-u rezultat su postojanja raznih mutacija CYP21 gena. Pokazalo se da je oko 90% mutacija CYP21 gena rezultat rekombinacije sa susjednim pseudogenom koja uzrokuje nastajanje velikih delecija ili konverzija gena. Veće delecije i konverzije uzrokuju stvaranje novih alela konačnog produkta (tzv. nul aleli) i ove mutacije čine oko 20-25% mutacija. Točkaste mutacije nalaze se u ostalih oko 75% bolesnika i najveći broj su mutacije koje se inače nalaze u pseudogenu a rezultat su mikrokonverzija. Manji broj mutacija vrlo su rijetke mutacije koje se nalaze samo u specifičnim etničkim skupinama.

Desetak najčešćih poznatih mutacija dijeli se obično u tri skupine. Teške mutacije u kojima enzimska aktivnost u potpunosti izostaje rezultiraju potpunim oblikom bolesti. Srednje teške mutacije odgovaraju nepotpunoj formi bolesti kad je preostalo 1-3% aktivnosti enzima, a blage mutacije rezultiraju neklasičnim formama bolesti kad je preostalo 20-50% enzimске aktivnosti.

Hipersekrecija androgena u fetalnoj dobi uzrokuje virilizaciju vanjskog spolovila ženskih fetusa, pa se djevojčice s klasičnim oblikom bolesti rađaju s dvosmislenim spolovilom, koje u najvećem broju slučajeva zahtijeva kiruršku korekciju. Uvođenjem trajne peroralne supstitucije hidrokortizonom nakon rođenja normalizira se lučenje androgena i sprječava daljnja virilizacija. Rano prenatalno izlaganje ženskih fetusa visokim koncentracijama androgena ima međutim i dugoročne učinke na ponašanje tih osoba (80).

1.6.1. Ponašanje bolesnika s KAH-om

Istraživanja ponašanja djece i odraslih s KAH-om zbog nedostatka 21-OH jasno pokazuju da se oni razlikuju od zdravih (53, 74, 85, 86, 87, 88, 89, 90).

Kao što je već prije navedeno djevojčice s KAH-om se značajno više igraju igračkama namijenjenim dječacima nego njihove zdrave sestre ili djevojčice iz kontrolne skupine, što se vidi direktnom opservacijom igre, u samoiskazu o aktivnostima i iz podataka dobivenih od roditelja (85, 86). Imaju i smanjeni interes za oblačenje u tipično žensku odjeću, za dotjerivanje i nošenje nakita u odnosu na zdrave djevojčice (85).

Opisuje se opća maskulinizacija ponašanja u djetinjstvu, odnosno sklop ponašanja koji se smatra prikladnim za dječake. Djevojčice s KAH-om vole grublju i aktivniju igru izvan kuće, igračke tradicionalno namijenjene dječacima, ne zanimaju ih lutke, nakit i tipično ženske aktivnosti, češće za igru biraju dječake, više se bave sportom i često ih nazivaju muškobanjastima (85, 86, 89). Veličina razlika varira, posebno kad se uspoređuju djevojčice s potpunim i nepotpunim oblikom bolesti, pri čemu su razlike više izražene u djevojčica s potpunim oblikom bolesti (91).

Mc Guire nije našao razlike u ponašanju povezanom sa spolom koristeći intervju, skalu maskuliniziranosti-feminiziranosti i listu preferiranih igara, u 15 bolesnica u dobi

između 3 i 30 godina i kontrolne skupine (92). Suprotno tome Berenbaum i Snyder su pokazali da djevojčice s KAH-om značajno više vremena provode u maskuliniziranim igrama u odnosu na vršnjake. Više se igraju igračkama namijenjenim dječacima i više za igru biraju dječake, što je prisutno od ranog djetinjstva do adolescencije (85).

U straživanju Berenbaum i Hines, direktnom opservacijom igre djevojčica s KAH-om i zdravih djevojčica pokazalo se da se djevojčice s KAH-om više igraju s tipično muškim igračkama i značajno manje s tipično ženskim nego djevojčice iz kontrolne skupine, iako su se obje skupine jednako igrale sa igračkama koje su neutralne, namijenjene podjednako dječacima i djevojčicama.

Djevojčice s KAH-om se manje igraju s lutkama i pokazuju manji interes za malu djecu. U kasnijoj dobi se pokazalo da imaju manje izraženu želju za roditeljstvom, gdje se ponovo pokazala razlika između djevojka s potpunim i nepotpunim oblikom bolesti (djevojke s potpunim oblikom bolesti se više razlikuju od zdravih djevojka) (86).

Interes za tipično muške aktivnosti nastavlja se u adolescenciji i u odrasloj dobi. Adolescentice s KAH-om pokazuju interes za tipično muška zanimanja, npr. inženjer, pilot, građevinar (53). Takvi tipično muški odabiri zanimanja su pronađeni u skoro svih djevojaka s klinički i genotipski težim oblikom bolesti (91). Povećani interes za tipično muške aktivnosti praćen je paralelno smanjivanjem tipično ženskih interesa, uključujući igre s igračkama za djevojčice i interesima za hobije i zanimanja koji su tipično ženski(53, 91).

Djevojke s KAH-om su muškobanjastog i agresivnijeg ponašanja, kasnije počinju izlaziti sa vršnjacima, imaju smanjeni interes za heteroseksualna druženja, od zabavljanja do seksualnih odnosa (87, 93, 94).

Bolesnice s KAH-om češće biraju aktivniju igru i energičnije aktivnosti te igru s vršnjacima muškog spola. Navode dugotrajniji period u kojem se same opisuju ili ih drugi opisuju kao muškobanjaste, smanjenu želju za roditeljstvom kroz manje interesa za igre s lutkama i brigu o maloj djeci, te manje interesa za ulogu majke i supruge, a više za karijeru (53,64,91,95).

U odraslih žena opisuju se općenito muški obrasci ponašanja u socijalnom funkcioniranju. One imaju značajno manje interesa za druženje sa muškarcima, za svim heteroseksualnim aktivnostima te pokazuju manje interesa za ulogu majke i supruge, a više za karijeru. Žene s KAH-om koje su heteroseksualno aktivne, imaju manje

iskustava s različitim heteroseksualnim aktivnostima, rjeđe doživljavaju orgazam, te imaju više problema tijekom spolnog odnosa. Subjektivna procjena zadovoljstva sa seksualnim aktivnostima je značajno niža. U žena s KAH-om veća je učestalost biseksualne i homoseksualne orijentacije (seksualna orijentacija se odnosi na seksualnu, emocionalnu i romantičnu privlačnost prema osobama drugog i/ili istog spola), izražena je tendencija homoerotskim fantazijama, a neke imaju atipični spolni identitet (spolni identitet je svijest o vlasitom spolu, odnosno doživljaj sebe kao osobe muškog ili ženskog spola) (64,94,95,96,97).

Pokazalo se da postoje i razlike u osobinama ličnosti žena s KAH-om i žena iz kontrolnih skupina, ali te razlike nisu tako izražene kao razlike u igri i interesima.

Na upitnicima ličnosti koji pokazuju spolne razlike žene s KAH-om imaju rezultate slične muškarcima, kao što je to na Skali indirektno agresivnosti i Skali reakcija na stres.

Istraživanja agresivnosti u bolesnika s KAH-om pokazuju neujednačene rezultate: jedno ukazuje na povećanu razinu agresivnosti u djevojčica s KAH-om (59), a dva nisu našla višu razinu agresivnosti u djevojčica s KAH-om (98,99). Rezultati su dobiveni na malom broju ispitanika (11 do 20) što može biti jedan od razloga njihove nekonzistentnosti. Za razliku od njih, istraživanje Pasterske i suradnika uključivalo je 38 djevojčica i 29 dječaka s KAH-om i 25 zdravih sestara i 21 zdravog brata kao kontrolnu skupinu. Rezultati su pokazali da su djevojčice s KAH-om značajno agresivnije i aktivnije od njihovih zdravih sestara, te da nema razlike između dječaka s KAH-om i njihove zdrave braće u stupnju agresivnosti i razini aktivnosti (100).

Bolesnice s KAH-om se razlikuju od zdravih žena i u kognitivnom funkcioniranju. Imaju bolje spacijalne sposobnosti, uključujući prostornu orijentaciju, predočavanje i snalaženje (101,102).

Dječaci i muškarci s KAH-om se općenito ne smatraju različitim u odnosu na kontrolne skupine zdravih u većini istraživanih ponašanja. Pokazalo se da se uglavnom ne razlikuju u vrsti igara u djetinjstvu ni aktivnostima u adolescenciji (53, 85), s tim da se prema rezultatima istraživanja koje su proveli Hinesa i Kaufman dječaci s KAH-om čak igraju manje grubih igara u odnosu na zdrave dječake (93). Nisu pronađene razlike u agresivnosti kao ni u u spolnom identitetu i seksualnoj orijentaciji (74,93).

U literaturi se spominje međutim razlika u prostornoj orijentaciji: muškarci s KAH-om iz nepoznatih razloga imaju slabije razvijene spacijalne sposobnosti u odnosu na zdrave muškarce (101,103).

1.6.2. Objašnjenja ponašanja bolesnica s KAH-om

Maskulinizirano i defeminizirano ponašanje bolesnica s KAH-om potvrđeno je mnogim istraživanjima s različitim metodama i izborom uzorka. Važno je napomenuti da nisu sva istraživanja pronašla razlike između bolesnica s KAH-om i zdravih žena, pri čemu se u velikom broju radi o istraživanjima koja su imala određena metodološka ograničenja, posebno ona koja se odnose na izbor upitnika koji ne pokazuju spolne razlike ili se radi o istraživanjima s malim uzorkom. Veličina uzorka je posebno važna kad se ispituju ponašanja koja pokazuju male spolne razlike, obzirom da je za očekivati da će razlike između bolesnica s KAH-om i zdravih žena biti manje nego što su razlike između muškaraca i žena.

Razlike u ponašanju bolesnica s KAH - om i zdravih, općenito se smatraju posljedicom prenatalnog izlaganja androgenima, s obzirom da se upravo taj period smatra najvažnijim u procesu spolne diferencijacije mozga i ponašanja. U to vrijeme su i najveće razlike u koncentracijama spolnih hormona među spolovima. Većina dosadašnjih istraživanja ukazuje da su promjene u ponašanju prisutne u djevojčica i žena sa KAH-om posljedica povišene razine androgena upravo u tom razdoblju (91,104). Međutim, iako se većina autora slaže da su razlike između bolesnica s KAH-om i zdravih žena posljedica izlaganja prenatalnim androgenima, postoje i druga moguća objašnjenja.

Njihovo spolovilo je maskulinizirano što bi moglo utjecati na ponašanje roditelja, koji mogu utjecati na razvoj spolne uloge. Postoji mogućnost da roditelji djevojčice s KAH-om tretiraju drugačije zbog izgleda spolovila, što rezultira promjenama u ponašanju (73). Rezultati istraživanja su međutim pokazali da je ovo objašnjenje malo vjerojatno. Roditelji se prema djevojčicama s KAH-om ne odnose drugačije nego prema zdravim sestrama (86) i željeli bi da je njihovo ponašanje manje maskulinizirano (86). Dodatni dokaz je u istraživanjima koja su pokazala da se djevojčice s KAH-om

jednako često igraju s igračkama namijenjenim dječacima kad su prisutni roditelji i kad se igraju same (91).

Slijedeće moguće objašnjenje razlika proizlazi iz činjenice da je KAH bolest, pa se može pretpostaviti da su promjene u ponašanju posljedica specifičnosti života sa kroničnom bolešću. Ova pretpostavka nije potvrđena u istraživanjama, a nije ni logično očekivati utjecaj kronične bolesti na ponašanja povezana sa spolom. To potvrđuju i podaci koji govore da se bolesnici s KAH-om ne razlikuju od zdravih muškaraca, pa se razlike između žena s KAH-om i zdravih žena ne mogu pripisati bolesti samoj po sebi.

I na kraju, ima indicija da su neka ponašanja pod utjecajem i kasnijeg, postnatalnog izlaganja androgenima. Bolesnici sa KAH-om u kojih je dijagnoza kasno postavljena (kod nepotpune i neklasične forme bolesti) mogu biti mjesecima, pa i godinama prije uvođenja terapije izloženi hipersekreciji androgena. Bolesnici mogu također imati povećanu razinu androgena i u vrijeme dok uzimaju terapiju zbog premale doze glukokortikoida ili neredovitog uzimanja terapije.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je utvrditi utjecaj ranog izlaganja androgenima na ponašanje povezano sa spolom u bolesnika s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom.

Da bi se odgovorilo na zadani cilj u istraživanju smo:

1. Ispitali utjecaj hipersekrecije androgena na ponašanje povezano sa spolom uspoređujući tri skupine bolesnika s KAH-om : bolesnike s klasičnim oblikom bolesti s potpunim nedostatkom 21-OH (s gubitkom soli), bolesnike s klasičnim oblikom bolesti s nepotpunim nedostatkom 21-OH (bez gubitka soli) i bolesnike s neklasičnim oblicima bolesti međusobno i s kontrolnim skupinama.
2. Ispitali razlike u ponašanju bolesnika s KAH-om obzirom na koncentraciju androgena u prenatalnom razdoblju i ranom djetinjstvu (do pete godine života).

3. HIPOTEZE

1. Prenatalna izloženost androgenima utječe na ponašanje povezano sa spolom. Djevojčice i žene s KAH-om će pokazivati značajno veću maskulinizaciju ponašanja u odnosu na ispitanice iz kontrolne skupine, a dječaci s KAH-om će biti agresivniji te aktivniji i grublji u igri u odnosu na dječake iz kontrolne skupine.
2. U skupini djevojčica i žena s KAH-om, bolesnice s klasičnim oblikom bolesti s potpunim nedostatkom 21-OH pokazivat će veću maskulinizaciju ponašanja u odnosu na bolesnice s nepotpunim nedostatkom 21-OH i one s neklasičnim oblikom bolesti.
3. Hipersekrecija androgena u ranom postnatalnom razdoblju i ranom djetinjstvu utječe na ponašanje povezano sa spolom. Djevojčice i žene s KAH-om koje su u tom razdoblju imale veće koncentracije androgena pokazivat će veću maskulinizaciju ponašanja. Dječaci koji su u tom razdoblju imali povećanu koncentraciju androgena imat će više izraženu agresivnost i sklonost aktivnoj, atletskoj i gruboj vrsti igrara

4. Žene s KAH-om imat će više problema u spolnom funkcioniranju, veću učestalost biseksualne i homoseksualne orijentacije i manje interesa za ulogu majke i supruge.

4. ISPITANICI

U istraživanju je sudjelovalo 95 bolesnika s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom zbog nedostatka 21-hidroksilaze koji su podijeljeni u tri skupine: 53 djevojčica u dobi između 4 i 17 godina (prosječna dob je 9,72 godina), 24 dječaka u dobi između 4 i 17 godina (prosječna dob je 8,92 godina) i 18 odraslih žena u dobi između 18 i 45 godina (prosječna dob je 26 godina). Većina ispitanika (89) se kontrolira u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb, troje u Kliničkoj bolnici Sestara milosrdnica, četvero u Kliničkom bolničkom centru u Tuzli i troje u Kliničkom bolničkom centru u Sarajevu.

Obzirom na težinu bolesti ispitanici su klasificirani u tri skupine: bolesnici s klasičnim oblikom bolesti s potpunim nedostatkom 21-OH, bolesnici s klasičnim oblikom bolesti s nepotpunim nedostatkom 21-OH i bolesnici s neklasičnim oblikom bolesti. Klasifikacija je provedena na osnovu izgleda spolovila, rezultata mjerenja koncentracije 17-OHP, androstendiona, elektrolita, aldosterona, reninske aktivnosti plazme i podataka o adrenalnim krizama, a u 48 bolesnika i na osnovu genske analize, odnosno određivanja mutacije CYP 21 gena.

