

Biologiska aspekter på den sexuella orienteringen:

LIKARTAT BETEENDE HOS MÖSS OCH MÄNNISKOR

En av de mest grundläggande frågorna om sexuellt beteende gäller dess inriktning. Vanligtvis är det det motsatta könet som lockar, ibland omfattar attraktionen det egna könet. Här sammanfattas resultat av försök, vilka belyser faktorer som påverkar det vuxna djurets – även människans – sexuella orientering. Vissa hormonella processer initieras omedelbart efter konceptionen. Den sexuella differentieringen är inte heller immun mot mutationer.

Vi har i våra studier av sexuell orientering använt en metod som ursprungligen utarbetats av professor Bengt Meyerson vid Uppsala universitet [1]. Råttan, som kan vara en hanne eller en hona, placeras i ett öppet fält med små boxar vid vardera långsidan, den ena innehållande en brunstig hona, den andra en sexuell aktiv hanne. Experimentdjuret kan se, lukta och höra stimulidjuret, men kan ej interagera med något av dem.

För att studera sexuell orientering hos experimentdjuret ges det tillfälle att göra ett val mellan en sexuell aktiv hanne och en receptiv hona. Den tid råttan tillbringar i närheten av endera av dessa bägge stimuli i den beskrivna apparaten registreras och utgör mått på dess sexuella orientering.

Termerna sexuell orientering och partnerpreferens används i denna artikel omväxlande.

SEXUELL ORIENTERING

Partnerpreferens kan ses som en komponent i det prekopulatoriska bete-

endet. Den sexuella differentieringen omfattar också själva kopulationsbeteendet, och den mest omfattande forskningen om könsdifferenser i beteendet har gällt själva kopulationsakten [2]. En beskrivning av denna akt är därför befogad. Hannen exponeras för en hona som gjorts brunstig genom injektioner av östrogen och progesteron. Hannens kopulationsbeteende består av en serie intromissioner, vilka kulminerar i ejakulation. Frekvens och latenstid av dessa beteenden utgör mått på hannens sexuella aktivitet.

Honan är sexuell aktiv endast under estrusfasen av sin brunstcykel. Hon svarar på hannens bestigningar genom att göra en konkav böjning av ryggen, lordosis. Proportionen av lordosisreaktioner beräknad på det totala antalet bestigningar kan användas som ett mått på honans receptivitet. Förutom lordosis visar estrushonan flera andra stereotypa beteenden som kan uppfattas som medel att stimulera hannen till bestigning. Dessa kallas proceptiva beteenden. Ett sådant beteende utgörs av mycket snabba huvudskakningar, vilket ger upphov till öronfladder.

Maskulint och feminint sexuell beteende kan observeras hos bägge könen, frekvensen och tröskeln för deras utlösning varierar dock. Könsdifferenserna i beteendet är därför av såväl kvantitativ som kvalitativ natur.

Kön och erfarenhet

I ett första försök tilläts en receptiv hona att välja mellan en hanne och en hona. Vi fann att den receptiva honan efter att ha utforskat testburen under några minuter sätter sig bredvid hannen och förblir i hans närhet under resten av tiden [1]. En hona i diestrus gör färre besök hos hannen. Den receptiva honan visar sin preferens för hannen oberoende av om hon tidigare deltagit i heterosexuell aktivitet eller ej.

Till skillnad från honan är hannen beroende av sexuell erfarenhet för att orientera sig mot det motsatta könet. En sexuell naiv hanne visar ingen preferens för någotdera av de bägge stimulidjuren. En erfaren hanne däremot föredrar honan [3]. Liksom honan, måste hannen vara potentiellt sexuell aktiv

för att visa partnerpreferens. Före puberteten visar hannen ingen bestämd sexuell orientering, ej heller gör han detta efter kastration.

Injiceras den kastrerade hannen med testosteron eller östradiol i kombination med dihydrotestosteron återställs den sexuella aktiviteten. Östradiol och testosteron utgör de två viktigaste metaboliterna av testosteron. Behandling med androgena hormon såsom det syntetiska hormonpreparatet metyltrienolon, vilket ej kan omvandlas till östrogen, faciliterar ej något preferensbeteende; ej heller framkallar det sexuell beteende.

