

EVALUACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA EN VARONES TRANS DURANTE EL TRATAMIENTO HORMONAL DE REAFIRMACIÓN

FLORENCIA MINOTTI¹, ALBERTO NAGELBERG², RUBÉN ABDALA³, PATRICIA OTERO¹

¹Laboratorio de Endocrinología, Hospital Carlos G. Durand, ²División Endocrinología, Hospital Carlos G. Durand, ³Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina

Resumen Varón trans es aquella persona de sexo biológico femenino con identidad de género masculina que puede optar por recibir una terapia hormonal de reafirmación con testosterona. Hasta el momento, los efectos de este tratamiento sobre la reproducción son poco claros. Se evaluaron los niveles de hormona antimülleriana en varones trans durante el tratamiento con testosterona a corto plazo. Se realizó un estudio prospectivo en 16 individuos que cumplían los requisitos para ser incluidos. Se midieron los niveles de gonadotropinas, estradiol, testosterona y hormona antimülleriana en fase folicular temprana, previo al inicio del tratamiento hormonal de reafirmación (basal), mediante un método quimioluminiscente, y luego de 6 a 12 meses de tratamiento se determinaron los niveles de testosterona y hormona antimülleriana (control). La mediana de edad fue 22.5 años. Se obtuvieron niveles de testosterona y hormona antimülleriana basales de 0.58 ng/ml y 2.89 ng/ml respectivamente, valores dentro del rango correspondiente a mujeres biológicas. Todos los individuos, al momento del control semestral o anual del tratamiento hormonal, lograron alcanzar niveles de testosterona dentro del rango de referencia poblacional masculino (3-9 ng/ml). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas ($p = 0.7630$) en los niveles de hormona antimülleriana basales y luego de 6 a 12 meses de iniciado el tratamiento con testosterona. Nuestro estudio reveló que, a pesar de la alta variabilidad biológica de la hormona antimülleriana, no se observaron cambios significativos en sus niveles durante el tratamiento hormonal de reafirmación en varones trans.

Palabras clave: varón trans, transgénero, hormona antimülleriana, testosterona, fertilidad

Abstract *Assessment of ovarian reserve during gender affirmation hormone therapy in trans men.* Trans man is a biological female person with male gender identity, who can choose to receive a gender-affirming hormone treatment with testosterone. So far, the effects of this treatment on reproduction are unclear. Anti-müllerian hormone levels were evaluated in trans men during short-term testosterone treatment. A prospective study was conducted on 16 individuals who met the requirements to be included. The levels of gonadotrophins, estradiol, testosterone and antimüllerian hormone in the early follicular phase were measured prior to the start of the hormonal firming treatment, by means of a chemiluminescent method. The testosterone and antimüllerian hormone levels were determined after 6 to 12 months of treatment. The median age was 22.5 years. Basal testosterone and antimüllerian hormone levels of 0.58 ng/ml and 2.89 ng/ml respectively were obtained, values within the range corresponding to biological women. By the time of the semi-annual or annual control of the hormonal firming treatment, all the individuals managed to reach testosterone levels within the reference range of the male population (3-9 ng/ml). However, no significant differences were observed in antimüllerian hormone levels ($p = 0.7630$) before and after 6 to 12 months of starting treatment with testosterone. Our study revealed that, despite the high biological variability of the antimüllerian hormone, no significant changes in its levels were observed during the firming hormone treatment in trans men.

Key words: trans men, transgender, antimüllerian hormone, testosterone, fertility

PUNTOS CLAVE

- La evaluación de la fertilidad constituye uno de los temas que el médico debe abordar, sobre todo resguardando su buen accionar ante efectos poco conocidos del tratamiento hormonal de reafirmación.
- Según la literatura internacional aproximadamente un 50% de la población trans mantiene el deseo de paternidad. Sin embargo, en nuestro medio no observamos estas características. Probablemente como consecuencia del costo y de la accesibilidad de las técnicas de reproducción asistida.
- La hormona antimülleriana constituye una herramienta útil para evaluar la capacidad reproductiva. No encontramos variaciones en las concentraciones de hormona antimülleriana posterior al tratamiento hormonal de reafirmación a corto plazo.

Varón trans (VT) es aquella persona de sexo biológico femenino con identidad de género masculina que puede optar por recibir un tratamiento hormonal de reafirmación (THR) con testosterona. Por lo contrario, el término cisgénero (CIS), hace referencia a las personas cuya identidad y expresión de género coincide con el sexo biológico.

