

Martin Ritzén

Professor emeritus, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige

Pojke eller flicka – vad är det som styr utvecklingen och hur kan det bli problem inom idrotten?

Introduktion

Under VM i fri idrott i Berlin 2009 väckte det stort uppseende när en sydafrikansk ung kvinna vann 800-metersloppet i överlägsen stil. Det var inte hennes seertid som var remarkabel, utan det var bilderna av en mycket muskulös kvinna som kablades ut över världen med rubriker som "*Är detta en man eller en kvinna?*" Både idrottens funktionärer och de flesta journalisterna visade en anmärkningsvärd okunskap om vad som i dag är känt om normal och onormal könsutveckling, och vad som egentligen leder fram till en manlig eller kvinnlig kroppsutveckling.

Innan man kan förstå avvikelser från den vanliga kvinnliga eller manliga utvecklingen behöver man förstå de mekanismer som styr könsutveckling under framför allt fostertiden, men också under och efter puberteten.

Den normala utvecklingen av könsorganen

Yttre könsorgan

Fram till ungefär 5 veckor efter befruktningen av ägget ser pojkars och flickors könsorgan likadana ut. En liten knopp framtill i blygden kommer att bli ursprunget till ollonet hos pojkar och klitoris hos flickor. Ett veck som går framifrån och bakåt mot ändtarmen kommer att bilda delar av peniskroppen hos pojkar och de mindre blygdläpparna hos flickor. Ett parallellt yttre veck bildar pungen hos pojkar, medan det hos flickor utvecklas till de stora blygdläpparna.

Inre könsorgan

Hos det tidiga fostret finns en dubbel uppsättning gångsystem, som kommer att utvecklas till manliga respektive kvinnliga inre könsorgan. De manliga organen bitestikel, sädesledare, sädesblåsor och prostata utvecklas alla från de s.k. Wolffska gångarna. De kvinnliga inre könsorganen utvecklas från ett annat gångsystem, de s.k. Müllerska gångarna som bildar äggledare, livmoder och den övre delen av vagina. Den yttre tredjedelen av vagina bildas som en inbuktning utifrån och kommer att förenas med den övre delen.

KORRESPONDENS TILL
Martin Ritzén; Email:
Martin.Ritzen@ki.se

Äggstockarnas och testiklarnas utveckling

- a. Det för pojk- och flickfoster gemensamma anlaget för könskörtlar (testikel eller äggstock) utvecklas huvudsakligen från ett tidigt njuranlag, vars celler kommer att bilda delar av könskörtlarna. Testiklarna kommer under fostertiden att vandra ned från sin ursprungliga plats intill njuren längs bakre bukväggen och ut genom ljumsk-kanalerna till sin slutliga plats i pungen.
- b. Om en äggstock skall utvecklas, kommer också så småningom äggblåsor att bildas, som vardera innehåller en enda äggcell. Äggstockarna kommer att ligga kvar i buken, nära de inre öppningarna av äggledarna.

Hur gener styr utvecklingen till testiklar eller äggstockar

En rad gener medverkar i könsutvecklingen. Den viktigaste är en gen på Y-kromosomen som kallas SRY (Sex Determining Region Y). Man har bl.a. visat dess betydelse genom att isolera genen och sedan foga in den i cellkärnan i ett befruktat musägg som annars skulle ha utvecklats till en hona. Resultatet blev en mus med kvinnliga kromosomer (XX), men med utveckling av testiklar i stället för äggstockar! Testiklarna drev sedan utvecklingen av könsorganen i manlig riktning. Om SRY saknas hos ett mänskligt foster med manliga könskromosomer utvecklas barnet till en helt normal flicka, förutom att äggstockarna förblir outvecklade och inte kan producera könsceller. Ibland kan SRY hamna på en X-kromosom; då blir individen en fullständig pojke/man, trots kvinnliga (XX) kromosomer. Hans testiklar kan dock inte bilda spermier. De gener som styr utvecklingen till äggstockar är mindre väl kända, men åtminstone två gener krävs; WNT4 och FOXL2 (se Fig. 1).