Sensorisk stimulering

En anosmisk hanne (utan luktsinne) visar ingen sexuell preferens i testsituationen även då han är sexuell erfaren [4]. Det är oklart varför anosmia har denna effekt. En möjlig tolkning är att sexuell erfarenhet är knuten till luktsstimuli.

En annan tolkning är att anosmia sänker den sexuella motivationen. Råttan blir likgiltig för honan. Om så är fallet bör effekten av anosmia kunna motverkas genom förhöjd sexuell motivation. Vi vet dock ej om så är fallet.

Motivation

För att studera den sexuella motivationens inflytande på stimulusvalet utförde vi följande försök [5]:

En grupp hannar uppeggades sexuell genom att tillåtas utföra flera upprepade intromissioner, dock utan att uppnå ejakulation. En annan grupp råttor gjordes sexuell uttröttade genom flera på varandra följande ejakulationer. En tredje grupp lämnades ostörda.

De djur vars sexuella motivation förhöjts genom att kopulationsserien avbrutits visade en högre preferensnivå än såväl de sexuell uttröttade som de utvilade kontrolldjuren. Hannens beteende i valsituationen varierade sålunda med den sexuella motivationsnivån.

Ålder

Ytterligare en faktor som visat sig påverka hannens partnerval är ålder [6]. Vi jämförde preferensbeteendet hos en grupp hannar som var 70 dagar gamla,

Författare

KNUT LARSSON

professor emeritus, Göteborg

JOSEFA VEGA MATUSZCZYK

fil dr, forskare, psykologiska institutionen, Göteborg.

och därmed nyss hade uppnått puberteten, med en grupp som var 90 dagar, samt med en tredje grupp som var 150 dagar gamla. Endast de bägge yngre åldersgrupperna visade klar preferens för honan.

Försöket upprepades, nu efter det att djurens motivation höjts genom upprepade intromissioner utan ejakulation. Under dessa förhållanden blev också de 150 dagar gamla djuren intresserade av honan och valde henne som partner. Detta visar att tröskeln för sexuell stimulering varierar med åldern.

Flera faktorer såsom könshormon, ålder och sensoriska signaler påverkar både den sexuella motivationen och valet av sexuell partner. Av särskilt intresse är att testosteron är en nödvändig men ej tillräcklig förutsättning för hans heterosexuella partnerval, medan honan tycks kunna göra sitt val oberoende av erfarenhet.

Vi vet ej exakt vari den erfarenhet består som predicerar hans partnerval, och hur denna erfarenhet kommer att relateras till ett specifikt hormon. Skall kanske testosteronets roll förstås som ett medel att styra hannen mot ett visst slag av signaler och därmed underlätta inläringen av dessa. Östrogen är uppenbarligen ej ett sådant medel. Varför räcker det för honans del med östrogen och progesteron?

Under alla förhållanden pekar resultaten på att en predisposition föreligger hos bägge könen att orientera sig mot det motsatta könet.

SEXUELL DIFFERENTIERING

Försöken visar att råtтан, naturligt nog, lockas av det motsatta könet och att styrkan av denna attraktion varierar med individens sexuella motivation, ålder och historia. Med denna kunskap som grund har vi studerat den sexuella orienteringens ontogenes. Innan vi redovisar resultaten av dessa försök kan det vara lämpligt att erinra om huvud dragen i den sexuella differentieringens förlopp hos däggdjuren.

En grundläggande distinktion utgör den mellan genetiskt och fenotypiskt kön [7, 8]. Det förra bestäms hos däggdjuren genom närvaron av en gen på Y-kromosomens korta arm vilken signalerar till den ursprungligen indifferent gonaden att bilda testikelvävnad. Fenotypiskt kön utvecklas därefter under påverkan av två hormoner, som båda produceras av testiklarna.

Ett av dessa utgör ett glykoprotein som insöndras av testiklarnas Sertolliceller och framkallar regression av den del av det urogenitala systemet, som annars skulle leda till bildning av en livmoder [9], den så kallade MIS (Müllerian inhibiting substance).

Det andra hormonet utgörs av en steroid, testosteron. Detta bildas i Leydigcellerna i testiklarna och framkallar en dikotomisering av alla de somatiska system, som medierar de sexuella funktionerna.

