

**EN LITTERATURSTUDIE OM  
TEORIER FOR DANNEELSE AV KJØNNSIDENTITET  
OG HVORDAN DISSE HAR PÅVIRKET  
BEHANDLINGEN AV BARN FØDT MED  
TVETYDIGE GENITALIA**

Femteårsoppgave ved Medisinsk Fakultet, Universitetet i Tromsø

Av Med. Stud. Anne-Mari Hagtvedt Holte og Med. Stud. Mette Clausen

Kull 2002

Veileder: Professor Dr. Med. Johan Svartberg

September 2007



<b>1</b>	<b>SAMMENDRAG .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>INNLEDNING .....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>METODE .....</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>RESULTAT.....</b>	<b>6</b>
<b>4.1</b>	<b>REDEGJØRELSE FOR DEBATTEN OMKRING BARNES DANNELSE AV KJØNNSIDENTITET ....</b>	<b>6</b>
4.1.1	HISTORIEN OM JOHN/JOAN .....	6
4.1.2	JOHN MONEY.....	9
4.1.3	MILTON DIAMOND.....	13
<b>4.2</b>	<b>FYSIOLOGI .....</b>	<b>15</b>
4.2.1	NORMAL SEKSUELL DIFFERENSIERING .....	15
4.2.1.1	Dannelse av indre genitalia .....	15
4.2.1.2	Dannelse av ytre genitalia .....	16
4.2.2	FEIL I DEN SOMATISKE KJØNNSUTVIKLINGEN .....	17
4.2.2.1	Klassifisering .....	17
4.2.2.1.1	Gonadedysgenesier .....	17
4.2.2.1.2	Påvirkning fra maternelle androgener og progesteroner under svangerskapet.....	17
4.2.2.1.3	Undervirilisering av barn med karyotype 46,XY og testikler .....	18
4.2.2.1.4	Virilisering av barn med karyotype 46,XX og ovarier.....	19
4.2.2.2	Adrenogenitalt syndrom .....	20
4.2.2.2.1	21-hydroksylasesvikt (1) .....	21
4.2.2.2.2	11-betahydroksylasesvikt (2).....	22
4.2.2.2.3	3-betahydroksysteroid-dehydrogenasesvikt (3).....	22
<b>4.3</b>	<b>DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING .....</b>	<b>22</b>
4.3.1	DIAGNOSTIKK.....	22
4.3.2	BEHANDLING.....	24
<b>5</b>	<b>DISKUSJON .....</b>	<b>25</b>
<b>6</b>	<b>FIGURER OG TABELLER .....</b>	<b>30</b>
<b>7</b>	<b>REFERANSELISTE.....</b>	<b>34</b>

## 1 Sammendrag

Det fødes i Norge hvert år omtrent 11 barn med tvetydige genitalia. Denne litteraturstudien redegjør for debatten omkring dannelse av kjønnsidentitet, forklarer de fysiologiske mekanismene som leder til tvetydige genitalia og tar til slutt for seg diagnostikk, behandling og oppfølging av disse barna.

Fra 1950-tallet rådet teorien om at barn ble født psykoseksuelt kjønnsnøytrale, og at oppdragelse og miljø var det viktigste for dannelse av kjønnsidentitet. Teorien påvirket retningslinjene for behandling av barn med tvetydige genitalia. I 1997 ble historien om tvillinggutten John kjent for allmennheten. Han ble ved et uhell offer for en iatrogen penisamputasjon i spedbarnsalder. Dette ledet til et kirurgisk kjønnskifte og oppdragelse som jente. Da sannheten kom fram, valgte hun å la seg reoperere. Noen forskere mente utfallet av tvillingforsøket beviste at kjønnsidentitet og seksuell orientering er medfødt.

Kjønnsorganene dannes tidlig i fosterlivet. De første ukene av svangerskapet er alle fostre like og har to sett anlegg for indre kjønnsorganer, ett til hvert kjønn. Det er utviklingen av ett anlegg og tilbakedannelsen av det andre, som gir barnet den karakteristiske anatomien som skiller gutter fra jenter.

Adrenogenitalt syndrom (AGS) er den hyppigste årsaken til tvetydige genitalia. Individuer med AGS har defekter i enzymer i binyrebarkens hormonsyntese, slik at det ikke produseres nok kortisol. Barneklippene ved Rikshospitalet og Haukeland Universitetssykehus har delt flerregional funksjon for diagnostisering og behandling av barn med tvetydige kjønnskarakteristika. Ved disse avdelingene er det tverrfaglige team som kan ta i mot de affiserte barna og deres foreldre på kort varsel.

Vi mener det må være et alternativ å utsette irreversible kirurgiske inngrep hos ellers friske spedbarn, slik at de selv kan ha påvirkningskraft på avgjørelsen. Barna bør tidlig tildeles et oppdragelseskjønn som enten gutt eller jente. Grundig diagnostikk og vurdering av patofysiologi i hvert enkelt tilfelle må ligge til grunn for valg av kjønn.

## 2 Innledning

Vi tar det som en selvfølge at barn ved fødsel kan deles inn i kategoriene gutt eller jente. I virkeligheten er det ikke alltid like enkelt. Det fødes i Norge omtrent 11 barn hvert år som ved første øyekast ikke kan vurderes som enten gutt eller jente<sup>1</sup>. I slike situasjoner oppstår dilemmaet mellom ønsket om å tildele barnet et kjønn så tidlig som mulig, og det faktum at det i mange tilfeller er vanskelig å forutsi hva barnets kjønnsidentitet vil bli. Hva er så grunnlaget for tildelingen av kjønn til barn med tvetydige genitalia? Dette spørsmålet danner utgangspunktet for oppgaven vår. Etter å ha lest historien om John/Joan<sup>2</sup>, ble vi nysgjerrige på hva som ligger i begrepet kjønnsidentitet og hvordan denne dannes hos det enkelte individ. Hva lå til grunn for ideen om at et normalt utviklet guttebarn kunne finne seg til rette som jente? Vi ville utforske temaet nærmere, og femteårsoppgaven var en god anledning til dette.

Våre målsetninger med denne oppgaven er:

- Å redegjøre for debatten omkring dannelse av kjønnsidentitet, slik den har foregått i fagmiljøene de siste 60 årene
- Å forklare de fysiologiske mekanismene som leder til tvetydige genitalia
- Å redegjøre for diagnostikk, behandling og oppfølging av barn med tvetydige genitalia i Norge i dag

Oppgavens hoveddel er tredelt. I første del tar oppgaven for seg teorier om dannelsen av kjønnsidentitet fra 1950-tallet frem til i dag. Som nevnt fattet historien om John/Joan vår interesse. Da han var en liten gutt ble Johns penis ødelagt under en operasjon, og John ble oppdratt som jenten Joan. Hendelsen fant sted mot slutten av 60-tallet og representerer det første kjente kjønnskiftet på et barn født uten tvetydige genitalia. Bakgrunnen for at datidens fagmiljø anbefalte denne operasjonen, var teorien om at kjønnsidentitet ikke er medfødt, men dannes de første leveårene ved interaksjon mellom barnet og menneskene det omgås. I samtiden ble Johns kjønnskifte og oppvekst som Joan fremstilt som vellykket. Dette skapte presedens for behandlingen av barn med tvetydige genitalia. I årene som fulgte ble de fleste barn med genitale anomalier tildelt kjønn som jente, da dette kirurgisk sett var det enkleste.

I andre del presenteres en oversikt over normal kjønnsdifferensiering, før ulike årsaker til genitale anomalier forklares. Vi har lagt hovedvekt på adrenogenitalt syndrom (AGS), da jenter med AGS utgjør over halvparten av barn født med tvetydige genitalia.

Tredje del omhandler dagens rutiner for diagnostikk og behandling av jenter med AGS i Norge.

Barn med tvetydige genitalia er i litteraturen ofte omtalt som intersex-barn. Ordet *intersex* kan lede til assosiasjoner om at det eksisterer et mellomkjønn. I fagmiljøene er det imidlertid enighet om at alle barn, også de med tvetydige genitalia, er enten gutter eller jenter. Det er derfor ønskelig å gå bort i fra betegnelsen *intersex* til fordel for mer nøyaktig terminologi, som *tilstander med genitale anomalier* eller *barn født med tvetydige genitalia*. Vi har derfor konsekvent valgt å unngå betegnelsen intersex i oppgaveteksten.

### **3 Metode**

Denne oppgaven er en litteraturstudie, og vi har brukt PubMed og BIBSYS som databaser for våre litteratursøk. I PubMed benyttet vi søkeordene *intersex* og *ambiguous genitalia*. Vi fikk opp en lang liste med abstrakter, og valgte aktuelle artikler derfra. Vi benyttet oss også av referanselistene til artiklene for å komme fram til det endelige utvalget. Kriteriene for inklusjon var at de omhandlet temaene *barn med tvetydige genitalia* og *tildeling av kjønn*.

Artikkelen ” The true story of John/Joan” danner utgangspunktet for oppgavens problemstilling, og vi søkte spesielt etter materiale fra forskerne det der refereres til <sup>2</sup>. Således utgjør originalartikler av John Money og Milton Diamond størstedelen av utvalget.

For generelle oppdateringer innen basalfagene har vi brukt lærebøker i fysiologi og embryologi fra biblioteket. Via telefon og e-post har vi hentet informasjon om tidlig diagnostikk og behandling fra følgende universitetssykehus: Universitetssykehuset Nord Norge ved Claus Klingenberg, St Olavs hospital ved Stein Erik Haugen, Rikshospitalet ved Anne Grethe Myhre og Haukeland Universitetssykehus ved Robert Bjerknes. Disse legene er alle klinikere som i større eller mindre grad arbeider med dette temaet i praksis. Vi har også brukt ” Vårdprogram för adrenogenitalt syndrom” fra Sverige som supplement til informasjonen fra de norske sykehusene <sup>11</sup>. Dette dokumentet er mer omfattende enn de norske retningslinjene, og vi har inntrykk av at dette dokumentet også er velkjent og brukt i Norge. I Sverige har man siden 1986 hatt et nasjonalt screeningprogram for nyfødte med

tanke på AGS, og det er følgelig større fokus på å diagnostisere AGS i Sverige enn i Norge. I tillegg har vi søkt på hjemmesidene til aktuelle interesseorganisasjoner.

## **4 Resultat**

### **4.1 Redegjørelse for debatten omkring barns dannelse av kjønnsidentitet**

#### **4.1.1 Historien om John/Joan**

Dette er et sammendrag av historien om John og tvillingbroren Kevin, slik den ble fortalt i magasinet Rolling Stone i desember 1997 <sup>2</sup>.

Den 22. august 1965 ble de eneggede tvillingbrødrene John og Kevin født. (John og Kevin er fiktive navn, de samme som har blitt brukt siden første artikkel om dem ble publisert.) Da guttene var syv måneder gamle, oppdaget moren at de hadde vanskelig for å tisse. Dette skyldtes trang forhud, også kalt phimose. Det ble anbefalt omskjæring for å bedre plagene, og guttene ble satt opp til operasjon i april 1966. Som følge av komplikasjoner med diatermien ble Johns penis svært brannskadet under operasjonen. Han fikk et kateter slik at han kunne late vannet, og etter noen dager falt de forkullede penisrestene av.