Struktura bolesnika prema obliku bolesti prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2. Struktura ispitanika prema obliku bolesti

	Oblik KAH -a		
	potpuni	nepotpuni	klasični
djevojčice	34 (64%)	9 (17%)	10 (19%)
dječaci	18 (75%)	4 (17%)	2 (8%)
odrasle žene	9 (50%)	9 (50%)	

- potpuni – klasični oblik KAH- s potpunim nedostatkom 21-OH
nepotpuni – klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH
neklasični – neklasični oblik KAH- a

U skupini djevojčica bilo ih je 34 (64%) s klasičnim oblikom bolesti s potpunim nedostatkom 21-OH, devet (17%) s klasičnim oblikom bolesti s nepotpunim nedostatkom 21-OH i deset (19%) s neklasičnim oblikom bolesti. U skupini dječaka bilo ih je osamnaest (75%) s klasičnim oblikom bolesti s potpunim nedostatkom 21-OH, četiri (17%) s klasičnim oblikom bolesti s nepotpunim nedostatkom 21-OH i dva (8%) s neklasičnim oblikom bolesti, a u skupini odraslih žena bilo je devet ispitanica (50%) s klasičnim oblikom bolesti s potpunim nedostatkom 21-OH i devet (50%) s klasičnim oblikom bolesti s nepotpunim nedostatkom 21-OH.

Kontrolne skupine se sastoje od 53 djevojčica u dobi od 4 do 17 godina, 24 dječaka u dobi od 4 do 17 godina i 18 odraslih žena izjednačenih po dobi i obrazovanju s bolesnicama.

Ispitanike kontrolnih skupina odabrali smo slučajno između bolesnika koji se zbog akutnog poremećaja liječe na Klinici za pedijatriju i na Klinici za unutrašnje bolesti KBC Rebro. Kriterij za uključivanje u kontrolnu skupinu bilo je odsustvo kronične bolesti ili poremećaja koji bi mogli na bilo koji način utjecati na normalni psihosocijalni razvoj i funkcioniranje.

5. METODE

Klinički podaci uključuju podatke o stupnju virilizacije vanjskog spolovila u djevojčica, određivanog po Praderovoj klasifikaciji (*stupanj 1*: povećanje klitorisa, *stupanj 2*: povećanje klitorisa i široki urogenitalni sinus u koji se otvaraju vagina i uretra, *stupanj 3*: uži, ljevkastu urogenitalni sinus, *stupanj 4*: mali urogenitalni otvor na bazi falusa, *stupanj 5*: urogenitalni otvor na vrhu falusa kao u normalnom muškom spolovilu).

Laboratorijski podaci uključuju analize mutacija CYP21 gena metodom lančane reakcije polimerazom i početnicama specifičnim za osam najčešćih mutacija gena (eng. PCR-SSP), rezultate mjerenja koncentracije 17 hidroksiprogesterona (17-OHP) i androstendiona kod postavljanja dijagnoze te 2 do 4 puta godišnje u prvih pet godina života u bolesnika s klasičnom formom bolesti. Analize hormona su učinjene u kliničkom laboratoriju preporučenim standardnim biokemijskim metodama primjenom gotovih kompleta reagensa uz redovito praćenje kontrole kvalitete.

Indikatori hipersekrecije androgena

Direktni indikatori hipersekrecije androgena u prenatalnom razdoblju su stupanj virilizacije vanjskoga spolovila po Praderu i koncentracija androstendiona u novorođenačko doba prije uvođenja terapije, a indirektni koncentracija 17-OHP izmjerena u novorođenačko doba prije uvođenja terapije.

U postnatalnom razdoblju i ranom djetinjstvu direktni indikator je koncentracija androstendiona, a indirektni indikator je koncentracija 17-OHP u plazmi, izračunate kao prosječne vrijednosti mjerene u dobi od druge do pete godine života, u prosjeku tri mjerenja godišnje.

Ponašanja povezana sa spolom ispitivana su pomoću nekoliko mjernih instrumenata. U skupini ispitanika dječje dobi primjenjeni su:

Upitnik o igri (Play Activity Questionnaire ; Finegan i sur.) kojim roditelji procjenjuju u kojoj mjeri je njihovo dijete zainteresirano za određene vrste i načine igranja. Upitnik

se sastoji od 15 tvrdnji koje se odnose na četiri vrste igara: izrazito aktivnu, atletsku, grubu igru i mirnu igru. Autori upitnika su istraživanjima potvrdili da je primjeren ispitivanju razlika između dječaka i djevojčica (105).

Skala za procjenu agresivnog i prosocijalnog ponašanja kod djece (Vlahović-Štetić i Žužul) koja mjeri prosocijalno i agresivno ponašanje djece predškolske dobi. Sadrži 20 tvrdnji koje na skali od 1 do 5 procjenjuju roditelji, od kojih se 10 odnosi na agresivno, a 10 na prosocijalno ponašanje (106). Za potrebe istraživanja koristili smo rezultate na skali agresivnosti. Pouzdanost tipa interne konzistencije izražena Cronbach alfa koeficijentom iznosi 0,93 za prosocijalno ponašanje i 0,95 za agresivnost.

Upitnik za ispitivanje dominacije, agresivnosti, introverzije – ekstraverzije i ambicioznosti djece (Krizmanić i Kolesarić 1992.) koji ispituje navedene osobine ličnosti u djece školske dobi. Sadrži 24 čestice podijeljene u četiri podskale: skalu dominacije, skalu agresivnosti, skalu introverzije – ekstraverzije i skalu ambicioznosti. Svaka čestica sastoji se od po dvije suprotne tvrdnje između kojih se nalazi grafička skala na kojoj dijete označava svoj položaj na navedenim osobinama. Za potrebe istraživanja koristili smo rezultate na skali agresivnosti. Pouzdanost podskala utvrđena retest metodom na kontrolnom uzorku učenika sedmih razreda iznosi 0,683 za dominantnost, 0,648 za agresivnost, 0,483 za introverziju – ekstraverziju i 0,730 za ambicioznost (107).

Upitnik za ispitivanje spolne uloge u odraslih (Gender-Role Assessment Schedule-Adults; Ehrhardt i Meyer-Bahlburg) je polustrukturirani intervju koji uključuju retrospektivne čestice koje se odnose na djetinjstvo i one koje obuhvaćaju ponašanja i preferencije u odrasloj dobi. Upitnik dobro razlikuje muške od ženskih ispitanika i bolesnike s poremećajem spolnog identiteta od zdravih. Ispitivač procjenjuje ispitanikove odgovore na skalama različite duljine koje su rekodirane u standardni format od 1 do 5 kako bi se olakšala statistička obrada.

Prva skala koja se odnosi na ponašanja u djetinjstvu sadrži slijedeće čestice: igračke, igranje roditeljskih uloga, nasilne igre, spol prijatelja, razina tjelesne aktivnosti. Cronbach-ov alfa koeficijent iznosi 0,85 za kontrolni uzorak odraslih muškaraca i žena.

Druga skala se sastoji se od 2 čestice koje su namijenjene samo ženama: prepoznata od drugih kao muškobanjasta i prepoznata kao muškobanjasta od sebe same. Cronbach-ov alfa koeficijent za ovu skalu iznosi 0,72.

Treća skala opisuje ponašanja povezana sa spolnom ulogom za odrasle i sadrži slijedeće čestice: spol prijatelja, trenutna tjelesna aktivnost, ima ili želi djecu, zadovoljstvo ulogom majke u usporedbi s ulogom oca, interes za bavljenje djecom, karijera nasuprot brizi za djecu, preferirani spol kada bi imali mogućnost izbora. Cronbach-ov alfa koeficijent za ovu skalu iznosi 0,67.

Četvrta skala sadrži slijedeće čestice: razina tjelesne aktivnosti u usporedbi s drugim ženama, atletske sposobnosti u usporedbi s drugim ženama, želja za brakom. Cronbach-ov alfa koeficijent za ovu skalu iznosi 0,47 na kontrolnom uzorku žena.

Skupni rezultat se izražava kompozitom čestica za spolnu ulogu (1- isključivo muški, 5- isključivo ženski) (108).

Upitnik za ispitivanje seksualnosti u odraslih (Sexual Behavior Assessment Schedule-Adults; Meyer-Bahlburg i Ehrhardt) je polustrukturirani intervju koji se odnosi na psihoseksualni razvoj i funkcioniranje. Ispituje retrospektivno heteroseksualne i homoseksualne aktivnosti u pubertetu i adolescenciji (91 čestica), aktualnu razinu seksualne aktivnosti i funkcioniranja u zadnjih 12 mjeseci (38 čestica), seksualnu orijentaciju (24 čestica) te ponašanje vezano uz ostvarivanje roditeljstva (11 čestica). Utvrđena je visoka povezanost procjena različitih procjenjivača za ovu skalu (109).

Statistička analiza podataka:

U ispitivanju utjecaja hipersekrecije androgena na ponašanje, za usporedbu tri skupine bolesnika s KAH-om međusobno i sa zdravima koristili smo hi-kvadrat test, t-test i analizu varijance.

Kako bismo ispitali mogućnost predviđanja maskuliniziranosti ponašanja na osnovu koncentracije androgena u prenatalnom razdoblju i ranom djetinjstvu proveli smo postupak hijerarhijske regresijske analize.

Povezanost stupnja virilizacije vanjskog genitala i ponašanja povezanog sa spolom utvrdili smo pomoću Pearsonove korelacije.

6. POSTUPAK

Ispitivanje ponašanja pomoću upitnika i intervjua provodili smo tijekom ambulantnih kontrola. Zbog trajanja (od 1 do 3 sata) u nekih ispitanika ispitivanje je izvršeno u dva navrata.

Djevojčice i dječake predškolske dobi ispitivali smo pomoću Upitnika o igri i Skale za procjenu agresivnog i prosocijalnog ponašanja, a starije djevojčice i dječake pomoću Upitnika o igri i Upitnika za ispitivanje dominacije, agresivnosti, introverzije – ekstraverzije i ambicioznosti .

Odrasle ispitanice ispitivali smo pomoću Upitnika za ispitivanje spolne uloge u odraslih i Upitnika za ispitivanje seksualnosti u odraslih.

Ispitivanje ponašanja ispitanika kontrolnih skupina provodili smo tijekom njihovog boravka u bolnici.

Podaci iz medicinske dokumentacije svakog bolesnika prikupljeni su nakon ispitivanja ponašanja.

7. REZULTATI

Kao odgovor na prvi cilj istraživanja - ispitati utjecaj hipersekrecije androgena na ponašanje povezano sa spolom uspoređujući tri skupine bolesnika s KAH-om: bolesnike s klasičnim oblikom bolesti s potpunim nedostatkom 21-OH (s gubitkom soli), bolesnike s klasičnim oblikom bolesti s nepotpunim nedostatkom 21-OH (bez gubitka soli) i bolesnike s neklasičnim oblicima bolesti međusobno i s kontrolnim skupinama, rezultate smo podijelili u tri skupine: rezultate dobivene u skupini djevojčica i djevojaka u dobi od 4 do 17 godina, u skupini dječaka i u skupini odraslih žena.

7.1. Rezultati ispitivanja razlika u ponašnju povezanom sa spolom između tri skupine bolesnika s KAH-om međusobno i u odnosu na kontrolne skupine

7.1.1. Rezultati dobiveni u skupini djevojčica

U Tablici 3. su prikazani rezultati dobiveni u skupini djevojčica sa svim oblicima KAH-a zajedno i u zdravih djevojčica u kojih je ispitivana učestalosti atletske, aktivne, grube i mirne igre, te stupanj agresivnosti. Značajnost razlika između skupine bolesnica i kontrolne skupine testirana je t-testom.

Utvrđeno je postojanje statistički značajnih razlika u svim ispitivanim varijablama između djevojčica s KAH-om i zdravih djevojčica (tablica 3).

Djevojčice s KAH-om su značajno češće uključene u atletsku, aktivnu i grubu igru, a značajno manje se igraju mirnih igara u odnosu na zdrave djevojčice. Na upitniku agresivnosti djevojčice s KAH-om postižu značajno više rezultate.

Da bismo utvrdili razlikuju li se djevojčice s pojedinim oblicima bolesti i zdrave djevojčice po vrsti igara i agresivnosti usporedili smo ih međusobno pomoću analize varijance. F omjer pokazuje da se skupine međusobno razlikuju po ispitivanim varijablama. Post hoc analizom (Scheffe) testirane su razlike između pojedinih skupina. Dobiveni rezultati su prikazani u tablici 4. i na slikama 1, 2, 3, 4 i 5.

Tablica 3. Aritmetička sredina i standardna devijacija za pojedine vrste igre i agresivnost u djevojčica sa svim oblicima KAH-a zajedno i u zdravih te značajnost razlika između skupine bolesnica i kontrolne skupine

vrsta igre	SKUPINA	N	M	SD	t-test	p
ATLETSKA IGRA	skupina bolesnika	53	3,80	1,43	2,176	0,032*
	kontrolna skupina	53	3,24	1,18		
AKTIVNA IGRA	skupina bolesnika	53	5,05	1,02	2,301	0,023*
	kontrolna skupina	53	4,62	0,90		
GRUBA IGRA	skupina bolesnika	53	4,57	1,14	5,038	0,000**
	kontrolna skupina	53	3,52	1,02		
MIRNA IGRA	skupina bolesnika	53	4,29	1,14	-4,593	0,000**
	kontrolna skupina	53	5,34	1,22		
AGRESIVNOST	skupina bolesnika	53	26,57	9,70	3,411	0,001**
	kontrolna skupina	53	21,17	6,20		

* $p < 0,01$

** $p < 0,05$

Tablica 4. Aritmetička sredina i standardna devijacija za pojedine vrste igre i agresivnost u djevojčica s različitim oblicima KAH-a (klasični oblik KAH- s potpunim nedostatkom 21-OH, klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH i neklasični oblik KAH- a) i u zdravih te značajnost razlika između ispitivanih skupina

vrsta igre	skupina ispitanika	M	SD	F	post hoc (Scheffe)	
ATLETSKA IGRA	potpuni	4,28	1,30	6,634**	potpuni > nepotpuni	0,026*
	nepotpuni	2,92	1,52		potpuni > neklasični	0,018*
	neklasični	2,93	1,05		potpuni > zdravi	0,001**
	zdravi	3,24	1,18		nepotpuni-neklasični	1,00
	ukupno	3,52	1,34		nepotpuni – zdravi	1,00
					neklasični – zdravi	1,00
AKTIVNA IGRA	potpuni	5,07	1,04	2,490	potpuni – nepotpuni	1,00
	nepotpuni	5,36	1,02		potpuni – neklasični	1,00
	neklasični	4,71	0,96		potpuni – zdravi	0,216
	zdravi	4,62	0,90		nepotpuni-neklasični	0,885
	ukupno	4,83	0,98		nepotpuni – zdravi	0,217
					neklasični – zdravi	1,00
GRUBA IGRA	potpuni	4,68	1,13	8,814**	potpuni – nepotpuni	1,00
	nepotpuni	4,53	1,26		potpuni – neklasični	1,00
	neklasični	4,25	1,14		potpuni > zdravi	0,000**
	zdravi	3,52	1,02		nepotpuni-neklasični	1,00
	ukupno	4,05	1,20		nepotpuni - zdravi	0,067
					neklasični - zdravi	0,315
MIRNA IGRA	potpuni	4,24	1,03	8,956**	potpuni - nepotpuni	1,00
	nepotpuni	3,74	0,85		potpuni - neklasični	0,614
	neklasični	4,93	1,47		potpuni > zdravi	0,000**
	zdravi	5,34	1,22		nepotpuni-neklasični	0,166
	ukupno	4,81	1,29		nepotpuni > zdravi	0,001**
					neklasični - zdravi	1,00
AGRESIVNOST	potpuni	27,29	10,08	4,339**	potpuni - nepotpuni	1,00
	nepotpuni	26,89	10,43		potpuni - neklasični	1,00
	neklasični	23,80	8,00		potpuni > zdravi	0,006*
	zdravi	21,17	6,20		nepotpuni-neklasični	1,00
	ukupno	23,87	8,55		nepotpuni - zdravi	0,329
					neklasični - zdravi	1,00

* p < 0,05

** p < 0,01

potpuni – klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH

nepotpuni – klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH

neklasični – neklasični oblik KAH- a

Utvrđeno je da se ispitivane skupine međusobno značajno razlikuju u svim ispitivanim varijablama osim u aktivnoj igri.