Den sexuella differentieringen förlöper spontant hos den genetiska honan. Detta förlopp utgör en modell för hur en embryonal utvecklingslinje bringas att svänga genom en kaskad av fysiologiska skeenden [9]. Differentieringen sker enligt en genetiskt bestämd plan, där varje händelse är beroende av tidigare händelser. Via blodet transporteras testosteron till sina målorgan, när sin receptor i cellkärnan och aktiverar där genom [10]. Testosteron kan vara verksamt som sådant eller genom sina metaboliter. Omvandlingen av testosteron följer en av två vägar. Genom ett enzym-system, aromatas, omvandlas testosteron till östrogen, och genom ett annat, 5 α -reduktas, till bl a dihydrotestosteron [7]. Dessa enzym-system föreligger samtidigt som testosteron börjar produceras.

I differentieringen av det hanliga sexuella beteendet görs ofta en distinktion mellan två effekter, maskulinisering och defeminisering [2]. Under en begränsad perinatal utvecklingsperiod sker hos hannen en progressiv maskulinisering, varvid en neural organisation bildas för att mediera hanligt sexuell beteende i vuxen ålder. Också sker en defeminisering, som innebär undertryckande av den annars spontant förlöpande utvecklingen av neurala mekanismer som medierar honligt sexuell beteende. Dessa bägge processer är delvis oberoende av varandra, och förlöper under skilda tidsperioder.

Sekretion av testosteron perinatalt

Mätbara testosteronmängder föreligger hos råtтан under graviditeten från dag 14 [7]. Under den sista tredjedelen av graviditeten produceras höga mängder av androgena och östrogena hormoner. Omedelbart efter födelsen sker en markant kortvarig höjning av hormonproduktionen hos ungarna, som efter några få timmar dock sjunker och sedan förblir låg fram till puberteten då den åter ökar.

Samma biokemiska processer finns hos människan, där sekretionen av könshormon startar i åttonde graviditetsveckan.

Flera studier demonstrerar betydelsen av den prenatala hormonproduktionen för den sexuella differentieringen. En av de första indikationerna härpå utgjorde iakttagelsen att råtthanar, vars mammor under graviditeten utsatts för mild stress som vuxna visar onormalt höga nivåer av feminint sexuell beteende

[12]. Med andra ord, hannarna är ofullständigt defeminiserade. Detta fenomen relaterades till den onormala sänkning av aromatasaktiviteten hos fetus [13] som inträffar genom den stress den gravida mamman utsatts för under graviditeten.

Liknande effekter observeras hos hannar som exponerats för höga etanolmängder under graviditeten [14]. Vi har sålunda funnit att råtthanar vars mammor druckit alkohol i stora mängder under graviditeten, som vuxna ej visar normal preferens för honor [15].

Ett annat exempel på hur hormonnivåerna påverkar den sexuella utvecklingen ges av den kortvariga ökningen av testosteronsekretionen som normalt inträffar omedelbart efter partus hos såväl råtthanen [16] som pojken [17]. Elimineras denna testosteronsekretion permanent genom kastration, eller tillfälligt genom eteranestesi, sker på samma sätt som vid stress en försämrad defeminisering av hannen, vilket hos det vuxna djuret leder till en förhöjd nivå av feminint sexuell beteende.

Det har framkastats att en sensitivering av hjärnan sker prenatalt med hjälp av testosteron. Den postnatala testosteronsekretionen verkar på en redan sensitiverad hjärna, vilket förklarar hur också den kortvariga postnatala sekretionen av testosteron på ett avgörande sätt kan påverka den sexuella differentieringen.

Prenatal exponering för antiandrogen eller antiöstrogen

Under den postnatala utvecklingsperioden utgör kastration och åtföljande hormonbehandling lämpliga experimentella metoder för att studera den sexuella differentieringen. Under den prenatala perioden är experimentatorn hänvisad till farmakologiska ingripanden av olika slag. Ett sådant utgörs av behandling av den gravida mamman med ett antiandrogen eller ett antiöstrogen.

Härigenom hindras den aktiva delen av steroidmolekylen från att bindas vid sin receptor. En annan metod är att hindra aromatisering eller 5 α -reduktion av testosteron.