På sykehuset hvor omskjæringen hadde funnet sted, diskuterte plastikkirurgene penisrekonstruksjon. De kunne ha laget en penis av muskelvev fra Johns mage eller lår, men kirurgien på 60-tallet hadde sine begrensninger. En slik penis ville kun ha fungert som et avløp for urin. En ville ikke den gangen ha klart å rekonstruere en penis som kunne gjennomføre samleie, og spesialistene pekte på de klare begrensningene det ville være med en rekonstruert penis. En psykiater uttalte at John ikke ville kunne fullbyrde ekteskap eller ha normale heteroseksuelle forhold; at han ville komme til å innse at han var ufullstendig, hadde en fysisk defekt og at han ville bli nødt til å leve ensom.

Via TV fikk foreldrene til John og Kevin høre om Dr. Money, som arbeidet som psykolog ved John Hopkins Hospital. John Hopkins var det første sykehuset i verden som startet en egen Gender Identity Clinic, hvor behandling av transseksuelle (inkludert kjønnskifte) utgjorde hoveddelen av praksisen. På TV fortalte Dr. Money om sin teori: barn er født psykoseksuelt ”nøytrale”. De har ikke utviklet noen kjønnsidentitet ved fødsel og en kan derfor med hell

skifte et spedbarns kjønn. Dr. Money mente at et barn var bevisst om det var gutt eller jente først etter fylte to år. Han kalte dette tidspunktet *gender identity gate*.

Johns mor tok kontakt med Dr. Money, som straks ville se guttene. Noen uker senere besøkte familien John Hopkins Hospital. Dr. Money mente at John burde kjønnsskifteopereres. Å forandre et barns genitalia til motsatt kjønn hadde aldri tidligere vært utført på et barn som John, født med normale genitalia. Det var kun utført på barn født med tvetydige genitalia. John var på dette tidspunktet 17 måneder gammel. I følge Dr. Moneys teori om *gender identity gate* var det derfor begrenset med tid. Etter besøket rådførte foreldrene seg blant annet med en pediater fra hjemstedet. Han anbefalte ikke kjønnsskifte. Foreldrene bestemte seg likevel for å gjennomføre operasjonen. John ble operert i juli 1967, 22 måneder gammel. Barnets nye navn ble Joan.

Dr. Money ønsket etter operasjonen å ha Joan og Kevin til årlige kontroller for oppfølging. Han fortalte foreldrene at deres oppførsel overfor barnet var veldig viktig for resultatet av kjønnsskiftet. Oppdragelsen ville i stor grad være med å påvirke hvor lett Joan kunne finne ny identitet som jente og senere kvinne. Foreldrene fikk forbud mot å fortelle Joan at hun egentlig var født som gutt. Gjorde de det, var det ingen mulighet for at kjønnsskiftet kunne lykkes. Joan fikk kjoler å kle seg i og dukker å leke med, selv om hun ikke likte å gå med kjoler og helst ville leke med Kevin og lekene hans. Joans mor skulle regelmessig skrive brev til Dr. Money å rapportere hvordan det gikk. I disse brevene fortalte hun bare om de få gangene hun faktisk fikk Joan til å gjøre jente-aktiviteter, som å leke med dukker, hjelpe til på kjøkkenet og kle seg i kjoler uten protest. Slik ønsket moren å vise at hun og mannen gjorde alt de kunne for at Dr. Moneys forsøk skulle bli vellykket.

Kevin undret seg etter hvert over søsterens lite feminine oppførsel. Han sammenlignet henne med de andre jentene han kjente, og merket at det var store forskjeller mellom dem og søsteren. Han tok det til slutt opp med moren og hun svarte at Joan bare var litt "tomboy" – en guttejente. Joan skilte seg ut og ble mobbet i barnehagen og på skolen. John forteller som voksen at det var vanskelig å akseptere at han skulle være jente i barndommen. Han sleit med tankene sine, hadde vanskelig for å konsentrere seg og gjorde det dårlig på skolen.

I desember 1972 fortalte Dr. Money for første gang om sitt tvillingstudium på møtet til *The American Association for the Advancement of Science*. På samme tid ga han også ut en bok

med tittelen *Man & Woman, Boy & Girl*<sup>3</sup>. I boken skrev han om Joan, og hvor godt hun tilpasset seg typisk jenteoppførsel. Han nevnte ingenting om Joans problemer på skolen. Derimot skrev han om hvor guttete Kevin var i forhold til sin eneggede tvilling, og mente dette beviste at kjønnsroller var skapt av samfunnet. Dette tok feministene på 70-tallet til sitt bryst. Hans uttalelser støttet deres tanker om at kjønnsrollemønstre kunne endres, og at det var miljøet, og ikke arv, som var avgjørende.

Dr. Moneys tvillingstudie fikk flere konsekvenser, det ble blant annet ansett som nødvendig å tidlig definere et kjønn på barn født med tvetydige genitalia. Dr. Money mente det var viktig at barnets genitalia hadde enten gutte- eller jentekarakteristika og ikke noe midt i mellom. Dette fordi han mente å ha bevist at barns kjønnsidentitet var avhengig av miljøet barnet vokste opp i og at mennesker intuitivt ville behandle gutter og jenter ulikt ut i fra utseende. Dette ble stående i lærebøker for blant annet pediatere, urologer og endokrinologer og fikk konsekvenser for mange barn.

Joan og Kevin var på årlige kontroller hos Dr. Money, der viste han barna bilder av nakne menn og kvinner, gutter og jenter. Dr. Money mente disse bildene var viktige for å styrke barnas kjønnsidentitet. Av samme grunn ønsket han at Kevin og Joan skulle kle seg nakne og inspisere hverandres kjønnsorganer. Det var ofte kollegaer til stede på konsultasjonene. Barna likte kontrollene stadig dårligere, og da Joan var åtte år begynte det å bli vanskelig for foreldrene å få henne med. På samme tid mente Dr. Money det var på tide med en vaginalplastikk hvor skjeden skulle lages større. Han mente det var viktig at Joan fikk så kvinnelige kjønnsorganer som mulig, slik at hun kunne falle til ro med en identitet som kvinne. Men Joan var fast bestemt på at hun ikke ville la seg operere.

Da Joan var 11 år begynte hun på en ny skole. Her så lærerne raskt at Joan var engstelig, sosialt isolert og redd. Joan fikk time hos en psykolog som avdekket at hun var redd for at noe var blitt gjort med hennes kjønnsorganer og at hun hadde suicidale tanker. For første gang fikk Joan snakke med andre psykologer enn Dr. Money. De oppfordret henne alle til å gjennomføre vaginalplastikk.

Da Joan fylte 12 år og nærmet seg puberteten, syntes Dr. Money hun skulle begynne med kvinnelige hormoner. Joan ville i utgangspunktet heller ikke ha hormonbehandling, men lot seg til slutt overtale. Dr. Money fortsatte også å snakke med henne om vaginalplastikk, men



Joan sto på sitt, og etter et besøk hos Dr. Money i 1978 (Joan var da 13 år) fortalte hun sin mor at hun ville ta livet sitt dersom hun ble tvunget til å gå til kontroll igjen. Dette ble det siste besøket hos Dr. Money. Da Joan fylte 14 år begynte hun å kle seg som en gutt.

Ungdomstiden ble en vanskelig tid for Joan. Selv om testiklene var fjernet og hun ble behandlet med kvinnelige hormoner, hadde kroppen hennes det endokrinologiske systemet til en gutt. Hun fikk ganske mørk stemme og et noe merkelig utseende. Joan ville gjerne være ”en av gutta” og begynte på en teknisk skole, men fikk problemer med å tilpasse seg. Legene som fulgte henne opp hjemme innså til slutt at nok var nok. Joan erklærte at hun ikke vil være en jente lenger og fikk endelig støtte. I mars 1980 fortalte Joans far sannheten, etter råd fra en av de lokale legene som hadde fulgt henne fra hun var liten. Da hadde Joan gått kledd som gutt i et halvt års tid. Hun ble svært lettet over å få en forklaring på alle problemene hun hadde hatt med å være jente. Hun bestemte seg for å la seg operere tilbake til en gutt og bytte navn til John. Operasjonene var ferdige en måned før John fylte 16 år.

Etter kjønnskiftet fulgte en tøff tid for John. Han syntes det var vanskelig å forholde seg til jenter. Penisens innholdt ikke erektilett vev, og det var derfor umulig for han å gjennomføre samleie. Han ble kjæreste med en jente som han til slutt stolte så mye på at han fortalte sannheten, hvorpå hun fortalte det videre til andre. John ble så deprimert at han forsøkte å ta livet sitt to ganger.

Som 21 åring gjennomgikk John en penisplastikk som utstyrte penisens med nervevev. Denne operasjonen gjorde samleie mulig for John. Han møtte senere en jente som var alenemamma, de fant kjærligheten og giftet seg. Samlivet var ikke enkelt, og de ble etter hvert separert.

John hadde også økonomiske problemer og problemer i forhold til foreldrene. Da Kevin tok selvmord i 2002 ble det ekstra vanskelig for John, i 2004 tok han livet sitt.

#### **4.1.2 John Money**

John Money ble født i 1921 i New Zealand. Han påbegynte psykologistudiene i Wellington i New Zealand, men emigrerte i 1947 til USA for å fullføre studiene der. I 1952 fikk han sin doktorgrad fra Harvard University. Han spesialiserte seg på temaet interseksualitet, et fagområde som inntil da kun var studert ut fra biologiske perspektiv. I 1951 ble han invitert til

å begynne å jobbe ved John Hopkins University Hospital, et sykehus som var ledende i USA, og resten av verden, på fagområdet interseksualitet. I 1966 var Money med på å grunnlegge "Gender Identity Clinic" ved dette sykehuset. På det tidspunktet hadde han opparbeidet seg status som en av verdens ledende autoriteter innen interseksualitet og "gender disorders". Han forsket, underviste medisinstudenter og jobbet klinisk side om side. I 2004 døde han.

I løpet av de første årene Money forsket, gjennomførte han en rekke studier på individer i ulike alder med medfødte genitale anomalier <sup>4, 5, 6, 7</sup>. Han og hans medforfattere utarbeidet etter disse studiene en rekke teorier og korresponderende kliniske retningslinjer for behandling av barn født med tvetydige genitalia. Disse ble rådende i fagmiljøet frem til slutten av 1990-tallet.

Et av hans første bidrag var innføringen av begrepet "gender role" (GR) i 1955 <sup>4</sup>. Han definerte GR som alle de ting en person sier og gjør for å meddele omverdenen sin status som gutt eller jente, mann eller kvinne. Begrepet er vidt. Det inkluderer alle sider ved en person, også seksualitet og erotiske preferanser. Etter Moneys teorier er ikke GR etablert ved fødsel, men bygges opp kumulativt gjennom erfaring, tilfeldig læring og målrettet opplæring fra omverdenen. Individet vil legge sammen to og to og forstå om det er gutt eller jente, for deretter å oppføre seg etter samfunnets standarder og forventninger. Money sammenlignet dannelsen av GR med det å lære sitt morsmål.

Sammen med teorien om GR utviklet han også en teori om at alle barn var født kjønnsnøytrale, og at en sunn psykoseksuell utvikling var helt avhengig av normalt utseende på eksterne genitalia <sup>5, 6, 7</sup>. I utgangspunktet hadde han studert pasienter med tvetydige genitalia, og Moneys vitenskapelige materiale var basert på individer som ikke hadde gjennomgått normal intrauterin kjønnsutvikling. Money utvidet allikevel teoriene til å gjelde alle barn, også de som hadde hatt normale forhold under fosterutviklingen.