Hur hormoner styr utvecklingen till pojke eller flicka

Hormoner som styr mannens utveckling

När testikeln väl har utvecklats börjar den producera manligt könshormon (testosteron) under inverkan av andra hormoner, s.k. gonadotropiner. Under de första tre fostermånaderna kommer gonadotropin från moderkakan, under andra och tredje fostermånaderna från fosterhypofysen. Testosteron kommer då att påverka anlagen till de yttre könsorganen så att penis och punga utvecklas, men först efter omvandling av testosteron till dihydrotestosteron (DHT). Om det enzym som står

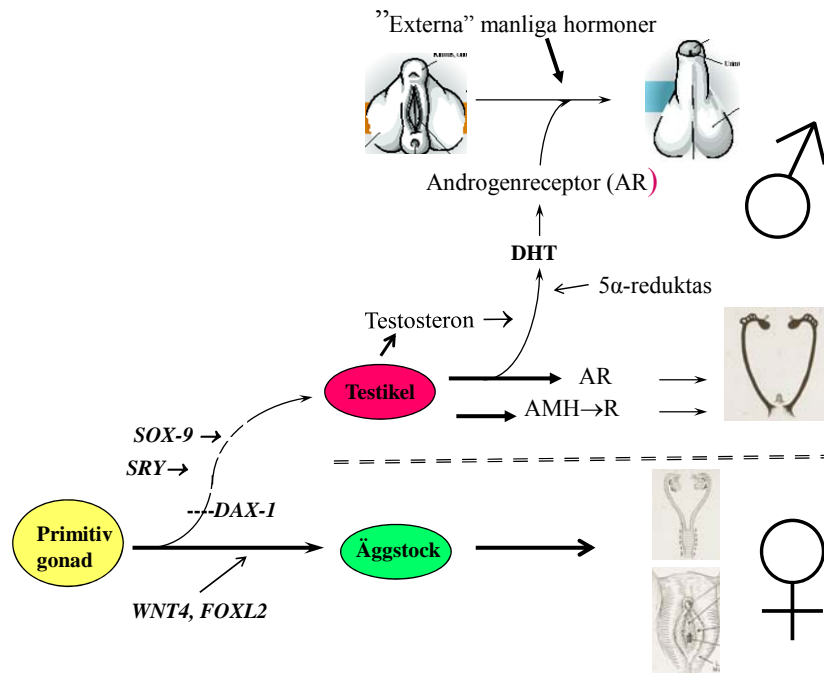
för den omvandlingen (5α -reduktas) är överksamt blir inte den manliga utvecklingen av. Resultatet blir kvinnliga yttre könsorgan. DHT verkar genom att binda till receptormolekylen för manliga könshormoner (androgenreceptorn). En icke-fungerande androgenreceptor gör att alla vävnader blir okänsliga för manliga könshormoner – och de yttre könsorganen blir kvinnliga även i detta fall!

Vissa av fostertestikelns celler producerar det s.k. Anti-Müller-hormonet (AMH). Det hämmar utvecklingen av alla organ som utgår från Müllerska gångarna, d.v.s. äggledare, livmoder och övre delen av vagina. Testosteron, som görs i andra celler i fostertestiklarna stimulerar tillväxt av de organ som kommer från Wolffska gångarna, d.v.s. bitestiklar, sädesledare, sädesblåsor och prostata. Det sker genom bindning av testosteron till androgenreceptorn. En XY-person som saknar fungerande androgenreceptor kommer alltså att sakna både manliga och kvinnliga inre könsorgan, trots att fostertestiklarna bildar rikliga mängder testosteron!

Hormoner som styr kvinnans utveckling

Om de genetiska signalerna för testikelutveckling (främst SRY, se ovan) saknas kommer gonadanlaget (gonad= könskörtel) att utvecklas till en äggstock. De gener som styr den utvecklingen är ofullständigt kända – man har ibland liknat den kvinnliga utvecklingen som "*default pathway*": det vill säga om gonadens utveckling till testikel inte startar (omkring femte fosterveckan) så kommer den något senare att gå i riktning mot äggstock. Den fortsatta utvecklingen av kvinnliga könsorgan under fostertiden kräver inga kända hormoner. Däremot är kvinnliga könshormoner viktiga för tillväxten av livmoder, äggledare, bröst och kvinnliga kroppsformer efter födseln. En viss tillväxt av de yttre könsorganen sker dock under fostertiden och då bildas klitoris, de inre vecken bildar de små blygdläpparna, de yttre vecken blir till de stora blygdläpparna.

En schematisk översikt av regleringen av könsutveckling hos pojkar och flickor ges i Fig. 1.



