

GESLACHTSHORMONEN EN SEKSUELE GEDRAGINGEN: EEN DIEREXPERIMENTELE BENADERING^o

A.Koos Slob¹ & Jacob J. van der Werff ten Bosch²

Een individu ondergaat twee periodes van seksuele ontwikkeling waarin geslachtshormonen een essentiële rol spelen: "organiserend" voor of rondom de geboorte tijdens de geslachtsdifferentiatie, en "activerend" tijdens en na de periode van geslachtsrijping.

In proefdieronderzoek naar de organiserende effecten van geslachtshormonen op het centraal zenuwstelsel stonden aanvankelijk geslachtsverschillen in seksueel gedrag centraal. Experimentele ingrepen leidden tot verkleining van geslachtsverschillen, zodat mannetjes geheel of gedeeltelijk hun mannelijke programma kwijtraakten en het vrouwelijke programma gedeeltelijk of geheel kregen. Bij vrouwtjes kon het omgekeerde bewerkstelligd worden. Later werden andere geslachtsverschillen onderwerp van onderzoek. In dit overzichtartikel zijn veranderingen na experimentele ingrepen beschreven in partner keuzegedrag en in copulatiegedrag, met nadruk op de laboratoriumrat. Naast gedragingen werden tevens enkele morfologische en biochemische aspecten van de hersenen bestudeerd. Thans is het mogelijk tot op zekere hoogte verbanden te leggen tussen geïnduceerde kwantitatieve en kwalitatieve variaties in gedrag en kwantitatieve en kwalitatieve variaties in hersenstructuren van sommige dieren.

Wat is de relevantie van geslachtshormonen voor het ontstaan van geslachtsverschillen in hersenen en gedrag bij de mens? Het is gebleken dat ongewone hormonale condities vóór de geboorte (syndromen van Turner en Klinefelter, congenitale bijnierhyperplasie, 5 α reductase deficiëntie, androgeen ongevoeligheids syndroom, DES-blootstelling) soms samengaan met ongewone seksualiteit op volwassen leeftijd (seksuele oriëntatie, genderidentiteit) en dat homoseksualiteit en transseksualiteit soms samengaan met een ongewone volwassen hersenmorfologie. Uit toekomstig onderzoek zal moeten blijken of er causale verbanden bestaan tussen seksuele gedragingen, geslachtshormonen en hersenmorfologie.

In dit artikel wordt geschetst hoe na de bevruchting geslachtshormonen zorgen voor verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke individuen wat betreft de bouw van hun geslachtsorganen, hun hersenen en hun seksuele gedragingen (bv Short & Balaban, 1994; Johnson & Everitt, 1995; Nelson, 1995). De nadruk ligt op resultaten van rattenonderzoek. Seksuele gedragingen omvatten seksuele partnerkeuze en copulatie. Besproken wordt hoe geslachtshormonen deze gedragingen op allerlei wijzen beïnvloeden.

Deze schets beperkt zich in belangrijke mate tot proefdieronderzoeken waar de auteurs nauw bij waren betrokken. Er wordt gezocht naar mogelijke aanknopingspunten met onderzoek bij mensen, waarbij ongewone prenatale geslachtshormoon-profielen een effect lijken te hebben op volwassen "seksualiteit". Dit soort onderzoek past in de huidige belangstelling voor biologische determinanten van menselijke gedragingen.

We willen hier benadrukken dat termen als "normaal" en "gewoon" door ons gebruikt worden in hun statistische betekenis, namelijk als datgene wat het meest frequent voorkomt, wat het meest gebruikelijk is.

¹ Prof. dr. A.K. Slob, med. fysioloog/seksuoloog nvvs; ²Prof. dr. J.J. van der Werff ten Bosch, arts/endocrinoloog. Afdeling Endocrinologie & Voortplanting, Fakulteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Erasmus Universiteit, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.

^o Dit artikel is een bewerking van een hoofdstuk: *The fundamental role of sex steroids in sexual behaviour*. In: *Baillière's Clinical Psychiatry*, 1997, 3: 1-24.

Met dank aan drs L. Gijs voor zijn vele opbouwende kritische suggesties en opmerkingen bij een eerdere versie van dit artikel.

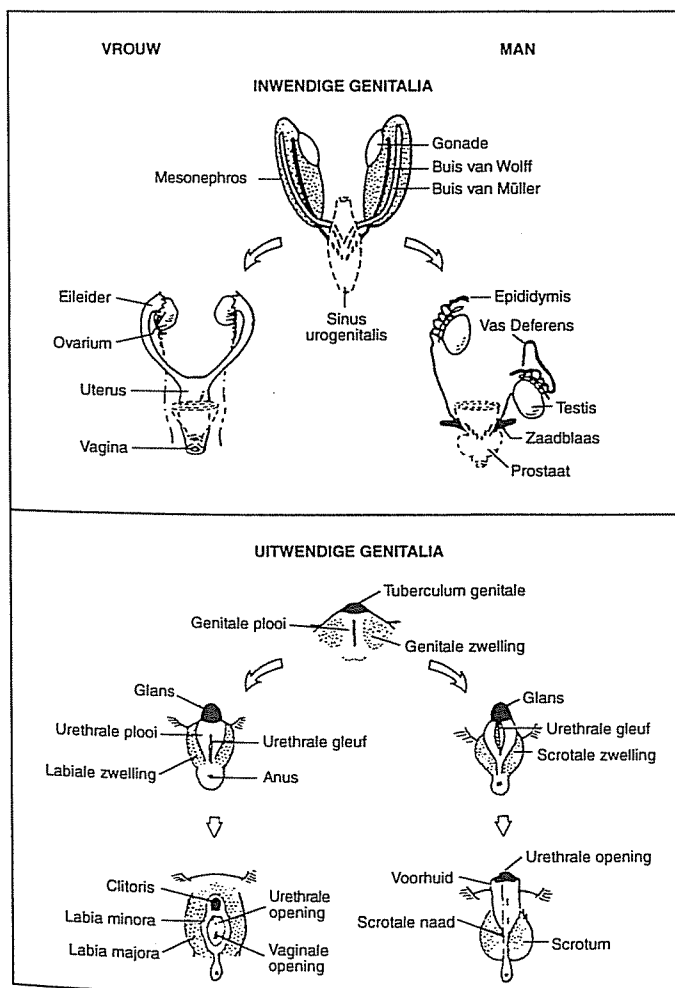
Geaccepteerd voor publicatie 15 november 1996.

Geslachtsdifferentiatie

Bij geslachtelijke voortplanting is seksueel gedrag noodzakelijk om genen over te dragen aan de volgende generatie. Voortplanting vereist interactie tussen een vrouwelijk en een mannelijk individu. Voor de ontwikkeling van mannelijke en vrouwelijke kenmerken spelen geslachtshormonen een essentiële rol in alle zoogdiersoorten, inclusief de mens.

Voor alle zoogdieren geldt dat het eerste geslachtsverschil te vinden is in de chromosomen ten tijde van de bevruchting. Het bevruchte ei ontwikkelt zich in vrouwelijke richting als naast het soort-specifieke aantal autosomen (bv 44 bij de mens; 40 bij de rat; 36 bij de kat), 2 X-chromosomen voorkomen. Een mannelijke individu heeft 2 van elkaar verschillende geslachtschromosomen: een X en een Y-chromosoom. Dit betekent dat volledig ontwikkelde vrouwelijke en mannelijke individuen in elke celkern van hun lichaam, inclusief de hersenen, 2 geslachtschromosomen en een soort-specifiek aantal autosomen hebben.

Bij het vrouwelijke embryo ontwikkelen de ongedifferentieerde gonaden (= geslachtsklieren) zich tot ovaria (= eierstokken), die tijdens het foetale proces van genitale differentiatie geen hormonen lijken te produceren; de uterus (= baarmoeder) en het binnenste deel van de vagina ontwikkelen zich "vanzelf" uit het Müllerse buizensysteem.



Figuur 1. De in- en uitwendige differentiatie van de geslachtsorganen bij mannelijke en vrouwelijke zoogdieren, inclusief de mens (naar Mureau, 1996).

In aanleg hebben mannen en vrouwen dezelfde uitwendige genitalia. Deze omvatten het tuberculum genitale, dat zich ontwikkelt tot een penis of een clitoris; de urogenitale plooien, waaruit de penisschacht of de binnenlippen (labia minora) ontstaan; en de labioscrotale zwellingen, welke zich ontwikkelen tot het scrotum (balzak) of de buitenlippen (labia majora). Voor de mannelijke ontwikkeling van de uitwendige genitalia is DHT (5α -dihydrotestosteron; afkomstig van testosteron) nodig. De inwendige masculinisatie wordt rechtstreeks door testosteron zelf verzorgd.

Tijdens de geslachtsrijping worden de lichamelijke verschillen (bv in lichaamsbouw, beharing, stemhoogte, borsten) tussen de beide geslachten meer opvallend onder de invloed van volwassen hoeveelheden geslachtshormonen, die door de rijpe ovaria en testes worden afgescheiden.

Samenvattend: een individu maakt twee stadia van seksuele ontwikkeling door waarbij geslachtshormonen een cruciale rol spelen: de pre- of perinatale periode (geslachtsdifferentiatie) en de puberale periode (geslachtsrijping).