I 1955 gikk Money og medarbeidere på John Hopkins Hospital ut med en rekke revolusjonerende anbefalinger angående håndtering av barn med tvetydige genitalia, eller hermafroditter som han kalte det i artikkelen <sup>4</sup>. Mikroskopet og muligheten for å studere vev og celler ble tatt i bruk på slutten av 1800-tallet. Det førte til at gonadene var blitt sentrale ved kjønnsbestemmelse av hermafroditter. På midten av 1950-tallet var det blitt mulig å differensiere mannlige og kvinnelige kjønnskromosomer, og dette ble ansett som en viktig del av kjønnsbestemmelsen hos barn med tvetydige genitalia.

Psykologen Money var imidlertid ikke villig til å vektlegge disse kriteriene i særlig grad <sup>4</sup>.

Etter hans syn burde følgende kriterier vektlegges ved tildeling av kjønn:

- I) Morfologi på eksterne genitalia.
- II) Hormonell påvirkning i fosterlivet og utsikter til fremtidig hormonell funksjon.
- III) GR allerede etablert gjennom den tid individet hadde levd.

Hvis de eksterne kjønnsorganene til en nyfødt var så tydelig maskuline eller feminine at ingen kirurgi ville kunne omgjøre de til funksjonelle og erogene organer av det andre kjønn, så skulle kjønn på barnet bestemmes av utseende på kjønnsorganene alene. Dersom tvetydigheten på de eksterne genitalia var så stor at kirurgisk rekonstruksjon kunne bli vellykket uavhengig av hvilket kjønn man valgte, da skulle en også ta hensyn til hormonelt kjønn og gonadenes histologi. Når barnet var blitt tildelt et kjønn, måtte all videre oppdragelse være med på å bekrefte og forsterke valget. Dette var nødvendig for at en sterk GR kunne slå rot, og hindre usikkerhet hos barnet i fremtiden.

Ifølge Money begynner etableringen av GR like etter fødselen, og han anså det som viktig at tildeling av kjønn burde skje så raskt som mulig, fortrinnsvis innen de første leveukene <sup>4</sup>. Money mente foreldrene, samfunnet og språkets oppbygning krevde at et nyfødt barn var enten gutt eller jente. Dersom tildeling av kjønn ble utsatt fra sykehusets side, ville foreldrene ubevisst velge et kjønn til barnet og dermed risikere at deres valg ble ”feil”. Det kunne gi store problemer for barnet i fremtiden og i verste fall bety et kjønnsskifte.

I følge Moneys teorier er det ingen fastsatt alder hvor barnet har fått en klar mening om forskjellen på jenter og gutter, men han anslo at de fleste var blitt dette bevisst ved 18 måneders alder. Etter dette ville en kjønnsendring vanskelig la seg gjennomføre med vellykket resultat. Etter to og et halvt års alder mente Money at de fleste barn var blitt bevisst hvilket kjønn de selv tilhørte og hadde utviklet en tilhørende GR. De hadde altså passert den såkalte *gender identity gate*. Dersom et barn etter dette tidspunktet skulle skifte kjønn, måtte en regne med store psykologiske problemer. Risikoen var kun i sjeldne tilfeller verd å ta. Når barnet var blitt fra tre og et halvt til fire og et halvt år, mente Money det var for sent å skifte kjønn. Unntak kunne gjøres kun der barnet selv mente det hadde skjedd feil i tildeling av kjønn, og ikke hadde dannet GR i henhold til det som omverdenen hadde forventet.

Da Money i 1967 ble kontaktet av Johns fortvilte foreldre, øynet han muligheten til å bevise sine teorier. Det at John hadde en enegget tvillingbror, gjorde at Money hele tiden ville ha en kontrollperson å sammenligne barnets utvikling og atferd med. Kombinasjonen av Moneys overbevisende taleevner og det at det ikke syntes å være andre alternativer, gjorde at foreldrene til slutt gikk med på å la barnet skifte kjønn. Som historien om John/Joan forteller, ble ikke forsøket den suksesshistorien Money hadde håpet på. Til tross for dette formidlet han i mange år en glanshistorie som fagfolk hadde tiltro til. Om det var Moneys sterke ønske om å bevise sine teorier som gjorde at han ikke innså realitetene, eller om det var med overlegg, kan vi bare spekulere i.

Senere i karrieren utviklet Money begrepet "gender identity/role" (G I/R) <sup>8</sup>. Begrepet refererer til alt ved et individ som uttrykker maskulinitet, femininitet eller ulike former for sammenblanding av disse. Dette var en utvidelse av det han tidligere hadde kalt GR. Begrepet tar hensyn både til de subjektive sidene (identity) og de objektive sidene (role) hos individet.

Samtidig med at Moneys nye teorier fikk økende anerkjennelse i store deler av fagmiljøet, vokste det frem grupper som var uenige i hans syn. Debatten om det er biologiske eller sosiologiske faktorer som påvirker utvikling av G I/R blusset opp. Denne debatten har i internasjonale fora blitt kalt for "nature versus nurture issue". Fra 1950 tallet og fram til i dag har kunnskapen om hormoner, gener og sentralnervesystemet nærmest eksplodert. I dag er nok de fleste enige om at både biologi og psykologi er viktig når det gjelder utvikling av G I/R, men i et historisk perspektiv var dette for mange et enten/eller spørsmål.

"Nature"- tilhengerne mener det er medfødte og nedarvede egenskaper som i hovedsak påvirker utviklingen av personlighet, atferd og seksuelle preferanser. Argumentasjon for dette synet har blitt styrket av studier som har sett på konkordans av homofili hos eneggede og toeggede tvillinger. Hos eneggede tvillinger var konkordansen for homofili opp mot 100 %, mens den hos toeggede tvillinger var lik som i resten av befolkningen <sup>9</sup>. En typisk "Nurture" - tilhenger vil mene at det er foreldrenes oppdragelse og barnets interaksjon med samfunnet omkring som påvirker psykoseksuell differensiering. De mener at alle mennesker har en medfødt mental dimorfisme, som gjør at vi ubevisst behandler gutter forskjellig fra jenter. Utseende på kjønnsorganene er også viktig. Etter hvert som barnet blir bevisst på at det er forskjell på jenter og gutter, vil de eksterne genitalia forsterke de sidene ved personligheten som er typisk for andre med lignende kjønnsorgan.

Det er ikke tvil om at Money støttet ”nurture” - synet i denne debatten. Hans hovedteorier var nettopp at barn ble født psykoseksuelt nøytrale og dannet GI og GR ut fra kvaliteten på samspillet med omverdenen og ut fra utseende på genitalia. For Money var det et mål at gutter skulle kunne stå og tisse og at jenter hadde en normal vagina og klitoris. Selv om Money fikk høy status innen pediatrien og psykiatrien, var det noen som aktivt stilte spørsmål angående validiteten ved hans forskning. Milton Diamond er en av de som har jobbet mest for å motbevise Moneys teorier.

#### **4.1.3 Milton Diamond**

Milton Diamond ble født i 1934 i New York, han tok hovedfag i biofysikk ved City College of New York og studerte senere endokrinologi i Kansas. Han ble etter hvert ansatt ved University of Hawaii som professor i biologi. Han var opptatt av hvilken rolle hormoner fosteret eksponeres for i livmoren spiller for utvikling av G I/R og seksuell orientering. Han gjorde dyreforsøk på blant annet marsvin og rotter. Forsøkene viste at det kunne være sammenheng mellom hormonene den føtale hjernen utsettes for, nervesystemets utvikling og nervesystemets senere seksuelle funksjon <sup>2</sup>.

I 1965 skrev Diamond artikkelen “A critical evaluation of the ontogeny of human sexual behavior”<sup>9</sup>. Med denne artikkelen ønsket Diamond å vise at de data Money brukte som bevis for at mennesker er født psykoseksuelt nøytrale, ikke holdt mål. I Diamonds øyne kunne de like godt brukes til å bevise det motsatte, nemlig at mennesker allerede ved fødsel er psykoseksuelt predisponerte til å være enten gutt eller jente. Diamond var klar over at Moneys teorier var dannet etter studier av barn med genitale anomalier, og han var sterkt uenig i at dette kunne brukes som utgangspunkt for teorier om den generelle befolkningen.

Under følger en oversikt over Diamonds argumenter for teorien om at mennesker er psykoseksuelt predisponerte ved fødsel, slik han presenterer dem i artikkelen. <sup>9</sup>

Utgangspunktene for hans standpunkt var antropologiske, eksperimentelle og klinisk studier.

For det første tok Diamond for seg studier som omhandlet neonatale-, preverbale- og førskolebarn uten anomalier i genitalia. Studiene tok for seg forskjeller mellom kjønnene med hensyn til fysiske markører (som kroppsstørrelse, vitalkapasitet, muskelstyrke) og psykiske

markører (som grad av aggressivitet og evne til sympati). Det ble funnet klare forskjeller, og Diamond mente dette kunne brukes som holdepunkt for at forskjeller mellom kjønnene finnes allerede fra fødselen av. Disse forskjellene predisponerer for om en persons psykoseksuelle utvikling går i maskulin eller feminin retning.

For det andre presenterte Diamond en rekke historier hvor barn av ulike årsaker ble tildelt motsatt kjønn av deres opprinnelige. De fleste barna var født med hypospadi, bifid skrotum, klitoromegali eller andre genitale utviklingsfeil. Barna klarte ikke å etablere kjønnstypisk atferd i samsvar med det kjønn de var tildelt. Oppveksten, og særlig puberteten, var vanskelig, og samtlige valgte etter hvert å skifte kjønn. Kjønnsskiftene var vellykkede i den forstand at barna fant seg godt til rette i det kjønn de hadde byttet til. Diamond mente historiene viste at kjønnstypisk atferd og følelse av å høre til det ene eller andre kjønn, ville utvikles på tross av utseende, tildelt kjønn og oppdragelse. Det beviste også at dersom et individ ble tildelt "feil" kjønn, kunne et kjønnsskifte gjennomføres uten psykologisk traume, også etter det tidspunktet Money definerte som *gender identity gate*.

For det tredje refererte Diamond til antropologiske studier som beskrev kulturer der kjønn og kjønnstypisk atferd ble sett på med andre øyne enn i vårt vestlige samfunn. Det var eksempler på kulturer hvor barn ble oppdratt som enten gutt eller jente, men ble inkludert i samfunnet selv om deres atferd avvek fra det forventede. Videre var det eksempler på kulturer hvor oppdragelse var uavhengig av kjønn, men hvor barna allikevel utviklet kjønnstypisk atferd. Diamond mente dette indikerte at det finnes en medfødt predisposisjon for kjønn, som uavhengig av miljøpåvirkning vil komme til å penetrere personligheten.

For det fjerde så Diamond på tvillingstudier hvor en av tvillingene i hvert tvillingpar var åpent homofile ved inklusjonstidspunktet. Studiene fant nær 100 % konkordans for homofili hos de eneggede tvillingene, mens det hos de toeggede tvillingparene var lik konkordans som ellers i befolkningen. Dette var for Diamond sterke bevis for at gener har mye å si for utviklingen av GI/R og seksuell orientering.

For det femte mente Diamond det var viktig å være klar over at det hos alle hermafroditter har vært en genetisk eller hormonell ubalanse prenatalt. Diamond refererte både til studier som viste at androgener har mye å si for typisk maskulin atferd, og til studier som viste at kvinner og menn reagerer forskjellig på identiske hormoner. Diamond mente disse studiene indikerte

at det er forskjell i nervesystemene hos de to kjønn, og at hormoner spiller en avgjørende rolle for hvordan nervesystemet organiseres før fødsel.