Figur. 1. En schematisk översikt över styrningen av könsutvecklingen under fosterperioden. Det avgörande steget i utvecklingen är om den primitiva gonaden utvecklas till testikel eller äggstock. Tre olika gener som driver utvecklingen i manlig riktning är angivna: *SRY* som utgör den viktigaste genen för testikelutveckling och som behöver en fungerande *SOX-9*-gen. En gen på X-kromosomen (*DAX-1*) hämmar testikelutveckling om den finns i dubbel upplaga. När en testikel väl har utvecklats driver den resten av den manliga utvecklingen: Testosteron (efter omvandling till DHT) stimulerar efter bindning till den cellulära receptorn för androgena hormoner (AR) utveckling av manliga yttre könsorgan, liksom tillväxt och utveckling av manliga inre organ. Tillförsel av androgena ("externa") hormoner till fostret (ex. genom medicinering till eller sjukdom hos mamman) ger manliga drag till ett kvinnligt foster. Anti-Müller-hormon (AMH) från testikeln hämmar kvinnliga inre organ. Om testiklar inte utvecklas kommer både inre och yttre könsorgan att bli kvinnliga. Det kvinnliga könet kan sägas vara det basala. Två viktiga gener för äggstocksutvecklingen är hittills identifierade, *WNT4* och *FOXL2*, men man känner inte till några faktorer eller hormoner från fosteräggstocken som är avgörande för kvinnlig fosterutveckling.

Könsutvecklingen under barndomen fram till puberteten

Tiden från födelsen fram till pubertetsstarten är en ganska lugn period ur könsutvecklingssynpunkt. De små mängder könshormoner som testiklarna och äggstockarna producerar är inte tillräckliga för att skapa de tecken vi brukar förknippa med pubertet. Först när hypofysens produktion av hormoner (LH = luteiniserande hormon och FSH = follikelstimulerande hormon) börjar komma igång vid 11-12 års ålder tar äggstockarnas produktion av östrogener och testiklarnas produktion av testosteron fart. LH och FSH har fått sina namn från deras effekter på äggstockarna, men hormonerna är

desamma hos mannen; där stimulerar LH bildningen av testosteron, medan FSH stimulerar bildningen av spermier.

Testiklarna och äggstockarna är inte alldeles inaktiva under barndomen. Det märker man på att kroppsformerna hos pojkar och flickor är något olika redan från 6-7 års ålder, ibland ännu tidigare.

Pubertetsutvecklingen

Vid pubertetens början kommer de stigande testosteron- och östrogenkoncentrationerna i blod emellertid att få dramatiska effekter på kroppsutvecklingen. Hos flickorna börjar puberteten i allmänhet med utveckling av bröst, tätt följt av könsbehåring och ett par år senare den första menstruationen. Pojkarnas pubertet börjar ca ett år senare än flickornas i form av tillväxt av testiklarna och pungen, följt av penistillväxt, könsbehåring och ett par år senare akne, målbrott och ökande muskulatur. Alla pojkarnas pubertetstecken är effekter av manligt könshormon, främst testosteron. Hos flickorna kommer den ökande östrogenproduktionen från äggstockarna att orsaka successivt ökande brösttillväxt och så småningom menstruationer. Däremot är tillväxten av hår över könsorgan och i armhålor liksom akne även hos flickor en effekt av den relativt måttliga sekretionen av manliga könshormoner från äggstockar och binjurar. Manliga hormoner står också för den ökande aktiviteten i vissa svettkörtlar (mest i armhålorna) som är karakteristisk för både pojkar och flickor från och med puberteten – barnen börjar lukta som vuxna. Mer så hos pojkar, eftersom de har mycket högre koncentrationer av manliga könshormoner. Därför luktar det mer i pojkarnas än i flickornas omklädningsrum vid gymnastiksalen!

Produktionen av spermier från testiklarna och ägg från äggstockarna börjar relativt sent i pubertetsutvecklingen. De första spermier brukar dyka upp i urinen vid 13-14 års ålder, medan ägglossning inte blir regelbunden förrän ett par år efter första menstruationen. Det bör dock påpekas att en flicka kan vara fertil redan efter första menstruationen! Man kan inte bedöma inträde fruktsamhet efter kronologisk ålder, snarare efter ålder vid första menstruation.