Hasta el momento los efectos de este tratamiento sobre la reproducción en VT son poco claros¹. Por tal motivo, las sociedades científicas recomiendan discutir las opciones de fertilidad previo al tratamiento hormonal o quirúrgico².

Con el tiempo, las edades de consulta de aquellos individuos que desean tratamiento hormonal de reafirmación de género se ve adelantada, por lo tanto, la reproducción, así como su planificación tiende a ser retrasada e irrelevante durante esta transición^{3, 4}. Sumado a esto, las técnicas de preservación de fertilidad son costosas y poco accesibles para la población en general lo que constituye una barrera para su alcance^{4, 5}.

En edades tempranas (Tanner 2) se recomienda utilizar análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH) para suprimir el desarrollo de caracteres sexuales no deseados⁶. Esto permite aliviar la disconformidad que suele generarse, además de dar el tiempo necesario para experimentar la sexualidad. Durante la utilización de este tratamiento de supresión, ciertos estudios informaron disminución del volumen testicular y reducción en el tamaño uterino^{7, 8}. Aunque estas investigaciones son a corto plazo, se vio que el tamaño uterino retorna al rango de normalidad luego de un año de la suspensión de análogos de GNRH⁸.

Las opciones de fertilidad en esta etapa de la vida son recomendadas, acorde a la edad y contexto de cada persona (criopreservación de tejido y/o gametas)⁹.

En mujeres trans adultas (persona de sexo biológico masculino con identidad de género femenina) el impacto del tratamiento hormonal feminizante sobre la morfología testicular es discordante en la literatura. Algunos estudios,

encontraron daños graves sobre los componentes testiculares (células de Sertoli y Leydig) asociados a depósito de tejido fibroso, mientras que otros describieron indemnidad en la espermatogénesis^{10, 11}. Estas discrepancias o heterogeneidad en los hallazgos, pueden ser influenciadas por el tiempo y tipo de exposición hormonal, aunque se tratase de una hipótesis. Estos resultados siguen respaldando que la preservación de la fertilidad debe ser discutida con el paciente, de igual manera que la anticoncepción¹².

Así mismo, el impacto del THR sobre la fertilidad en VT es poco conocido.

El tratamiento con testosterona en VT es efectivo para iniciar y mantener la amenorrea, que en el 90 % de los casos se alcanza durante los primeros 6 meses de THR¹³.

La amenorrea producida por el tratamiento con testosterona es reversible mientras que, a nivel ovárico, los cambios histológicos que fueron informados son contradictorios. Al parecer, podría existir una hiperplasia del estroma con incremento en el depósito de colágeno en la túnica albugínea^{14, 15}. A nivel folicular, se han observado cambios morfológicos, principalmente en los folículos maduros, aquellos que son rodeados por células de la teca andrógeno-dependientes. Estos cambios mencionados simulan a los encontrados en el síndrome de ovario poliquístico (SOP)¹⁶⁻¹⁸. Otros autores discrepan con estos hallazgos sin encontrar diferencias con la población control¹⁸. Se han reportado embarazos en individuos VT bajo tratamiento hormonal con testosterona, por lo tanto, no se puede mencionar la anovulación como causa de amenorrea.

La hormona antimülleriana (HAM) constituye un marcador bioquímico importante de la capacidad reproductiva en las mujeres CIS^{19, 20}. Es una glicoproteína producida exclusivamente por las células de la granulosa de folículos no seleccionados: preantrales y antrales pequeños; no se halla regulada por la hormona folículo estimulante (FSH) y juega un rol importante al inhibir el reclutamiento folicular^{19, 20}. A diferencia de otros biomarcadores, tales como la FSH, inhibina B, el recuento de folículos antrales por ecografía transvaginal, etc., los niveles de HAM no varían significativamente durante los ciclos menstruales normales. Por estas características la convierte en un parámetro medible y representativo del *pool* folicular²⁰⁻²². Es utilizado como indicador de la reserva ovárica por centros de fertilidad ya que correlaciona positivamente con el número de folículos que se obtienen tras la estimulación ovárica, además de los ovocitos recuperados²³.