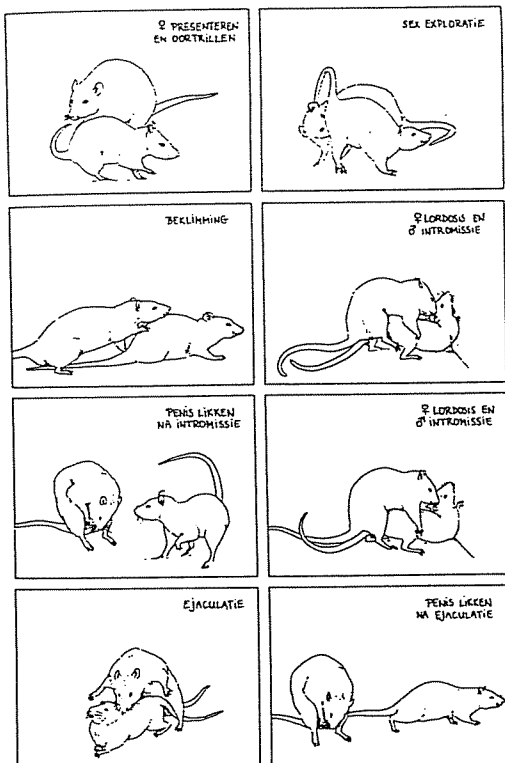
Parallel aan de differentiatie van de geslachtsorganen blijkt er geslachtsdifferentiatie plaats te vinden van het centrale zenuwstelsel (CZS; = hersenen en ruggemerg), welke zich uit in anatomische en fysiologische verschillen, en in verschillen in gedragingen, tussen mannetjes en vrouwtjes. De geslachtsdifferentiatie van de hersenen wordt geregisseerd ("georganiseerd") door de aan- of afwezigheid van geslachtshormonen gedurende een beperkte tijd van de ontwikkeling ("kritieke periode") en resulteert in blijvende geslachtsverschillen in de voor geslachtshormonen gevoelige gebieden van het volwassen CZS (bv Baum, 1979; Goy & McEwen, 1980; MacLusky & Naftolin, 1981). Bij ratten en fretten ligt de kritieke periode van gevoeligheid voor de "organiserende" invloed van geslachtshormonen rondom de geboorte (peri-nataal), dat wil zeggen van ongeveer 10 dagen vóór tot ongeveer 10 dagen na de geboorte. Bij andere soorten zoals de cavia, de aap en de mens, ligt deze gevoelige periode vroeg in de zwangerschap, terwijl bij de hamster de gevoelige periode geheel na de geboorte valt.

Seksueel gedrag van de rat

Als copulatie en bevruchting verhinderd worden, duurt de ovariumcyclus bij de rat 4 of 5 dagen. Tijdens de nacht van de ovulatie is het wijfje enkele uren zeer gemotiveerd om te copuleren: ze is in bronst, in oestrus. Indien mogelijk, zoekt ze actief een potentiële mannelijke partner, welke zij herkent als zodanig aan zijn van DHT afhankelijke geur (feromoon) (Vreeburg & Ooms, 1985). Om zijn aandacht te trekken zal zij proceptieve gedragingen vertonen: korte sprongen, razendsnel haar kop schudden, en zich met een bolle rug en achterlijf naar de man keren (Beach, 1976). Het wijfje kan ook zelf beklimmingen uitvoeren, in het geval er alleen een vrouwelijke partner dan wel een "sloom" mannetje aanwezig is (Beach, 1968). Een actieve mannelijke rat besnuffelt en likt haar genitaalstreek: precopulatoir of appetitief gedrag. Hetzij in reactie op het gedrag van de man, dan wel spontaan zal het bronstige wijfje haar rug hollen door kop en kont op te richten (lordose), hetgeen het mannetje aanspoort en in staat stelt haar te beklimmen. Het copulatie patroon van de man bestaat uit een aantal beklimmingen, elk gepaard gaande met hetzij snelle bekkenstoten, hetzij een enkele intromissie van de penis in de vagina. Tussen de beklimmingen door gaan de dieren uit elkaar en poetsen zij zichzelf, waarbij het mannetje gewoonlijk zijn penis likt. Na enkele beklimmingen met intromissie volgt dan een laatste intromissie gepaard gaande met een ejaculatie. Na een post-ejaculatoire refractaire periode van een aantal minuten wordt er opnieuw gecopuleerd. Dit herhaalt zich een aantal malen gedurende de uren dat het wijfje in bronst is. In een longitudinaal onderzoek is waargenomen dat mannetjes bijna de hele nacht dicht in de buurt blijven van een bronstig wijfje (Merkx, 1983; 1984).

Onder natuurlijke omstandigheden wordt het gedekte wijfje zwanger en bevalt ze 21 of 22 dagen later van een nest van ongeveer 10 jongen. Enkele uren na de bevalling wordt ze bronstig (post-partum bronst) en als er een mannetje beschikbaar is zal zij paren en weer zwanger worden.

Het patroon van seksuele interacties dat hier geschetst is voor de rat, kan men ook bij vele andere zoogdieren zien. Er bestaan echter soort-specifieke variaties zoals het aantal beklimmingen voorafgaand aan een ejaculatie. Meerdere beklimmingen, zoals bij de rat, ziet men bijvoorbeeld ook bij de rhesus aap, de cavia, de muis en de hamster. Een enkele beklimming met intromissie en bekkenstoten gevolgd door ejaculatie zien we bij het konijn, de fret, de hond, de kat, de beermakaak-aap en de mens.



Figuur 2. De verschillende componenten van ratten copulatie gedrag. Een ejaculatie wordt gewoonlijk voorafgegaan door ongeveer 10 intromissies. Een copulatie serie tussen een mannetje en een wijfje duurt uren en omvat vele ejaculaties (naar Timmermans, 1978 in Brand, 1991)

Hormonale activering van copulatie gedragingen

Voor seksuele gedragingen is de activerende invloed van geslachtshormonen, tezamen met de bijbehorende sociale en omgevingsfactoren, onontbeerlijk. Bij de rat en vele andere zoogdieren zijn de bronst-gedragingen beperkt tot een betrekkelijk korte periode (uren of dagen) rondom de ovulatie, wanneer specifieke hormonale condities gelden zoals verhoogde bloedgehalten van oestradiol en progesteron. Na ovariectomie van een wijfjes rat komt ze nooit meer spontaan in bronst, hoewel ze gemakkelijk in bronst gebracht kan worden door toediening van oestradiol, al dan niet gevolgd door een enkele dosis progesteron.

Als testosteron gegeven wordt aan een geovariectomeerde wijfjesrat zal ze, indien samengebracht met een bronstige vrouwelijke partner, gemakkelijk beklimgedrag vertonen en, zij het minder frequent dan mannetjes, zelfs intromissie- en ejaculatiegedrag (bv Beach, 1968; Van de Poll et al, 1982; Slob & Van der Schoot, 1982; Slob & Vreeburg, 1985; De Jonge et al, 1986). Soortgelijke effecten kan men verkrijgen met oestradiol (Södersten, 1972), maar niet met DHT (Van de Poll et al, 1986).

Bij de vrouw, evenals bij andere vrouwelijke primaten, is de activering van seksuele opwinding en seksueel gedrag afhankelijk van geslachtshormonen, sociale omstandigheden en ervaringsfactoren (bv Bancroft, 1989; Nieuwenhuijsen et al, 1988; Slob et al, 1996; Wallen, 1995).

Volwassen mannelijke zoogdieren zijn voortdurend gemotiveerd en klaar om te copuleren, met uitzondering van die soorten bij welke seizoensgebonden vermindering van testesactiviteit voorkomt (bv hert, fret, schaap, rund, rhesusaap). Na castratie verminderen mannelijke seksuele gedragingen. Ejaculaties verdwijnen het eerst, bij de rat na dagen of weken (bv Haensel et al, 1993), maar bij makaak- apen na weken of maanden (Phoenix et al, 1973; Schenck en Slob, 1986). Vervolgens verdwijnt na castratie het intromissiegedrag, dat evenwel nog vrij lang kan blijven bestaan (bij ratten 1 of 2 maanden; bij apen vele maanden tot jaren). Beklimgedrag kan zelfs nog langer vertoond worden. Bij rhesus aap, beermakaak aap en de mens heeft men het volledige copulatiepatroon, inclusief ejaculatie-

gedrag, nog een of meer jaar na castratie waargenomen (Phoenix et al, 1973; Schenck & Slob, 1986; Bancroft, 1989). Na toediening van testosteron, of de daarvan afgeleide hormonen DHT en oestradiol (Baum & Vreeburg, 1973), aan een gecasteerd mannetje, herstelt zeer snel het copulatiegedrag (bv rat en rhesusaap). Bij de gecasteerde beermakaak heeft substitutietherapie met testosteron of met DHT en oestradiol, niet eenduidige resultaten opgeleverd. Binnen stabiele paren bleken sociale factoren te interacteren met hormonale factoren (Schenck & Slob, 1986); enkele mannetjes hadden na castratie ondanks testosteron-substitutie weinig seksuele belangstelling voor hun vaste partner doch leefden weer op wanneer zij een "nieuwe" partner kregen. In het algemeen is het zo dat de vondsten bij dieren lijken op die verkregen bij mannen met hypogonadisme wanneer testosteron substitutie therapie wordt gestart: vrijwel direct treden seksuele activiteiten op, met orgasme en ejaculatie (Bancroft, 1989).

Als oestradiol wordt gegeven aan gecasteerde mannelijke ratten neemt hun beklimgedrag toe. Lordosegedrag wordt zelden gezien bij mannelijke ratten, met uitzondering van bepaalde ratten stammen (Södersten et al, 1974). Oestradiol gevolgd door progesteron heeft wel enig stimulerend effect op het lordosegedrag van gecasteerde mannetjes ratten, maar veel minder dan bij geovariectomeerde wijfjes ratten (Beach, 1945; Van de Poll & Van Dis, 1977).

Hormonale activering van partner keuze

Onder natuurlijke omstandigheden wordt copulatiegedrag vooraf gegaan door het kiezen van een partner. In ons laboratorium zijn drie methoden gebruikt om het verschijnsel seksuele partner keuze te onderzoeken (zie fig 2): een kruisvormige woonkooi (Schenck et al, 1978), een geautomatiseerd achthoekig "open-field" (Brand & Slob, 1988; Slob et al, 1987), en een gedeeltelijk geautomatiseerde drie-compartimenten kooi (Slob et al, 1987; Bakker et al, 1994). In deze apparaten werd de tijd gemeten die een experimenteel dier doorbracht in de nabijheid van 2 stimulus dieren. Het geprefereerde stimulusdier, bij welk de meeste tijd werd doorgebracht, werd als het meest aantrekkelijke beschouwd. Zo werd zowel de aantrekkelijkheid van de stimulusdieren gemeten, alsmede de partner voorkeur van het experimentele dier.

