

# Nederlandse Samenvatting

## GENDER IDENTITEIT, GESLACHTSHORMONEN & HERSENONTWIKKELING

### GENDERDYSFORIE

Genderdysforie is het sterke gevoel van onbehagen over het eigen geboorte/biologische geslacht, dat al bij jonge kinderen op kan treden. De DSM-5, een classificatie-systeem voor psychiatrische aandoeningen (American Psychiatric Association 2013), beschijft als kerncriterium voor de diagnose genderdysforie dat er sprake is van een discrepantie tussen ervaren en toegewezen gender. Indicatoren hiervan zijn zich sterk met het andere geslacht identificeren, het uiten van de sterke wens of de overtuiging van het andere geslacht te (willen) zijn. Kinderen en jongeren kunnen ook een sterke afkeer hebben van het eigen lichaam, specifiek van de geslachtskenmerken. Kinderen met genderdysforie vertonen veelal gender-variant gedrag en voorkeuren, dat wil zeggen gedrag en voorkeuren die over het algemeen eerder *passen* bij het andere geslacht. Het gevoel in het verkeerde lichaam te zitten en het psychisch lijden (depressie en angst klachten, gedragsproblematiek) dat hiermee vaak samengaat worden meestal sterker tijdens de pubertijd, wanneer de secundaire geslachtskenmerken van het ongewenste geslacht zich ontwikkelen. Genderdysforie gaat meestal niet samen met specifieke lichamelijke afwijkingen en tot op heden kon geen eenduidige oorzaak voor het ontwikkelen van genderdysforie worden gevonden.

173

### SEKSUELE DIFFERENTIATIE VAN LICHAAM EN BREIN

Of een baby als jongen of als meisje geboren wordt, hangt af van zijn/haar genetische opmaak. Een embryo met XY geslachtschromosomen zal zich als jongetje ontwikkelen, XX codeert voor een vrouwelijke ontwikkeling. De aanwezigheid van het Y chromosoom initieert dus een mannelijke ontwikkeling. Tijdens de zogenaamde seksuele differentiatie, zorgt een specifiek gen op het Y chromosoom, het SRY (Koopman et al. 1990; Koopman 1999), ervoor dat zich onder invloed van testosteron de mannelijke primaire en secundaire geslachtsorganen ontwikkelen. De geslachtsorganen van meisjes ontwikkelen zich juist bij afwezigheid van testosteron. Niet alleen het lichaam, ook de hersenen worden tijdens de prenatale ontwikkeling onder invloed van geslachts-



hormonen op *jongen* of op *meisje* geprogrammeerd. Deze vroege periodes van seksuele differentiatie van zowel het lichaam als het brein worden ook wel organiserende fase genoemd, waarin geslachtshormonen organiserende effecten, dus blijvende, onomkeerbare effecten op het zich ontwikkelende organisme uitoefenen (Phoenix et al. 1959). Latere gender-typische (gedrags-) kenmerken worden zo al vroeg als een soort blauwdruk vastgelegd.

174

Eén hypothese voor het latere ontstaan van genderdysforie is dat al tijdens deze vroege ontwikkeling het geslacht van de hersenen *verkeerd geprogrammeerd* wordt, terwijl het lichamelijke geslacht zich normaal ontwikkelt. Een mogelijke oorzaak zou een afwijkende blootstelling aan geslachtshormonen tijdens de kritieke fase van de seksuele differentiatie van de hersenen kunnen zijn (Swaab 2007). Het gevolg is dat bijvoorbeeld een meisje (xx chromosomen) met een gezond meisjeslichaam zich eigenlijk een jongen voelt, jongensachtige persoonlijkheids- en gedragseigenschappen heeft, een grote hekel aan haar borsten en (latere) menarche heeft en juist de mannelijke geslachtsorganen mist. De vroege seksuele differentiatie wordt dus verondersteld niet alleen het fysieke geslacht te bepalen, maar ook mede bepalend te zijn voor de ontwikkeling van genderidentiteit.

#### HORMONALE INTERVENTIES BIJ GENDERDYSFORIE

Het *Kennis- en Zorgcentrum voor Genderdysforie* van het VU medisch centrum Amsterdam biedt jongeren met genderdysforie de mogelijkheid de fysieke ontwikkelingen tijdens de puberteit stop te zetten. Zogenaamde puberteitsremmers, gonadotropin-releasing hormone analogs, stoppen de geslachtshormoonproductie en daarmee de verdere ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken. Jongeren vanaf een leeftijd van 12 jaar en in een puberteitsstadium Tanner 2-3 (Marshall and Tanner 1969, 1970) kunnen in aanmerking komen voor een behandeling met puberteitsremmers. Voor de genderdysfore jongere betekent het (reversibel) onderdrukken van de puberteit een grote opluchting en het wegnemen van veel zorgen en stress. Het biedt de jongere de mogelijkheid in alle rust over mogelijke toekomstige geslachtsaanpassende stappen na te denken. Vanaf 16-jarige leeftijd komen adolescenten met genderdysforie in aanmerking voor cross-sex hormoon behandeling. Terwijl de eigen geslachtshormonen verder onderdrukt blijven door puberteitsremmers, krijgen geboren/biologische jongens oestradiol (wat in o.a. borstgroei resulteert) en geboren/biologische meisjes testosteron (wat o.a. zorgt voor li-