Algunos investigadores han evaluado los niveles de HAM en VT con THR, aunque los resultados no son concluyentes. Caanen y col. encontraron una disminución de este marcador luego de 16 semanas de tratamiento con testosterona, sin embargo, estos individuos habían recibido previamente análogos de GNRH e inhibidores de aromataza¹⁷. En otro estudio retrospectivo no hallaron variaciones en los niveles de HAM²⁴.

En el Hospital Durand funciona, hace más de 15 años, el Grupo de Atención a Personas Transgénero (GAPET), considerado un centro de referencia y derivación de individuos con diversidad de género ya que brinda atención integral en diferentes especialidades. En nuestra experiencia, aproximadamente el 70% de los VT no desean vitrificar ovocitos previos al inicio del THR, por lo que se decidió investigar si el mismo afecta su reserva ovárica.

El objetivo de este trabajo es evaluar los niveles de HAM en VT durante el THR con testosterona a corto plazo.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de diseño prospectivo en la División Endocrinología del Hospital Durand, durante los meses de febrero de 2016 a septiembre de 2019, para evaluar el impacto del THR con testosterona sobre los niveles de HAM.

Se incluyeron consultantes VT entre 18 y 30 años para el análisis, con ciclos menstruales regulares (eumenorrea) y que deseaban una masculinización completa, la cual desde el punto de vista del objetivo bioquímico implica alcanzar valores de testosterona dentro del rango de referencia poblacional masculino. Previo al inicio del THR y para verificar su estado de salud genital todos debían ser evaluados por el servicio de ginecología. De los 82 VT atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Durand, se excluyeron aquellos consultantes con diagnóstico de SOP o con signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, los que estuviesen bajo tratamiento actual o previo con esteroides sexuales, así como también aquellos que no regresaron al control semestral o anual del tratamiento hormonal de reafirmación, quedando de esta manera incluidos en este estudio un total de 16 VT. Esta decisión de exclusión se realizó con el fin de evitar que cualquier modificación en los valores de HAM sea consecuencia del uso concomitante de otros preparados, así como de enfermedades que causen oligo-anovulación.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada participante.

Se tomó una muestra de sangre por venopunción antes del inicio del tratamiento (basal) y a los 6 y/o 12 meses de iniciado el mismo (control). Estos controles fueron realizados siguiendo nuestro protocolo de rutina, para determinar los niveles hormonales de testosterona recomendados, acordes al sexo biológico masculino. El preparado de testosterona elegido para iniciar el THR se consensuó con cada consultante teniendo en cuenta además la disponibilidad del mismo.

Los 16 VT incluidos en el estudio fueron tratados con undecanoato de testosterona 1000 mg intramuscular, dosis útiles para lograr masculinización clínica y bioquímica. Tal como se menciona en la literatura mundial, y como recomienda el fabricante: iniciamos una dosis IM basal con un refuerzo a los 45 días. A partir de este refuerzo se continúa cada 12 semanas \pm 2 semanas de acuerdo a los controles bioquímicos.

Al momento del control hormonal, 9 consultantes habían recibido 3 (basal, refuerzo y 1 dosis) aplicaciones de testosterona mientras que 7 habían recibido 4.

Se midieron los niveles de hormona luteinizante (LH), FSH, estradiol, testosterona y HAM en fase folicular temprana (basal) mediante un método quimioluminiscente, y luego de los 6 a 12 meses del THR se determinaron los niveles de testosterona y HAM.

La HAM se determinó mediante un inmunoensayo quimioluminiscente tipo sándwich, con un límite inferior de detección de 0.02 ng/ml. Para la determinación de testosterona se utilizó

un inmunoensayo quimioluminiscente de tipo competitivo, con un límite inferior de detección de 0.1 ng/ml.

El análisis estadístico para muestras pareadas se llevó a cabo mediante el test Wilcoxon Signed Rank para aquellas variables que no tenían distribución normal. La significancia estadística se consideró con una $p < 0.05$. Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa Statistix 7.0.

Resultados

La Tabla 1 muestra las características basales de los 16 VT que cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Son presentadas como mediana y rango intercuartil.

La Tabla 2 describe la mediana de los niveles basales de testosterona y HAM y los valores obtenidos luego de 6 a 12 meses de iniciado el THR, a lo que llamamos "control".

Todos los individuos, al momento del control semestral o anual del THR, lograron un aumento de los niveles de testosterona que se encontraron dentro del rango de referencia poblacional masculino (3-9 ng/ml) (Fig. 1). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas ($p = 0.7630$) en los niveles de HAM basales y luego de 6 a 12 meses de iniciado el tratamiento con testosterona.