De kruisvormige woonkooi (zie fig 3)

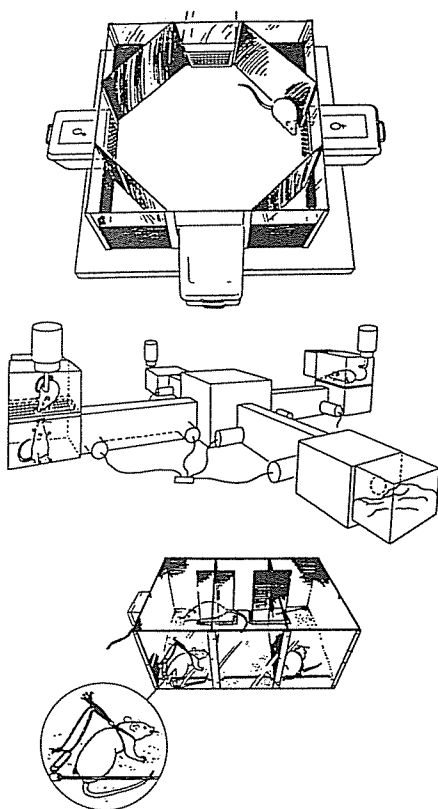
Vanuit een centrale ruimte kan de experimentele rat 4 eindkooitjes bereiken via smalle gangen van 30 cm lengte. Twee van deze eindkooitjes zijn voorzien van een "bovenwoning", met een stimulusdier. De experimentele rat kan de stimulusdieren zien, ruiken en horen, maar intensief lichaamscontact wordt verhinderd door metaalgaas. Met fotoelectrische cellen worden de tijd en de duur van elk bezoek aan de stimulusdieren geregistreerd. Het stimulusdier waarbij de meeste tijd wordt doorgebracht wordt beschouwd als het geprefereerde dier.

Het geautomatiseerd achthoekig "open-field" (zie fig 3)

Dit apparaat (gemodificeerd naar Tanger et al, 1978) is van zwart plastic en heeft aan vier zijden een doorzichtig kooitje. In twee tegenover elkaar staande kooitjes bevindt zich een stimulusdier: een bronstig vrouwtje en een seksueel actief mannetje. Een recht erboven aanwezige televisie camera registreert de bewegingen van de experimentele rat. Het verschil in de tijd doorgebracht in een omschreven gebied vlak voor de stimulusdieren wordt gebruikt als maat voor de partner voorkeur.

De drie-compartimenten kooi (zie fig 3).

Dit apparaat van grijs plastic met een doorzichtige plastic voorkant heeft drie compartimenten. De 2 tussenwanden hebben aan de achterkant een (schuif-)deuropening. In elk zijcompartiment zit een stimulusdier via een tuigje vast aan de voorkant. Het experimentele dier kan zich vrijelijk bewegen door de drie compartimenten, waarbij elke grensoverschrijding automatisch wordt geregistreerd. Het verschil in tijd doorgebracht bij en met de stimulusdieren dient als maat voor de partner voorkeur. Een bijkomende aantrekkelijkheid van dit apparaat is de mogelijkheid om (seksuele) gedragsinteracties tussen een stimulusdier en het experimentele dier waar te nemen.



Figuur 3. Drie methoden welke gebruikt werden in ons instituut om het fenomeen van seksuele partner voorkeur te bestuderen. Top: achthoekig openfield. Midden: de kruisvormige woonkooi. Onder: drie-compartimenten kooi (zie tekst voor uitleg).

Onderzoeken met bovengenoemde methoden hebben laten zien dat de aantrekkelijkheid van een bronstige wijfjesrat voor een mannetje afhankelijk is van de gezamenlijke werking van oestradiol en progesteron (Merkx, 1983). Deze aantrekkelijkheid wordt deels bepaald door reuksignalen, dwz feromonen, geproduceerd in de vagina door bacteriën (Merkx et al, 1988a, 1988b). De voorkeur van een mannetje voor een bronstige wijfje is, evenals zijn copulatiegedrag, afhankelijk van voldoende in zijn bloed aanwezig testosteron of oestradiol (Merkx, 1984; Brand & Slob, 1988; Bakker et al, 1993a, 1993b).

Bronstige wijfjes, die in de drie-compartimenten kooi de keuze hebben tussen een intact en een gecastreerd mannetje, brengen de meeste tijd door bij het gecastreerde, seksueel minder actieve mannetje terwijl ze uitstapjes maken naar het intacte mannetje om te copuleren. Als intromissies onmogelijk gemaakt worden door de vagina af te plakken met een pleister, geven de wijfjes de voorkeur aan het gezelschap van het intacte mannetje, dat haar toch nog veelvuldig beklimt met bekkenstoten (Broekman et al, 1988). Blijkbaar hebben intromissies een "aversieve" invloed op wijfjesratten (zie ook De Bruin et al, 1988). Deze veronderstelling wordt gesteund door de vondst dat een bronstige vrouwtje de voorkeur geeft aan een beklimmend, met testosteron behandeld stimuluswijfje boven een beklimmend en intromitterend intact mannetje (Broekman et al, 1988).

Onder andere hormonale en test omstandigheden kan het experimentele wijfje zo'n sterke aversie hebben dat ze het mannetje geheel vermijdt. Langdurig met testosteron behandelde wijfjes hebben aanvankelijk geen of slechts een lage voorkeur voor een actief mannetje boven een bronstige wijfje. Na een enkele, 15 min durende paar-test met een seksueel doortastend mannetje, veranderen zulke met testosteron behandelde wijfjes hun partner voorkeur voorgoed ten gunste van het bronstige stimuluswijfje (Slob et al, 1987). De oorzaak van deze verandering in partner voorkeur van met testosteron behandelde wijfjesratten is onbekend; deze verandering is onafhankelijk van het al dan niet optreden van intromissies tijdens de paar-test.

Differentiatie van seksueel gedrag

Vrouwelijke en mannelijke zoogdieren vertonen veel verschillen in gedrag. Zulke gedragingen worden seksedimorf genoemd. Goy en Goldfoot (1973) definieerden seksedimorfe gedragingen als volgt: gedragingen die door individuen van het ene geslacht "significant vaker, gemakkelijker of krachtiger" vertoond worden dan door individuen van het andere geslacht.

Copulatie gedrag

Een oorsprong van seksueel dimorfisme in copulatie gedrag wordt gezocht in het centrale zenuwstelsel. In 1959 waren Phoenix, Goy, Gerall en Young de eersten die veronderstelden dat zenuwweefsels gedurende een beperkte ontwikkelingsperiode blootgesteld zijn aan een "organiserende of differentiërende" werking van geslachtshormonen, resulterend in blijvende veranderingen in hormoongevoelige zenuwweefsels van de volwassene. Hun hypothese steunde op de volgende experimentele vondsten. Vrouwelijke cavia's, vóór de geboorte blootgesteld aan abnormaal hoge hoeveelheden testosteron (ingespoten bij hun zwangere moeder), werden geboren met vermannelijkte uitwendige genitalia. Op volwassen leeftijd vertoonden zulke lichamelijk gemasculiniseerde wijfjes onder invloed van toegediend testosteron meer beklimgedrag (masculinisatie), en na toediening van oestradiol en progesteron minder lordosegedrag (defeminisatie), dan controle wijfjes.

Dit proces van gedrags-masculinisatie en -defeminisatie is vergelijkbaar met de ontwikkeling bij de mannelijke cavia onder invloed van zijn eigen testosteron gedurende de kritische periode van seksuele differentiatie van zijn hersenen en ruggemerg.

De oorspronkelijke hypothese van Phoenix et al (1959) is inmiddels bevestigd door talloze experimentele vondsten verkregen bij allerlei diersoorten, vogels zowel als zoogdieren (Grady et al, 1965; Goy & Goldfoot, 1973; Baum, 1979; Goy & McEwen, 1980). Door experimenten met ratten en hamsters werd ontdekt dat niet testosteron zelf doch oestradiol de actieve stof is die het centrale zenuwstelsel masculiniseert en defeminiseert (Christensen & Clemens, 1974; McEwen et al, 1977; Vreeburg et al, 1977; Clemens & Gladue, 1978; Davis et al, 1979; Döhler et al, 1982, 1984).

Een intrigerend verschijnsel is dat dierlijk beklimgedrag, gewoonlijk beschouwd als een typisch mannelijk gedrag, veelal vertoond wordt door wijfjes van vele soorten, bijvoorbeeld bij honden, koeien, ratten, katten, apen, etc (Beach, 1968). Wij hebben een aantal onderzoeken verricht naar de mogelijke betekenis van prenatale androgene hormonen afkomstig van placenta of broertjes (Clemens, 1974; Vom Saal, 1981) voor de mate van geneigdheid van de volwassen vrouwelijke rat om beklimgedrag te vertonen (Slob & van der Schoot, 1982; Slob & Vreeburg, 1985; Brand et al, 1990; Houtsmuller & Slob, 1990; Houtsmuller et al, 1994a). De resultaten waren niet altijd overeenkomstig het idee dat moederlijke of broederlijke androgenen het beklimgedrag van vrouwelijke ratten "organiseerden". De sterkste aanwijzingen voor een effect van broederlijke androgenen komen van Meisel & Ward (1981) en Houtsmuller & Slob (1990): zij vonden dat wijfjes met bloedstroomopwaarts gelegen broertjes in de baarmoeder, op volwassen leeftijd onder invloed van testosteron meer beklimgedrag vertoonden. Houtsmuller et al (1995) rapporteerden hogere bloedgehalten aan testosteron bij vrouwtjesfoeten met bloedstroomopwaarts gelegen broertjes dan bij vrouwtjesfoeten zonder zulke broertjes.

Wanneer rondom de geboorte (perinataal) het anti-androgeen flutamide was gegeven bleken er rattenstam-verschillen op te treden in door testosteron geïnduceerd beklimgedrag. Clemens & Gladue (1978) rapporteerden dat prenataal toegediend flutamide een vermindering teweeg bracht in volwassen beklimgedrag van wijfjes van de Long-Evans stam, terwijl Brand & Slob (1991) zo'n effect niet zagen bij de Wistar en Sprague Dawley rattestammen. Alleen een gecombineerde pre- en neonatale flutamide toediening veroorzaakte een lagere beklimfrequentie bij Sprague Dawley wijfjes, doch had geen effect bij Wistar wijfjes (Brand & Slob, 1991).