chaamsbehering en een lagere stem) voorgeschreven. Voor de jongere is dit de eerste, hormonale stap van geslachtsaanpassing. Vanaf 18 jaar zijn geslachtsaanpassende operaties mogelijk.

#### PUBERTEIT – EEN TWEDE FASE VAN SEKSUELE DIFFERENTIATIE

De puberteit markeert een tweede fase in het leven waarin geslachtshormonen een belangrijke invloed op het zich ontwikkelende lichaam en ook op de psyche van een jong mens uitoefenen. Geslachtshormonen, die vanaf de puberteit geproduceerd worden, induceren de ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken en versterken geslachtsverschillen in hersenstructuur, -functies en gedrag. Deze tijdelijke en deels omkeerbare effecten worden ook wel activerende effecten van geslachtshormonen genoemd. Activerende effecten zijn tijdelijk en omkeerbaar. Geslachtshormonen oefenen dan ook een cruciale invloed op de hersenontwikkeling tijdens de adolescentie uit en jongens en meisjes doorlopen verschillende, puberteit-gerelateerde hersenontwikkelingstrajecten tijdens de adolescentie (Peper et al. 2008, 2011; Neufang et al. 2009; Bramen et al. 2011; Goddings et al. 2013; Ingahalikar et al. 2013).

175

De veronderstelde afwijkende prenatale seksuele differentiatie van de hersenen die tot genderdysforie zou leiden is om voor de hand liggende ethische redenen experimenteel niet te onderzoeken. Daarnaast is niet bekend of de puberteitsremmende medicatie en de cross-sex hormoonbehandelingen nadelige effecten op de hersenontwikkeling tijdens de cruciale ontwikkelingsfase van de adolescentie zouden kunnen hebben. Anders gezegd, over de organiserende en activerende effecten van geslachtshormonen tijdens zowel de vroege seksuele differentiatie als tijdens de puberteit is niet bekend of en hoe deze de ontwikkeling van genderidentiteit en geslachtsverschillen in de hersenen beïnvloeden.

#### DOEL VAN DIT PROEFSCHRIFT

De verschillende studies die in dit proefschrift worden beschreven hadden als hoofddoel om de hypothese te onderzoeken dat kinderen en jongeren met genderdysforie een afwijkende seksuele differentiatie zouden hebben ondergaan en dus of zij naast een cross-genderidentiteit ook wat betreft hersenfunctie en structuur de geslachtskenmerken zouden hebben van hun ervaren gender in plaats van die van hun fysiek geslacht.



Een tweede doel was om in een groep kinderen en jongeren zonder genderdysforie, die ook als controle groepen dienden, vast te stellen welke geslachtsverschillen in hersenfuncties en structuur al aanwezig zouden zijn bij prepuberale kinderen en welke geslachtsverschillen in de hersenen pas onder invloed van geslachtshormonen tijdens de puberteit zouden ontstaan. Op die manier wilden wij in het algemeen meer te weten komen over het ontstaan van neuronale geslachtsverschillen tijdens de twee cruciale fases van seksuele differentiatie: de pre-/perinatale periode en de puberteit.

Met het onderzoek beschreven in deze dissertatie worden voor het eerst de geslachts-specifieke neurobiologische kenmerken van een dergelijk grote groep genderdysfore kinderen en jongeren in kaart gebracht. Op moment van de metingen waren de deelnemers ofwel nog onbehandeld, of kregen puberteitsremmers of cross-sex hormonen voorgeschreven. Het derde doel van deze dissertatie was dan ook te onderzoeken welke effecten de hormoonbehandelingen op het functioneren en de ontwikkeling van de hersenen hebben.