Artikkelen det refereres til ovenfor var en skarp kritikk av Moneys teorier. Hovedbudskapet var at mennesket er psykoseksuelt predisponert ved fødsel. Miljøet påvirker dette utgangspunktet som naturen har satt til disposisjon i større eller mindre grad. For Diamond var det ikke et spørsmål om hva som var rett i ”nature versus nurture issue”, fordi han mente begge delene var viktige.

Diamond fulgte ivrig med på Moneys videre arbeid og var veldig interessert i tvillingstudien om John/Joan og Kevin <sup>2</sup>. Da det på slutten av 70-tallet ikke ble publisert flere artikler om tvillingene, ønsket Diamond å finne ut hva som hadde skjedd. Han opprettet kontakt med psykiateren Sigmundson, som hadde vært involvert i John/Joan – saken. Sigmundson kjente godt til hele sannheten, men var i begynnelsen lite villig til å kritisere Money offentlig. Sigmundson lot seg imidlertid overtale av Diamond, og sammen oppsøkte de John. John lot seg etter hvert intervjuet for å fortelle verden hva som egentlig hadde skjedd. I mars 1997 publiserte Diamond og Sigmundson artikkelen “Sex reassignment at birth: a long term review and clinical implications”<sup>10</sup>. Diamond mente utfallet av tvillingforsøket til Money beviste at kjønnsidentitet og seksuell orientering er medfødt, og at arv til syvende og sist spiller større rolle enn miljø og oppdragelse. Videre mente han at kirurgi på kjønnsorganene til barn med tvetydige genitalia var galt, fordi man ikke kan vite hva slags kjønn barnet vil føle tilhørighet til før det selv klarer å gi uttrykk for det. Artikkelen til Diamond og Sigmundson førte til at Moneys på den tiden ledende teori om at barn ved fødsel er psykoseksuelt nøytrale mistet noe av sitt grunnlag.

## **4.2 Fysiologi**

### **4.2.1 Normal seksuell differensiering**

#### **4.2.1.1 Dannelse av indre genitalia**

Indre organer, inkludert kjønnsorganene, dannes tidlig i fosterlivet. De aller første ukene av svangerskapet er alle fostre like, enten de skal bli gutter eller jenter. Fosteret har i utgangspunktet to sett anlegg for indre kjønnsorganer, ett til hvert kjønn. Det er ved utvikling

av ett anlegg og tilbakedannelse av det andre, at et barn får den karakteristiske anatomien som skiller mellom gutt og jente. Differensieringen av de indre genitaliene begynner rundt femte fosteruke og er hos gutter ferdig rundt niende fosteruke, noe senere hos jenter. På det vi kaller det udifferensierte stadiet, har fosteret en gonadelist på hver side av kroppen. Disse er utgangspunkt for dannelsen av gonadene i form av ovarier eller testikler. Like ved hver av gonadelistene finnes to par genitale gangsystemer, som kalles for det wolffske gangsystem og det müllerske gangsystem. (Figur 1, side 29) Gangsystemene og gonadelistene utgjør utgangsmaterialet for de indre kjønnsorganene. Utviklingen i mannlig retning krever aktiv hormonstimulering fra flere kilder og gir differensiering av det wolffske gangsystemet. Fosteret utvikles i kvinnelig retning ved fravær av disse hormonelle stimuliene, og det er da det müllerske gangsystemet som differensieres.

Genotype 46,XY vil i de aller fleste tilfellene gi utvikling av kjernen i den umodne gonaden, slik at det dannes testikler. Dette tilskrives i stor grad aktivitet fra gener på Y-kromosomet. Morkakehormonet humant choriongonadotropin (hCG) stimulerer leydigcellene i den føtale testikkelen til å produsere testosteron, som videre stimulerer de wolffske gangene til å utvikle seg. I den føtale testikkelen finnes også sertoliceller som produserer antimüllersk-hormon (AMH). AMH gir tilbakedannelse av de müllerske gangene. Resultatet blir testikler fra gonadelistene og bitestikler, sædledere og sædblærer fra de wolffske gangsystemene.

Ved genotype 46,XX er de essensielle genene for dannelse av testikler fraværende, og gonadelistene vil differensiere til ovarier. Ovariene produserer ikke testosteron, og de wolffske gangene tilbakedannes. Ved fravær av AMH vil de müllerske gangene utvikle seg til eggledere, livmor og øvre 1/3 del av skjeden. De nedre 2/3 av skjeden dannes fra den såkalte "urogenitale sinus". Den urogenitale sinus er et felles utgangspunkt for utvikling av blære og urinrør hos begge kjønn, og i tillegg nedre del av skjeden hos jenter. Som nevnt over vil en aktiv hormonstimulering fra testiklene gi dannelse av mannlige indre kjønnsorganer. En kvinnelig indre kjønnsutvikling krever ikke stimulering fra ovariene, men dannes i alle tilfeller hvor det er fravær av testosteron.

#### **4.2.1.2 Dannelse av ytre genitalia**

De ytre genitalia har et felles utgangspunkt hos jenter og gutter. Det er den genitale tuberkel, de genitale foldene og de genitale forhøyningene som utgjør dette utgangspunktet. (Figur 2, side 30) Hormonet dihydrotestosteron (DHT) fremmer utvikling av mannlige ytre genitalia.



Testosteron omdannes til DHT i perifert vev ved hjelp av enzymet 5-alfa-reduktase. Under påvirkning av DHT blir den genitale tuberkel til glans penis, de genitale foldene vokser sammen og danner penisskafet, og de genitale forhøyningene blir til skrotum. Når DHT ikke er tilstede, vil det utvikles kvinnelige ytre genitalia. Den genitale tuberkel blir da til klitoris, de genitale foldene blir til de indre kjønnsleppene og de genitale forhøyningene blir til de ytre kjønnsleppene. Dannelsen av de ytre genitalia starter omtrent når de indre genitalia er fullført, og er ferdig formet rundt uke 13.

## **4.2.2 Feil i den somatiske kjønnsutviklingen**

### **4.2.2.1 Klassifisering**

Nedenfor presenteres en inndeling av feil i den somatiske kjønnsutviklingen som brukes av norske klinikere. Hovedgruppene er: gonadedysgenesier, hormonelle forstyrrelser hos mor i svangerskapet, undervirilisering av barn med karyotype 46,XY og testikler, og til sist virilisering av barn med karyotype 46,XX og ovarier.

#### 4.2.2.1.1 Gonadedysgenesier

Gonadedysgenesier vil si genetiske tilstander assosiert med gen eller kromosomdefekter som gir feil under utvikling av testikler eller ovarier. Eksempler på gonadedysgenesier er Turner syndrom (45,X0), Klinefelter syndrom (47,XXY) og ekte hermafroditisme. Verken Turner syndrom eller Klinefelter syndrom er assosiert med tvetydige genitalia. En ekte hermafroditt har, per definisjon, tilstedeværelse av både ovarialt og testikulært vev i en eller begge gonadene. Fordeling av karyotype hos ekte hermafroditter er slik: 60 % 46,XX, 20 % 46,XY og 20 % mosaikk eller 46,XX/46XY kimerisme. Ofte vil det testikulære vevet være dysfunksjonelt, mens det ovariale vevet kan fungere normalt. Differensieringen av de ytre kjønnsorganene er variable. De er oftest tvetydige ved fødsel, men kan også være tydelig feminine eller maskuline. Ved pubertet vil de fleste som ikke er under behandling utvikle bryster, og omtrent halvparten får menstruasjon. Dette er på grunn av hormonproduksjon i ovarialt vev. Ekte hermafroditisme er en meget sjelden tilstand.

#### 4.2.2.1.2 Påvirkning fra maternelle androgener og progesteroner under svangerskapet

Maternelle androgener og progesteroner kan påvirke fosterutviklingen. Hvis moren i løpet av de første 12 ukene av svangerskapet tar medikamenter som inneholder testosteron, andre androgener eller progestagene stoffer, kan fosterets genitalia viriliseres. Hvis de samme

stoffene inntas etter 12. uke vil eneste affeksjon bli klitoromegali. I sjeldne tilfeller kan binyresvulst, luteom i eggstokkene mot slutten av svangerskapet eller morkakesvulst føre til virilisering av jentefostre. Etter første trimester øker morkakens evne til å aromatisere androgener til østrogen. Fosteret er da bedre beskyttet mot eventuelle overskudd av androgener. Diagnosen virilisering som følge av passasje av androgener over morkaken, stilles etter eksklusjon av andre årsaker til virilisering og samtidig positive funn i medikamentanamnesen.

#### 4.2.2.1.3 Undervirilisering av barn med karyotype 46,XY og testikler

Denne gruppen kan også kalles mannlig pseudohermafroditisme og favner om en rekke tilstander med ulik klinikk, blant annet: A) svikt i testosteronsyntesen B) leydigcellehypoplasi C) komplett eller partiell androgen insensitivitet og D) 5-alfareduktasemangel.

A) Ved svikt i testosteronsyntesen er det en rekke ulike enzymatisk regulerte trinn som kan være affisert. (Figur 3, side 31) Svikt i 3-beta-hydroksysteroid-dehydrogenase vil gi undervirilisering av guttefostre, i tillegg til salttap og kortisolmangel. 17-alfahydroksylasemangel vil også gi nedsatt produksjon av androgener og kortisol. Da blir det en opphopning av mellomproduktet kortikosteron, hvilket gir hypertensjon. Disse to tilstandene går under betegnelsen AGS som omtales i detalj senere. Svikt i 17,20-desmolase vil gi manglende produksjon av androgener, men normal produksjon av kortisol og aldosteron. Gutter med defekter i et av disse tre enzymene, kan ved fødsel ha tvetydige genitalia.

B) Manglende leydigceller, leydigcellehypoplasi, eller defekte leydigceller som ikke responderer på hCG og LH gir manglende eller nedsatt testosteronproduksjon i fosterlivet. Som nevnt i avsnittet om normal seksuell differensiering, er hCG viktig for å initiere testosteronproduksjonen tidlig i fosterlivet, mens LH er viktig for å vedlikeholde produksjonen senere i fosterlivet og etter fødsel. Det fenotypiske uttrykket ved disse tilstandene varierer. Ved totalt fravær av testosteron er genitalia kvinnelige, ved redusert produksjon av testosteron ses varierende grad av undervirilisering.

C) Komplette androgen insensitivitet (CAIS) innebærer at målorganene ikke responderer på testosteron. Tilstanden er karakterisert ved 46,XY karyotype, testikler og fraværende eller

hypoplastiske wolffske ganger. Det er kvinnelig utseende på ytre genitalia. Ved pubertet utvikles kvinnelige sekundære kjønnskarakteristika, men menarche inntreffer ikke. Dersom tilstanden oppdages før pubertet, er det vanligvis etter funn av testikkellingnende masser i kjønnsleppene eller i inguinalkanalen. Etter pubertet er det oftest bekymring for uteblitt menstruasjon som avdekker diagnosen. Partiell androgen insensitivitet (pAIS) er en tilstand som gir et variert fenotypisk bilde. Ved fødsel varierer ytre genitalia fra tvetydige til hypoplastisk mannlige, og hypospadi er vanlig. Ved pubertet er viriliseringen sparsom. De aller fleste får pubes- og aksille- behåring, samt gynecomasti.