Samenvattend: tot op heden is er geen sluitend bewijs dat beklimgedrag van volwassen wijfjes georganiseerd wordt door androgene hormonen tijdens de perinatale kritische periode van de seksuele differentiatie van het centrale zenuwstelsel.

Een andere experimentele benadering is het spiegelbeeld van de perinatale toediening van testosteron aan wijfjes. Hierbij worden mannetjes "berooft" van hun eigen testosteron en/of oestradiol tijdens de perinatale kritische periode van de geslachtsdifferentiatie van het centrale zenuwstelsel. Dit kan op

verschillende manieren bereikt worden, zoals door het verwijderen van de testikels (neonatale castratie), of door het blootstellen aan anti-androgene stoffen (cyproteron-acetaat; flutamide; anandron), of door het blokkeren van de aromatisering (=omzetting naar de actieve stof oestradiol) van testosteron (met behulp van AndrostaTrieen-Dion, ATD; atamestan). Een nadeel van neonatale castratie en van perinatale blootstelling aan anti-androgenen is dat het dier ook DHT mist, dat is het androgeen dat noodzakelijk is voor de normale ontwikkeling van de uitwendige genitalia. De penis van zulke mannetjes zal op volwassen leeftijd niet volledig ontwikkeld zijn, hetgeen op zichzelf al efficiënt mannelijk seksueel gedrag kan veroorzaken (Beach, 1971). Het is mogelijk om deze gedragsdeficiëntie na neonatale castratie te voorkomen door toediening van niet-aromatiseerbare androgenen zoals DHT (van der Schoot, 1980) of androsteendion (Goldfoot et al, 1969), die de normale ontwikkeling van de penis bewerkstelligen. Indien zulke mannetjes op volwassen leeftijd onvolledig mannelijk copulatie gedrag vertonen, dan kan dat niet worden toegeschreven aan abnormale penisontwikkeling; de oorzaak dient dan dus gezocht te worden in een onvoldoende mannelijke differentiatie van het centrale zenuwstelsel.

Een aromatase-remmer, zoals ATD en atamestan, interfereert niet met de normale penisontwikkeling (omdat normale DHT concentraties blijven bestaan), doch blokkeert de vorming van oestradiol in hersengebieden die betrokken zijn bij de regulatie van mannelijke seksuele gedragingen. Derhalve zijn wij van mening dat het toedienen van een aromatase-remmer buitengewoon geschikt is voor het bestuderen van de betekenis van oestradiol voor de normale seksuele differentiatie van de hersenen van de mannelijke rat.

Een volwassen mannelijke rat die kort voor en/of na de geboorte ATD heeft toegediend gekregen, copuleert vlot met een bronstige wijffe, maar vertoont even vlot lordosegedrag wanneer hij wordt beklommen door een mannetjes rat (McEwen et al, 1977; Vreeburg et al, 1977; Davis et al, 1979). Blijkbaar zijn zulke ATD-mannetjes wat gedrag betreft gemasculiniseerd zonder dat ze gedefeminiseerd zijn. Bij nader onderzoek bleken de mannelijke copulatie gedragingen van ATD-mannetjes niet geheel "normaal" te zijn, doch gekenmerkt te zijn door lagere ejaculatie frequenties (Brand et al, 1991) en door nachtelijke fluctuaties in de frequentie van ejaculaties (Bakker et al, 1993a, 1993b; zie later).

Partner voorkeur

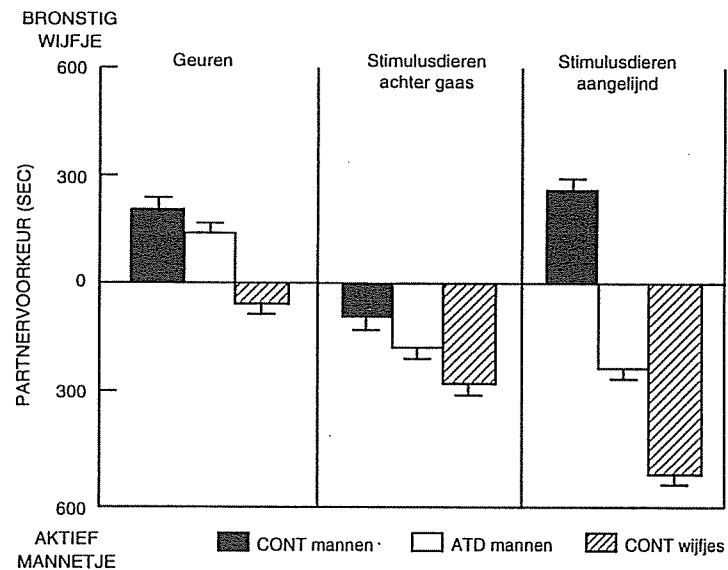
Bronstige wijfjesratten, intact of geovariectomeerd en behandeld met oestradiol, zullen liever de nabijheid van een seksueel actieve man zoeken dan die van een ander wijffe (Meyerson & Lindstrom, 1973; Vega Matuszczyk & Larsson, 1991). Geovariectomeerde wijfjesratten die met testosteron behandeld worden zullen geen of een lage voorkeur hebben voor een seksueel actief mannetje. Oestradiol activeert kennelijk het wijffe tot het opzoeken van een mannetjesrat.

Wijfjesratten die kort na de geboorte testosteron kregen, en die op volwassen leeftijd geovariectomeerd en met oestradiol behandeld worden, prefereren een bronstige wijffe boven een actief mannetje (Meyerson et al, 1979). Blijkbaar kan neonataal toegediend testosteron het volwassen partner keuzegedrag van wijfjesratten "organiseren". Zulke neonataal geandrogeniseerde wijfjes op volwassen leeftijd geovariectomeerd en met testosteron behandeld, vertonen een duidelijke voorkeur voor een bronstige wijffe (boven een actief mannetje), in tegenstelling tot controle dieren die neonataal met olie behandeld werden (Brand & Slob, 1991).

Het is onbekend of de "normale" partnervoorkeur van een bronstige wijfjesrat voor een actieve mannelijke partner georganiseerd is rondom de geboorte.

Voor de mannelijke rat is er meer informatie voorhanden. Neonatale castratie, in combinatie met neonatale toediening van geslachtshormonen, is toegepast om de organisatie van seksuele partnervoorkeur bij mannetjes te onderzoeken (keuze: man versus vrouw)(Vega Matuszczyk et al, 1988; Meyerson et al, 1979; Brand & Slob, 1991). Neonataal aan direct na de geboorte gecastreerde mannetjes toegediend testosteron, maar niet DHT of olie, liet de ontwikkeling van een "normale" mannelijk partnervoorkeur zien, hetgeen suggereerde dat het uit testosteron gevormde oestradiol de "organiserende" stof is.

In verder onderzoek werd aangetoond dat neonataal oestradiol, afkomstig van testosteron, de voorkeur organiseert voor een bronstige wijffe welke volwassen mannelijke ratten vertonen. Deze conclusies zijn gebaseerd op experimenten waarbij mannetjesratten rond of direct na de geboorte blootgesteld werden aan de aromatase remmer ATD (Brand et al, 1991; Bakker et al, 1993a; Bakker et al, 1995a, 1995b).



Figuur 4. Voorkeur scores (gemiddelden \pm SEM) van volwassen mannelijke ratten, welke direct na de geboorte een siliconen rubber buisje kregen tot dag 10. De onder de huid geïmplanteerde buisjes bevatten de aromataseremmer ATD (ATD-mannetjes; $n=9$) of waren leeg (controle mannetjes; $n=10$). Controle wijfjes ($n=9$) werden niet neonataal behandeld. Alle dieren werden op volwassen leeftijd gregonadectomeerd en vervolgens behandeld met oestradiol.

Links: voorkeur scores bij keuze tussen geuren (vuil zaagsel) van bronstige wijfjes en van seksueel actieve mannetjes.

Midden: voorkeur scores bij een keuze tussen een bronstige wijfje en een seksueel actief mannetje achter gaas.

Rechts: voorkeur scores bij een keuze tussen een aangeliind bronstige wijfje en een aangeliind actief mannetje (naar Bakker & Slob, 1996; Bakker et al, 1996).

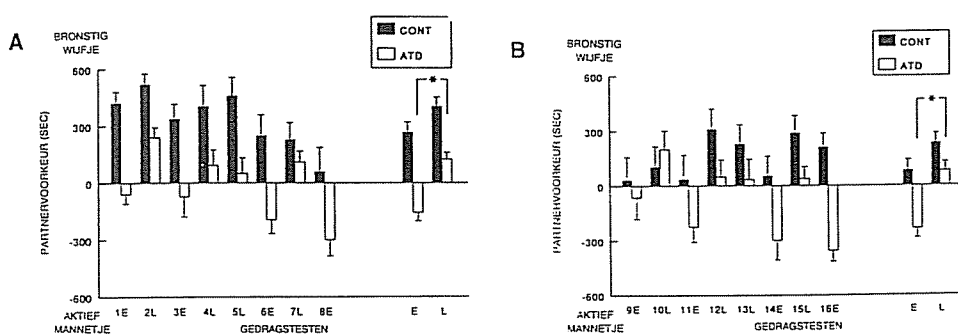
Het ontbreken van neonatale oestrogenen maakte dat ATD-mannetjes minder gemasculiniseerd werden in hun partnerkeuzegedrag, wat het duidelijkst te zien was wanneer seksuele interactie mogelijk was met de 2 aangeliijnde stimulusdieren (zie fig 4). Zulke ATD-mannetjes waren ook minder gedefeminiseerd, zoals bleek uit hun vermogen om gemakkelijk lordosegedrag te vertonen.