I ett nyligen utförd försök injicerades den gravida mamman antingen med ett antiandrogen (cyproteronacetat), ett antiöstrogen (CI 628) [18] eller en aromatiseringshämmare (ATD). I vuxen ålder testades djuren före och efter kastration och hormonbehandling. Vi fann att de hannar som exponerats för ett antiandrogen eller ATD visade normal sexuell preferens för honan, medan de djur som exponerats för ett antiöstrogen visade en onormalt låg preferensnivå för honan.

Detta tolkades så, att prenatalt östro-

gen befrämjar utvecklingen av honlig preferens. Till vår överraskning tycktes exponering varken för ett antiandrogen eller för ATD permanent skada beteendet.

Antiöstrogen i kombination med avsaknad av könshormon

Vi har upprepat dessa försök med den modifikationen att djuren efter att ha prenatalt exponerats för CI 628 kastrerades vid olika tidpunkter, nämligen dag 0, dag 10 eller dag 90 [19]. Genom att jämföra med kontrolldjur kastrerade i samma ålder hoppades vi kunna få en bild av den roll testiklarna spelar under den postnatale perioden. Vi fann att alla grupper som behandlats med antiöstrogen visade förhöjda nivåer av honlig sexuellt beteende.

Detta visar att östrogen under graviditeten är viktig för hannens normala defeminisering. Djuren visade också stora defekter i sitt maskulina sexuella beteende. Endast i undantagsfall kunde de ejakulera. Detta tyder på att prenatalt östrogen påverkar också maskuliniseringen av djuret. För det tredje fann vi att de grupper som erhållit behandling med antiöstrogen före födelsen och hade kastrerats dag 0 visade samma preferens som normala honor. Liksom honor orienterade de sig mot hannen så länge de var heterosexuellt naiva antingen de injicerats med östrogen eller med testosteron. När de väl fått heterosexuell erfarenhet visade de ej någon preferens under påverkan av testosteron [20, 21]. De experimentdjur som kastrerats dag 10 visade ingen klar preferens varken för hannen eller honan. De som kastrerats dag 90 orienterade sig i likhet med normala hannar mot honor.

Detta tyder på att postnatal sekretion av steroidhormon från testiklarna under normala förhållanden kan korrigerar eventuellt uppkomna defekter i den sexuella differentieringen. Sammanfattningsvis visar dessa försök klart att hannrättans heterosexuella orientering är predisponerad genom hormonella processer som föreligger redan under en tidig utvecklingsperiod.

MUTATIONER HOS MÄNNISKAN

Alla steg i den sexuella differentieringen är genetiskt kontrollerade och därmed underkastade de naturens nyckler som utgörs av mutationer. Sådana mutationer är kända i samtliga enzym-system som deltar i syntetiseringen och metaboliseringen av testosteron och i bildandet av receptorer för testosteron och östrogen.

Dessa mutationer utgör sällan ett hot mot individen, som överlever också utan att kunna reproducera sig, men er-

bjuder en viktig kunskapskälla för forståelsen av dessa processer.

Morris' syndrom [7]

Genom en mutation av ett genpar på X-kromosomen saknas receptorprotein för androgen hos XY-individer. Detta resulterar i en kvinnlig fenotyp. Morris' syndrom upptäcks ofta först i puberteten i samband med utebliven menstruation [7]. Hos den vuxna individen insöndras testosteron i normal omfattning, men kroppen förmår ej svara härpå. I trots av sin maskulina genotyp har individen bröst, kvinnliga könsorgan och feminin fördelning av fetma, och beskrivs gärna som mycket kvinnlig. Hennes sexuella orientering gäller defintivt män.

Ett liknande syndrom har beskrivits hos möss och råttor [22]. Den muterade råtтан visar ofullständig maskulinisering och defeminisering. Dess sexuella orientering är okänd.

Pseudohermafroditism

Hos män med pseudohermafroditism [23] är produktionen av testosteron och östrogen normal, men enzymet för 5 α -reduktas saknas. Eftersom 5 α -reducerat dihydrotestosteron är nödvändigt för utvecklingen av yttre könsorgan, föds pojkar med utvecklade könsorgan, har en blint mynnande vagina och uppfostrades tidigare som flickor. Under påverkan av den ökade testosteronsekretionen vid puberteten utvecklas manliga könsorgan med nästan normalt utseende men männen förblir infertila. De flesta av dessa män får en heterosexuell orientering i trots av sin uppfostran som flickor.