1. Djevojčice s klasičnim oblikom bolesti s potpunim nedostatkom 21-OH razlikuju se značajno po učestalosti atletske, grube i mirne igre, te po agresivnosti u odnosu na skupinu zdravih djevojčica.

Češće biraju atletsku i grubu igru od zdravih djevojčica, a značajno se manje mirno igraju.

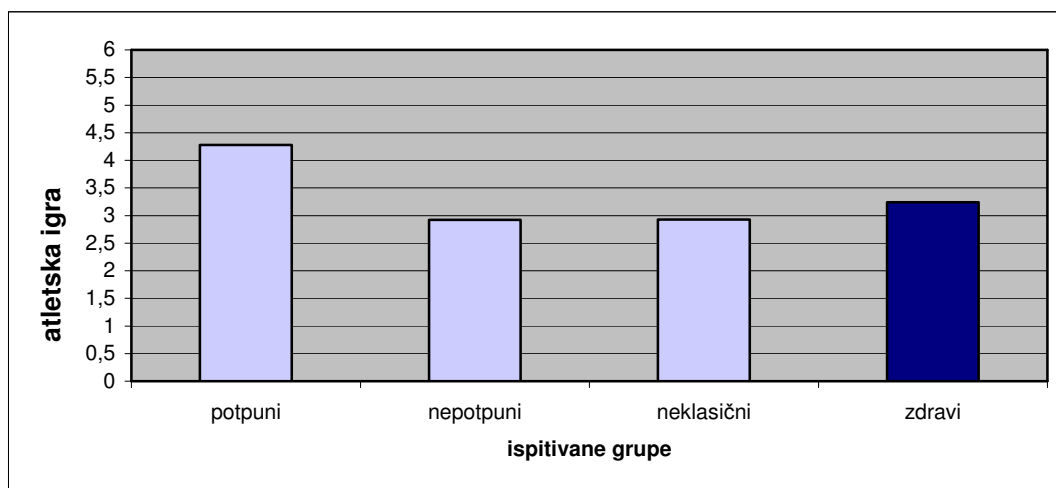
Pokazuju značajno veću agresivnost u odnosu na zdrave.

2. Djevojčice s nepotpunim oblikom bolesti razlikuju se od zdravih djevojčica samo po manjem uključivanju u mirnu igru.

3. Nema razlike ni po vrsti igre ni stupnju agresivnosti između zdravih djevojčica i djevojčica s neklasičnim oblikom bolesti.

Djevojčice s klasičnim oblikom bolesti s nepotpunim gubitkom 21-OH i djevojčice s neklasičnim oblikom bolesti razlikuju se od djevojčica s potpunim nedostatkom 21-OH jedino u učestalosti uključivanja u atletske igre.

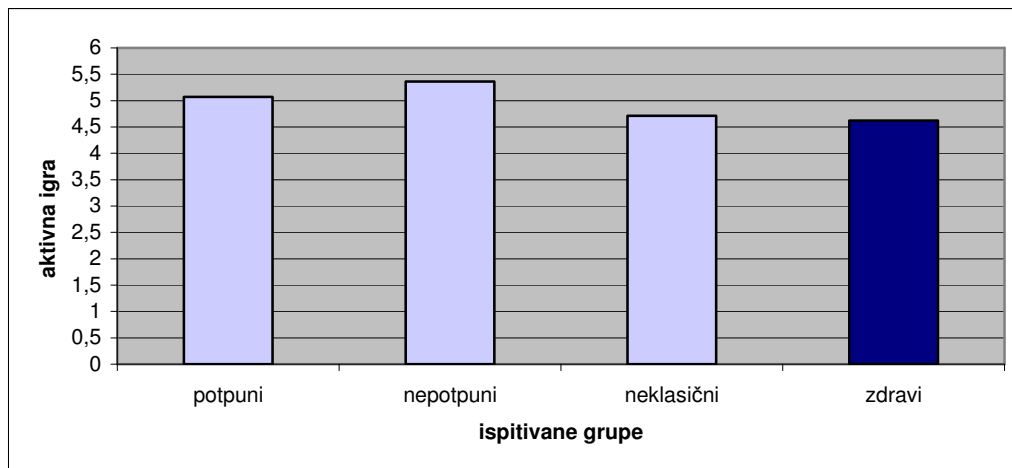
Slika 1. Učestalost atletske igre u pojedinim skupinama djevojčica s KAH-om (klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH, klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH i neklasični oblik KAH- a) i u skupini zdravih djevojčica



- potpuni – klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH
- nepotpuni – klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH
- neklasični – neklasični oblik KAH-a

Djevojčice s klasičnim oblikom bolesti s potpunim nedostatkom 21-OH značajno češće biraju atletsku igru koja uključuje igre loptom, trčanje i igre koje uključuju tjelesni kontakt između igrača (hrvanje, nogomet...), a koja je češće prisutna u zdravih dječaka nego u djevojčica. Razlika između ostalih skupina ispitanika nije značajna.

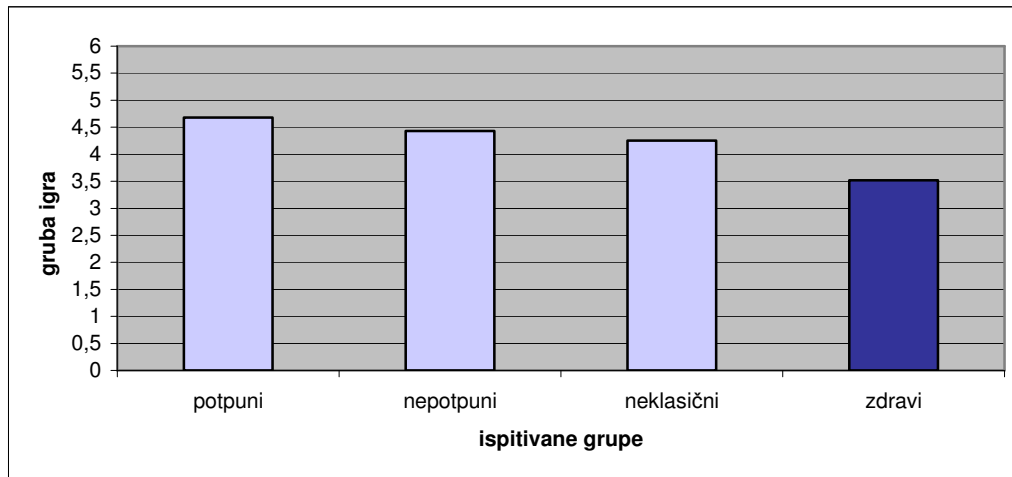
Slika 2. Učestalost aktivne igre u pojedinim skupinama djevojčica s KAH-om (klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH, klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH i neklasični oblik KAH- a) i u skupini zdravih djevojčica



- potpuni – klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH
- nepotpuni – klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH
- neklasični – neklasični oblik KAH-a

Djevojčice s klasičnim oblicima KAH-a su češće uključene u aktivnu igru u odnosu na skupinu djevojčica s neklasičnim oblikom bolesti i u odnosu na zdrave djevojčice. Djeca koja preferiraju aktivnu igru su fizički aktivna za vrijeme igre, odvažna na spravama za penjanje, uživaju u igrama koje uključuju skakanje, spretna su u bacanju lopte.

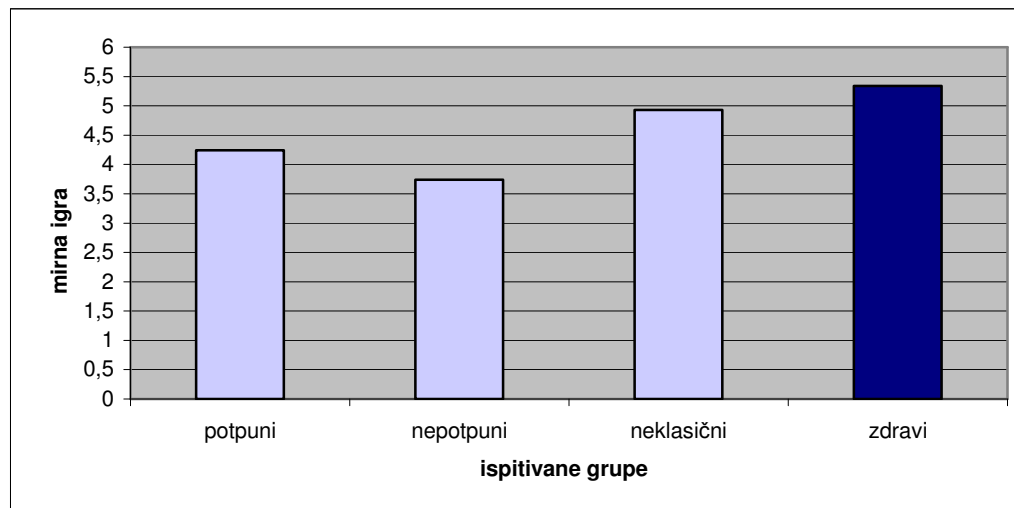
Slika 3. Učestalost grube igre u pojedinim skupinama djevojčica s KAH-om (klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH, klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH i neklasični oblik KAH- a) i u skupini zdravih djevojčica



- potpuni – klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH
- nepotpuni – klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH
- neklasični – neklasični oblik KAH-a

Djevojčice s klasičnim oblikom bolesti s potpunim nedostatkom 21-OH značajno se više uključuje u grubu igru (preferiraju aktivne, bučne prijatelje, vole grublje igre kao što je hrvanje s prijateljima, prebacivanje po podu, navlačenje i slično, često viču i glasni su i igri) nego zdrave djevojčice, a češće nego i djevojčice s blažim oblicima bolesti.

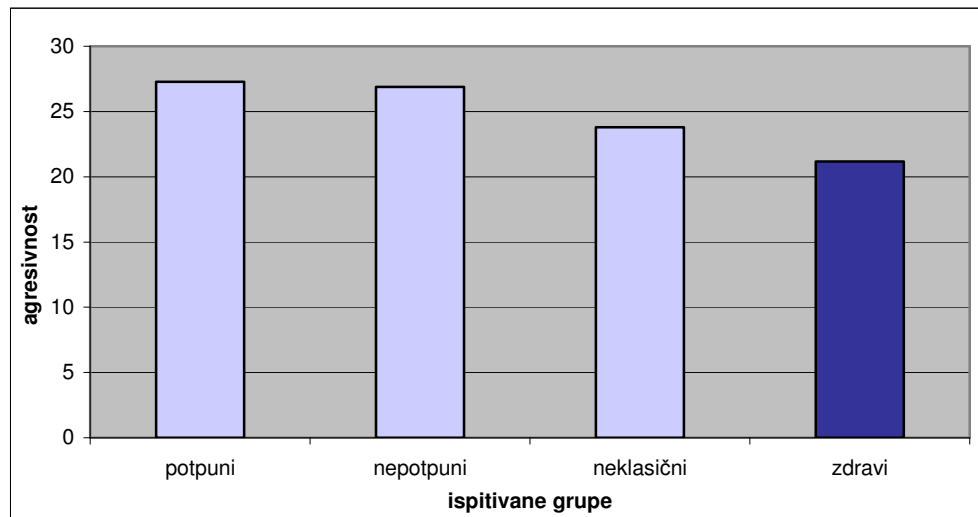
Slika 4. Učestalost mirne igre u pojedinim skupinama djevojčica s KAH-om (klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH, klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH i neklasični oblik KAH- a) i u skupini zdravih djevojčica



- potpuni – klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH
- nepotpuni – klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH
- neklasični – neklasični oblik KAH-a

Djevojčice s klasičnim oblicima KAH-a značajno se rjeđe igraju mirnih igara u odnosu na djevojčice s neklasičnim oblikom bolesti i zdrave djevojčice. Rijetko se igraju mirnih igara za stolom, rijetko crtaju, bojjaju, modeliraju, manje se igraju igara maštanja, zamišljanja i oponašanja odraslih.

Slika 5. Prikaz rezultata dobivenih na upitniku agresivnosti u pojedinim skupinama djevojčica s KAH-om (klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH, klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH i neklasični oblik KAH- a) i u skupini zdravih djevojčica



- potpuni – klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH
- nepotpuni – klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH
- neklasični – neklasični oblik KAH-a

Na slici se jasno vidi tendencija ka sve većoj agresivnosti što je teži stupanj bolesti.

Iako ni u jednoj od ispitivanih varijabli nije pronađena statistički značajna razlika između djevojčica s neklasičnim oblikom bolesti i zdravih djevojčica, može se uočiti tendencija djevojčica s KAH-om ka većoj učestalosti grube, atletske i aktivne igre, te agresivnosti, odnosno manjoj učestalosti mirne igre.

7.1.2. Rezultati dobiveni u skupini dječaka

Za testiranje značajnosti razlika između zdravih dječaka i dječaka s KAH-om upotrijebili smo t-test.

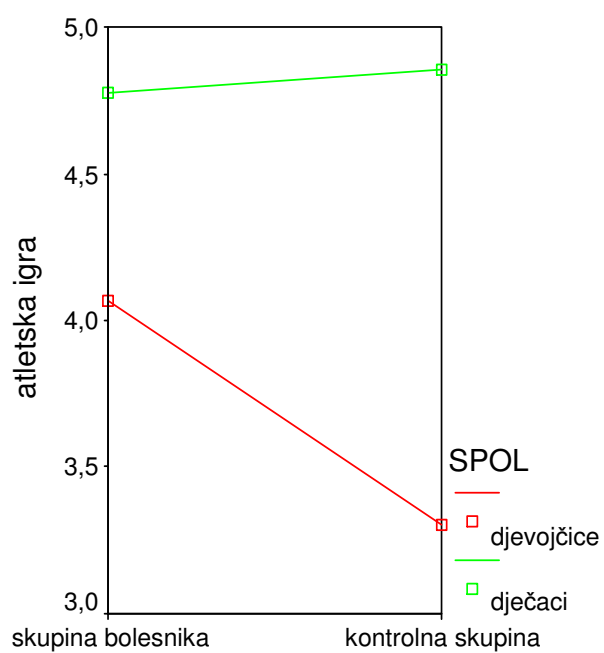
Tablica 5. Aritmetička sredina i standardna devijacija, te značajnost razlike za pojedine vrste igre i agresivnost između skupine dječaka sa svim oblicima KAH- a zajedno i zdravih dječaka

	ISPITANICI	M	S. D.	t-test	p
ATLETSKA IGRA	skupina bolesnika	4,7738	1,20332	-0,204	0,840
	kontrolna skupina	4,8542	1,51523		
AKTIVNA IGRA	skupina bolesnika	5,0000	1,02830	-0,160	0,874
	kontrolna skupina	5,0500	1,13789		
GRUBA IGRA	skupina bolesnika	4,6967	1,31807	-0,303	0,763
	kontrolna skupina	4,8146	1,37331		
MIRNA IGRA	skupina bolesnika	4,1979	1,14078	0,279	0,782
	kontrolna skupina	4,0971	1,35719		
AGRESIVNOST	skupina bolesnika	25,3750	6,41203	-0,301	0,765
	kontrolna skupina	26,0417	8,75005		

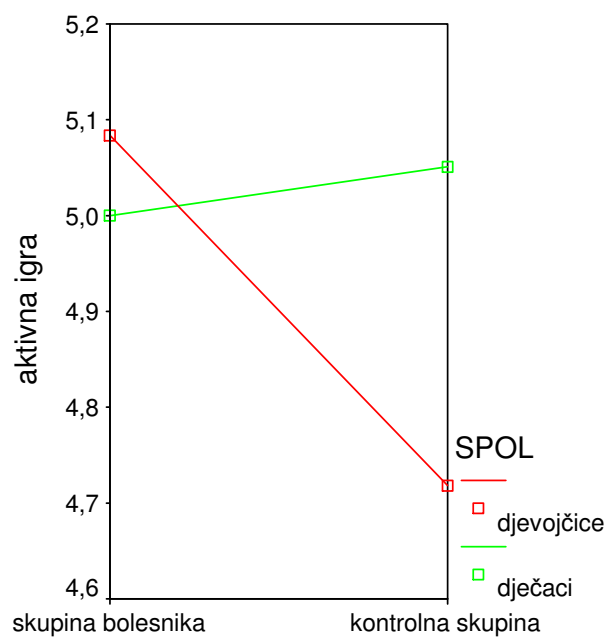
Rezultati navedeni u tablici pokazuju da nema statistički značajne razlike između dječaka s KAH- om i zdravih dječaka ni po vrsti i načinu igranja, ni po stupnju agresivnosti.