Nachtelijke fluctuaties in partnervoorkeur en copulatiegedrag

ATD-mannetjes vertonen nachtelijke fluctuaties in partnervoorkeur en in copulatiegedrag. Vroeg in de nacht hebben ATD-mannetjes geen duidelijke partner-voorkeur, noch voor een actief mannetje, noch voor een bronstige wijfje. Ze zijn volop seksueel actief met beide stimulus dieren, waarbij ze vrouwelijke seksuele gedragingen vertonen met de mannelijke partner, terwijl ze de bronstige vrouwelijke partner beklimmen met intromissies. In de na-nacht lijken ze op "gewone" mannetjes: ze verblijven dan bij voorkeur bij het bronstige wijfje waarmee ze volop copuleren, inclusief ejaculatie; ze hebben dan geen seksuele interacties met het mannelijke stimulusdier (Bakker et al, 1993a).

Samengevat: deze ATD-mannetjes gedragen zich meer "vrouwelijk" en minder "mannelijk" in de voor-nacht, terwijl ze zich minder "vrouwelijk" en meer "mannelijk" gedragen in de na-nacht.

Vervolgonderzoek liet zien dat ATD-mannetjes na castratie en testosteron behandeling deze nachtelijke fluctuaties in partnervoorkeur en copulatiegedrag bleven vertonen (Bakker et al, 1995b). Dit wijst erop dat de oorzaak van dit fenomeen niet gelegen is in afwijkende hormoonproductie door de testikels, doch gezocht dient te worden in een onvoldoende mannelijke differentiatie van de hersenen als gevolg van de neonatale ATD-toediening.



Figuur 5. Partnervoorkeur (gemiddelden \pm SEM) van volwassen ATD-mannetjes ($n=9$) of controle mannetjes ($n=9$). Links (A; testen 1-8): vóór castratie. Rechts (B; testen 9-16): na castratie gevolgd door testosteron behandeling. De "E-testen" werden uitgevoerd in de voor-nacht; de "L-testen" in de na-nacht. Aan de rechterkant een overall gemiddelde van 4 vroege (E=early) testen en 4 late (L) testen (naar Bakker & Slob, 1996).

Seksuele differentiatie van de hersenen

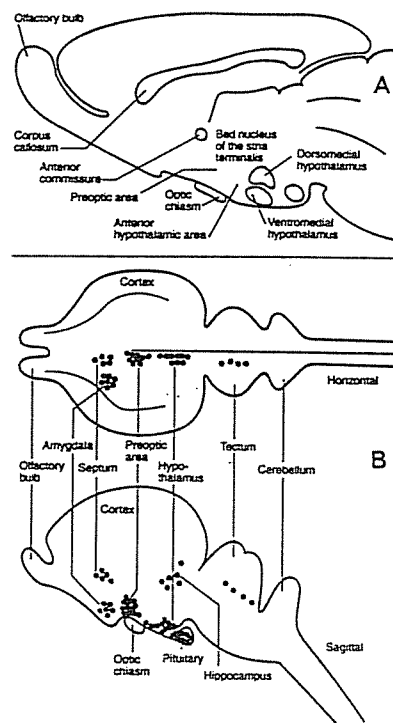
De laboratorium rat

Er bestaan talloze structurele geslachtsverschillen in het CZS van gewervelde dieren (Gahr, 1994). Een voorbeeld is het verschil in het volume van de Seksueel Dimorfe Nucleus (SDN) in de mediane Preoptische Area (mPOA), welke twee tot drie maal zo groot is in mannelijke als in vrouwelijke ratten (Gorski et al, 1978; 1980). De laatste tijd is gebleken dat het CZS van ATD-mannetjes verschilt van dat van "gewone" mannetjes voor wat betreft anatomische en neuroimmunocyto-chemische kenmerken. Het volume van de SDN was bij pre- en perinataal met ATD behandelde mannetjes kleiner dan normaal, het sterkst na perinatale behandeling (Houtsmuller et al, 1994b). Daarnaast bevatte de Suprachiasmatische nucleus (SCN) van perinataal met ATD behandelde mannetjes meer vasopressine-actieve neuronen dan de SCN van "gewone" mannetjes en van alleen prenataal met ATD behandelde mannetjes (Swaab et al, 1995). Er zijn aanwijzingen dat na het vernietigen van de SCN, ATD-mannetjes niet langer verschillen van "gewone" mannetjes voor wat betreft nachtelijke fluctuaties in partnervoorkeur (Bakker, 1996).

In een ander onderzoek gebruikten we een immunocytochemische methode voor het zichtbaar maken van het *c-Fos* eiwit, waarvan de concentratie een maat is voor de activiteit van zenuwcellen (bijv Baum & Everitt, 1992; Oboh et al, 1995). De bedoeling was om mogelijke verschillen tussen ATD en "gewone" mannetjes op te sporen na blootstelling aan genitale of chemosensorische stimulatie (Bakker et al, 1996a). Na genitale stimulatie (8 intromissies met een wijfje) bleken ATD-mannetjes significant meer *c-Fos* neuronen in hun mPOA te hebben dan "gewone" mannetjes. Blootstelling van ATD-mannetjes aan geuren van seksueel actieve "gewone" mannetjes leidde tot verhoogde *c-Fos* activiteit in de mPOA en in de Bed nucleus van de Stria Terminalis (BST). Deze reactie was identiek aan die van "gewone" wijfjesratten, terwijl "gewone" mannetjes niet reageerden op mannetjesgeuren (Bakker et al, 1996a). Blootgesteld aan geuren van bronstige wijfjes gaf bij ATD en "gewone" mannetjes een identieke *c-Fos* toename.

Seksedimorfe effecten van geslachtshormonen op hersenen en gedrag komen tot stand via specifieke hormoonreceptoren in bepaalde hersengebieden. Er zijn inderdaad in verscheidene hersengebieden verschillen gevonden tussen mannetjes en vrouwjesratten in de hoeveelheid oestrogeen- en androgeen-receptoren (zie figuur 6). Wijfjesratten hebben meer oestrogeen-receptoractiviteit dan mannetjes in de preoptische area en in de ventromediale hypothalamus (Brown et al, 1988); ATD-

mannelijes bleken meer oestrogen-receptoractiviteit te hebben dan "gewone" mannelijes (Bakker et al, 1996c). Dit wijst erop dat in de "gewone" mannelijke rat neonatale oestrogenen (afkomstig van testosteron) de vorming van oestrogen-receptoren in zulke hersengebieden onderdrukken. De verdeling en het aantal androgen-receptoren van ATD-mannelijes verschilt niet van die van "gewone" mannelijes (Bakker et al, 1996c).



Figuur 6. Schematische afbeeldingen van het brein van een gewerd dier. A: sagittale doorsnede met daarin aangegeven de gebieden welke essentieel zijn voor de regulatie van seksueel gedrag van de mannelijke rat. B: Horizontale en sagittale doorsneden waarop de geslachtshormoon-receptoren zijn aangegeven (naar Nelson, 1995).

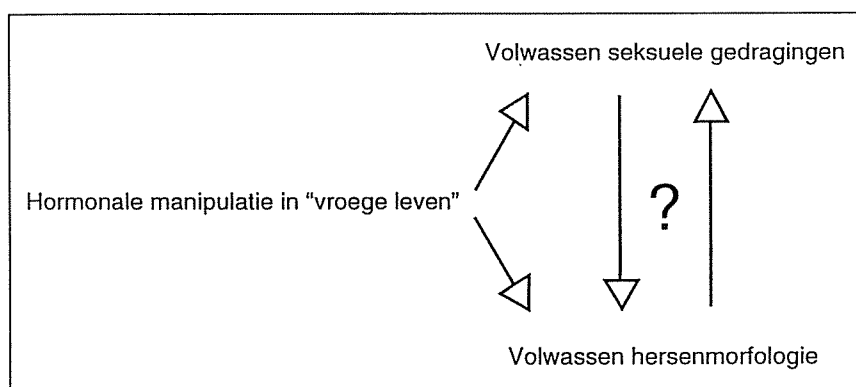
Andere diersoorten

Vele van de vondsten betreffende seksuele differentiatie van het rattenbrein zijn ook gerapporteerd voor andere diersoorten. Afgezien van de vondsten bij vogels (Nottebohm & Arnold, 1976; Balthazart & Foidart, 1993; Adkins-Regan, 1988) zijn die welke verkregen zijn bij de fret bijzonder interessant (Tobet et al, 1986; Baum, 1987; Baum et al, 1990a; 1990b; Cherry & Baum, 1990; Paredes & Baum, 1995). Baum en medewerkers ontdekten een seksueel dimorfisme in de dorsale POA en in het voorste ("anterior") deel van de hypothalamus (POA-AH). De POA-AH die een groep grote zenuwcellen omvat, komt voor bij de mannelijke fret, doch ontbreekt bij het wijfje (Baum et al, 1990b). Voor de ontwikkeling van deze mannelijke kern is de prenatale aanwezigheid van oestrogenen noodzakelijk. Bij de volwassen mannelijke fret wordt deze kern groter in omvang na toediening van geslachtshormonen (testosteron, oestradiol of DHT). Bij de vrouwelijke fret wordt in de neuronen van het met de POA-AH overeenkomstige hersengebied geen effect gezien van zulke hormoonbehandelingen (Baum et al, 1990b). Uitschakeling van deze mannelijke hersenkern (Cherry & Baum, 1990; Paredes & Baum, 1995) vermindert mannelijke copulatiegedragingen en "feminiseert" partnerkeuzegedrag.

Na de bespreking van vergelijkbare experimenten bij rhesus aap, kat, cavia en rat concludeerden Paredes & Baum (1995) dat "...mPOA-AH structuren seksueel zijn gedifferentieerd in mannelijes en essentieel bijdragen aan de heteroseksuele partner-voorkeur".

Perkins en medewerkers (1995) vonden minder oestradiol-receptoren in de amygdala van oien en "homoseksuele" rammen (rammen die uitsluitend met andere mannen copuleerden), dan bij "heteroseksuele" rammen. Bovendien werd in de POA van "ho-rammen" een verminderde aromatase-activiteit gevonden in vergelijking met "he-rammen" (Resko et al, 1996).