Faktaruta: Testiklarna har vid födelsen förstadiet till spermier, men mogna spermier börjar inte dyka upp förrän ett par år efter pubertetens början, då testiklarna har vuxit till ca 6-8 ml volym. Hos vuxna män producerar testiklarna ca 2 miljoner spermier per dag. Flickornas äggceller finns i sitt maximala antal i äggstockarna vid födelsen, men det sista steget i mognaden tas inte förrän i puberteten, då östrogenproduktionen börjar. Första ägglossningen kommer någon gång inom två år efter första menstruationen.

Könshormoner hos vuxna

Efter pubertetsutvecklingen, som inte är avslutad förrän vid 16-18 års ålder hos de flesta flickor respektive pojkar, skiljer sig kroppsutvecklingen alltmer mellan pojkar och flickor. De höga nivåerna av testosteron ger unga män ökande muskelmassa, ökande kroppsbehåring (inklusive skägg!) och en mörkare "manlig" röst. Östrogenproduktionen från flickornas/kvinnornas äggstockar ger förutom menstruationer (i samverkan med gulkroppshormon, progesteron) en kvinnlig fettfördelning över kroppen och en fortsatt brösttillväxt. Även flickorna får en viss ökning av manliga hormoner, som förklarar varför en vuxen kvinna har en litet mörkare röst än en flicka i tonåren.

Om puberteten uteblir p.g.a. av någon sjukdom kommer den normalt snabba tillväxten i tonåren ("*pubertetsspurten*") av sig. Men en avsaknad av könshormoner betyder också att skelettet inte färdigutvecklas i tonåren, utan tillväxten fortsätter i allt långsammare takt till en avsevärd slutlängd. För länge sedan förekom det att pojkar kastrerades före puberteten för att de skulle behålla sin ljusa sångröst. Sådana manliga kastrater blev långa, med särskilt långa ben och armar. De saknade också skäggväxt och hade klen muskulatur jämfört med andra män.

Kvinnor och män presterar olika i idrott och tävlar i olika kategorier – men på vilka grunder sorteras de till rätt kategori?

Nästan alla idrotter delar upp de tävlande i två kategorier: Kvinnor och män (ridsport är ett undantag). Det beror på att den typiske mannen nästan alltid presterar bättre än den typiska kvinnan, om de har samma grad av träning bakom sig. Det avspeglas tydligt i det faktum att för fysiska idrotter är världsrekorden för män generellt c:a 10% bättre än för kvinnor. Därför anses det självklart att män bara tävlar mot män och kvinnor mot kvinnor.

Det räcker inte med att utgå från XX och XY gener.

Idrottsrörelsens historia innehåller en serie misslyckade försök att på ett objektiva sätt definiera de som får tävla inom kategorin kvinnor. Man talade om "gender verification", d.v.s. att kvinnor skulle bevisa att de var kvinnor. När metoderna inom genetiken förfinades trodde man att man genom att fastställa närvaro av två XX-kromosomer och frånvaro av Y-kromosomer kunde dra en tydlig gräns mellan män och kvinnor, men det visade sig snart att XY-individer i sällsynta fall kunde ha en helt kvinnlig utveckling och därför inte borde hindras från att tävla mot andra kvinnor. Ifrågasättandet av det

kvinnliga könet hos en del kvinnor som vuxit upp och som kände sig som kvinnor skapade en rad tragedier.

Det är huvudsakligen testosteronet i blodet som förklarar männens bättre idrottsprestationer.

Den huvudsakliga faktorn som förklarar männens överlägsenhet inom prestationsidrotter är inte deras könskromosomer utan deras mycket högre nivåer av testosteron i blodet. (En frisk man har c:a 20 gånger högre nivåer av testosteron än en frisk kvinna). Testosteron stimulerar muskeltillväxt och muskelstyrka, och kanske är också den ökade aggressivitet som följer med manliga könshormoner av betydelse i tävlingssammanhang. Idrottsrörelsen har sedan länge förstått betydelsen av androgena hormoner för prestationsförmågan. Därför utdöms hårda straff för de idrottare som dopar sig med anabola steroider, även i mycket små mängder. Det gäller både män och kvinnor.

Faktaruta: När man talar om anabola steroider i dopnings-sammanhang avser man oftast syntetiska steroider som har både en *anabol* (vävnadsuppbyggande) och en *androgen* (stimulerar manliga könskaraktärer) effekt. Testosteron och de flesta s.k. anabola steroiderna har både en anabol och en androgen verkan.