Las concentraciones individuales de HAM basales y control se representan en Figura 2.

TABLA 1.– Características basales de los 16 varones trans (VT) incluidos en el estudio

	Mediana	Q1	Q3
EDAD (años)	22.5	18.0	25.0
FSH (1.5-7 mUI/ml)	6.3	4.3	7.9
LH (1.1-9 mUI/ml)	6.1	3.6	10.9
To (3-9 ng/ml)	0.58	0.48	0.68
E2 (16-69 pg/ml)	51.5	35.0	95.0
HAM (ng/ml)	2.89	2.44	4.09

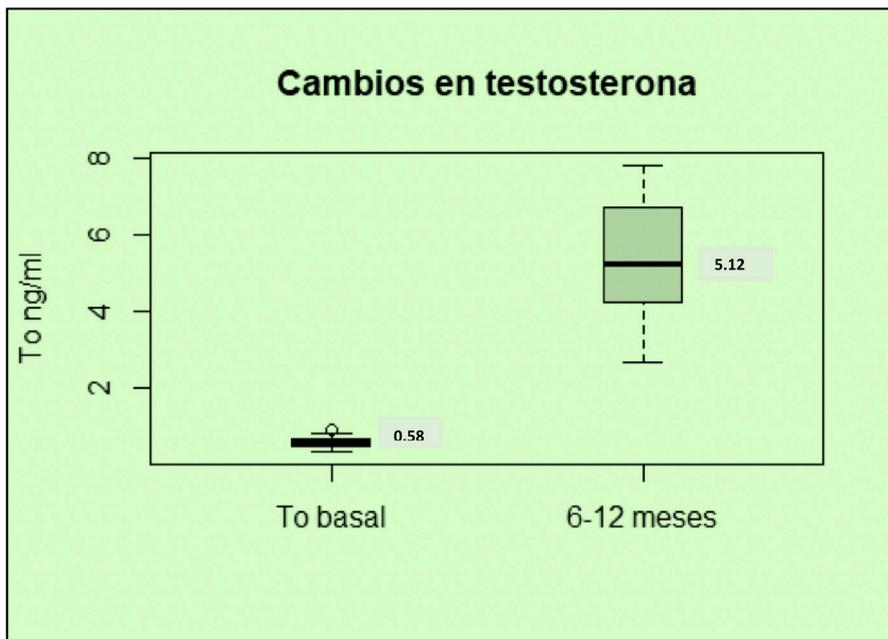
FSH: hormona folículo estimulante; LH: hormona luteinizante; To: testosterona; E2: estradiol; HAM: hormona antimülleriana; Q: cuartiles. Los datos basales son los correspondientes al sexo biológico XX previo al tratamiento hormonal de reemplazo. Los valores de referencia corresponden al sexo masculino.

TABLA 2.– Medianas de testosterona y hormona antimülleriana basales vs. control (6-12 meses)

	Basal	Control	p
To (ng/ml)	0.58 (0.48-0.68)	5.12 (3.81-6.94)	< 0.0001
HAM (ng/ml)	2.89 (2.44-4.09)	3.10 (2.45-4.60)	0.7630

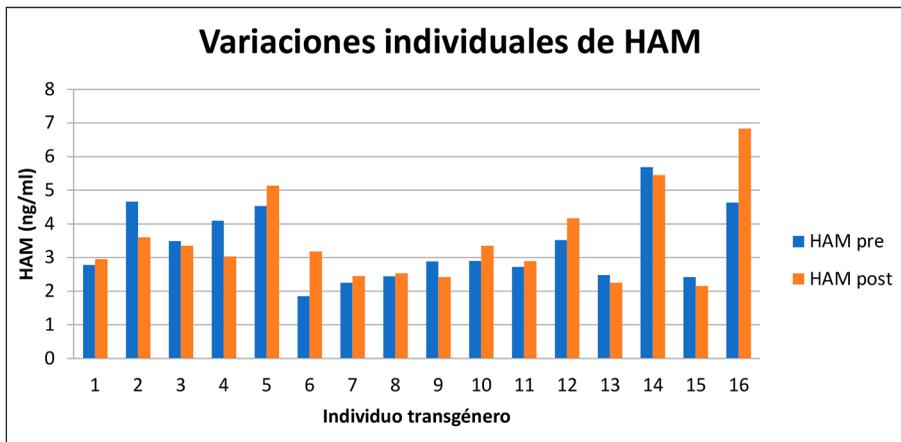
To: testosterona; HAM: hormona antimülleriana