Samenvattend: waarnemingen over organiserende effecten van geslachtshormonen in het vroege leven op het CZS, werden aanvankelijk beschreven in termen van geslachtsverschillen in seksueel gedrag. Experimentele manipulaties konden seksdimorfisme verkleinen, zodat mannetjes geheel of gedeeltelijk hun "mannelijke programma" kwijt raakten, en tegelijkertijd gedeeltelijk of geheel het "vrouwelijke programma" verkregen. Bij vrouwtjes kon men de tegenovergestelde resultaten bewerkstelligen. Wij hebben zulke veranderingen beschreven voor het partner keuzegedrag en het copulatiegedrag. In de laatste jaren is het mogelijk geworden om de experimentele benadering te verbreden door morfologische aspecten van de hersenen erbij te betrekken (zie fig 6). Thans kunnen we in zekere mate verbanden zien tussen hormonaal geïnduceerde kwantitatieve en kwalitatieve variaties in gedrag en kwantitatieve en kwalitatieve variaties in hersenstructuren van sommige diersoorten (zie fig 7).



Figuur 7. Mogelijke verbanden tussen prenatale hormonen, hersenmorfologie en seksuele gedragingen.

De mens

Als we willen kijken naar het mogelijke voorkomen van dergelijke correlaties tussen hersenen en gedrag bij de mens, en de betekenis van geslachtshormonen voor het optreden van seksdimorfismen in hersenen en gedrag, dan zijn er verschillende onderzoeksstrategieën.

Vroege manipulaties. Manipulaties zoals verricht in het proefdier laboratorium worden bij de mens op basis van ethische overwegingen niet toegepast. Wel kan men gebruik maken van "experimenten van de natuur" en van onbedoelde bijwerkingen van medisch handelen. In de huidige context zijn die experimenten van de natuur relevant, die "ongewone" hormonale omstandigheden scheppen op een tijdstip waarop vermoedelijk het CZS gevoelig is voor een organiserende werking van geslachtshormonen (Friedman & Downey, 1993). Zulke omstandigheden zijn denkbaar bij individuen met een ongewoon geslachtschromosomen patroon (zoals bij de syndromen van Turner en Klinefelter), een overmatige intrafoetale productie van androgenen (congenitale bijnierhyperplasie, CAH), een gestoord metabolisme van androgenen (5 α -reductase deficiëntie, =Guevedoces), of een tekort aan androgeenreceptoren (androgeen ongevoeligheids syndroom, =testiculaire feminisatie). Voorbeelden van onbedoelde gevolgen van medisch handelen zijn de effecten van progestatieve stoffen en het synthetische oestrogeen diethylstilboestrol (DES), die toegediend werden aan zwangere vrouwen, op hun nakomelingen.

In een uitgebreid overzichtsartikel stellen Collaer & Hines (1995) dat geslachtshormonen de ontwikkeling van enkele seksueel dimorfe gedragingen bij de mens lijken te beïnvloeden. Het sterkste bewijs werd gevonden voor speelgedrag van kinderen, en in mindere mate voor seksuele oriëntatie. Na prenatale blootstelling aan hoge bloedspiegels van androgenen (zoals bij CAH) of oestrogenen (na DES) hebben vrouwen een wat grotere kans om homo- of biseksueel te worden. Voor veel van de DES en CAH vrouwen bleef hun biseksualiteit beperkt tot hun fantasieleven, doch werd deze niet geuit in daadwerkelijke seksuele activiteit met een partner (Meyer-Bahlburg et al, 1995). Vrouwen met geslachtschromosoom deficiëntie, bij het syndroom van Turner, hebben een vrouwelijke genderidentiteit

en een heteroseksuele oriëntatie (Collaer & Hines, 1995).

De genderidentiteit van genetische mannen met het (in)complete androgeen ongevoeligheidssyndroom, of een tekort aan androgenen in het vroege postnatale leven, blijkt overeen te komen met het "geslacht van opvoeding" (Collaer & Hines, 1995). Bij zulke individuen is de seksuele oriëntatie heteroseksueel ten opzichte van hun "geslacht van opvoeding".

"Ongewone" gedrag patronen. Naar ons idee is de seksuele partnervoorkeur van de mens, een onderdeel van zijn/haar seksuele oriëntatie, goed te vergelijken met de partnervoorkeur van proefdieren. Aangezien bij proefdieren geslachtsverschillen in gedrag beïnvloed blijken te worden door prenatale geslachtshormonen, blijft de hypothese dat bij de mens complexe veranderingen in prenatale androgeensecretie de seksuele oriëntatie van mannen beïnvloeden, "viable although unproved" (Friedman & Downey, 1994). Tot op dit moment is er evenwel (nog?) geen overtuigend bewijs dat geslachtshormonen, hetzij voor de geboorte of later in het leven, een oorzakelijke rol spelen bij het ontstaan van seksuele oriëntatie (Friedman & Downey, 1993). Nelson (1995) merkte op dat "de ontwikkeling van homoseksuele erotische attractie even mysterieus blijft als de ontwikkeling van heteroseksuele erotische attractie". Evenmin is er een hormonale oorzaak gevonden voor transsexualiteit.

Seksedimorfismen in de hersenen. Er zijn verschillende seksexdimorfe kernen in de menselijke hersenen, met verschillen in volume en/of in cel aantal. De meest opvallende die tot nog toe bestudeerd is, is de SDN-POA (=INAH 1) welke lijkt op die van de rat (Swaab & Fliers, 1995; Swaab & Hofman, 1988; 1995). Bij jonge volwassen mannen is die kern tweemaal zo groot in volume en aantal cellen als bij jonge vrouwen. Het verschil ontstaat lang na de geboorte tussen de leeftijd van 2 tot 4 jaar, wanneer er nog geen verschil is, en het einde van de puberteit. Dit verschil ontstaat door het sterven van cellen in de vrouwelijke SDN (Swaab & Hofman, 1995). Er is geen informatie over mogelijke effecten van "vroeg manipulaties" op deze seksueel dimorfe kern. Er is geen verschil in grootte of cel aantal van deze kern tussen hetero- en homoseksuele mannen. De SCN, de veronderstelde plaats van biologische klokken, is niet seksueel dimorf voor wat betreft de vasopressine neuronen (Swaab & Hofman, 1995). Er is wel een geslachtsverschil in de VIP-(Vasoactief intestinaal polypeptide) bevattende subkern van de SCN, die bij jonge mannen twee keer zo groot is met twee keer zoveel cellen, als bij jonge vrouwen. Later in het leven zijn deze verschillen omgekeerd. Ook hierover zijn geen effecten van vroeg manipulaties gepubliceerd. Er was een verdubbeling van het volume en het cel aantal in de vasopressine bevattende subkern van de SCN bij homoseksuele mannen in vergelijking met heteroseksuele mannen (Swaab & Hofman, 1990). De interstitiële nucleus van de anterior hypothalamus (INAH 3) is bij heteroseksuele mannen twee maal zo groot als bij vrouwen en homoseksuele mannen (LeVay, 1991). Het centrale deel van de BSTc (het VIP-immunoreactieve deel) is groter bij mannen dan bij vrouwen. Onlangs is gerapporteerd over de grootte van deze kern bij "normale" mannen en vrouwen en bij man-vrouw transsexuelen (Zhou et al, 1995). De laatsten hadden de kleinste BSTc, de "normale" mannen de grootste. Het verschil tussen de 2 groepen mannen stond los van de seksuele oriëntatie van de transsexuele individuen.

Uit het bovenstaande is duidelijk geworden dat ook het menselijk brein beschouwd moet worden als een belangrijk "seksueel orgaan", dat wil zeggen dat geslachtshormonen duidelijk inwerken op het brein (Breedlove, 1995)!

Samenvattend (zie figuur 7): studies bij de mens hebben laten zien dat ongewone hormonale omstandigheden vóór de geboorte soms samengaan met "ongewone" volwassen seksuele gedragingen, en dat sommige "ongewone" volwassen seksuele gedragingen soms samengaan met ongewone volwassen hersenmorfologie. Toekomstig onderzoek kan wellicht de richting aangeven van mogelijke causale verbanden tussen seksuele gedragingen, geslachtshormonen en hersenmorfologie.

Summary

Sex hormones and sexual behaviors: an approach through animal studies

An individual passes through two stages of sexual development in which gonadal hormones play a crucial role: "organizing" in the prenatal period (or perinatal, depending on the species) and "activating" in the pubertal period during which sexual maturity is attained.

Animal studies concerning organizing effects of gonadal hormones on the central nervous system were originally expressed in terms of sex differences in patterns of sexual behaviour. Experimental manipulations led to reduction of sexual dimorphisms, so that males lost part or all of the masculine programme and gained some or all of the feminine programme. In females the opposite results could be brought about. We have described such changes in partner selection behaviour and in copulatory behaviour of rats. We have also broadened the experimental approach to include morphological aspects of the brain. We can now to some extent link hormonally induced quantitative and qualitative variations in behaviour to quantitative and qualitative variations in brain structures of some animal species.

When we consider the existence of similar correlations between brain and behaviour in the *human*, and the relevance of gonadal hormones for the occurrence of sexual dimorphisms in brain and behaviour, then several avenues of investigation are available. Human studies have revealed that unusual hormonal conditions before birth (such as Turner's and Klinefelter's syndrome; congenital adrenal hyperplasia; 5 α reductase deficiency; androgen insensitivity syndrome; DES-exposure) may sometimes be associated with unusual adult sexuality (sexual orientation; gender identity), and that some unusual adult sexual behaviours (homosexuality; transsexualism) have in some instances been associated with unusual adult brain morphology. Future research may reveal the direction of presumptive causal relationships between sexual behaviours, gonadal hormones and brain morphology.