D) 5-alfareduktase(2)mangel gir i fosterlivet manglende omdannelse av testosteron til DHT i perifert vev. Dette medfører at eksterne genitalia ikke får adekvat stimuli til utvikling i mannlig retning, mens indre genitalia, som responderer på testosteron, blir normale. Arvegangen er autosomal recessiv. Det fenotypiske uttrykk ved fødsel varierer fra kun mikrofallus til tilstander med tvetydige kjønnsorgan. Ved pubertet skjer en dramatisk endring hos individer med 5-alfareduktase(2)mangel. Årsaken til denne forvandlingen er isoenzymet 5-alfareduktase(1) som ikke er tilstede i fosterlivet, men aktiveres i puberteten. Dette enzymet gir utvikling av mannlige sekundære kjønnskarakteristika. De ytre kjønnsorganene vokser i størrelse, testiklene descenderer til de labioskrotale foldene, muskelmassen øker og stemmen blir dypere.

#### 4.2.2.1.4 Virilisering av barn med karyotype 46,XX og ovarier

Dette kalles også kvinnelig pseudohermafroditisme. En meget sjelden årsak til virilisering av barn med karyotype 46,XX og ovarier er defekt i enzymet P450-aromatase, som finnes i placenta. Defekter i dette enzymet fører til svikt i omdannelsen av androgener til østrogener og gir unormalt høy konsentrasjon androgener i placenta. Jentefostre viriliseres i varierende grad, og moren kan også oppleve grader av virilisering under svangerskapet. Affiserte jenter mangler også enzymet i gonadene, og får ikke den økningen av østrogener som er nødvendig for å komme i puberteten. Den hormonelle tilstanden i pubertetsalder beskrives som hypergonadotrop hypogonadisme. De utvikler polycystiske ovarier, blir høyere enn forventet, får osteoporose og mild grad av virilisering.

AGS er hovedårsaken til virilisering av jentefostre. Dette omtales i detalj i neste avsnitt.

#### 4.2.2.2 Adrenogenitalt syndrom

AGS kan også kalles viriliserende binyrebarkhyperplasi. På engelsk går tilstanden under navnet "Congenital Adrenal Hyperplasia" (CAH). AGS er den hyppigste årsaken til tvetydige genitalia. Dette avsnittet har som målsetning å gjøre grundig rede for hva AGS er og hva som er mekanismene for at denne sykdommen kan gi tvetydige genitalia hos jenter og i sjeldne tilfeller også hos gutter. AGS oppstår når det er ubalanse i binyrebarkens hormonproduksjon. Normalt produserer binyrebarken glukokortikoider (som kortisol), mineralkortikoider (som aldosteron) og androgener (som testosteron) i de mengder kroppen trenger. Kolesterol er substrat for binyrebarkproduktene, og det trengs mange enzymer for å omdanne kolesterolet til disse sluttproduktene. (Figur 3, side 31) Personer med AGS har defekter i enkelte enzymer i binyrebarkens hormonsyntese slik at det ikke produseres nok kortisol. Det finnes flere typer AGS, og alle nedarves autosomt recessivt.

Binyrebarkens hormonproduksjon reguleres via et feedbacksystem mellom hypotalamus, hypofysen og binyrebarken. I dette systemet er kortisol en viktig budbringer. Dersom det ikke produseres nok kortisol, påvirker det hypotalamus og hypofysen til å friggi hormoner som stimulerer binyrebarken til å øke sin produksjon. Lav konsentrasjon av kortisol gjør at neuroner i hypotalamus skiller ut kortikotropin-releasing-hormone (CRH), og de kortikotrope cellene i hypofysens framlapp utskiller adrenokortikotrop-hormon (ACTH). CRH stimulerer hypofysens framlapp, og gir ytterligere frigjøring av ACTH. ACTH går via blodet til binyrebarken, og fungerer som den viktigste regulator for kroppens produksjon av kortisol. Da personer med AGS har en enzymsvikt som gjør at det produseres for lite kortisol (ved salttapende form også for lite aldosteron), vil de ha en uforholdsmessig høy konsentrasjon av ACTH. Binyrene stimuleres til å jobbe maksimalt, men vil aldri makte å produsere adekvate mengder kortisol til at ACTH konsentrasjonen kan normaliseres. Resultatet av binyrebarkens økte aktivitet blir høye konsentrasjoner av androgener i blodet, da dette er den eneste funksjonelle synteseveien i binyrebarken. Den føtale binyrebarken trer i funksjon samtidig med utviklingen av fosterets eksterne genitalia. Tilstedeværelse av androgener er nødvendig for dannelse av mannlige kjønnsorganer. Dersom et jentefoster utsettes for store mengder androgener vil det gi en virilisering av hennes kjønnsorganer, slik at de blir mer like kjønnsorganene til en gutt. Dersom en gutt har AGS og produserer for lite kortisol og aldosteron, men for mye androgener, vil kjønnsorganene se helt normale ut ved fødsel. Gutten kan komme til å bli alvorlig syk som følge av sin kortisol- og aldosteronmangel, men han vil ikke ha tvetydige genitalia. Kortisol er et livsviktig hormon. Det er blant annet involvert i

prosesser som regulerer karbohydrat-, fett- og proteinmetabolismen. Det hjelper kroppen å takle stress og øker kraftig i konsentrasjon ved alle former for påkjenninger. Aldosteron er det viktigste hormonet involvert i reguleringen av kroppens saltbalanse, dersom konsentrasjonen av aldosteron er for lav, taper kroppen for mye salt via nyrene. Mangel på kortisol og aldosteron er potensielt livstruende. Enhver form for stress vil kunne føre til utvikling av en addisonkrise, som kjennetegnes ved hypotensjon, muskelsvakheter, hyperkalemi, kvalme og oppkast.

Her følger en oversikt over hvilke enzymer som kan være defekte ved AGS, og hva disse defektene medfører. Tallene (1), (2) og (3) henviser til aktuelle punkter i figur 3 på side 31.

#### 4.2.2.2.1 21-hydroksylasesvikt (1)

Tall fra Sverige viser at mer enn 95 % av de identifiserte pasientene med AGS, har 21-hydroksylasesvikt <sup>11</sup>. 21-hydroksylase omdanner 17-alfahydroxy-progesteron til 11-deoksykortisol (kortisolsyntesen) og progesteron til 11-deoksykortikosteron (aldosteronsyntesen). Dersom dette enzymet ikke fungerer optimalt, vil det gi nedsatt produksjon av kortisol og hos de fleste også nedsatt produksjon av aldosteron. Da 21-hydroksylase ikke fungerer, blir det en opphopning av mellomproduktene 17-alfahydroxy-progesteron og progesteron. Mellomproduktene blir i slike tilfeller substrat i synteseveien for androgener. Både jenter og gutter kan ha 21-hydroksylasesvikt, men det er bare hos jenter denne svikten vil gi tvetydige genitalia. Hos gutter vil man kunne se postnatal virilisering i form av mer utviklede kjønnsorganer sammenlignet med jevnaldrende. Pseudopubertas precox er ikke uvanlig, og er hos mange gutter det første kliniske tegn på at de har AGS. Hvor stor grad av salttap og virilisering det enkelte barn får, er avhengig av hvordan deres gener er mutert. På kromosom 6 sitter to gener som koder for 21-hydroksylase: P450c21A og P450c21B. P450c21A er et nonfunksjonelt pseudogen som ikke koder for en virksom 21-hydroksylase. Omtrent 75 % av pasientene med "klassisk" 21-hydroksylasemangel med både virilisering og salttap har punktmutasjoner som gjør at P450c21B blir mer lik P450c21A. Det finnes også andre mutasjoner som gir nonfunksjonelle gener. De fleste med 21-hydroksylasemangel er sammensatte heterozygote, det betyr at de har ulike genlesjoner i hvert av deres P450c21B allele gener. Fenotype er derfor avhengig av i hvor stor grad genene er defekte og ikke kan kode for virksomme enzymer. Rundt 80 % av barna med 21-hydroksylasesvikt har virilisering og salttap ("klassisk form") og omtrent 20 % har kun virilisering.

#### 4.2.2.2.2 11-betahydroksylasesvikt (2)

11-betahydroksylasesvikt er sjeldent, men det er den nest vanligste årsaken til AGS. 11-betahydroksylase omdanner 11-deoksykortisol til kortisol (siste trinn i kortisolsyntesen) og 11-deoksykortikosteron til kortikosteron (aldosteronsyntesen). Dersom dette enzymet ikke fungerer vil man få en opphopning av mellomproduktene 11-deoksykortisol og 11-deoksykortikosteron. Akkurat som ved 21-hydroksylasesvikt, blir det her en overproduksjon av androgener og for liten produksjon av kortisol og aldosteron. 11-deoksykortikosteron er et hormon som ofte, men ikke alltid, vil gi saltretensjon og dermed også hypertensjon i tillegg til virilisering.

#### 4.2.2.2.3 3-betahydroksysteroid-dehydrogenasesvikt (3)

3-betahydroksysteroid-dehydrogenase er nødvendig for dannelsen av alle hormonene som produseres i binyrebarken. Ved en total svikt i dette enzymet vil de fleste barna dø i nyfødtp perioden på grunn av Addisonkrise og salttap. En partiell svikt vil hos jenter gi en lavgradig virilisering på grunn av økt konsentrasjon av det svake androgenet dehydroepiandrosteron (DHEA) og salttap. Hos gutter gir ikke DHEA tilstrekkelig androgen effekt til å virilisere kjønnsorganene fullt ut og undervirilisering blir resultatet. 3-betahydroksysteroid-dehydrogenasemangel er dermed den eneste AGS-formen som kan gi tvetydige genitalia hos både gutter og jenter.

### **4.3 Diagnostikk og behandling**

Denne delen av oppgaven tar for seg diagnostisering, behandling og oppfølging av jentebarn med genitale anomalier hvor årsaken viser seg å være AGS. Da det er relativt få tilfeller per år, har barneklippene ved Rikshospitalet og Haukeland Universitetssykehus delt flerregional funksjon for diagnostisering og behandling av barn med tvetydige kjønnskaraktistika. Ved disse avdelingene er det tverrfaglige team som kan ta i mot de affiserte barna og deres foreldre på kort varsel. Selv om Rikshospitalet og Haukeland Universitetssykehus har denne spesialkompetansen, må sykehusene hvor barna fødes ta ansvar for den tidlige medisinske behandlingen og ivaretagelsen av familien.

#### **4.3.1 Diagnostikk**

Hva skjer ved de ulike sykehusene når det oppdages et barn med genitale anomalier? Det er enighet om at det er viktig, så tidlig som mulig, å finne bakenforliggende patofysiologi. Dette

slik at man har et best mulig grunnlag å stille diagnosen på. Tross dagens avanserte medisinske teknologi er utredningen ofte vanskelig. Selv om to individer viser seg å ha defekter i samme enzym, kan de kliniske manifestasjonene og behandlingsbehovene være svært ulike. Ved Rikshospitalet og Haukeland Universitetssykehus er det, som tidligere nevnt, tverrfaglige team som står for denne utredningen. Teamene består av barneendokrinolog eller pediater, barne- eller plastikkirurg, barnepsykiater eller – psykolog og sykepleier. Teamet kan også suppleres med andre yrkesgrupper ved behov. Verken St. Olavs Hospital eller Universitetssykehuset Nord Norge har etablert slike team. Barnelegene der må konferere teamene ved et av de to sykehusene med landsfunksjon. Ved behov må barna og foreldrene henvises videre. For foreldre er det en påkjenning å få et barn med en misdannelse eller sykdom. At det er tvil om barnets kjønn gjør for mange situasjonen ekstra tung. I slike tilfeller er det viktig at helsepersonell viser forståelse og omsorg.