Kvinnor med höga nivåer av manliga könshormoner (hyperandrogenism)

Den normala kroppsliga könsutvecklingen för både pojkar och flickor beskrevs ovan (se Fig.1). Varje steg i den utvecklingen kan gå fel under fosterutvecklingen och under puberteten.

Alltför mycket manliga könshormoner.

Om t.ex. den kritiska genen för androgenreceptorn är allvarligt skadad så utvecklas fostret till det yttre till en flicka trots att hon har manliga kromosomer, testiklar och testosteron, eftersom hon är helt okänslig för de manliga hormonerna. En fullständig androgenokänslighet upptäcks i regel inte förrän i puberteten, då flickan söker för utebliven mens och nästan ingen könsbehandling. Hon har under och efter puberteten mycket hög produktion av testosteron från sina testiklar, men till det yttre och ur idrottssynpunkt är hon helt kvinnlig.

En annan orsak till att den manliga utvecklingen av ett foster hindras är brist på det enzym (5α -reduktas) som ska överföra testosteron till dihydrotestosteron (DHT). Under fostertiden är DHT viktigt för utvecklingen av manliga könsorgan. Om det hormonet saknas så kan det nyfödda barnet uppfattas som en flicka, få flicknamn och växa upp som en flicka. Men i puberteten

träder ett isoenzym in som tillåter omvandlingen av testosteron till DHT – och kroppen blir mer och mer lik en mans kropp när det gäller muskelmassa, eftersom kvinnor med denna utveckling är normalt känsliga för de höga koncentrationerna testosteron som produceras från deras testiklar.

Brist på 5α -reduktas kan ställa till problem inom den kvinnliga elitidrotten. En del XY-individer med 5α -reduktasbrist som vuxit upp som flickor förbättrar sina idrottsresultat på ett remarkabelt sätt under puberteten, parallellt med de ökande testosteron-nivåerna i blodet. I de flesta fall kommer de till diagnos och behandling, men om sjukvårdsstandarden i deras uppväxtmiljö är bristfällig så kan diagnosen fördröjas, och de kommer till internationella mästerskap med en kropp som ser ut som en mans. Det har i vissa fall väckt frågor från deras medtävlade, publik och journalister om deras "egentliga kön" – frågor som givetvis är djupt kränkande för den drabbade kvinnan.

Hur avgör man inom idrotten vem som får tävla som kvinna?

Det grundläggande felet i idrottens tidigare handläggning av fall där tävlande kvinnor har pekats ut som "män" är att man inte förstått att könsidentiteten bara kan avgöras av individen själv. Den som uppfattar sig som kvinna är en kvinna, oavsett vad biologiska markörer visar. Det finns inget prov som kan avgöra en individs könsidentitet – det avgörs bara av honom eller henne själv. Däremot kan man förstå att så länge som man delar upp idrottsutövarna i män och kvinnor tycker en del kvinnor att det är orättvist att de ska tävla mot någon som har alla fysiologiska förutsättningar att prestera som en man. Sedan maj 2011 har därför internationella friidrottsförbundet (IAAF) infört begränsningar av hur höga testosteron-nivåer en kvinna får ha under tävling. Man har däremot slopat allt tal om "gender verification" – könet får aldrig ifrågasättas. I stället behandlas frågor kring "hyperandrogenism". I praktiken gäller det kvinnor med höga testosteronnivåer i blodet och med normal känslighet för dessa. Om testosteron-nivåerna är lika höga som hos friska män, så kräver man att kvinnan medicinerar för att få ned nivåerna så att de faller under det normala manliga referensområdet. Dessa regler tillämpades också under de Olympiska Spelen i London 2012.

Referenser

1. Socialstyrelsens databas om ovanliga diagnoser:
<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/androgenokanslighetssyndromet>

2. Wikipedia:

http://en.wikipedia.org/wiki/Disorders_of_sex_development

http://en.wikipedia.org/wiki/Sex_differentiation

3. IOC Regulations on Females with Hyperandrogenism:

http://www.olympic.org/Documents/Commissions_PDFfiles/Medical_commission/2012-06-22-IOC-Regulations-on-Female-Hyperandrogenism-eng.pdf

4. IAAF Regulations Governing Eligibility of Females with Hyperandrogenism to Compete in Women's Competitions:

http://www.iaaf.org/mm/Document/AboutIAAF/Publications/05/98/78/20110430054216_httpostedfile_HARegulations%28Final%29-Appendices-AMG-30.04.2011_24299.pdf