Literatuur

- Adkins-Regan, E. (1988). Sex hormones and sexual orientation in mammals. *Psychobiology*, 16: 335-347.
- Bakker, J. & A.K. Slob (1996). Sexual differentiation of brain and partner preference in the male rat: behavioral, neuroanatomical and neuroimmunocytochemical studies. In L. Ellis (red). *Sexual orientation and sex differences in behavior: toward biological understanding*. In press.
- Bakker, J., J. van Ophemert & A.K. Slob (1993a). Organization of partner preference and sexual behavior and its nocturnal rhythmicity in male rats. *Behavioral Neuroscience*, 107: 1049-1058.
- Bakker, J., M.J. Baum & A.K. Slob (1996a). Neonatal inhibition of brain estrogen synthesis alters adult neural responses to mating and pheromonal stimulation in the male rat. *Neuroscience*, 74: 251-260.
- Bakker, J., J. van Ophemert & A.K. Slob (1995a). Postweaning housing conditions and partner preference and sexual behavior of neonatally ATD-treated male rats. *Psychoneuroendocrinology*, 20: 299-310.
- Bakker, J., J. van Ophemert & A.K. Slob (1996b). Sexual differentiation of odor and partner preference in the rat. *Physiology & Behavior*, 60: 489-494.
- Bakker, J., T. Brand, J. van Ophemert & A.K. Slob (1993b). Hormonal regulation of adult partner preference behavior in neonatally ATD-treated male rats. *Behavioral Neuroscience*, 107: 480-487.
- Bakker, J., J. van Ophemert, F. Eijsskoot & A.K. Slob (1994). A semiautomated test apparatus for studying partner preference behavior in the rat. *Physiology & Behavior*, 56: 597-601.
- Bakker, J., J. van Ophemert, M.A. Timmerman, F.H. de Jong & A.K. Slob (1995b). Endogenous reproductive hormones and nocturnal rhythms in partner preference and sexual behavior of ATD-treated male rats. *Neuroendocrinology*, 62: 396-405.
- Bakker, J., C.W. Pool, M. Sonnemans, F.W. van Leeuwen & A.K. Slob (1996c). Distribution and density of androgen and estrogen receptor-immunoreactive cells in the brain of neonatally estrogen-deprived male rats. Geaccepteerd voor publicatie.
- Bakker, J., J. van Ophemert, H. Duindam, B.A.M. van der Geest, W.J. Rietveld & A.K. Slob (1996d). Lesions of the suprachiasmatic nucleus disrupt the nocturnal fluctuations in partner preference of neonatally estrogen-deprived male rats. In: J. Bakker (1996). *Sexual differentiation of the brain and partner preference in the male rat*. Academisch Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam.
- Balthazart, J. & A. Foidart (1993). Neural basis of behavioral sex differences in Quail. In: M. Haug, R.E. Whalen, C. Aron & K.L. Olsen (eds) *The Development of Sex Differences and Similarities in Behavior*, pp 51-76. Kluwer, Dordrecht.
- Bancroft, J. (1989). *Human Sexuality and its Problems*. Churchill Livingstone, Edingburgh.
- Baum, M.J. (1979). Differentiation of coital behavior in mammals: a comparative analysis. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 3: 265-284.
- Baum, M.J. (1987). Hormonal control of sex differences in the brain and behavior of mammals. In Crews D (ed) *Psychobiology and Reproductive Behavior: An Evolutionary Perspective*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs NJ
- Baum, M.J. & B.J. Everitt (1992). Increased expression of c-fos in the medial preoptic area after mating in male rats: role of afferent inputs from the medial amygdala and midbrain central tegmental field. *Neuroscience*, 50: 627-646.
- Baum, M.J. & J.T.M. Vreeburg (1973). Copulation in castrated male rats following combined treatment with estradiol and dihydrotestosterone. *Science*, 182: 283-285.
- Baum, M.J., R.S. Carroll, J.A. Chery & S.A. Tobet (1990a). Steroidal control of behavioural, neuroendocrine and brain sexual differentiation: studies in a carnivore, the ferret. *Journal of Neuroendocrinology*, 2: 401-418.
- Baum, M.J., M.S. Erskine, E. Kornberg & C.E. Weaver (1990b). Prenatal and neonatal testosterone exposure interact to affect the differentiation of sexual behavior and partner preference in female ferrets. *Behavioral Neuroscience*, 104: 183-198.
- Beach, F.A. (1945). Bisexual mating behavior in the male rat: effects of castration and hormone administration. *Physiological Zoology*, 18: 390-402.
- Beach, F.A. (1968). Factors involved in the control of mounting behavior in female mammals. In: M. Diamond (ed), *Perspectives in Reproduction and Sexual Behavior*, pp 83-131. Indiana Univ Press, Bloomington.

- Beach, F.A. (1971). Hormonal factors controlling the differentiation, development, and display of copulatory behavior in the ramstergig and related species. In: E. Tobach, L.R. Aronson & E. Shaw (eds), *The Biopsychology of Development*, pp 249-296. Academic Press, New York.
- Beach, F.A. (1976). Sexual attractivity, proceptivity, and receptivity in female mammals. *Hormones & Behavior*, 7: 105-138.
- Brand, T. (1991). *Perinatale programmering van volwassen seksueel gedrag en partner preferentie van de rat*. Academisch proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam.
- Brand, T. & A.K. Slob (1988). Peripubertal castration of male rats, open field ambulation and partner preference behavior. *Behavioural Brain Research*, 30:111-117.
- Brand, T. & A.K. Slob (1991). Neonatal organization of adult partner preference behavior in male rats. *Physiology & Behavior*, 49: 107-111.
- Brand, T., E.J. Houtsmuller & A.K. Slob (1990). Androgens and the propensity for adult mounting behavior in the female Wistar rat. In: J. Balthazart (ed), *Hormones, Brain and Behaviour in Vertebrates 1. Sexual Differentiation, Neuroanatomical Aspects, Neurotransmitters and Neuropeptides*. Karger, Basel.
- Brand, T., J. Kroonen, J. Mos & A.K. Slob (1991). Adult partner preference and sexual behavior of male rats affected by perinatal endocrine manipulations. *Hormones & Behavior*, 25: 323-341.
- Breedlove, S.M. (1995). Another important organ. *Nature*, 378: 15-16.
- Broekman, M., M. de Bruin, J. Smeenk, A.K. Slob & P. van der Schoot (1988). Partner preference behavior of estrous female rats affected by castration of tethered male incentives. *Hormones & Behavior*, 22: 324-337.
- Brown, T.J., R.B. Hochberg, J.E. Zielinski & N.J. MacLusky (1988). Regional sex differences in cell nuclear estrogen-binding capacity in the rat hypothalamus and preoptic area. *Endocrinology*, 123: 1761-1770.
- Cherry, J.A. & M.J. Baum (1990). Effects of lesions of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic/anterior hypothalamic area on the expression of androgen and estrogen-dependent sexual behavior in male ferrets. *Brain Research*, 522: 191-203.
- Christensen, L.W. & L.G. Clemens (1974). Intrahypothalamic implants of testosterone or estradiol and resumption of masculine sexual behavior in long-term castrated male rats. *Endocrinology*, 95: 984-990.
- Clemens, L.G. (1974). Neurohormonal control of male sexual behavior. In: W. Montagne & W.A. Sadler (eds). *Reproductive Behavior*, pp 23-54. Plenum, New York.
- Clemens, L.G. & B.A. Gladue (1978). Feminine sexual behavior rats enhanced by prenatal inhibition of androgen aromatization. *Hormones & Behavior*, 11: 190-201.
- Collaer, M.L. & M. Hines (1995). Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development. *Psychological Bulletin*, 118: 55-107.
- Davis, P.G., C.V. Chaptal & B.S. McEwen (1979). Independence of the differentiation of masculine and feminine sexual behavior in rats. *Hormones & Behavior*, 12: 12-19.
- De Bruin, M., M. Broekman, & P. van der Schoot (1988). Sexual interactions between estrous female rats and castrated male rats treated with testosterone propionate or estradiol benzoate. *Physiology & Behavior*, 43: 35-39
- De Jonge, F.H., J. Burger & N.E. van de Poll (1986). Variable mounting levels in the female rat: the influence of experience and acute effect of testosterone. *Behavioural Brain Research* 20: 39-46.
- Döhler, K.D., A. Coquelin, F. Davis, M. Hines, J.E. Shryne & R.A. Gorski (1982). Differentiation of the sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat brain is determined by the perinatal hormone environment. *Neuroscience Letters* 33: 295-298.
- Döhler, K.D., A. Coquelin, F. Davis, M. Hines, J.E. Shryne & R.A. Gorski (1984). Pre- and postnatal influence of testosterone propionate and diethylstilbestrol on differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. *Brain Research* 302: 291-295.
- Friedman, R.C. & J.I. Downey (1993). Neurobiology and sexual orientation: current relationships. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 5: 131-153.
- Friedman, R.C. & J.I. Downey (1994). Homosexuality. *New England Journal of Medicine* 331: 923-930.
- Gahr, M. (1994). Brain structure: causes and consequences of brain sex. In: R.V. Short & E. Balaban (eds). *The Differences Between the Sexes*, pp 273-300. Univ Press, Cambridge.
- Goldfoot, D.A., H.H. Feder & R.W. Goy (1969). Development of bisexuality in the male rat treated neonatally with androstenedione. *Journal of Comparative Physiological Psychology* 67: 41-45.
- Gorski, R.A., J.H. Gordon, J.E. Shryne & A.M. Southam (1978). Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Research* 148: 333-346.
- Gorski, R.A., R.E. Harlan, C.D. Jacobson, J.E. Shryne & A.M. Southam (1980). Evidence for the existence of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat. *Journal of Comparative Neurology* 193: 529-539.
- Goy, R.W. & D.A. Goldfoot (1973). Hormonal influences on sexually dimorphic behavior. In: R.O. Greep & E.B. Astwood (eds). *Handbook of Physiology: Endocrinology, Vol 2, Part 1*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Goy, R.W. & B.S. McEwen (eds) (1980). *Sexual Differentiation of the Brain*. The MIT Press, Cambridge Mass.
- Grady, K.L., C.H. Phoenix & W.C. Young (1965). Role of the developing rat testis in differentiation of the neural tissues mediating mating behavior. *Journal of Comparative Physiological Psychology* 59: 176-182.
- Haensel, S.M., J. Mos, P. van der Schoot & A.K. Slob (1993). Testosterone is required for the stimulatory effects of 8-OH-DPAT on sexual behavior in castrated male rats. *European Journal of Pharmacology* 233: 187-192.
- Houtsmuller, E.J. & A.K. Slob (1990). Masculinization and defeminization of female rats located caudally in the uterus. *Physiology & Behavior* 48: 555-560.
- Houtsmuller, E.J., J. Juraneck, C.E. Gebauer, A.K. Slob & D.L. Rowland (1994a). Males located caudally in the uterus affect sexual behavior of male rats in adulthood. *Behavioural Brain Research* 62: 119-125.
- Houtsmuller, E.J., F.H. de Jong, D.L. Rowland & A.K. Slob AK (1995). Plasma testosterone in fetal rats and their mothers on Day 19 of gestation. *Physiology & Behavior* 57: 495-499.