Frånvaro av östrogenreceptor

En genetisk mutation där östrogenreceptorn saknas har först helt nyligen rapporterats [24]. Ett fall har nyligen publicerats med denna störning. Vederbörande var en man som sökte hjälp för en skelettsjukdom han haft sedan födelsen. Mannen hade normala mängder testosteron, förhöjd produktion av gonadotropin men reagerade ej på östrogen då detta hormon injicerades i höga kvantiteter. Mannens sexuella orientering är ej bekant.

Kromosomstudier

Genetiskt betingade utvecklingsstörningar i den sexuella beteendet har beskrivits efter abnorma kromosomför-dubblingar under meiosen [7]. Andra studier har utförts där förekomsten av homosexualitet har följts med hjälp av analys av sexkromatin [25]. Också flera tvillingstudier har utförts kring dessa problem [26-28]. Resultaten av dessa tyder på att dispositionen för en homo-

sexuell orientering hos män har en delvis en genetisk bas [29].

Transsexualism

Transsexualism demonstrerar hur sexuell identitet och orientering utvecklas oberoende av uppfostran [29]. Gemensamt för transsexuella är att de uppfostras enligt sin fenotyp, XY-individer som pojkar och XX-individer som flickor. Som vuxen uppfattar sig pojken som kvinna, känner sig som sådan och vill ändra sitt utseende i enlighet därmed. Flickan känner sig som pojke och önskar också se ut som en sådan.

Den transsexuelles heterosexuella orientering mot det egna könet, är väl omvittnad i litteraturen men ingen tillfredsställande biologisk förklaring har presenterats.

Homosexualitet

För homosexualitet gäller att den sexuella orienteringen är riktad mot det egna könet. Liksom heterosexualiteten framträder en homosexuell orientering tidigt hos individen. Detta tyder på att den sexuella orienteringen har en biologisk bas.

En insiktsfull diskussion om homosexualitetens problematik har nyligen utförts av Milton Diamond [29].

Binjurehyperplasi

Hos människan har störningar i den sexuella orienteringen hos kvinnor rapporterats i samband med binjurehyperplasi under graviditeten [30]. Vid binjurehyperplasi föreligger brister i biosyntesen av kortisol, vilket resulterar i en kompensatorisk ökning av produktionen av kortikotropin (ACTH), vilket i sin tur leder till en ökad sekretion av androgena hormon. Sjukdomen, som kan ha en genetisk bakgrund, leder till maskulinisering av de yttre kvinnliga könsorganen och stundom till förändringar i den normala sexuella orienteringen.

Genetiska studier av det slag som här rapporteras utgör stöd för uppfattningen att den sexuella orienteringen hos människan, antingen den är riktad mot det motsatta könet eller det egna, styrs av en biologiskt betingad predisposition.

SAMMANFATTNING

Vi har följt den sexuella differentieringen hos råttan från dess början strax efter konceptionen till dess avslutande några veckor efter födelsen. Under denna tidsperiod mognar de mekanismer som i det vuxna djuret medierar dess sexuella beteende. Samma processer återfinns hos människan. Hennes sexuella orientering bestäms därmed av biologiska processer, vilka i alla sina

aspekter har en genetisk bas. Denna differentiering drivs av testosteron och dess metaboliter. Våra egna djurförsök tyder på att östrogen härvid spelar en särskilt viktig roll.

Fokus i denna framställning ligger vid utvecklingen av heterosexuell orientering. Vi har sett hur denna uppkommer genom att den utvecklingslinje i honlig riktning, som föreligger oavsett närvaro av en Y-kromosom bringas att svänga i hanlig riktning genom hormonell påverkan. Denna svängning förbättras prenatalt och konsolideras postnatalt hos råttan.