Det viser seg, etter gjennomgang av retningslinjene som brukes i Norge, at det ikke er store forskjeller i den initiale håndteringen av barn med anomalier i genitalia<sup>11, 12, 13</sup>. Det tas først en rekke blodprøver. Disse innebærer rutineprøver som elektrolytter, glukose, blodgass og hematologisk status. I tillegg undersøkes følgende endokrinologiske parametere: 17-alfa-hydroksyprogesteron, aldosteron, 11-deoksykortisol, testosteron, kortisol, ACTH, plasma-renin aktivitet (PRA), androstendion, progesteron og DHEA. Kromosomprøver er obligatorisk hos alle hvor det er tvil om kjønn. Det utføres også DNA-analyse med tanke på mutasjoner i genet P450c21B, som koder for den aktive varianten av 21-hydroksylase. Ved AGS hos jenter med virilisering og salttap forårsaket av 21-hydroksylasemangel, vil de undersøkte parametrene vise følgende:

- Elektrolyttforstyrrelser i form av hyponatremi og hyperkalemi
- Tendens til hypoglykemi
- Metabolsk acidose
- Forhøyede verdier av 17-alfa-hydroksyprogesteron, ACTH, PRA, androstendion, progesteron, DHEA og testosteron
- Nedsatte verdier av aldosteron, 11-deoksykortisol og kortisol
- Genotype 46,XX
- 75 % har punktmutasjoner på P450c21B

Kliniske manifestasjoner hos jenter med AGS er, i tillegg til varierende grad av virilisering, nedsatt allmenntilstand, brekninger, dehydrering og hypotensjon i nyfødtp perioden. I verste fall kan en addisonkrise forekomme. Symptomene debuterer gjerne i andre leveuke, og vil hos nyfødte gutter være eneste tegn på at de har AGS med salttap. For alle barn med medfødte anomalier i genitalia vil billedundersøkelser være nyttige for å avklare detaljer i anatomien. Blant annet ser man etter vagina, uterus, ovarier og eventuelt retinerte testikler. Diagnostiske prosedyrer, som biopsitaking fra gonadene og eksplorativ kirurgi, kan være nødvendige for å finne rett diagnose. Hos jenter med AGS vil indre genitalia ha normal kvinnelig morfologi, det er bare ytre genitalia som har blitt påvirket av forhøyede nivåer av androgener. Etter utredningen avklares barnets oppdragelseskjønn (om det skal vokse opp som gutt eller jente). Alle barn med AGS som etter utredning viser seg å være jenter, blir i Norge i dag definert og oppdratt som jenter uansett grad av virilisering.

#### **4.3.2 Behandling**

Etter at barnet har fått en diagnose og oppdragelseskjønn er bestemt, vil videre behandling og oppfølging bestå mer eller mindre av tre hovedelementer: medisinsk behandling, kirurgisk korreksjon og psykologisk oppfølging. Ikke alle pasienter med samme diagnose er like sterkt affisert. Den enkelte pasients behov vil ha betydning for hvilke tiltak som iverksettes.

Den medisinske behandlingen har som hovedmål å normalisere den endokrinologiske tilstanden så godt det lar seg gjøre. Jenter med alvorlig form av AGS har for lave verdier av glukokortikoidet kortisol. Dersom de har den salttapende formen av AGS, har de også lave verdier av mineralkortikoidet aldosteron. De vil trenge substitusjonsbehandling med begge disse kortikosteroidene livet ut. De første to årene vil de også trenge salttilskudd. Det er høyst individuelt hvor høye doser pasientene har behov for. Det utføres jevnlig kontroller som består av klinisk undersøkelse, blodprøver og røntgenundersøkelse. Man ser etter tegn på nedsatt allmenntilstand, over- eller undermedisinering samt utviklingen av skjelettalder. Ved overbehandling vil vekten øke og lengdeveksten stagnere. Cushingoide trekk kan utvikles, som hos alle som behandles med steroider. Underbehandling vil gi økt lengdevekst og kan, over tid, føre til for tidlig skjelettmodning med lukking av epifyseskivene. I Norge måles serumverdien av 17-alfa-hydroksyprogesteron som en del av monitoreringen. Det er stor døgnvariasjon for dette hormonet. I Sverige måles et nedbrytningsprodukt av 17-alfa-



hydroksyprogesteron, pregnantriol (P3), i døgurnin. Dermed slipper de unna problemene store døgnavariasjoner kan gi <sup>11</sup>.

Feminiserende kirurgi av jenter med viriliserte genitalia gjennomføres i minst to seanser. Den første operasjonen anbefales gjennomført før barnet er ett år, den andre utføres etter inntrådt pubertet. Inngrepenes art avhenger av genitalias morfologi. I grove trekk består den første korrektive kirurgien av klitorisplastikk, vulvoplastikk og vaginalplastikk. Klitoris reduseres i størrelse ved at corpusdelen reduseres eller fjernes, samt at glans reduseres i størrelse.

Vulvoplastikk innebærer nydannelse av labia minora. Dersom labia majora har vokst sammen, splittes disse og reduseres eventuelt i størrelse. De mest viriliserte pasientene har ofte en distal fusjon mellom vagina og uretra. Da utføres introitusplastikk ved denne første operasjonen. Annen kirurgi av vagina gjøres i andre operasjonsseanse, og innebærer en utvidelse av skjeden.

Psykologisk/psykiatrisk oppfølging er viktig både for foreldre og barn. For foreldre kan det oppleves som et sjokk eller en krise å få et barn med misdannelser. Den psykologiske støtten handler om å gi hjelp til å forstå situasjonen de er i. Det vil ofte være mange spørsmål om nåtid og fremtid som det er nødvendig å ta opp sammen med utenforstående. Senere vil også barnet kunne få behov for psykologisk hjelp, puberteten er en særlig vanskelig tid. Den psykologiske hjelpen handler slik sett både om akutt hjelp og langtidsoppfølging.

Kort summert består behandlingen av jenter med klassisk AGS av tre hoveddeler. Disse er medisinske tiltak for å korrigere hormonmangel, feminiserende kirurgi og psykologisk støtte.

## **5 Diskusjon**

Det har skjedd store forandringer i samfunnet fra 1950-tallet fram til i dag. Særlig har dette omfattet synet på homofili og andre tabuområder vedrørende seksualitet. På 1950-tallet var homofili definert som en psykiatrisk sykdom, og det var straffbart å praktisere sex mellom to av samme kjønn. I Norge omfattet lovteksten kun menn, men det politiske budskapet var tydelig nok <sup>14</sup>. Forbudet ble opphevet i 1972, og homofili ble ikke lenger brukt som psykiatrisk diagnose i Norge etter 1977 <sup>15</sup>. I 1994 ble det i Norge lov for homofile å inngå partnerskap <sup>14</sup>. Debatten blant politikerne i dag handler om hvorvidt homofile par skal ha rett til å adoptere barn eller ikke. Selv om tilstander med tvetydige genitalia ikke kan

sammenlignes med homofili, er økende aksept for homofili et tegn på en generell økende toleranse i samfunnet vårt.

Et objektivt tegn på fagmiljøets voksende interesse for temaet tvetydige genitalia, er synlig ved økende antall publikasjoner fra år til år. For å kvantifisere dette nærmere, utførte vi et søk på PubMed med søkeordene: hermafroditism OR sexual differentiation disorder OR adrenal hyperplasia, congenital. Søket ble tidsavgrenset fra og med 1955 til og med 2004 og inndelt i femårs intervaller. Resultatet viste at det i perioden 1955-1975 var en markant økning i antall publikasjoner, mens antallet deretter holdt seg stabilt frem til tidlig på 90-tallet. Fra 1990 til 2004 har det igjen vært en økning. Resultatet i sin helhet er presentert i tabell 1 på side 32.

Det er ikke tvil om at hemmeligholdelse har bidratt til å gjøre situasjonen for barn med genitale anomalier vanskeligere enn den i utgangspunktet hadde trengt å være. I dag finnes det interessegrupper som dekker ulike sjeldne sykdommer i Norge, inkludert tilstander som medfører tvetydige genitalia. Dannelsen av slike grupper har økt i takt med økt åpenhet, og har også selv bidratt til ytterligere å bryte ned gamle tabuer. Større åpenhet kommer også pasientene til gode ved at behandlere seg i mellom utveksler erfaringer. I 1998, året etter avsløringen av John/Joan saken, ble det på årsmøte til *American Association of Pediatrics* erkjent at det trengtes mer forskning på temaet for å kunne drive kunnskapsbasert medisin. Det ble også diskutert hvorvidt et midlertidig forbud mot korrektiv kirurgi på tvetydige genitalia kunne innføres, frem til mer kunnskap var ervervet. Dette ble i 1998 ansett som umulig å gjennomføre, mye på grunn av tvil om foreldrene ville godta det. En siste anbefaling som ble stående etter dette møtet, var at ingenting måtte holdes hemmelig for barnet. Åpenhet om deres medfødte tilstand var nødvendig <sup>16</sup>.

Fra et medisinsk standpunkt kan det se ut som om det er i ferd med å skje et paradigmeskifte innen behandling av barn med tvetydige genitalia. Tradisjonelt har synet til Money og hans tilhengere vært rådende, med det utgangspunktet at alle barn er psykoseksuelt udifferensierte ved fødsel. Kirurgi ble ansett som behandling som hastet, selv om barnet medisinsk sett ikke led noen nød. En av målsetningene var å sikre at kjønnsorganene fikk tilnærmet ”normal” form, så tidlig som mulig, før en sterk G I/R var blitt etablert. En annen målsetning var at disse barna skulle ha muligheten til å gjennomføre samleie i voksen alder. Dette synet har blitt kalt *Optimal Gender Policy* <sup>17, 18</sup>.

Etter avsløringen av John/Joan saken har tvilen om det er rett å operere barn etter gamle retningslinjer vokst frem, også blant de som tidligere støttet dette. Det har blitt mer fokus på pasientens autonomi, og legen har ikke status som en autoritær allviter slik som før. I dag kreves det at en pasient forstår hva anbefalt behandling går ut på, og at pasienten samtykker til å motta denne behandlingen. Når pasienten er et barn, blir det foreldrenes oppgave å ta beslutninger vedrørende behandling. For mange leger vil den etiske regelen om ”først og fremst ikke skade” bli utfordret ved å gjennomføre kirurgi på små barn, når det ikke foreligger medisinsk indikasjon. Artikler vi har lest hvor konsekvenser av tidlig genital kirurgi på jenter med AGS blir diskutert, viser at et stort flertall av jentene er misfornøyd med resultatet<sup>19, 20, 21</sup>. De forteller at det har vært en påkjenning å bli utsatt for gjentatte undersøkelser og inngrep. I den grad målet for kirurgi har vært å legge forholdene til rette for et ”normalt” seksualliv, er vårt inntrykk at dette i de fleste tilfellene har mislyktes. Det er for tiden en pågående debatt om hvorvidt kirurgi bør utsettes til barnet selv kan gi uttrykk for sin mening, med mindre barnets helse står i fare. Ideen om at barnet selv skal avgjøre hvorvidt kirurgi skal utføres eller ikke, betegnes i nyere litteratur som *Full Consent Policy*<sup>17</sup>.

Under arbeidet med oppgaven har vi fått økt forståelse for at det er en kompleks problemstilling å skulle tildele kjønn til spedbarn med tvetydige genitalia. For oss er det åpenbart at utgangspunktet for senere G I/R dannes allerede i fosterlivet, primært grunnet de hormonelle forskjellene det er mellom svangerskap med gutte- og jentefostre. Vi har innsett at ikke alle deler vårt syn, og at mange fortsatt mener oppdragelse og miljø er viktigst.