Fig. 1.- Mediane de testosterona basal vs. control (6-12 meses)



To: testosterona total

Fig. 2.- Concentración individual de hormona antimülleriana (ng/ml) basal (pre) y control a los 6-12 meses (post)



HAM: hormona antimülleriana

Discusión

En nuestro país, de acuerdo con la ley 26.743 de identidad de género, se establece "el derecho a acceder a intervenciones quirúrgicas totales y parciales y/o tratamientos integrales hormonales para adecuar su cuerpo, incluida su genitalidad, a su identidad de género autopercebida", a fin

de garantizar el goce de su salud integral. La evaluación de la fertilidad constituye uno de los temas que el médico debe abordar, sobre todo resguardando su buen accionar ante efectos poco conocidos del THR.

El deseo de fertilidad en personas trans debe ser considerado antes del inicio de cualquier tratamiento, médico o quirúrgico. Recientes estudios informaron que

aproximadamente el 50% de las personas trans mantienen el deseo ser padres²⁵⁻²⁷.

El personal de salud dedicado a la atención de personas trans debe, por un lado, cumplir con las necesidades y requerimientos del individuo como la ley lo demanda y, por otro lado, debe tenerse en cuenta las opciones de preservación de fertilidad previo a la decisión de iniciar el proceso de asignación del género autopercibido. Dado que, en nuestra población, un alto porcentaje de VT no desea preservar gametas antes de iniciar tratamiento, la medición de HAM constituye una herramienta promisoría en VT ya que conforma una técnica no invasiva y demostró alta correlación positiva con el número de complejos cúmulo-ovocito^{24, 28}.

Actualmente se debate si la exposición a andrógenos altera la reserva ovárica. Los estudios publicados hasta el momento son contradictorios. A diferencia de lo publicado por Caanen y col., los cuales observaron una disminución en la concentración de HAM luego del THR, nuestros resultados indican que no habría diferencias significativas en los niveles de HAM en VT con THR, similar a lo que comunican Tack y col.^{17, 25}. Esto es importante considerarlo ya que las técnicas de preservación de fertilidad son costosas y poco accesibles para la población general, lo que constituye una barrera para su alcance^{4, 5}. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio realizado en nuestro país que evalúa los niveles de HAM en VT durante el tratamiento hormonal.

A pesar de ciertas limitaciones potenciales, nuestros resultados son prometedores y servirán para direccionar futuras investigaciones en nuestro país. Dado que el tratamiento hormonal es parcialmente reversible, frente al deseo futuro de fertilidad podría llegar a ser posible recuperar la función ovárica en estos individuos. Sin embargo, aun teniendo en cuenta que la HAM disminuye con la edad, se necesitan más estudios clínicos e histopatológicos a mediano y largo plazo para determinar el impacto de los andrógenos en los niveles de HAM, la reserva folicular y la morfología ovárica en VT.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Access to fertility services by transgender persons: An Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 104: 1111-5.
- Coleman E., Bocking W, Botzer M, et al. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. *International Journal of Transgenderism* 2012; 13: 165-232
- De Roo C, Lierman S, Tilleman K, et al. Ovarian tissue cryopreservation in female-to-male transgender people: insights into ovarian histology and physiology after prolonged androgen treatment. *Reprod Biomed Online* 2017; 34: 557-66.
- Wierckx K, Van Caenegem E, Pennings G, et al. Reproductive wish in transsexual men. *Hum Reprod* 2012; 27: 483-7.
- Chen D, Simons L, Johnson EK, Lockart BA, Finlayson C. Fertility preservation for transgender adolescents. *J Adolesc Health* 2017; 61: 120-3.
- Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3869-903.
- Grynberg M, Fanchin R, Dubost G, et al. Histology of genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in a female-to-male transsexual population. *Reprod Biomed Online* 2010; 20: 553-8.
- Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 190-5.
- Cheng PJ, Pastuszak AW, Myers JB, Goodwin IA, Hotaling JM. Fertility concerns of the transgender patient. *Transl Androl Urol* 2019; 8: 209-18.
- Asscheman H, Gooren LJ, Assies J, Smits JP, de Slegte R. Prolactin levels and pituitary enlargement in hormone-treated male-to-female transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28: 583-8.
- Wierckx K, Stuyver I, Weyers S, et al. Sperm freezing in transsexual women. *Arch Sex Behav* 2012; 41: 1069-71.
- Schneider F, Kliesch S, Schlatt S, Neuhaus N. Andrology of male-to-female transsexuals: influence of cross-sex hormone therapy on testicular function. *Andrology* 2017; 5: 873-80.
- Carswell JM, Roberts SA. Induction and maintenance of amenorrhea in transmasculine and nonbinary adolescents. *Transgend Health* 2017; 2: 195-201.
- Futterweit W, Deligdisch L. Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 16-21.
- Spinder T, Spijkstra JJ, van den Tweel JG, et al. The effects of long term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 151-7.
- Grynberg M, Fanchin R, Dubost G, et al. Histology of genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in a female-to-male transsexual population. *Reprod Biomed Online* 2010; 20: 553-8.
- Caanen MR, Soleman RS, Kuijper EAM, et al. Anti-Müllerian hormone levels decrease in female-to-male transsexuals using testosterone as cross-sex therapy. *Fertil Steril* 2015; 103: 1340-5.
- Van den Broecke R, Van der Elst J, Liu J, Hovatta O, Dhont M. The female-to-male transsexual patient: a source of human ovarian cortical tissue for experimental use. *Hum Reprod* 2001; 16: 145-7.
- Hehenkamp WJK, Looman CWN, Themmen APN, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJM. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4057-63.
- Visser JA, de Jong FH, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131: 1-9
- Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: its role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 18-21.

22. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4025-30.
23. Li HWR, Yeung WSB, Lau EYL, Ho PC, Ng EHY. Evaluating the performance of serum antimüllerian hormone concentration in predicting the live birth rate of controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2010; 94: 2177-81.
24. TackLJW, Craen M, Dhondt K, Vanden Bossche H, Laridaen J, Cools M. Consecutive lynestrenol and cross-sex hormone treatment in biological female adolescents with gender dysphoria: a retrospective analysis. *Biol Sex Differ* 2016; 7: 14.
25. Dunne P. Transgender sterilisation requirements in Europe. *Med Law Rev* 2017; 25: 554-81.
26. Light A, Wang LF, Zeymo A, Gomez-Lobo V. Family planning and contraception use in transgender men. *Contraception* 2018; 98: 266-9.
27. Light AD, Obedin-Maliver J, Sevelius JM, Kerns JL. Transgender men who experienced pregnancy after female-to-male gender transitioning. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 1120-7.
28. De Roo C, Lierman S, Tilleman K, et al. Ovarian tissue cryopreservation in female-to-male transgender people: insights into ovarian histology and physiology after prolonged androgen treatment. *Reprod Biomed Online* 2017; 34: 557-66.

Science is the most dialectical of human endeavors. Embedded in culture, it possesses unparalleled power to alter the very systems that nurture it. Stone catches this ambivalence when Lyell urges a reluctant Darwin to admit his error and acknowledge Agassiz's glacial theory for the origin of some Scottish topography. Darwin, pained but acknowledging the inevitable, is saved from further remonstrations by a summons to tea. He remarks: "That's an area where people can make no mistakes. High tea. With thin sandwiches of tomato, watercress and cucumber, hot scones buttered inside and served with strawberry jam."

La ciencia es el más dialéctico de los esfuerzos humanos. Incluido en la cultura posee un poder incomparable de alterar los mismos sistemas que la nutren. Stone capta esta ambivalencia cuando Lyell urge al reacio Darwin a admitir su error y reconocer la teoría de Agassiz para el origen de alguna topografía de Escocia. Darwin, dolorido pero conociendo lo inevitable, se salva de más amonestaciones por la invitación a un té. Y comenta: "Esa es un área donde la gente no puede cometer errores. Un té con todo. Con finos sándwiches de tomate, berro y pepino, *scones* calientes con manteca adentro y servidos con mermelada de frutilla".

Stephen Jay Gould (1941-2002)

Darwin Novelized. Reseña de *The Origin. A Biographical Novel of Charles Darwin*. Irving Stone E., Jean Stone, Ed. Doubleday, Garden City, N.Y., 1980. En: *Science* 1981; 211: 270-1