Na slikama 6, 7, 8, 9 i 10 prikazali smo zajedno rezultate djevojčica i dječaka s KAH-om i zdravih djevojčica i dječaka, kako bismo prikazali razlike u učestalosti pojedinih vrsta igara i stupnju agresivnosti u te četiri skupine.

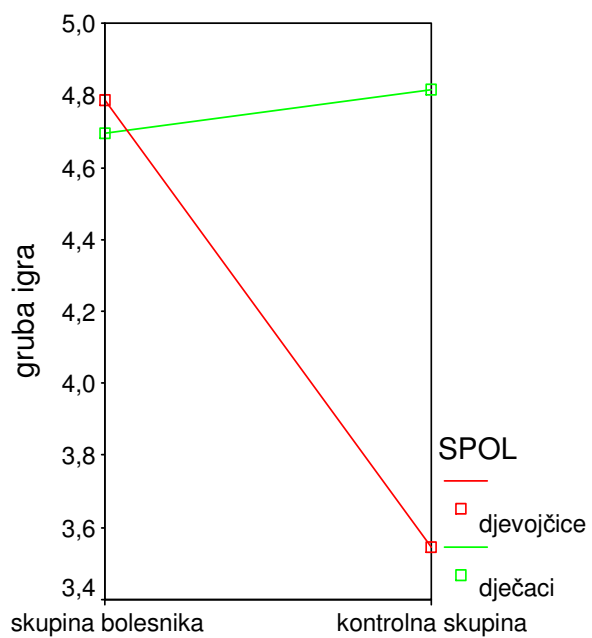
Slika 6. Razlike u učestalosti atletske igre u dječaka i djevojčica



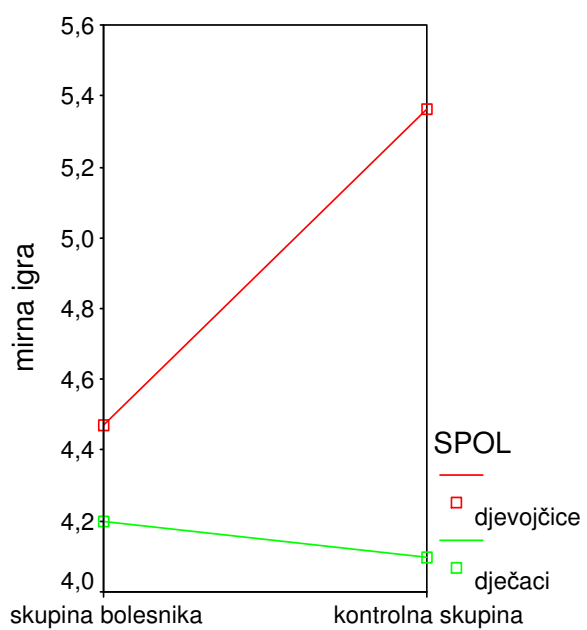
Slika 7. Razlike u učestalosti aktivne igre u dječaka i djevojčica



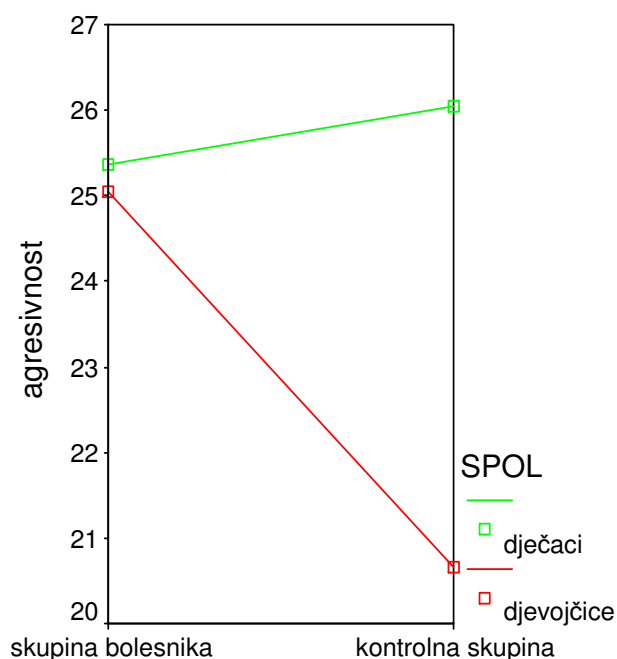
Slika 8. Razlike u učestalosti grube igre u dječaka i djevojčica



Slika 9. Razlike u učestalosti mirne igre u dječaka i djevojčica



Slika 10. Razlike u stupnju agresivnosti u dječaka i djevojčica



Grafički prikaz razlika u vrsti igara i agresivnosti u djevojčica i dječaka pokazuje sličnost rezultata djevojčica s KAH-om s rezultatima zdravih dječaka i dječaka s KAH-om, što ukazuje na maskulinizaciju njihovog ponašanja.

7.1.3. Rezultati dobiveni na skupini odraslih žena

Kako bismo ispitali razlike između žena s KAH-om i zdravih žena u seksualnom funkcioniranju, rezultate Upitnika za ispitivanje seksualnosti grupirali smo u 4 područja: seksualne aktivnosti u pubertetu i adolescenciji, aktualna razina seksualne aktivnosti i funkcioniranja u zadnjih 12 mjeseci, seksualnu orijentaciju te ponašanje vezano uz ostvarivanje roditeljstva .

Upoređivali smo skupine s klasičnim oblicima bolesti međusobno i s kontrolnom skupinom.

Seksualne aktivnosti u pubertetu i adolescenciji

Tablica 6. Rezultati pojedinih skupina bolesnica s KAH-om (klasični oblik KAH- s potpunim nedostatkom 21-OH i klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH) i zdravih žena koji se odnose na pojedine aspekte seksualnih aktivnosti u pubertetu i adolescenciji

		potpuni	nepotpuni	zdravi	značajnost razlika između skupina bolesnica s potpunim i nepotpunim oblikom bolesti i zdravih ispitanica			
					3 skupine: potpuni-nepotpuni-zdravi	potpuni-zdravi	nepotpuni-zdravi	potpuni-nepotpuni
iskustvo zaljubljenosti	da	9	7	20	*	*	*	
	ne	0	2	0				
prvi put – prosječna dob u godinama		14,2	14,3	11,8	*			
iskustvo ljubavi	da	5	6	20	*	*	*	
	ne	4	3	0				
prvi put – prosječna dob u godinama		17	18,2	18,5				
spolni odnos	da	3	4	19	***	**	**	
	ne	6	5	1				
prvi put – prosječna dob u godinama		17,5	17,5	19,2	*	**	*	

*** p < 0,001

** p < 0,01

*p < 0,05

potpuni – klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH

nepotpuni – klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH

Značajnost razlika između pojedinih skupina u iskustvu zaljubljenosti, ljubavi i spolnog odnosa izračunali smo pomoću hi-kvadrat testa, a razlike u prosječnoj dobi prve zaljubljenosti, ljubavi i spolnog odnosa analizom varijance kod usporedbe sve tri skupine i pomoću t- testa kod usporedbe dvije skupine.

Rezultati pokazuju da su žene s KAH-om imale manje iskustava sa zaljubljenošću i ljubavi, odnosno da su imali manje heteroseksualnih veza u odnosu na skupinu zdravih žena. Iskustvo zaljubljenosti su imale sve ispitanice u skupini s klasičnim oblikom

bolesti s potpunim nedostatkom 21-OH i u skupini zdravih, dok je to iskustvo imalo 7 od 9 ispitanica u skupini s nepotpunim oblikom bolesti

Kad se usporede dvije skupine žena s KAH-om zajedno i skupina zdravih žena, zdrave žene značajno češće i značajno ranije ostvaruju prvo iskustvo zaljubljenosti u odnosu na žene s KAH-om.

Slično tome, iskustvo ljubavi su doživjele sve žene iz kontrolne skupine, za razliku od samo 61% žena s KAH-om .

Zanimljivo je da iako je značajno manje žena s KAH-om imalo spolni odnos (38%) u odnosu na žene iz kontrolne skupine (95%), iskustvo prvog spolnog odnosa imale su u ranijoj dobi.

Seksualna orijentacija

Tablica 7. Rezultati pojedinih skupina žena s KAH- om (klasični oblik KAH- s potpunim nedostatkom 21-OH i klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH) i skupine zdravih žena prema seksualnoj orijentaciji

seksualna orijentacija	potpuni	nepotpuni	zdravi
isključivo heteroseksualna 0	2	2	20
1	3	2	0
2	2	3	0
3	0	0	0
4	2	1	0
5	0	0	0
6 isključivo homoseksualna	0	1	0
prosjeak	1,3	1,8	0

potpuni – klasični oblik KAH- s potpunim nedostatkom 21-OH

nepotpuni – klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH

Značajnost razlike između pojedinih skupina prema seksualnoj orijentaciji računali smo pomoću hi-kvadrat testa, a aritmetičke sredine smo uspoređivali između tri skupine analizom varijance, a između dvije skupine t-testom.

Pokazalo se da žene s KAH–om imaju značajno više izraženu tendenciju ka homoseksualnoj orijentaciji u odnosu na žene iz kontrolne skupine ($p < 0,01$). Pri tom se obje skupine žena s KAH –om (klasični oblik KAH- s potpunim nedostatkom 21-OH i klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH) razlikuju od zdravih žene ($p < 0,05$), dok između žena s potpunim i nepotpunim oblikom bolesti nije utvrđena statistički značajna razlika.

Aktualno seksualno funkcioniranje

Tablica 8. Prikaz rezultata pojedinih skupina žena s KAH- om (klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH i klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH) i skupine zdravih žena u nekim aspektima seksualnog funkcioniranja

aspekti seksualnog funkcioniranja	potpuni	nepotpuni	zdravi	značajnost razlika između skupina bolesnica s potpunim i nepotpunim oblikom bolesti i zdravih ispitanica
frekvencija orgazma	2,7	1,5	3,6	*
smanjena seksualna želja ***	3	3,4	4,6	*
bol pri spolnom odnosu***	4,7	4,7	4,7	

*** niži rezultat ukazuje na češće probleme u seksualnom funkcioniranju

* $p < 0,05$

potpuni – klasični oblik KAH- s potpunim nedostatkom 21-OH

nepotpuni – klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH

Značajnost razlika smo računali pomoću analize varijance kod usporedbe sve tri skupine i t-testom kod usporedbe dvije skupine.

Žene s KAH-om značajno rjeđe doživljavaju orgazam tijekom spolnog odnosa ili masturbacije i češće imaju problema u seksualnom funkcioniranju zbog smanjene seksualne želje.

Ponašanje vezano uz ostvarivanje roditeljstva

Tablica 9. Prikaz rezultata pojedinih skupina žena s KAH-om (klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH i klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH) i skupine zdravih žena u nekim aspektima ponašanja koja se odnose na roditeljstvo

aspekti ponašanja koji se odnose na roditeljstvo	potpuni	nepotpuni	zdravi	značajnost razlika između skupina bolesnica s potpunim i nepotpunim oblikom bolesti i zdravih ispitanica			
				3 skupine: potpuni-nepotpuni-zdravi	potpuni-zdravi	nepotpuni-zdravi	potpuni-nepotpuni
želja za roditeljstvom	2,6	2,6	3,0				
voli se baviti malom djecom	3,4	4,4	4,9	**	*		
preferira manju djecu	1,3	1,8	2,2	*	**		
preferira djecu, a ne karijeru	2,6	2	2,9	*		**	
igre s lutkama u djetinjstvu	0,6	0,9	2,1	***	***	**	

- * p < 0,05
- ** p < 0,01
- *** p < 0,001

potpuni – klasični oblik KAH- s potpunim nedostatkom 21-OH
nepotpuni – klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH

Značajnost razlika smo računali pomoću analize varijance kod usporedbe sve tri skupine i t-testom kod usporedbe dvije skupine. Veći broj bodova ukazuje na pozitivniji stav prema roditeljstvu u svim varijablama.

Žene s KAH-om se ne razlikuju od zdravih žena u iskazanoj želji za roditeljstvom, ali se razlikuju u ponašanju kojim se manifestira ta želja: manje se vole baviti malom djecom, preferiraju stariju djecu, preferiraju karijeru a ne djecu i manje su se u djetinjstvu igrale lutkama. Ovakva ponašanja su povezana s maskulinom spolnom ulogom.

Spolna uloga

Rezultati dobiveni Upitnikom za ispitivanje spolne uloge izraženi su ukupnim brojem bodova pri čemu veći broj bodova ukazuje na više izraženu žensku spolnu ulogu.

Tablica 10. Rezultati na Upitniku za ispitivanje spolne uloge u pojedinim skupinama žena s KAH-om (klasični oblik KAH-a s potpunim nedostatkom 21-OH i klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH) i skupini zdravih žena, te značajnost razlike između pojedinih skupina

	potpuni	nepotpuni	zdravi	značajnost razlika između skupina bolesnica s potpunim i nepotpunim oblikom bolesti i zdravih ispitanica			
				3 skupine: potpuni-nepotpuni-zdravi	potpuni-zdravi	nepotpuni-zdravi	potpuni-nepotpuni
ukupni broj bodova	12,9	13,9	19,7	**	***	*	

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

potpuni – klasični oblik KAH- s potpunim nedostatkom 21-OH

nepotpuni – klasični oblik KAH-a s nepotpunim nedostatkom 21-OH

Značajnost razlika smo računali pomoću analize varijance kod usporedbe sve tri skupine i t-testom kod usporedbe dvije skupine.

Rezultati pokazuju da žene s KAH-om imaju značajno više izraženu mušku spolnu ulogu u odnosu na zdrave žene.

7.2. Razlike u ponašanju bolesnica s KAH-om obzirom na koncentraciju androgena u prenatalnom razdoblju i ranom djetinjstvu

Željeli smo provjeriti kolika je mogućnost predviđanja maskuliniziranosti ponašanja na osnovu koncentracije androgena u ta dva razdoblja. U tu smo svrhu proveli postupak hijerarhijske regresijske analize.

Kriterijska varijabla bio je u jednom slučaju ukupni rezultat na skali grube igre, u drugom agresivnost, a prediktorske varijable smo podijelili u dva bloka. Prvi blok sačinjavali su indikatori prenatalne hipersekrecije androgena, te smo se prema teorijskom modelu i dobivenoj matrici korelacija (Tablica 11) odlučili za varijable androstendiona i 17-OHP u novorođenačko doba prije uvođenja terapije.

U drugom bloku smo dodali postnatalne prediktore: vrijednosti androstendiona i 17-OHP u ranom djetinjstvu izračunate kao prosječne vrijednosti mjerene u dobi od druge do pete godine života, u prosjeku tri mjerenja godišnje.

Regresijsku analizu smo proveli na skupini od 17 bolesnica jer smo za njih imali sve potrebne podatke: koncentracije androstendiona i 17-OHP u prva dva tjedna života prije uvođenja terapije i koncentracije androstendiona i 17-OHP mjerenih najmanje 2 puta godišnje u prvih pet godina života.

Tablica 11: Korelacijska matrica ispitivanih varijabli

	aktivna igra	gruba igra	mirna igra	agresivnost	dob	dob postavljanja dijagnoze	17-OHP prenatalno	17-OHP postnatalno	androstendion prenatalno	androstendion postnatalno
atletska igra	0,440**	0,704**	-0,377**	0,227	-0,184	-0,317	-0,076	-0,334	0,203	0,179
aktivna igra	1	0,435**	-0,164	-0,003	-0,155	-0,051	0,307	-0,143	-0,034	-0,072
gruba igra		1	-0,478**	0,467**	-0,283**	-0,174	0,143	-0,103	0,617**	0,191
mirna igra			1	-0,354**	-0,079	-0,056	0,220	-0,044	-0,304	-0,211
agresivnost				1	-0,136	-0,145	0,099	-0,060	0,584**	0,204
17-OHP prenatalno							1	-0,017	0,301	-0,264
17-OHP postnatalno								1	0,163	0,284
androstendion prenatalno									1	0,154
androstendion postnatalno										1

** p<0,01

Rezultati hijerarhijske regresijske analize za kriterijsku varijablu gruba igra su prikazani u Tablici 12 .