- Houtsmuller, E.J., T. Brand, F.H. de Jonge, R.N.J.M.A. Joosten, N.E. van de Poll & A.K. Slob (1994b). SDN-POA Volume, sexual behavior, and partner preference of male rats affected by perinatal treatment with ATD. *Physiology & Behavior* 56: 535-541.
- Johnson, M.H. & B.J. Everitt (1995). *Essential Reproduction*. Blackwell Science, Oxford.
- LeVay, S. (1991). A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 253: 1034-1037.
- MacLusky, N.J. & F. Naftolin (1981). Sexual differentiation of the central nervous system. *Science* 211: 1294-1302.
- McEwen, B.S., I. Lieberburg, C. Chaptal & L.C. Krey (1977). Aromatization: important for sexual differentiation of the neonatal rat brain. *Hormones & Behavior* 9: 249-263.
- Meisel, R.L. & I.L. Ward (1981). Fetal female rats are masculinized by male littermates located caudally in the uterus. *Science* 213: 239-242.
- Merckx, J. (1983). Sexual motivation of the male rat during oestrous cycle of the female rat. *Behavioural Brain Research*, 7: 229-237.
- Merckx, J. (1984). Effects of castration and subsequent treatment with testosterone, dihydrotestosterone and oestradiol on sexual preference behaviour in the male rat. *Behavioural Brain Research*, 11: 59-65.
- Merckx, J., A.K. Slob & J.J. van der Werff ten Bosch (1988a). The role of the preputial glands in sexual attractiveness of the female rat. *Physiology & Behavior*, 42: 59-64.
- Merckx, J., A.K. Slob & J.J. van der Werff ten Bosch (1988b). Vaginal bacterial flora partially determines sexual attractiveness of female rats. *Physiology & Behavior*, 44: 147-149.
- Meyer-Bahlburg, H.F.L., A.A. Ehrhardt, L.R. Rosen, et al (1995). Prenatal estrogens and the development of homosexual orientation. *Developmental Psychology*, 31: 12-21.
- Meyerson, B.J. & L.H. Lindström (1973). Sexual motivation in the female rat: a methodological study applied to the investigation of the effect of estradiol benzoate. *Acta Physiologica Scandinavica*, 389: 1-80.
- Meyerson, B.J., M. Eliasson & J. Hetta (1979). Sex-specific orientation in female and male rats: development and effects of early endocrine manipulations. In: A.M. Kaye & M. Kaye (eds). *Development of Responsiveness to Steroid Hormones: Advances in the Biosciences*, Vol 25. Pergamon Press, Oxford.
- Mureau, M. (1996). *Psychosexual and psychosocial adjustment of hypospadias patients*. Academisch proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam.
- Nieuwenhuijsen, K., A.K. Slob & J.J. van der Werff ten Bosch (1988). Gender-related behaviors in group-living stump-tail macaques. *Psychobiology*, 16: 357-371.
- Nelson, R.J. (1995). *An Introduction to Behavioral Endocrinology*. Sunderland, Sinauer Ass Publishers, Mass.
- Nottebohm, F. & A.P. Arnold (1976). Sexual dimorphism in vocal control areas of the songbird brain. *Science*, 194: 211-213.
- Oboh, A.M., R.G. Paredes & M.J. Baum (1995). A sex comparison of increments in Fos immunoreactivity in forebrain neurons of gonadectomized, testosterone-treated rats after mounting an estrous female. *Neurobiology, Learning and Memory*, 63: 66-73.
- Paredes, R.G. & M.J. Baum (1995). Altered sexual partner preference in male ferrets given excitotoxic lesions of the preoptic area/anterior hypothalamus. *J Journal of Neuroscience*, 15: 6619-6638.
- Perkins, A., J.A. Fitzgerald & G.E. Moss (1995). A comparison of LH secretion and brain estradiol receptors in heterosexual and homosexual rams and female sheep. *Hormones & Behavior*, 29: 31-41.
- Phoenix, C.H., A.K. Slob & R.W. Goy (1973). Effects of castration and replacement therapy on sexual behavior of adult male rhesuses. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 84: 472-481.
- Phoenix, C.H., R.W. Goy, A.A. Gerall & W.C. Young (1959). Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology*, 65: 369-382.
- Resko, J.A., A. Perkins, C.E. Roselli, J.A. Fitzgerald, J.V.A. Choate & F. Stormshak (1996). Endocrine correlates of partner preference in Rams. *Biology of Reproduction*, 55: 120-126.
- Schenck, P.E. & A.K. Slob (1986). Castration, sex steroids, and heterosexual behavior in adult male laboratory-housed stump-tailed macaques (*Macaca arctoides*). *Hormones & Behavior*, 20: 336-353.
- Schenck, P.E., H. van de Giessen, A.K. Slob & J.J. van der Werff ten Bosch (1978). An automated device for measuring locomotor activity in rats. *Behavior Research Methods & Instrumentation*, 10: 552-556.
- Short, R.V. & E. Balaban (eds) (1994). *The Differences between the Sexes*. University Press, Cambridge.
- Slob, A.K. & P. van der Schoot (1982). Testosterone induced mounting behavior in adult female rats born in litters of different female to male ratios. *Physiology & Behavior*, 28: 1007-1010.
- Slob, A.K. & J.T.M. Vreeburg (1985). Prenatal androgens in female rats and adult mounting behaviour. In: R. Gilles & J. Balthazart (eds). *Neurobiology*, pp 165-179. Springer, Berlin.
- Slob, A.K., L.W.L. de Klerk & T. Brand (1987). Homosexual and heterosexual partner preference in ovariectomized female rats: Effects of testosterone, estradiol and mating experience. *Physiology & Behavior*, 41: 571-576.
- Slob A.K., C.M. Bax, W.C.J. Hop, D.L. Rowland & J.J. van der Werff ten Bosch (1996). Sexual arousability and the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*, 20: ...
- Södersten, P. (1972). Mounting behavior in the female rat during the estrous cycle, after ovariectomy, and after estrogen or testosterone administration. *Hormones & Behavior*, 3: 307-320.
- Södersten, P., F.H. de Jong, J.T.M. Vreeburg & M.J. Baum (1974). Lordosis behavior in intact male rats: absence of correlation with mounting behavior or testicular secretion of estradiol-17 β and testosterone. *Physiology & Behavior*, 13: 803-808.
- Swaab, D.F. & E. Fliers (1985). A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science*, 228: 1112-1115.
- Swaab, D.F. & M.A. Hofman (1988). Sexual differentiation of the human hypothalamus: ontogeny of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *Developmental Brain Research*, 44: 314-318.
- Swaab, D.F. & M.A. Hofman (1990). An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Research*, 537: 141-148.

- Swaab, D.F. & M.A. Hofman (1995). Sexual differentiation of the human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Trends in Neuroscience*, 18: 264-270.
- Swaab, D.F., A.K. Slob, E.J. Houtsmuller, T. Brand & J.N. Zhou (1995). Increased number of vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of 'bisexual' adult male rats following perinatal treatment with the aromatase blocker ATD. *Developmental Brain Research*, 85: 273-279.
- Tanger, H.J., R.A.P. Vanwersch & O.L. Wolthuis (1978). Automated TV-based system for open field studies: Effects of methamphetamine. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 9: 555-557.
- Tobet, S.A., D.J. Zahniser & M.J. Baum (1986). Sexual dimorphism in the preoptic/anterior hypothalamic area of ferrets: effects of adult exposure to sex steroids. *Brain Research*, 364: 249-257.
- Van de Poll, N.E. & H. van Dis (1977). Hormone induced lordosis and its relation to masculine sexual activity in male rats. *Hormones & Behavior* 8: 1-7.
- Van de Poll, N.E., S. van Zanten & F.H. de Jonge (1986). Effect of testosterone, and dihydrotestosterone upon aggressive and sexual behavior of female rats. *Hormones & Behavior*, 20: 418-431.
- Van de Poll, N.E., S.M. van der Zwan, H.G. van Oyen & J.H. Pater (1982). Sexual behavior in female rats born in all female litters. *Behavioural Brain Research*, 4: 103-109.
- Van der Schoot, P. (1980). Effects of dihydrotestosterone and oestradiol on sexual differentiation in male rats. *Journal of Endocrinology*, 84: 397-407.
- Vega Matuszczyk, J. & K. Larsson (1991). Role of androgen, estrogen, and sexual experience of the female rat's partner preference. *Physiology & Behavior*, 50: 139-142.
- Vega Matuszczyk, J., A. Fernandez-Guasti & K. Larsson (1988). Sexual orientation, proceptivity, receptivity in the male rat as function of neonatal hormone manipulation. *Hormones & Behavior*, 22: 362-378.
- Vom Saal, F.S. (1981). Variations in phenotype due to random intrauterine positioning of male and female fetuses in rodents. *Journal of Reproduction and Fertility*, 62: 633-650.
- Vreeburg, J.T.M. & M.P. Ooms (1985). Induction of ear wiggling in the estrous female rat by gonadectomized rats treated with androgens and estrogens. *Hormones & Behavior*, 19: 231-236.
- Vreeburg, J.T.M., P.D.M. van der Vaart & P. van der Schoot (1977). Prevention of central defeminization but not masculinization in male rats by inhibition neonatally of oestrogen biosynthesis. *Journal of Endocrinology*, 74: 375-382.
- Wallen, K. (1995). The evolution of female desire. In: P.R. Abramson & S.D. Pinkerton (eds). *Sexual nature sexual culture*. Univ Chicago Press, Chicago.
- Zhou, J.N., M.A. Hofman, L.J.G. Gooren & D.F. Swaab (1995). A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature*, 378: 68-70.