I 1996, ett år før den avslørende historien om John/Joan ble publisert, fikk Money en forespørsel om å gi råd angående et tilfelle av traumatisk penisamputasjon hos en ni måneder gammel gutt. Forespørselen resulterte i artikkelen ”Case consultation: ablatio penis”<sup>22</sup>. Der gjennomgår Money fordeler og ulemper ved de behandlingsalternativene som foreligger: 1) å vokse opp som gutt (med eller uten testikler, avhengig av skademekanisme) med kirurgisk rekonstruert penis eller 2) å vokse opp som jente med kirurgisk rekonstruerte ytre genitalia. I følge Money er ingen av disse alternativene gode, men han poengterer at rekonstruksjon av penis kan kreve opptil femten inngrep, mens omgjøring fra gutt til jente kan gjøres i to til tre inngrep. Det er erkjent at mange barn som har blitt operert gjentatte ganger tidlig i barneårene, uten å være informert om årsaken, har oppfattet slike operasjoner som overgrep. Money gir i artikkelen kun ett konkret råd, og det er at etter spedbarnsalderen er det ikke lenger en mulighet å behandle tap av penis ved å skifte barnets kjønn til jente. Således holder han fast

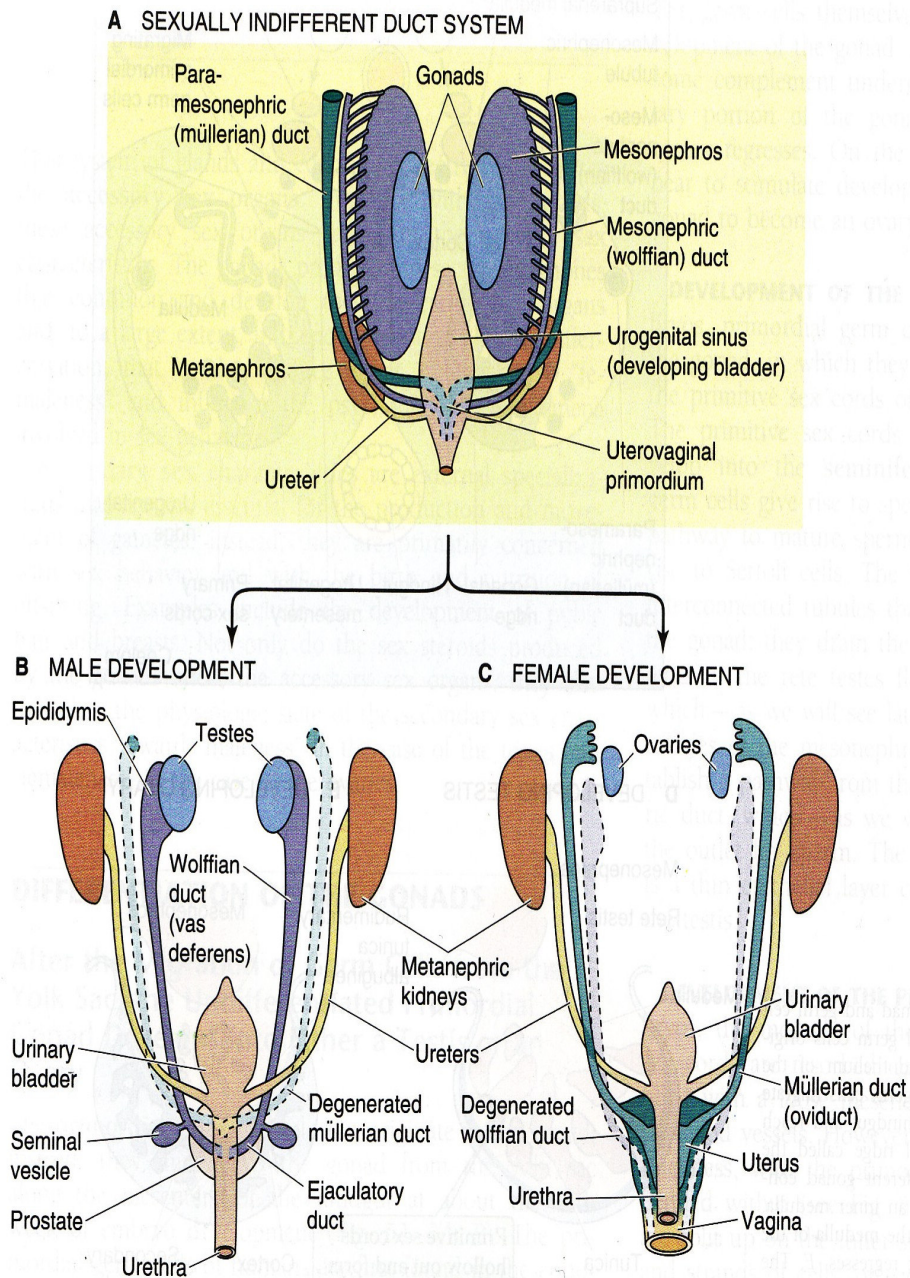
på teorien om at kjønnsidentitet dannes under påvirkning av oppdragelse og miljø, at dette skjer tidlig i barneårene og at denne identiteten etter et visst tidspunkt (*gender identity gate*) er irreversibel. Money er likevel ikke så kategorisk som han har hatt tendens til tidligere. Han bringer opp muligheten for at det kan ha skjedd hormonelle påvirkninger av hjernen prenatalt eller neonatalt, som kan styre retning for erotiske preferanser. Han åpner også for at hukommelsen om tilstedeværelse av mannlige genitalia kan være så sterk, at den hindrer barnet i å finne seg til rette som jente.

Er det en mulighet å innføre et ”tredje kjønn”? Kan noen leve som *intersex*, eller *hin*, som har blitt foreslått som norsk betegnelse på et tredje kjønn? I artikkelen ”Intersex and gender assignment; the third way?” konkluderer forfatterne med at dette verken er ønskelig eller gjennomførbart<sup>23</sup>. De begrunner sitt standpunkt med at det på verdensbasis har vist seg at personer som ikke tilhører enten manne- eller kvinnekjønn blir diskriminert og har færre rettigheter. I artikkelen påpekes det at metodene barn bruker for å skille menn fra kvinner og for å identifisere seg selv med ett av disse kjønnene, er uavhengige av hvordan ytre genitalia ser ut. I stedet bruker barna mer tilgjengelige markører som hårfrisyre, kroppsholdning, stemmeleie og bekledding. Dette indikerer at tidlig korrektiv kirurgi på barn med tvetydige genitalia ikke er nødvendig for dannelse av en entydig G I/R. Interesseorganisasjonen Intersex Society of North America (ISNA) er også imot å la barn vokse opp som et tredje kjønn. På deres hjemmesider argumenterer de for tildeling av kjønn på bakgrunn av sannsynligheten for kjønnsidentitet avhengig av det enkelte individs patofysiologi<sup>24</sup>.

Vi mener det må være et alternativ å utsette irreversible inngrep hos ellers friske spedbarn, slik at de selv kan ha påvirkningskraft på avgjørelsen (jf pasientautonomi). Vi mener likevel at barna tidlig skal tildeles et oppdragskjønn som enten gutt eller jente. Grundig diagnostikk og vurdering av patofysiologi i hvert enkelt tilfelle må ligge til grunn for valg av kjønn. Dette alternativet reiser mange spørsmål. Hvor lenge skal kirurgi utsettes? Hva slags innflytelse skal barnet ha? Hvordan oppdra et barn, når en ikke ”vet” hvilket kjønn det har? Er det sikkert at barnet har mulighet til å få en entydig kjønnsidentitet hvis det under fosterutviklingen har vært utsatt for hormonell ubalanse? Er det slik at noen barn kan ha stor nytte av miljømessig påvirkning for å finne sin kjønnsidentitet, og at det derfor kan være viktig med tidlig intervensjon? Vi har ikke svar på disse spørsmålene. Barn med tvetydige genitalia har vært født til alle tider, men det er kun de siste 60 årene man har hatt mulighet til å utføre korrektiv kirurgi. Vi vet lite om hvordan barn som har vokst opp med tvetydige

genitalia har hatt det på det psykiske og det fysiske plan. Kanskje er tiden inne for en prospektiv studie hvor barn randomiseres til enten å vokse opp med tvetydige genitalia eller å få utført korrektiv kirurgi?