Svi unijeti prediktori objašnjavaju 45 % varijance ($R=0,67$, $F=4,244$, $p=0,04$) što je statistički značajno. Pri tome prvi unijeti blok varijabli objašnjava 38 % varijance, a drugi blok

objašnjava daljnjih 8 % varijance, promjena nije značajna ($F=0,845$, $p=0,454$).

Hijerarhijska regresijska analiza je pokazala da je za objašnjenje kriterija maskuliniziranosti ponašanja djevojčica s KAH- om izraženoj čestom uključenošću u grubu igru jedini značajan prediktor koncentracija androstendiona u novorođenačko doba prije uvođenja terapije, a koji je indikator prenatalne hipersekrecije androgena. Koncentracija 17-OHP u novorođenačko doba prije uvođenja terapije, te koncentracija androstendiona i koncentracija 17-OHP u ranom djetinjstvu nisu se pokazali značajnima i ne pridonose objašnjenju maskuliniziranog ponašanja u djevojčica.

Tablica 12. Rezultati hijerarhijske regresijske analize za kriterijsku varijablu gruba igra

prediktori	R	R ²	ΔR ²	β ₁	β ₂	p
17-OHP u novorođenačko doba prije uvođenja terapije	0,614	0,377	0,377	-0,037		0,868
ANDROSTENDION u novorođenačko doba prije terapije				0,625		0,014*
17-OHP u novorođenačko doba prije terapije					0,029	0,905
ANDROSTENDION u novorođenačko doba prije terapije					0,605	0,023*
17-OHP u ranom djetinjstvu	0,67	0,450	0,077	-0,229		0,325
ANDROSTENDION u ranom djetinjstvu				-0,293		0,322

* p < 0,05

R koeficijent multiple korelacije

R² koeficijent multiple determinacije - postotak varijance kriterija objašnjene svim dotad uvedenim prediktorima

ΔR² porast koeficijenta multiple determinacije - postotak varijance kriterija objašnjene novim blokom prediktora

β₁₋₂ beta koeficijenti navedenih prediktora za svaki od dva koraka regresijske analize

Slične smo rezultate dobili i kad smo kao kriterijsku varijablu uzeli agresivnost, pri čemu su prediktori ostali isti.

Tablica 13. Rezultati hijerarhijske regresijske analize za kriterijsku varijablu agresivnost

prediktori	R	R ²	ΔR ²	β ₁	β ₂	p
17-OHP u novorođenačko doba prije uvođenja terapije	0,637	0,406	0,406	-0,002		0,823
ANDROSTENDION u novorođenačko doba prije terapije				0,036		0,009**
17-OHP u novorođenačko doba prije uvođenja terapije					0,003	0,719
ANDROSTENDION u novorođenačko doba prije terapije					0,032	0,016*
17-OHP u ranom djetinjstvu	0,749	0,561	0,155	-0,012		0,319
ANDROSTENDION u ranom djetinjstvu				-0,622		0,071

** p < 0,01

* p < 0,05

R koeficijent multiple korelacije

R² koeficijent multiple determinacije - postotak varijance kriterija objašnjene svim dotad uvedenim prediktorima

ΔR² porast koeficijenta multiple determinacije - postotak varijance kriterija objašnjene novim blokom prediktora

β_{1,2} beta koeficijenti navedenih prediktora za svaki od dva koraka regresijske analize

Svi uključeni prediktori objašnjavaju 56 % varijance (R=0,749, F=4,785, p=0,03) što je statistički značajno. Pri tome prvi unijeti blok varijabli objašnjava 41 % varijance, a drugi blok objašnjava daljnjih 16 % varijance, promjena nije značajna (F=2,122, p=0,163).

Hijerarhijska regresijska analiza je pokazala da je za objašnjenje kriterija agresivnog ponašanja djevojčica s KAH- om jedini značajan prediktor koncentracija androstendiona u novorođenačkom razdoblju prije uvođenja terapije. Koncentracija 17-OHP u novorođenačko doba prije uvođenja terapije te koncentracija androstendiona i

koncentracija 17-OHP u ranom djetinjstvu nisu se pokazali značajnima i ne pridonose objašnjenju agresivnog ponašanja u djevojčica.

7.3. Povezanost stupnja virilizacije genitala na rođenju i ponašanja povezanih sa spolom

Stupanj virilizacije genitala na rođenju, određivanog po Praderovoj klasifikaciji po stupnjevima od 1 do 5 (veći broj označava jače izraženu virilizaciju) još je jedan od indikatora prenatalne hipersekrecije androgena, pa smo Pearsonovom korelacijom ispitali povezanost stupnja Pradera i ponašanja povezanih sa spolom. Rezultati su prikazani u Tablici 14.

Tablica 14. Koeficijenti korelacije između stupnja Pradera i pojedinih vrsta igre i agresivnosti u djevojčica s KAH-om

	ATLETSKA IGRA	AKTIVNA IGRA	GRUBA IGRA	MIRNA IGRA	AGRESIVNOST
PRADER	0,501**	0,183	0,375*	-0,377*	0,303

** $p < 0,01$

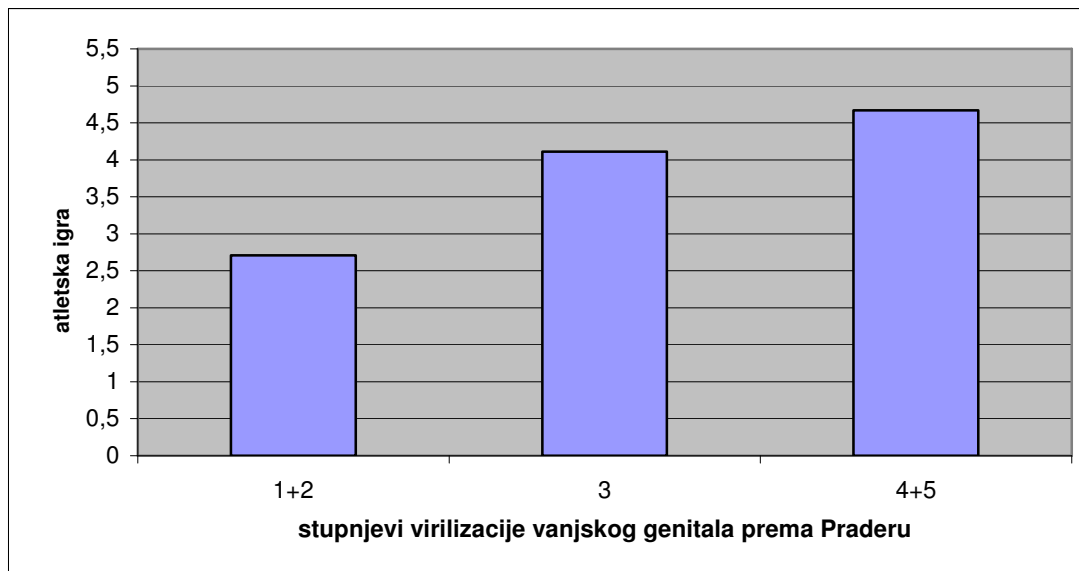
* $p < 0,05$

Jače izražena virilizacija genitala povezan je s većom učestalošću atletske i grube igre i s rjeđim biranjem mirne igre. Djevojčice s višom prenatalnom razinom androgena indirektno procijenjenom na osnovu stupnja virilizacije vanjskog genitala prema Praderu imaju više izraženu maskuliniziranu igru. Nismo našli povezanost agresivnosti i stupnja virilizacije.

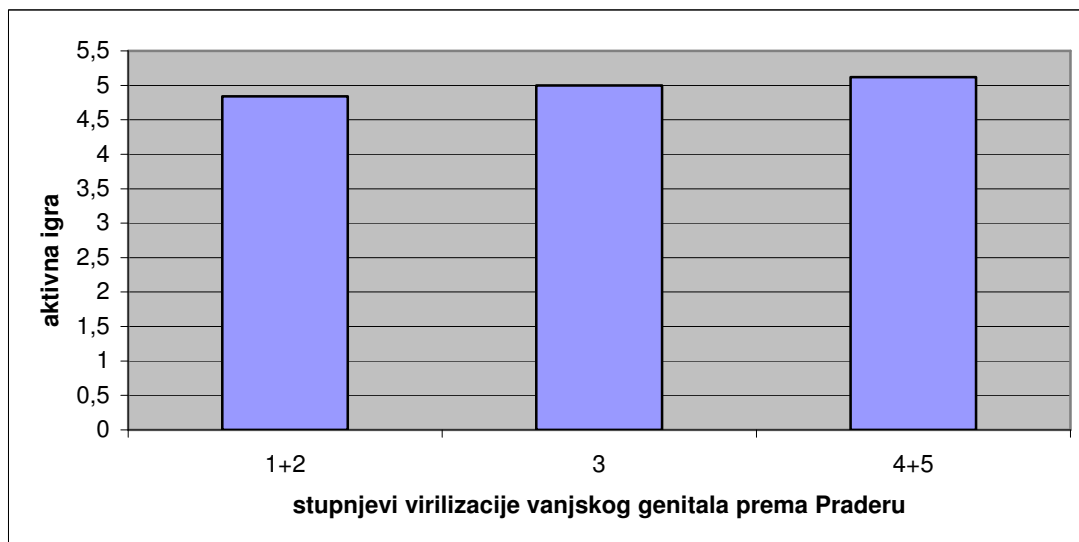
Da bismo slikovno prikazali povezanost stupnja virilizacije vanjskog genitala i ponašanja povezanog sa spolom grupirali smo ispitanike u tri skupine: prvu su sačinjavale djevojčice sa 1. i 2. stupnjem prema Praderu, drugu djevojčice sa 3. stupnjem prema Praderu i treću djevojčice sa 4. i 5. stupnjem prema Praderu.

Rezultati su prikazani na Slikama 11, 12, 13, 14 i 15.

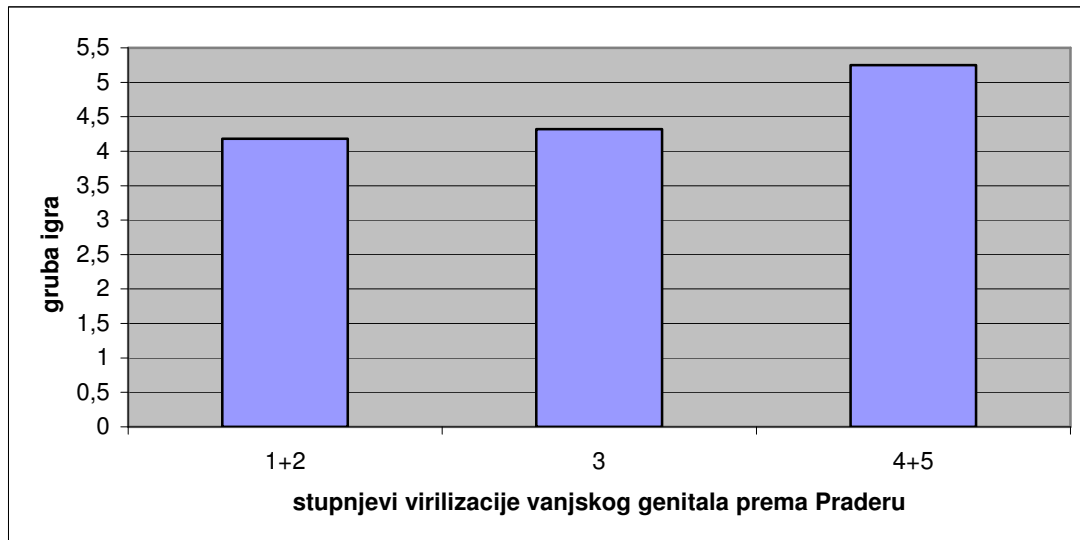
Slika 11. Učestalost atletske igre u odnosu na stupanj virilizacije vanjskog genitala prema Praderu



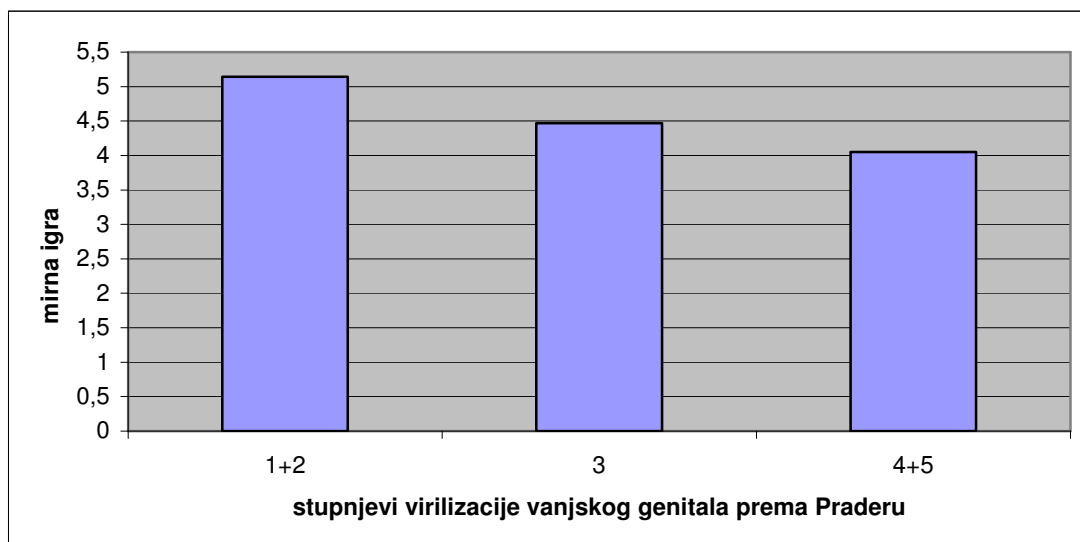
Slika 12. Učestalost aktivne igre u odnosu na stupanj virilizacije vanjskog genitala prema Praderu



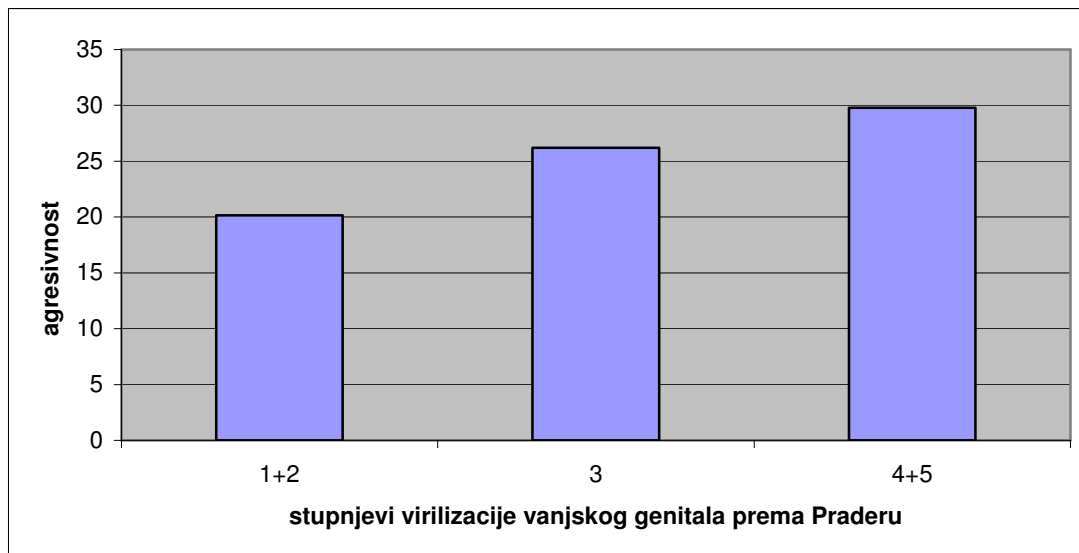
Slika 13. Učestalost grube igre u odnosu na stupanj virilizacije vanjskog genitala prema Praderu



Slika 14. Učestalost mirne igre u odnosu na stupanj virilizacije vanjskog genitala prema Praderu



Slika 15. Prikaz rezultata na upitniku agresivnosti u odnosu na pojedine stupnjeve virilizacije vanjskog genitala prema Praderu



8. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja je utvrditi utjecaj izlaganja androgenima u prenatalnom razdoblju i u ranom djetinjstvu na ponašanje povezano sa spolom u bolesnika s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom.