Litteratur

- Meyerson BJ, Lindström LH. Sexual motivation in the female rat: A methodological study applied to the investigation of the effect of estradiol benzoate. *Acta Physiol Scand* 1973, Suppl 389.
- Goy RW, McEwen BS. Sexual differentiation of the rat brain. Cambridge: MIT Press, 1980.
- Vega Matuszczyk J, Larsson K. Experience modulates the influence of gonadal hormones on partner preference of male rats. *Physiol Behav* 1994; 55: 527-31.
- Bergvall Å, Vega Matuszczyk J, Dahlöf LG, Hansen S. Peripheral anosmia attenuates female-enhanced aggression in male rats. *Physiol Behav* 1991; 50: 33-40.
- Vega Matuszczyk J, Larsson K. Sexual orientation and sexual motivation of the adult male rat. *Physiol Behav* 1993; 53: 747-50.
- Vega Matuszczyk J, Appa RS, Larsson K. Age dependent variations in the sexual preference of male rats. *Physiol Behav* 1994; 55: 827-30.
- George FW, Wilson JD. Sex determination and differentiation. In: Knobil E, Neill J, eds. *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press, 1988:3-26.
- Dahlgren LG, Hård E, Larsson K. Influence of maternal stress on the development of the fetal genital system. *Physiol Behav* 1978; 20: 193-5.
- Weisz J, Brown BL, Ward IL. Maternal stress decreases steroid aromatase activity in brain of male and female rat fetuses. *Neuroendocrinology* 1982; 35: 374-9.
- Dahlgren IL, Vega Matuszczyk J, Hård E. Sexual orientation in male rats prenatally exposed to ethanol. *Neurotoxicol Teratol* 1991; 13: 267-9.
- Vega Matuszczyk J, Silverin B, Larsson K. Influence of environmental events immediately after birth on postnatal testosterone secretion and adult sexual behavior in the male rat. *Horm Behav* 1990; 24: 450-8.
- Corbier P, Dehenning L, Catanier M, Mebazaa A, Edwards DA, Roffi J. Sex differences in serum LH and testosterone in the human neonate during the first few hours after birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1344-8.
- Vega Matuszczyk J, Larsson K. Sexual orientation and feminine and masculine sexual behavior of male rats prenatally exposed to antiandrogen or antiestrogen. *Horm Behav* 1995; 29: 191-206.
- Vega Matuszczyk J, Larsson K. Role of prenatal estrogen and postnatal testicular secretions on the ontogenesis of sexual orientation and behavior of male rats. *Physiol Behav* (in press).
- Vega Matuszczyk J, Larsson K. Role of androgen, estrogen and sexual experience on the female rat's partner preference. *Physiol Behav* 1991; 50: 139-42.
- Olsen KL, Whalen RE. Hormonal control of the development of sexual behavior in androgen-insensitive (tfm) rats. *Physiol Behav* 1991; 27: 883-6.
- Imperato-McGinley J. Sexual differentiation: Normal and abnormal. In: Martini L, James VHT, eds. *Current topics in experimental endocrinology: fetal endocrinology and metabolism*. New York: Academic Press, 1983: 231-307.
- Turner WJ. Comments on discordant monozygotic twinning in homosexuality. *Arch Sex Behav* 1994; 23: 115-9.
- Diamond M. Biological aspects of sexual orientation and identity. In: Diamant L, McAnulty R, eds. *The psychology of sexual orientation, behavior, and identity: A handbook*. Westpark, Connecticut: Greenwood Publishing Group Inc, 1995: 45-80.
- Migeon CJ, Donohone P. Congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. New aspects of adrenal cortical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 220: 277-97.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från Knut Larsson, Psykologiska institutionen, Göteborgs universitet, Haraldsgatan 1, 413 14 Göteborg.

MANNEN BAKOM SYNDROMET

Läkartidningens SYNDROMSERIE i bokform

Ett unikt medicinhistoriskt material, som ger en bild av männen (och en kvinna – Cornelia de Lange) bakom syndromen samt korta översikter över forskningsläge, diagnostik och behandling i dag.

Totalt 66 artiklar publicerade 1982–1989 har blivit en bok på 152 sidor i Läkartidningens format. Rikt illustrerad med bland annat 36 färgbilder. Därtill en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Boken är inbunden och har hårda pärmar.

Beställ här:

..... exemplar *Mannen bakom syndromet*. Pris 150 kr/ex.

BESTÄLLARE:

ADRESS:

POSTNUMMER/POSTADRESS:

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm.

Beställning per fax: 08-20 76 19