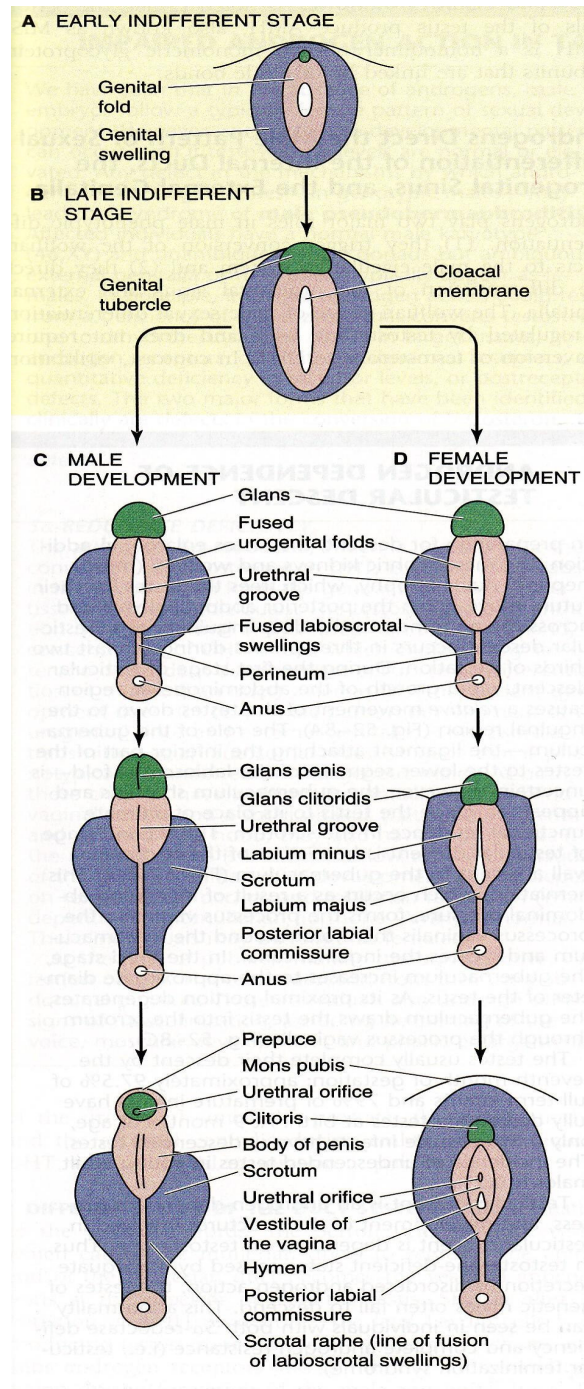
## 6 Figurer og tabeller



e

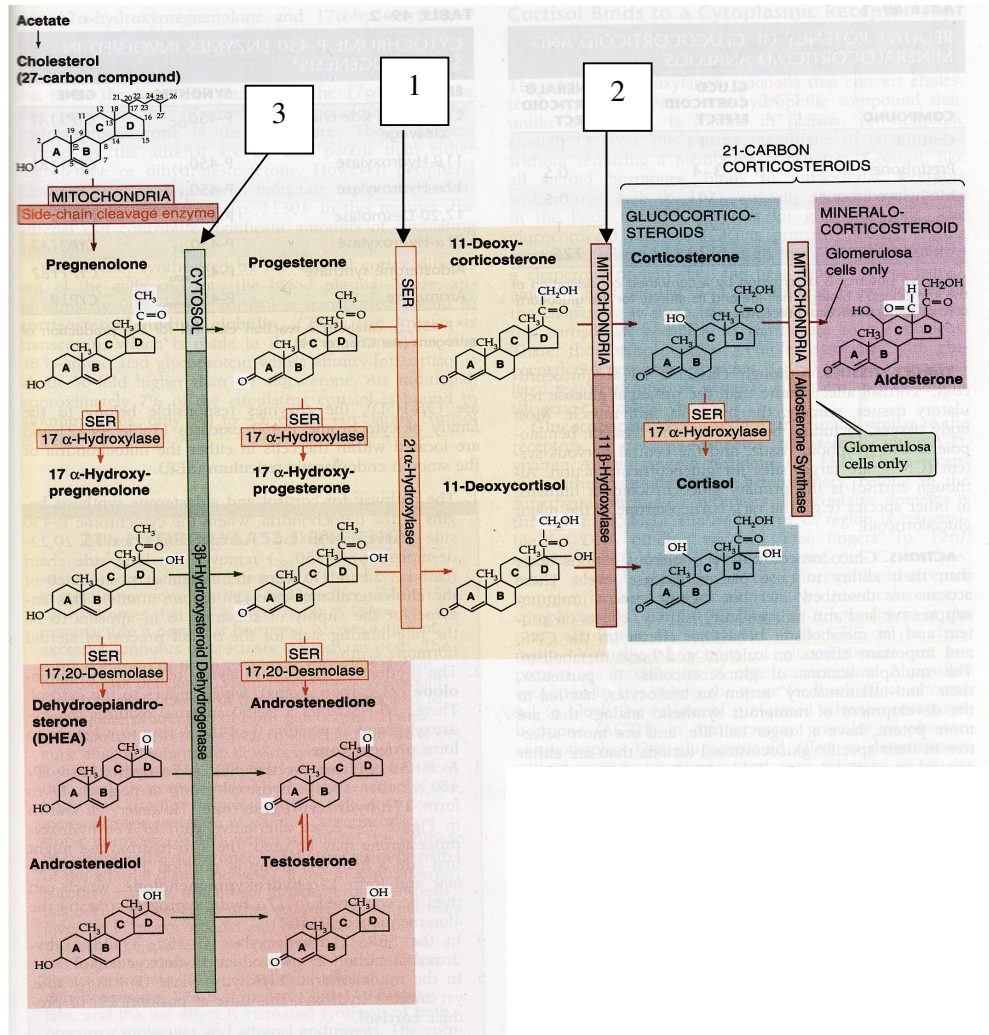
**Figur 1,** differensiering av indre genitalia.

A) viser det udifferensierte stadiet i kjønnsutviklingen. B) viser differensiering av de wolfske gangsystemer og utvikling av indre genitalia i mannlig retning. C) viser differensiering av de müllerske gangsystemer og utvikling av indre genitalia i kvinnelig retning. (Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. Saunders. 2003; fig 52-4 s 1112)



**Figur 2,** differensiering av eksterne genitalia.

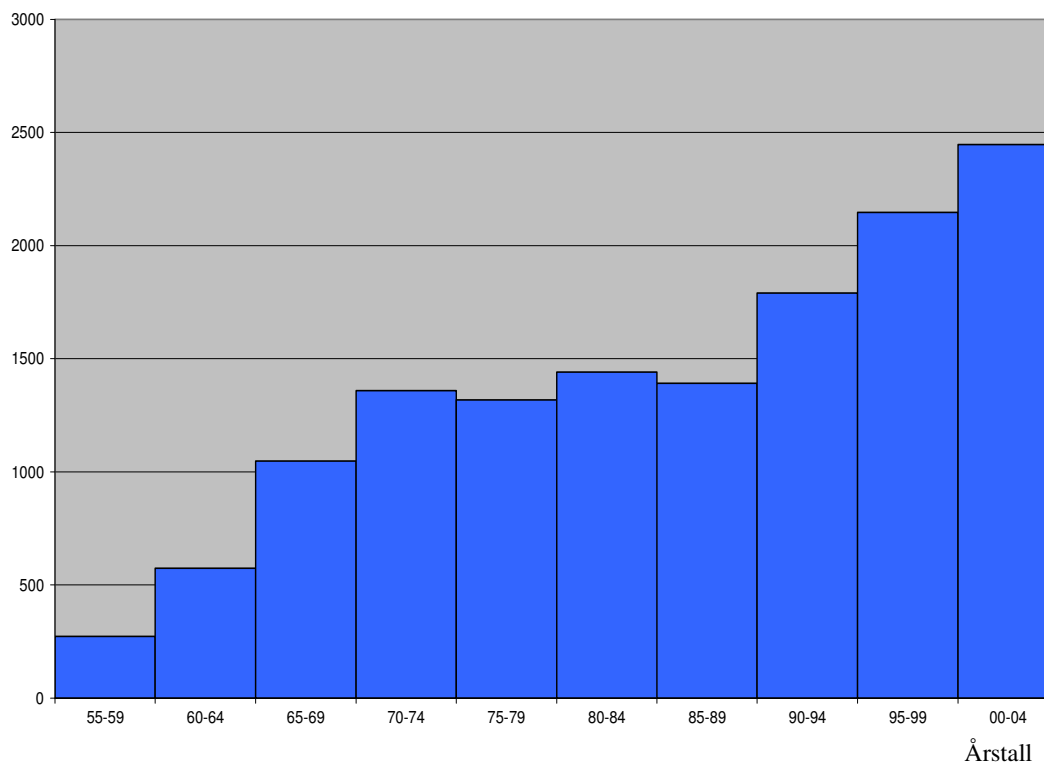
A) og B) viser det udiffensierte stadiet i utviklingen av ytre genitalia. C) og D) viser utvikling av den genitale tuberkel, de genitale folder og de genitale forhøyninger i henholdsvis mannlig og kvinnelig retning. (Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. Saunders. 2003; fig 52-7 s 1117)



**Figur 3,** Skjematisk fremstilling av binyrebarkhormonenes syntesevei. Tallene 1, 2 og 3 representerer ulike enzymer hvor svikt vil lede til adrenogenitalt syndrom. (Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. Saunders. 2003; fig 49-2 s 1051)



## Antall publikasjoner



**Tabell 1** viser en grafisk fremstilling av antall publikasjoner på søkemotoren PubMed med søkeordene: *hermafroditism OR sexual differentiation disorder OR adrenal hyperplasia, congenital*. Søket ble tidsavgrenset fra og med 1955 til og med 2004 og inndelt i femårsintervaller. Resultatet viste at det i perioden 1955-1975 var en markant økning i antall publikasjoner, mens antallet deretter holdt seg stabilt frem til tidlig på 90-tallet. Fra 1990 til 2004 har det igjen vært en økning. Søket ble utført 28.02.06.

## 7 Referanseliste

---

- <sup>1</sup> Eriksen S, Undrum A. Genitale anomalier/AGS – forstyrrelser i kjønnsutviklingen. Brosjyre utgitt av Senter for sjeldne sykdommer og syndromer (Rikshospitalet).
- <sup>2</sup> Colapinto J. The true story of John /Joan. Rolling Stone, 1997 Des: 54-97
- <sup>3</sup> Money J, Ehrhardt AA. Man and Woman/Boy and Girl. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1972
- <sup>4</sup> Money J, Hampson JG, Hampson JL. Hermaphroditism: recommendations concerning assignment of sex, change of sex, and psychologic management. Bulletin of the John Hopkins Hospital, 1955; 97:284-300
- <sup>5</sup> Money J, Hampson JG, Hampson JL. An examination of some basic sexual concepts: the evidence of human hermaphroditism. Bulletin of the John Hopkins Hospital 1955; 97:301-319
- <sup>6</sup> Money J. Sex hormones and other variables in human eroticism. I: Young WC, red. Sex and internal secretions. Baltimore, Williams and Wilkins forlag, 1961:1383-1400
- <sup>7</sup> Money J. Cytogenetic and psychosexual incongruities with a note on spaceform blindness. American journal of psychiatry, 1963; 119:820-827
- <sup>8</sup> Money J. Differentiation of Gender Identity Role. Delaware medical journal, 1984; 56:161-71
- <sup>9</sup> Diamond M. A critical evaluation of the ontogeny of human sexual behavior. The Quarterly Review of Biology, 1965; 40:147- 175
- <sup>10</sup> Diamond M, Sigmundson K. Sex reassignment at birth. Long-term review and clinical implications. Archives of pediatric and adolescent medicine, 1997; 151:298-303
- <sup>11</sup> Ritzén M. Vårdprogram för adrenogenitalt syndrom - versjon 99 10 01. [www.blf.net/endodiab/vprogags.htm](http://www.blf.net/endodiab/vprogags.htm) (14.12.05)
- <sup>12</sup> Bjerknes R. Feil i somatisk kjønnsutvikling. I: Veileder i generell pediatri, kapittel 2.6, [www.barnelegeforeningen.no](http://www.barnelegeforeningen.no) (14.12.05)
- <sup>13</sup> Klingenberg C. Adrenogenitalt syndrom. I: Metodebok i nyfødtdmedisin, kapittel 11.3. [www.unn.no/category9111.html](http://www.unn.no/category9111.html) (14.12.05)
- <sup>14</sup> Hennem R. Tilbakeblikk - 30 år siden opphevelsen av forbudet mot sex mellom menn. Publisert i 2002 på Landsforeningen for lesbisk og homofil frigjøring sine hjemmesider. <http://www.llh.no/?module=Articles;action=Article.publicShow;ID=212> (10.04.07)
- <sup>15</sup> Kjær R; Selle MS. Levekår og livskvalitet for lesbiske og homofile. Tidsskrift for den Norske Lægeforening, 2001;121:1884

- 
- <sup>16</sup> Diamond, M. "Sex, gender, and identity over the years: a changing perspective", *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 2004; 13: 591-607
- <sup>17</sup> Thyen U, Richter-Appelt H, Wiesmann C, Holterhus P-M, Hiort O. Deciding on Gender in Children with Intersex Conditions, Considerations and Controversies. *Treatments in Endocrinology* 2005; 4;1-8
- <sup>18</sup> Lee PA. A Perspective on the Approach to the Intersex Child Born with Genital Ambiguity. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2004; 17:133-140
- <sup>19</sup> Morgan JF, Murphy H, Lacey JH, Conway G. Long term psychological outcome for women with congenital adrenal hyperplasia: cross sectional survey. *BMJ* 2005; 330: 340-341
- <sup>20</sup> Creighton S. Surgery for intersex. *Journal of the royal society of medicine*, 2001; 94: 218-220
- <sup>21</sup> Cull ML. Commentary: A support group's perspective. *BMJ*, 2005; 330:341
- <sup>22</sup> Money, J. Case consultation: ablatio penis. *Medicine and law: an international journal*, 1998; 1:113-123
- <sup>23</sup> Ahmed SF, Morrison S, Hughes IA. Intersex and gender assignment; the third way? *Archives of Disease in Childhood*, 2004; 89:847-850
- <sup>24</sup> Uttalelse på hjemmesidene til interesseorganisasjonen Intersex Society of North America <http://www.isna.org/faq/third-gender> (30.04.07)