Utjecaj hipersekrecije androgena na ponašanje ispitali smo uspoređujući tri skupine bolesnika s KAH-om: bolesnike s klasičnim oblikom bolesti s potpunim nedostatkom 21-OH (s gubitkom soli), bolesnike s klasičnim oblikom bolesti s nepotpunim nedostatkom 21-OH (bez gubitka soli) i bolesnike s neklasičnim oblicima bolesti međusobno i sa kontrolnim skupinama.

Rezultati su potvrdili naša očekivanja da se djevojčice i žene s KAH-om razlikuju od kontrolne skupine u nekim aspektima ponašanja povezanim sa spolom, a koja ukazuju na veću maskulinizaciju ponašanja.

Djevojčice s KAH-om

Djevojčice s KAH-om se razlikuju po vrsti igre u djetinjstvu i po stupnju agresivnosti, po čemu su sličnije dječacima (slike 6, 7, 8, 9 i 10). One se u odnosu na zdrave djevojčice više uključuju u igre koje su tipične za dječake: vole atletsku i grubu igru, igru loptom, igre koje uključuju trčanje, vole aktivnije i bučnije prijatelje. S druge strane, manje se uključuju u mirnu igru koja je tipična za djevojčice, manje se igraju igara za stolom, manje crtaju, modeliraju, manje se igraju igara maštanja i zamišljanja.

Ovi rezultati su u skladu s rezultatima većine drugih istraživanja iz tog područja koji pokazuju da su djevojčice s KAH-om maskuliniziranog ponašanja zbog hipersekrecije androgena (54,74,85,86,87).

Neka istraživanja su nastojala ponuditi i alternativna objašnjenja koja su uzimala u obzir pretpostavku da se roditelji drugačije ponašaju prema djevojčicama s KAH.-om jer ih zbog izgleda spolovila i/ili ponašanja drugačije percipiraju i imaju drugačija očekivanja. Ali kao što je već rečeno u uvodu, roditelji iskazuju da ne tretiraju djevojčice s KAH-om drukčije nego zdrave kćeri. i oni bi htjeli da njihove kćeri budu manje maskulinizirane nego što jesu (73).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da djevojčice s KAH-om imaju više izraženu agresivnost u odnosu na kontrolnu skupinu, te da su po stupnju agresivnosti slične dječacima. Ranije istraživanje je pronašlo povećanu agresivnost u djevojaka i odraslih žena s KAH-om ali ne i u djevojčica, što ih je navelo na zaključak da je aktivacijski utjecaj androgena nakon puberteta neophodan kako bi se prenatalni utjecaj androgena manifestirao agresivnošću (74). Naši rezultati (kao i rezultati Pasterske (100)) pokazuju da se rani utjecaj androgena na agresivnost može manifestirati bez postpubertetske aktivacije hormona. Na to ukazuje i podatak da postoje spolne razlike u agresivnosti u djece, te da su čak veće nego u odraslih (110).

Iako su neuralni mehanizmi prenatalnog utjecaja androgena na većinu ponašanja u bolesnika s KAH-om nepoznati, u slučaju agresivnosti on se objašnjava razlikom u strukturi amigdale, odnosno njezinoj središnjoj jezgri. Postoje dokazi o spolnim razlikama u velični amigdale, kako u životinja tako i u ljudi, te o povezanosti upravo tog dijela amigdale s agresivnošću (100). Merke i suradnici su pomoću magnetske rezonance pokazali značajno smanjenje volumena amigdale u bolesnika s KAH-om, što objašnjavaju smanjenom prenatalnom razinom glukokortikoida i njezinim utjecajem na hipotalmičko-hipofizno-adrenalnu regulaciju (111).

Dječaci s KAH-om

Ovim istraživanjem smo nastojali ispitati postoje li razlike u ponašanju dječaka s KAH-om u odnosu na zdrave dječake obzirom da je većina dosadašnjih istraživanja bila usmjerena na ispitivanje ponašanja djevojčica i žena. U dostupnoj literaturi postoje samo nekoliko istraživanja koja uz ponašanje djevojčica ispituju i ponašanje dječaka s KAH-om, a čiji se rezultati međusobno razlikuju. Neka su pokazala da nema razlike u ponašanju između dječaka s KAH-om i zdravih dječaka (53,85,100), dok su Hines i Kaufman pronašli da se dječaci s KAH-om manje igraju grubih igara u odnosu na zdrave dječake (89).

Naši rezultati su u skladu s većinom dosadašnjih i pokazuju da se dječaci s KAH-om ne razlikuju ni po vrsti igara i načinu igranja, ni po agresivnosti od zdravih dječaka.

Činjenica da u dječaka s KAH-om ne dolazi do promjena u ponašanju obično se objašnjava mehanizmom koji smanjuje produkciju androgena iz testisa kao odgovor na povećano lučenje adrenalnih androgena.

Odrasle žene s KAH-om

Kako bismo ispitali razlike između žena s KAH-om i zdravih žena u seksualnom funkcioniranju, rezultate "Upitnika za ispitivanje seksualnosti" grupirali smo u 4 područja: prijašnja seksualna aktivnost u pubertetu i adolescenciji, aktualno seksualno funkcioniranje, seksualna orijentacija i roditeljstvo. Uspoređivali smo skupine s klasičnim oblicima bolesti međusobno i sa kontrolnom skupinom.

Rezultati pokazuju da su žene s KAH-om imale manje iskustava sa zaljubljenošću i ljubavi, odnosno da su imale manje heteroseksualnih veza u odnosu na skupinu zdravih žena.

Kad se usporede dvije skupine žena s KAH-om zajedno i skupina zdravih žena, zdrave žene značajno češće i značajno ranije ostvaruju prvo iskustvo zaljubljenosti u odnosu na žene s KAH-om. Slično tome, iskustvo ljubavi su doživjele sve žene iz kontrolne skupine, za razliku od samo 61% žena s KAH-om, što je također statistički značajno.

Zanimljivo je da iako je značajno manje žena s KAH-om imalo spolni odnos (38%) u odnosu na žene iz kontrolne skupine (95%), iskustvo prvog spolnog odnosa imale su u ranijoj dobi.

Rezultati pokazuju da žene s KAH-om imaju više izraženu tendenciju ka homoseksualnoj orijentaciji u odnosu na žene iz kontrolne skupine, što je u skladu s više istraživanja (87, 98, 99, 112).

Žene s KAH-om imaju povećanu učestalost biseksualne i homoseksualne orijentacije koja se manifestira više u seksualnoj privlačnosti i erotskim fantazijama nego u otvorenom homoseksualnom ponašanju.

I ove razlike u ponašanju žena s KAH-om u odnosu na zdrave objašnjavaju se organizacijskim utjecajem prenatalnih androgena na spolnu diferencijaciju mozga. Ova

interpretacija je kompatibilna s činjenicom da žene s težim oblicima bolesti imaju veću učestalost biseksualne i homoseksualne orijentacije (87,112).

Obzirom da je većina žena s KAH-om heteroseksualne orijentacije, prenatalni utjecaj androgena sam po sebi ne određuje seksualnu orijentaciju, vjerojatno zbog toga što je razvoj seksualne orijentacije pod utjecajem i nekih psihosocijalnih faktora (113).

Žene s KAH-om značajno rjeđe doživljavaju orgazam tijekom spolnog odnosa ili masturbacije i češće imaju problema u seksualnom funkcioniranju zbog smanjene seksualne želje.

Žene s KAH-om se ne razlikuju od zdravih žena u iskazanoj želji za roditeljstvom, ali se razlikuju u ponašanjima kojima se manifestira ta želja: manje se vole baviti malom djecom, preferiraju stariju djecu, preferiraju karijeru, a ne djecu i manje su se u djetinjstvu igrale lutkama. Ovakva ponašanja su povezana s maskulinom spolnom ulogom.

U usporedbi sa kontrolnom skupinom, žene sa KAH-om su maskulinizirane u spolnoj ulozi. U našem uzorku dvije žene imaju bodove u transeksualnom rangu, iako se samo jedna izjašnjava kao transeksualna. (Transeksualnost je trajni osjećaje nelagode i nepripadanja spolu u kojem je osoba rođena uz težnju da živi i bude prihvaćena kao osoba suprotnog spola).

Time je potvrđena hipoteza da žene s KAH-om i u odrasloj dobi imaju ponašanja koja se tipično povezuju s muškom spolnom ulogom (veći interes za sport, način provođenja slobodnog vremena i izbor zanimanja tipičan za muškarce). Ovi rezultati su u skladu s brojnim do sada provedenim istraživanjima (52,53,71,99,104).

Drugi cilj istraživanja bio je ispitati razlike u ponašanju bolesnika s KAH-om obzirom na koncentraciju androgena u prenatalnom razdoblju i ranom djetinjstvu.

Rezultati hijerarhijske regresijske analize su pokazali da je za objašnjenje kriterija maskuliniziranosti ponašanja djevojčica s KAH-om izraženog čestom uključenošću u grubu igru i agresivnošću jedini prediktor prenatalna koncentracija androstendiona. Prenatalna koncentracija 17-OHP te postnatalna koncentracija androstendiona i 17-OHP

nisu se pokazali značajnima i ne pridonose objašnjenju maskuliniziranog ponašanja u djevojčica. Ovi rezultati su u skladu s nalazima i drugih autora (73,104,114).

U našem istraživanju smo kao direktni indikator prenatalne hipersekrecije androgena upotrijebili koncentracije androstendiona u novorođenačko doba prije uvođenja terapije. Androstendion je jedan od najpouzdanijih parametara uspješnosti medikamentozne terapije KAH-a. U ranijim istraživanjima se koristila u tu svrhu isključivo koncentracija 17-OHP. 17-OHP je intermedijarni produkt u sintezi steroida koji se zbog enzimskog bloka nakuplja u velikim količinama u neliječenih i/ili loše liječenih bolesnika s KAH-om. On nema nikakvog androgenog djelovanja, već samo indirektno ukazuje na njihovo pojačano stvaranje obzirom da im je preteča u sintezi. Ovo je istraživanje pokazalo da je koncentracija androstendiona u novorođenačkoj dobi kao pokazatelj prenatalne razine androgena osjetljivija mjera utjecaja androgena na ponašanje nego što je to 17-OHP, što bi trebalo potvrditi u budućim istraživanjima.

Rezultati ukazuju da je maskulinizacija ponašanja djevojčica s KAH-om izražena preferiranjem načina igre koji su tipični za dječake te višim stupnjem agresivnosti određena samo prenatalnom, a ne postnatalnom hipersekrecijom androgena. Postnatalne koncentracije androstendiona i 17-OHP nisu se pokazale značajnim prediktorom maskuliniziranog ponašanja. To je u skladu s mišljenjem da je najvažniji faktor koji je odgovoran za maskulinizirano ponašanje bolesnica s KAH-om utjecaj hipersekrecije androgena u procesu spolne diferencijacije mozga tijekom prenatalnog razvoja. (115,116,117).

U bolesti kao što je KAH bilo bi idealno provoditi istraživanja koja uspoređuju fetalnu razinu androgena s kasnijim ponašanjem povezanim sa spolom, ali takvi podaci ne postoje. Veći broj istraživača pokušao je međutim naći korelaciju između virilizacije spolovila i maskulinizacije mozga. Rezultati ovih istraživanja su nekonzistentni, što se dijelom objašnjava činjenicom da se radi o dva odvojena procesa – procesu spolne diferencijacije genitala koji se odvija između 6. i 12. tjedna gestacije i procesu diferencijacije mozga koja se događa kasnije (između 12. i 24. tjedna gestacije). Nekonzistentnost u navedenim rezultatima istraživanja može se objasniti i činjenicom

da stupanj virilizacije vanjskog genitala izražen Praderom nije samo o količini androgena, nego je važan i broj receptora za androgene i količina enzima koji konvertiraju androgene u aktivni oblik (104).

Kako je stupanj virilizacije vanjskog genitala na rođenju, određivanog po Praderovoj klasifikaciji, indikator prenatalne hipersekrecije androgena, Pearsonovom smo korelacijom ispitali povezanost stupnja Pradera i ponašanja povezanih sa spolom. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je viši stupanj virilizacije genitala u novorođene ženske djece povezan s većom učestalošću atletske i grube igre i s rjeđim biranjem mirne igre, ali ne i agresivnosti.

Ovi rezultati su u skladu s rezultatima Berenbaumove i sur. koji su također pronašli da je maskulinizirano ponašanje povezano sa stupnjem virilizacije vanjskog spolovila (104), a za razliku od većine drugih autora koji tu povezanost nisu našli (87,94,97).

U ovom istraživanju nismo pronašli povezanost stupnja virilizacije i agresivnosti, što može ukazivati na pretpostavku da je za različite aspekte maskuliniziranog ponašanja potrebna različita količina androgena i vjerojatno različito vrijeme izloženosti.

To potvrđuju rezultati istraživanja na reprezentativim uzorcima djece koji ukazuju na slabu povezanost pojedinih komponenti spolno tipiziranog ponašanja (118). Biranje spolno tipiziranih aktivnosti nije povezano s učestalošću interakcija s vršnjacima istog spola. Slično tome, biranje vršnjaka istog spola za igru nije povezano s fleksibilnošću dječjih stereotipa o aktivnostima, zanimanjima u odrasloj dobi i osobinama ličnosti. Dijete koje se doima izrazito spolno tipiziranog ponašanja u jednoj komponenti ne mora biti tipizirano u drugoj.

Vrijeme izlaganja također može biti jedan od faktora koji objašnjava razlike u učincima androgena na različita ponašanja. Prenatalni tjedni od 8 do 24 smatraju se ključnim vremenom za organizacijske efekte hormona na razvoj mozga i kasnije ponašanje, zato što je razina testosterona u to vrijeme najviša (119,120). Ipak, istraživanja primata ukazuju na prisustvo različitih osjetljivih razdoblja za utjecaj androgena na ponašanje, s različitom maskulinizacijom ponašanja ovisno o ranoj ili kasnoj izloženosti (78).

Jasno je da razvoj obrazaca spolne uloge nije tako jednostavan i da su različiti mehanizmi kojima se mogu objasniti pojedine komponente ponašanja povezanog sa spolom.

Kao još jedan dokaz da je stupanj maskulinizacije vanjskog genitala povezan sa maskulinizacijom ponašanja u literaturi se navodi razlika između ispitanica s potpunim i nepotpunim oblicima bolesti. Veći je broj istraživanja pokazao da bolesnice s težim oblikom bolesti imaju više maskulinizirano ponašanje (121).

U skupini djevojčica smo pronašli značajnu razliku samo u atletskoj igri, djevojčice s potpunim oblikom bolesti se češće uključuju u aktivnu igru od djevojčica s nepotpunim oblikom bolesti. Jedno od mogućih objašnjenja ovih rezultata je da je za maskulinizaciju različitih ponašanja potrebna različita doza hormona.

Istraživanja na životinjama su pokazala da su životinje koje su bile izložene višim dozama hormona imale veće promjene u ponašanju, ali i da su se neka ponašanja promijenila više no druga. Neka ponašanja su promijenjena samo pod utjecajem ekstremno visokih doza hormona, dok se druga ponašanja mijenjaju već i pod utjecajem manjih doza hormona. Učinak hormona pri tom nije nužno linearan jer se pokazalo da nakon dostizanja efekta praga povećanje razine hormona nema više utjecaja na neke oblike ponašanja. (44)

Međutim, na slikama 1, 2, 3, 4 i 5 jasno se vidi tendencija više izraženog maskuliniziranog ponašanja u djevojčica s težim oblicima bolesti.

Pri tome valja napomenuti da se djevojčice s neklasičnim oblikom bolesti ne razlikuju od zdravih djevojčica ni po vrsti igre ni stupnju agresivnosti što govori u prilog povezanosti prenatalne hipersekrecije androgena i maskuliniziranog ponašanja u djevojčica s KAH-om.

U našem istraživanju se pokazalo da u skupini odraslih žena nema razlika između žena s različitim oblicima bolesti. To je možda učinak malog uzorka, a što je općenito problem u istraživanjima bolesti s niskom prevalencijom u populaciji.

ZAVRŠNA RAZMATRANJA

Dobiveni rezultati o ponašanju bolesnika s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom korisni su u svakodnevnom kliničkom radu jer mogu olakšati proces informiranja i savjetovanja bolesnika i njihovih roditelja.

Pokazalo se da se u procesu psihosocijalnog zbrinjavanja djece s KAH-om kao problem nameće upravo pomanjkanje podataka o funkcioniranju bolesnika u dječjoj, adolescentnoj i odrasloj dobi .

Česta su pitanja roditelja o specifičnostima ponašanja koja mogu očekivati u razdoblju djetinjstva, te o spolnoj orijentaciji i seksualnom funkcioniranju u odrasloj dobi.

Naši rezultati, uz podatke dobivene istraživanjima drugih autora, ukazuju na maskulinizaciju ponašanja djevojčica i žena s KAH-om.

Može se očekivati da će se djevojčice s KAH-om češće uključivati u igru tradicionalno namijenjenu dječacima, da će biti aktivnije, manje će birati mirnu igru i da će imati više izraženu agresivnost u odnosu na zdrave djevojčice. Pritom će djevojčice s težim oblicima bolesti imati više izraženu maskulinizaciju ponašanja dok se djevojčice s nekласičnim oblikom bolesti ne razlikuju u ponašanju od zdravih djevojčica.

U odrasloj dobi se očekuje heteroseksualna orijentacija iako manji broj žena s KAH-om ima biseksualnu odnosno homoseksualnu orijentaciju koja se manifestira više u seksualnoj privlačnosti i erotskim fantazijama nego u otvorenom homoseksualnom ponašanju.

Poznavanje mogućih poteškoća u seksualnom funkcioniranju omogućuje pravovremene intervencije kojima se smetnje mogu prevenirati i/ili ublažiti.

Rezultati našeg istraživanja koji ukazuju da je maskulinizacija ponašanja određena prenatalnom, a ne postnatalnom hipersekrecijom androgena, omogućuje da na osnovu stupnja virilizacije vanjskog genitala i koncentracije androstendiona u novorođenačko doba, prije uvođenja terapije, u određenoj mjeri predviđamo maskuliniziranost ponašanja koje se manifestira povećanim interesom za tipično muške aktivnosti i

smanjenim interesom za tipično ženske aktivnosti u djetinjstvu, adolescenciji i odrasloj dobi.

Zadnjih godina otvara se pitanje određivanja spola u interseksualnih bolesnika općenito, a posebno u novorođenih bolesnika s KAH-om, obzirom na nedovoljan broj podataka o dugoročnim posljedicama bolesti. Neki autori tako iz temelja mijenjaju do sada uvriježen stav da se sva ženska novorođenčad s KAH-om odgajaju kao ženska, pa preporučuju da se ona s ekstremno viriliziranim vanjskim spolovilom odgajaju kao muška. Oni smatraju da se korekcija spolovila treba odgoditi do dobi kad bolesnik bude sam sposoban donijeti odluku . Zahtjevi su bazirani na činjenici da određeni broj žena s KAH-om ima problema u seksualnom funkcioniranju dijelom i kao posljedicom operativnog zahvata te da je određeni broj bolesnica promijenilo spol u adolescenciji i odrasloj dobi (122).

Ovi autori naglašavaju da je spolni identitet i seksualna orijentacija osobni izbor, te da ni liječnici ni roditelji ne mogu predvidjeti kako će se pojedinac osjećati u odrasloj dobi. Sukladno njihovim principima bolesniku treba po rođenju odrediti spol i odgajati ga u skladu s njim, ali korekciju spolovila treba odgoditi. Nakon puberteta bolesnik može sam odlučiti hoće li živjeti kao žena ili muškarac. Pristaše suprotnog mišljenja smatraju da dvosmisleno spolovilo samo po sebi otežava socijalni razvoj i utječe na razvoj spolnog identiteta, te kiruršku korekciju treba napraviti što ranije (122).

Rezultati ovog i sličnih istraživanja mogli bi predstavljati doprinos rješavanju navedenih pitanja, jer pružaju nove informacije.

Osim što ukazuju na specifičnosti ponašanja bolesnika s KAH-om i dugoročne posljedice bolesti na ponašanje i psihoseksualni razvoj, rezultati ovog istraživanja predstavljaju doprinos proučavanju bioloških faktora u razmatranju razlika između spolova i razumijevanju procesa spolne diferencijacije.

Jasno je da psihološka spolna diferencijacija barem dijelom prati aspekte tjelesne spolne diferencijacije koja je pod kontrolom androgena. Različita ponašanja povezana sa spolom u djetinjstvu, adolescenciji i odrasloj dobi nedvojbeno ovise o tome kolike su bile koncentracije androgena tijekom prenatalnog razvoja. Naše i druga istraživanja pokazala su da androgeni nemaju isti utjecaj na sve oblike ponašanja: imaju veliki utjecaj na aktivnosti i interese i neke aspekte socijalnog ponašanja, umjereni efekt na

agresivnost i slab utjecaj na seksualnu orijentaciju. Iz tog proizlazi da se seksualna orijentacija ne može predvidjeti samo na osnovu indikatora prenatalnog izlaganja androgenima i da je ponašanje povezano sa spolom višedimenzionalno.

Iako se u zadnje vrijeme puno saznalo o utjecaju androgena na ponašanje, ostaju mnoga neriješena pitanja koja se odnose na stupanj, prirodu i mehanizme tog utjecaja, uključujući i ostale biološke i socijalne faktore koji ih moderiraju. Kako se radi o području koje je predmetom vrlo aktivnih istraživanja, odgovori koji bi trebali unaprijediti liječenje djece s interseksualnošću mogu se očekivati u bliskoj budućnosti.

9. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata ovog istraživanja možemo zaključiti slijedeće:

1. Djevojčice s KAH-om pokazuju značajno veću maskulinizaciju ponašanja u odnosu na ispitanice iz kontrolne skupine.

Češće se uključuju u igru tradicionalno namijenjenu dječacima, aktivnije su, manje biraju mirnu igru i imaju više izraženu agresivnost u odnosu na zdrave djevojčice.

2. Djevojčice s težim klasičnim oblicima bolesti imaju izraženiju maskulinizaciju ponašanja dok se djevojčice s neklasičnim oblikom bolesti ne razlikuju u ponašanju od zdravih djevojčica.

3. Odrasle žene sa klasičnim oblicima KAH-a su maskulinizirane u spolnoj ulozi, imaju povećanu tendenciju ka homoseksualnoj i biseksualnoj orijentaciji, imaju manje izraženu želju za roditeljstvom i značajno više poteškoća u seksualnom funkcioniranju u odnosu na zdrave žene.

4. Dječaci s KAH-om se ne razlikuju od zdravih dječaka ni po vrsti igara i načinu igranja, ni po agresivnosti.

5. Maskulinizacija ponašanja u bolesnika s KAH-om rezultat je prenatalnog utjecaja androgena, što su pokazali rezultati regresijske analize i rezultati ispitivanja povezanosti stupnja virilizacije vanjskog genitala i ponašanja.

Regresijskom analizom smo utvrdili da je za objašnjenje kriterija maskuliniziranosti ponašanja djevojčica s KAH-om jedini prediktor prenatalna hipersekrecija androstendiona procijenjena na osnovu koncentracije u novorođenačko doba prije uvođenja terapije, dok prenatalna razina 17-OHP procijenjena na osnovu koncentracije u novorođenačko doba prije uvođenja terapije, te postnatalna razina androstendiona i postnatalna razina 17-OHP nema utjecaja.

Viši stupanj virilizacije vanjskog genitala određivanog po Praderovoj klasifikaciji u novorođene ženske djece povezan je s maskuliniziranim ponašanjem u djetinjstvu.

6. Koncentracija androstendiona u novorođenačkoj dobi kao pokazatelja prenatalne razine androgena osjetljivija je mjera utjecaja androgena na ponašanje nego što je to 17-OHP.

10. SAŽETAK

Disertacija

2009

UTJECAJ RANOG IZLAGANJA ANDROGENIMA NA PONAŠANJE POVEZANO SA SPOLOM U BOLESNIKA S KONGENITALNOM ADRENALNOM HIPERPLAZIJOM

Marina Grubić

Cilj istraživanja je utvrditi utjecaj ranog izlaganja androgenima na ponašanje povezano sa spolom u bolesnika s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom (KAH). Usporedili smo tri skupine bolesnika s KAH-om: bolesnike s klasičnim oblikom bolesti s potpunim nedostatkom 21 hidrosilaze (21-OH), bolesnike s klasičnim oblikom bolesti s nepotpunim nedostatkom 21-OH i bolesnike s neklasičnim oblicima bolesti međusobno i sa kontrolnim skupinama. Ispitali smo i razlike u ponašanju bolesnika s KAH-om obzirom na koncentraciju androgena u prenatalnom razdoblju i ranom djetinjstvu .

Rezultati su potvrdili naša očekivanja da se djevojčice i žene s KAH-om razlikuju od kontrolne skupine u ispitivanim aspektima ponašanja povezanim sa spolom, a koja ukazuju na veću maskulinizaciju ponašanja. Djevojčice s KAH-om se češće uključuju u igru tradicionalno namijenjenu dječacima, aktivnije su, manje biraju mirnu igru i imaju više izraženu agresivnost u odnosu na zdrave djevojčice. Pritom djevojčice s težim klasičnim oblicima bolesti imaju izraženiju maskulinizaciju ponašanja dok se djevojčice s neklasičnim oblikom bolesti ne razlikuju u ponašanju od zdravih djevojčica.

U usporedbi sa kontrolnom skupinom, žene s klasičnim oblicima KAH-a su maskulinizirane u spolnoj ulozi, imaju povećanu tendenciju ka homoseksualnoj i biseksualnoj orijentaciji, imaju manje izraženu želju za roditeljstvom i značajno više poteškoća u seksualnom funkcioniranju.

Dječaci s KAH-om se ne razlikuju u ispitivanim ponašanjima od zdravih dječaka.

Utvdili smo da je viši stupanj virilizacije vanjskog genitala u novorođene ženske djece povezan s maskuliniziranim ponašanjem djetinjstvu. Regresijskom analizom smo utvrdili da je za objašnjenje kriterija maskuliniziranosti ponašanja djevojčica s KAH-om jedini prediktor prenatalna koncentracija androstendiona. Ovi nalazi upućuju na zaključak da je maskulinizacija ponašanja u bolesnica s KAH-om rezultat prenatalnog utjecaja androgena .

Ključne riječi: kongenitalna adrenalna hiperplazija, ponašanje povezano sa spolom, androgeni

11. SUMMARY

PhD thesis

2009

EFFECTS OF EARLY ANDROGEN EXPOSURE ON GENDER-RELATED BEHAVIOR IN PATIENTS WITH CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

Marina Grubić

Aim of this study is to establish influence of early androgen exposure on gender related behavior in patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH). We compared three groups of CAH patients: salt wasting, simple virilizing and non-classical variant, among themselves and with control groups. We also examined differences in gender-related behavior among CAH patients due to prenatal and early childhood androgen exposure.

Our expectations that girls and women with CAH will differ from control group in examined aspects of gender-related behavior and show more masculine behavior in comparison with non-CAH groups have been confirmed.

Girls with CAH are more often involved in games normally preferred by boys, are more active, less involved in quiet games and show increased aggression when compared with non-CAH girls. We conclude that behavior masculinization is more pronounced in severe form of CAH and that girls with non-classical form of disorder do not differ in gender-related behavior from comparable control group.

Women with CAH have more masculine gender role, have increased rates of bisexual and homosexual orientation, are less interested in children, and have more difficulties in sexual functioning.

There is no difference in examined behaviors between boys with CAH and comparable control group.

Results showed that higher level of virilization in female newborns is related to masculine behavior in childhood. Regression analysis showed that prenatal concentration of androstenedione is only significant predictor of behavior masculinization in CAH-girls. These results indicate that behavior masculinization in CAH patients is a result of prenatal androgen exposure.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, gender related behavior, sexual behavior, androgens

12. LITERATURA

1. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York 1988: Hillsdale Erlbaum.
2. Cohen-Bendahan CCC et al. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29 (2005) 353–384
3. Eaton WO, Enns LR. Sex differences in human motor activity level. *Psychological Bulletin* 1986; 100:19-28.
4. Eaton WO, Yu AP. Are sex differences in child motor activity level a function of sex differences in maturational status? *Child Development* 1989; 60:1005-1011.
5. DiPietro JA. Rough and tumble play: A function of gender. *Developmental Psychology* 1981; 17:50-58.
6. Maccoby EE. Gender and relationships. *American Psychologist* 1990;45:513-520.
7. O'Brien M, Houston AC. Development of sex-typed play behavior in toddlers. *Developmental Psychology* 1985;21:866-871.
8. Berndt TJ. *Child Development*. Brown and Benchmark Publishers. Dubuque 1994.
9. Feingold A. Gender differences in personality. *Psychological Bulletin* 1994; 116:429-456.
10. Shigetomi CC, Hartmann DP, Gelfand DM. Sex differences in children's altruistic behavior and reputations for helpfulness. *Developmental Psychology* 1981; 17:434-437.
11. Zarbatany L, Hartmann DP, Gelfand DM, Vinciguerra. Gender differences in altruistic reputation: Are they artifactual? *Developmental Psychology* 1985; 21:97-101.
12. Zahn-Waxler C, Robinson JL, Emde RN. The development of empathy in twins. *Developmental Psychology* 1992; 28:1038-1047.
13. Eron LD, Huesmann LR, Brice P, Fisher P, Mermelstein R. Age trends in the development of aggression, sex typing, and related television habits. *Developmental Psychology* 1983;19:71-77.
14. Wasta R, Haith MM, Miller SA. *Dječja psihologija: moderna znanost*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 1997.

15. Bussey K, Bandura A. Influence of gender constancy and social power on sex-linked modeling. *Journal of Personality and Social Psychology* 1984;47:1292-1323.
16. Bem SL. Genital knowledge and gender constancy in preschool children. *Child Development* 1989;60:649-662.
17. Martin CL, Little JK. The relation of gender understanding to children's sex-typed preferences and gender stereotypes. *Child Development* 1990;61:1427-1439.
18. Frey KS, Ruble DN. Gender constancy and the cost of sex-typed behavior: A test of conflict hypothesis. *Developmental Psychology* 1992;28:714-721.
19. Ruble DN, Balaban T, Cooper J. Gender constancy and the effects of sex-typed television toy commercials. *Child Development* 1980; 1981:667-673.
20. Martin CL, Halverson CF Jr. A schematic processing model of sex typing and stereotyping in children. *Child Development* 1981;52:1119-1134.
21. Liben LS, Signorella ML. Gender-schematic processing in children. *Developmental Psychology* 1993;29:141-149.
22. Impression formation in children: influence of gender and expectancy. McAninch CB, Manolis MB, Milich R, Harris MJ. *Child Dev.* 1993 Oct;64(5):1492-506.
23. Carter DB, Levy GD. Development of Androgyny: Parental influences. *Psychology for Women Quarterly* 1988;11:311-326.
24. Masters JC, Ford ME, Arend R, Grotevant HD, Clark LV. Modeling and labeling as integrated determinants of children's sex-typed imitative behavior. *Child Development* 1979;50:364-371.
25. Katz, Phyllis A. (1987) Variations in family constellation: Effects on gender schemata. *New Directions for Child and Adolescent Development* 1987(38)
26. Stevenson MR, Black KN. Paternal absence and sex-role development: A meta-analysis. *Child Development*. 1988;59:793-814.
27. Lytton H, Romney DM. Parents differential socialization of boys and girls :A meta-analysis. *Psychological Bulletin* 1991;109:267-296.
28. Weisner T.S., Wilson-Mitchell, J.E. Nonconventional family life-styles and sex typing in six-year-olds. *Child Development* 61, 1915-1933. 1990.
29. Cummings, S., Taebel D., Sexual inequality and the reproduction of consciousness: An analysis of sex-role stereotyping among children. *Sex roles*, vol.6 no4. 1980

30. Carter D.B. The role of peers in sex role socialisation. Current conceptions of sex roles and sex typing (101-121) New York: Praeger. 1987.
31. Maccoby, E.E. (1990). Gender and relationships. *American Psychologist*, 45, 513-520
32. Huston, A.C., Donnerstein, E., Fairchild, H., Feshbach, N.D., Katz, P.A. i sur. Big world, small screen: The role of television in American society. Lincoln, NE: University of Nebraska Press
33. Craig RS. The effects of television day paton gender portrayals in television commercials.A content analysis. *Sex Roles*1992;26:197-211.
34. Signorielli N, Lears M. Children, television and conceptions about chores: Attitudes and Behaviors. *Sex Roles* 1992;27:157-170.
35. Maccoby EE, Jacklin CN. Sex differences in aggression:A rejoinder and reprise. *Child Development* 1980;51:267-296.
36. Whiting B.B., Edwards, C. (1988) Children of different worlds: the formation of social behavior. Cambridge MA: Harvard University Press
37. Hoffmann L.W. (1977) Changes in family roles, socialisation and sex differences. *American Psychologist*, 32, 644-657.
38. Mitchell JE, Baker LA, Jacklin CN. Masculinity and feminity in twin children:Genetic and enviromental factors. *Child Development*.1989;60:1475-1485.
39. Goy, R. V., McEwen, B.S. (1980). Sexual differentiation of the brain. Cambridge, MA: MIT
40. Arnold A.P., Gorski R.A. Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. 1984. *Annu Rev Neurosci*. 1984;7:413-42. Review.
41. MacLusky NJ, Naftolin F. Sexual differentiation of the central nervous system. *Science*. 1981 Mar 20;211(4488):1294-302. Review.
42. Becker JB, Breedlove SM, Crews D, McCarthy MM, editors. Behavioral endocrinology. 2nd ed. Cambridge, MA: MIT Press; 2002.
43. Breedlove SM. Sexual dimorphism in the vertebrate nervous system. *J Neurosci* 1992;12:4133-42.
44. Goy RW, McEwen BS. Sexual differentiation of the brain. Cambridge, MA: MIT Press; 1980.

45. Bachevalier J, Hagger C. Sex differences in the development of learning abilities in primates. *Psychoneuroendocrinology* 1991;16: 177–88.
46. Clark AS, Goldman-Rakic PS. Gonadal hormones influence the emergence of cortical function in nonhuman primates. *Behav Neurosci* 1989;103:1287–95.
47. Goy RW, Bercovitch FB, McBair MC. Behavioral masculinization is independent of genital masculinization in prenatally androgenized female rhesus macaques. *Horm Behav* 1988;22:552–71.
48. Gordon HW. Early environmental stress and biological vulnerability to drug abuse. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:115–26.
49. Hines M. Sex steroids and human behavior: prenatal androgen exposure and sex-typical play behavior in children. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Dec;1007:272-82. Review.
50. Hines M, Kaufman FR. Androgen and the development of human sex-typical behavior: rough-and-tumble play and sex of preferred playmates in children with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Child Dev.* 1994 Aug;65(4):1042-53.
51. Golombok S, Rust J. The measurement of gender role behavior in pre-school children: a research note. *J Child Psychol Psychiatry.* 1993 Jul;34(5):805-11.
52. Dittmann RW, Kappes MH, Kapper ME, et al. Congenital adrenal hyperplasia: II. Gender-related behavior and attitudes in female salt-wasting and simple-virilizing patients. *Psychoneuroendocrinology* 1990;15:421-434.
53. Berenbaum SA. Effects early androgens on sex-typed activities and interests in adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 1999;35:102-110.
54. Hines M, Johnston KJ, Golombok S, Rust J, Stevens M, Golding J. Prenatal stress and gender role behavior in girls and boys: a longitudinal, population study. *Horm Behav* 2002;42:126–34
55. Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3000–4.
56. McIntyre, M.H. The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. *Reprodu.Biolog.Endocrinol.* 2006; **4,10**.
57. Gooren L. The biology of human psychosexual differentiation. *Horm Behav.* 2006;50(4):589–601.
58. Brown WM, Hines M, Fane BA, et al. Masculinized finger length patterns in human males and females with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 2002;42:380-386.

59. Buck JJ, Williams RM, Huges IA, Acerini CL 2003. In utero-androgen exposure and 2nd to 4th digit length ratio-comparison between healthy controls and females with congenital adrenal hyperplasia. *Hum.Reprod.* 18 (5), 976-979.
60. McFadden D. Sex differences in the auditory system. *Dev Neuropsychol* 1998;14:261-98
61. McFadden D. A masculinizing effect of the auditory system of human females having male co-twins. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:11900-4.
62. McFadden D, Pasanen EG. Spontaneous otoacoustic emissions in heterosexuals, homosexuals, and bisexuals. *J Acoust Soc Am* 1999;105:2403-13).
63. Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1102-1106.
64. Meyer-Bahlburg HF. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2001;1:155-171.
65. Zucker KJ. Intersexuality and gender identity differentiation. *Annu Rev Sex Res* 1999;10:1-
66. Chase C. Surgical progress is not the answer to intersexuality. *J Clin Ethics* 1998; 9: 385-392.
67. Diamond M, Sigmundson HK. Sex reassignment at birth: long-term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:298- 304.
68. Bradley SJ, Oliver GD, Chernick AB, et al. Experiment of nurture: ablation of penis at 2 months, sex reassignment at 7 months, and a psychosexual follow-up in young adulthood. *Pediatrics* 1998;102:e9.
69. Reiner WG, Gearhardt JP. Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth. *N England J Med*:350:333-41. 2004.
70. Baum MJ, Erskine MS, Kornberg E, Weaver CE. Prenatal and neonatal testosterone exposure interact to affect differentiation of sexual behavior and partner preference in female ferrets. *Behav Neurosci.* 1990 Feb;104(1):183-98.
71. Dittmann RW, Kappes MH, Kapper ME, et al. Congenital adrenal hyperplasia I: gender related behaviors and attitudes in female patients and their sisters. *Psychoneuroendocrinology* 1990;15:401-420.

72. Leveroni CL, Berenbaum SA. Early androgen effects on interest in infants: evidence from children with congenital adrenal hyperplasia. *Dev Neuropsychol* 1998;14:321-340.
73. Cohen-Bendahan CCC et al. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29 (2005) 353–384
74. Berenbaum SA, Resnick SM. Early androgen effects on aggression in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22:505-515.
75. Hampson E, Rovet JF, Altmann D. Spatial reasoning in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency. *Dev Neuropsychol* 1998;14:299-320.
76. Grimshaw GM, Sitarenios G, Finegan JK. Mental rotation at 7 years: relations with prenatal testosterone levels and spatial play experience. *Brain Cogn* 1995;29:85-100.
77. Cole-Harding S, Morstad AL, Wilson JR. Spatial ability in opposite-sex twin pairs. *Behav Genet* 1988;18:710(abst).
78. Goy RW, Bercovitch FB, McBair MC. Behavioral masculinization is independent of genital masculinization in prenatally androgenized female rhesus macaques. *Horm Behav* 1988;22:552–71.
79. Nevison CM, Brown GR, Dixson AF. Effects of altering testosterone in early infancy on social behavior in captive yearling rhesus monkeys. *Physiol Behav* 1997;62:1397–403.
80. Dumić M. Bolesti endokrinog sustava. U: Mardešić D, ed: *Pedijatrija*. 6. izmijenjeno i dopunjeno izd. Zagreb: Školska knjiga, 2000.
81. Pinel PJ. *Biološka psihologija*, Jastrebarsko: Naklada Slap, 2002.
82. Gur R, Mozley LH, Mozley PD, Resnick SM, Karp S, Alavi A, Arnold SE, Gur RE. Sex differences in regional cerebral glucose metabolism during resting state. *Science* 1995;267:528-531.
83. Naftolin F, ed. Sexual dimorphism. *Science* 1981;211:1265-1324.
84. Swaab DF. Sexual differentiation of the brain and behavior 2007. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*: Vol.21, No.3:431-444.
85. Berenbaum SA, Snyder E. Early hormonal influences on childhood sex-typed activity and playmate preferences: implications for the development of sexual orientation. *Dev Psychol* 1995; 31:31-42.

86. Berenbaum SA, Hines M. Early androgens are related to childhood sex-typed toy preferences. *Psychological Science* 1992; 3:203-206.
87. Dittmann RW, Kappes MH, Kappes ME. Sexual behavior in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17:153-170
88. Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HF. Effects of prenatal sex hormones on gender-related behavior. *Science* 1981; 211:1312-1318.
89. Hines M, Kaufman FR. Androgen and the development of human sex-typical behavior: rough and tumble play and sex of preferred playmates in children with congenital adrenal hyperplasia. *Child Development* 1994;65:1042-1053.
90. Hurtig AL, Rosenthal IM. Psychological findings in early treated cases of female pseudohermaphroditism caused by virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 1987;16:209-223
91. Servin A, Nordenstrom A, Larsson A. Prenatal androgens and gender-typed behavior: a study of girls with mild and severe forms of congenital adrenal hyperplasia. *Dev Psychol* 2003; 9:440-450.
92. McGuire LS, Omenj GS. Congenital adrenal hyperplasia. *Cognitive and behavioral studies. Behavior Genetics* 1975;5:175-188.
93. Hines M, Brook C, Conway GS. Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation, and recalled gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *J Sex Res* 2004;41:75–81.
94. Zucker KJ, Bradley SJ, Oliver G, Blake J, Fleming S, Hood J. Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 1996; 30:300-318.
95. Meyer-Bahlburg HF. What causes low rates of child-bearing in congenital adrenal hyperplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1844-1847.
96. Meyer-Bahlburg HF, Gruen RS, New MI, Bell JJ, Morishima A, Shimshi M, Bueno Y, Varga I, Baker SW. Gender change from female to male in classical congenital hyperplasia. *Horm Behav* 1996; 30:319-332.
97. Meyer – Bahlburg, Heino F.L., Dolezal, C., Baker, Susan W., New, Maria I. New. Sexual orientation in Women with Classical or Non.classical Congenital Adrenal Hyperplasia as a Function of Degree of Prenatal Androgen Excess. *Arch Sex Behavior* 2008; 37: 85-99

98. Money J, Schwartz M. Fetal androgen in the early treated adrenogenital syndrome 46XX. Hermaphroditism: influence on assertive and aggressive types of behavior. *Aggressive Behavior* 1976;2:19-30.
99. Ehrhardt, A.A., Epstein, R., Money, J. Fetal androgens and female gender identity in the early-treated adrenogenital syndrom. 1968. *Johns Hopkins Med. J.*: 122;165-167
100. Pasterski V, Hindmarsh P, Geffner M, Brook C, Brain C, Hines M. Increased Aggression and activity level in 3-to 11-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia. *Hormones and Behavior* 2007;52:368-374.
101. Hines M, Fane BA, Pasterski VL, Mathews GA, Conway GS, Brook C. Spatial abilities following prenatal androgen abnormality: targeting and mental rotations performance in individuals with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:1010–26
102. Resnick SM, Berenbaum SA, Gottesman II, Bouchard TJ. Early hormonal influences on cognitive functioning in congenital adrenal hyperplasia. *Developmental Psychology* 1986;22:191-198.
103. Hampson, J.F. Rovet and D. Altmann, Spatial reasoning in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Dev Neuropsychol* 14 (1998), pp. 299–320
104. Berenbaum SA, Duck SC, Bryk K. Behavioral effects o prenatal versus postnatal excess in children with 21- hydroxylase- deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):727- 733
105. Finegan JK, Niccols GA, Zacher JE, Hood JE. The play activity questionnaire: a parent report measure of childrens play preferences. *Archives of Sexual Behavior* 1991;20(4):393-408.
106. Vlahović-Štetić V, Žužul M. Priručnik za Skalu za procjenu agresivnog i prosocijalnog ponašanja kod djece. Jastrebarsko, Naklada Slap, 1992.
107. Krizmanić M, Kolesarić V. Priručnik za primjenu Upitnika DAIA, Jastrebarsko, Naklada Slap, 1992.
108. Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HF. Gender-Role Assessment Shedule- Adults (GRAS-A). 1984 edition. Unpublished.
109. Meyer-Bahlburg HFL, Ehrhardt AA. Sexual Behavior Assessment Shedule- Adults (SEBAS-A), 1983 edition. Unpublished.
110. Hyde JS. How large are gender differences in aggression? A developmental meta-analysis. *Developmental Psychology* 1984; 20:722-736.

111. Merke D. P., Fields, J. D., Keil, M. F., Vaituzis, A. C., Chrousos, G. P., Giedd, J. N. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased amygdala volume: potential prenatal and postnatal hormonal effects 2003. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*:88 (4;1760-1765)
112. Zucker KJ. Measurement of Psychosexual Differentiation. *Archives of Sexual Behavior* 2005;34:375-388.
113. Meyer – Bahlburg, H.F.L. Psychobiologic research on homosexuality. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. North. Am.* 1993: 2;489-500
114. Collaer ML, Hines M. Human behavioral sex differences : a role fr gonadal hormones during early development? *Psychol Bull* 1995; (18):55-107.
115. Arnold AP, Breedlove SM. Organizational and activational effects of sex steroids on brain and behavior: a reanalysis. *Horm Behav* 1985; 19:469-498.
116. Wilson JD. The role of androgen in male gender role behavior . *Endocr Rev* 1999; 20:726-737.
117. Swaab DF. Sexual differentiation of the brain and behavior. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(3):431–44.
118. Powlishta KK, Serbin LA. Moller LC. The stability of individual differences in gender typing. *Sex Roles* 1993;29:723-737.
119. Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. Organizing action of prenatally administered testosterone proprionate on the tissue mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology* 1959; 65:369-382.
120. Warne GI, Faiman C, Reyes FI, Winter JSD. Studies on human sexual development.V. Concentrations of testosterone, 17-hydroxyprogesterone and progesterone in human amniotic fluid throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44:934-938.
121. Meyer-Bahlburg HFL. Gender and sexuality in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:155–71.
122. Diamond M, Sigmundson K. Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. *Arch Pesiatr Adolesc Med* 1997;151:1046-1050.

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 2.1.1962. u Crnoj Mlaci, osnovnu školu sam završila u Klinča Selu, a u Zagrebu sam 1980. završila jezičnu gimnaziju.

Diplomirala sam psihologiju kao jednopredmetni studij na Odsjeku za psihologiju Filozofskog fakulteta u Zagrebu.

Od 1986. godine stalno sam zaposlena na Klinici za pedijatriju KBC Zagreb na poslovima kliničkog psihologa, iz područja pedijatrijske psihologije.

Obranom magistarske radnje pod naslovom "Psihološki aspekti recidivnih bolova u truhu djece školske dobi" na Medicinskom fakultetu u Sveučilišta u Zagrebu 1993. godine stekla sam naslov magistra medicinskih znanosti.

Suradnik sam u nastavi na Odsjecima za psihologiju Filozofskog fakulteta u Zagrebu i Hrvatskih studija, sudjelujem u dodiplomskoj i poslijediplomskoj nastavi Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Visoke zdravstvene škole u Zagrebu.

Član sam Hrvatskog psihološkog društva i Američkog saveza psihologa, Sekcije za pedijatrijsku psihologiju.

Autor sam više znanstvenih i stručnih članaka u domaćim i stranim znanstvenim časopisima (tri izvorna znanstvena rada u CC časopisima, tri znanstvena i tri stručna rada u drugim časopisima, tri kongresna priopćenja, trinaest sažetaka u zbornicima radova) te nekoliko poglavlja u dva udžbenika.

Marina Grubić