#### OTO-AKOESTISCHE EMISSIES

Het proefschrift is opgedeeld in drie inhoudelijke delen. Deel 1 beschrijft twee studies waarbij zogenaamde oto-akoestische emissies zijn gemeten. Deze echo's van het binnenoor, die opgewekt kunnen worden door klik-stimuli aan te bieden, verschillen doorgaans in amplitude tussen mannen en vrouwen. Mannen hebben gemiddeld zwakkere emissies dan vrouwen (Strickland et al. 1985; McFadden 1998). Omdat dit geslachtsverschil in emissiesterkte ook bij pasgeborenen al wordt gevonden (Collet et al. 1993; Morlet et al. 1995), is aan te nemen dat het tijdens de prenatale seksuele differentiatie ontstaat. De grotere blootstelling aan androgeen wordt verondersteld de emissiesterktes in jongens te dempen. Het meten van oto-akoestische emissies biedt zo retrospectief de mogelijkheid iets over de relatieve prenatale androgeenblootstelling tijdens de seksuele differentiatie te zeggen. In hoofdstuk 2 zijn oto-akoestische emissies bij 47 jonge, nog onbehandelde kinderen met genderdysforie gemeten, om de vraag te beantwoorden of zij prenataal aan afwijkende androgeen niveau's blootgesteld zijn geweest. Wij konden het verwachte geslachtsverschil in emissiesterkte in de controle groepen (65 jongens, 62 meisjes) repliceren, meisjes bleken gemiddeld significant sterkere emissies te hebben dan jongens. Dit geslachtsverschil was echter niet aanwezig in de jongens en meisjes met genderdysforie. De reden hiervoor was dat de jongens met genderdysforie



gemiddeld hogere, dus meer meisjesachtige amplitudes hadden. Zij verschilden dan ook niet significant van de controle meisjes, maar ook niet significant van de controle jongens; hun waardes lagen tussen die van de jongens en meisjes in. De meisjes met genderdysforie daarentegen verschilden in emissie sterkte niet van de controle meisjes, maar wel significant van de controle jongens. Deze resultaten maken de voorzichtige conclusie mogelijk dat jongens met genderdysforie prenataal aan relatief minder androgeen blootgesteld geweest zouden kunnen zijn dan control jongens. Voor de meisjes met genderdysforie blijft de vraag onbeantwoord welke factoren de eventueel afwijkende seksuele differentiatie en cross-genderidentiteit veroorzaakt hebben.

Ook in hoofdstuk 3 zijn oto-akoestische emissies gemeten en vergeleken tussen drie groepen jongeren met genderdysforie, die op verschillende momenten in hun behandeltraject zijn getest. Door de emissiesterktes bij nog onbehandelde groepen te vergelijken met groepen die puberteitsremmers of cross-sex hormonen kregen, konden wij eventuele postnatale, activerende effecten van geslachtshormonen op oto-akoestische emissies onderzoeken. De dempende werking van androgeen bleek niet alleen prenataal een rol te spelen; wij vonden dat geboren/biologische meisjes die testosteron suppletie ontvingen significant lagere amplitudes hadden dan onbehandelde meisjes met genderdysforie. Bij zowel de jongens als de meisjes leken de puberteitsremmers ook een dempend effect op de emissiesterktes te hebben. Deze effecten waren echter niet statistisch significant. Tegen de intuïtieve aanname in dat de estradiol behandeling bij de geboren/biologische jongens juist tot hogere amplitudes in oto-akoestische emissies zou leiden, bleken ook hun emissie sterktes juist lager in vergelijking met die van de nog onbehandelde jongens met genderdysforie. Op basis van deze bevindingen kunnen wij concluderen dat zowel estradiol als testosteron postnataal een inhiberend effect op oto-akoestische emissies hebben. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn, dat postnatale variaties in oto-akoestische emissies estradiol-gereguleerd zijn. Androgenen zouden dan eerst gearomatiseerd worden naar estradiol, voordat deze hun dempende werking op de emissie sterktes kunnen uitoefenen.

#### ANDROSTADIËNON – GESLACHTSVERSCHILLEN IN NEURONALE VERWERKING VAN EEN LICHAAMSEIGEN GEUR

Deel 2 van het proefschrift omvat twee studies waarbij deelnemers in een hersenscanner de geurstof androstadiënon te ruiken kregen. Eerdere experimen-



ten met deze bijzondere geur, die voorkomt in zweet en verondersteld wordt een feromoon-achtige werking op vrouwen te hebben, hadden laten zien dat alleen vrouwen in een specifiek hersengebied (de hypothalamus) op deze geur reageren, terwijl mannen deze reactie niet vertoonden (Savic et al. 2001). Deze eerdere studies gebruikten *positron emission tomography* (PET), een beeldvormende techniek waarbij een radioactief isotoop wordt toegediend. In vergelijking met *functional magnetic resonance imaging* (fMRI) wordt PET als meer invasief gezien en daardoor niet geschikt voor onderzoek met bijvoorbeeld pediatrische populaties. Hoofdstuk 4 had daarom onder andere als doel de resultaten van de eerdere PET studies middels fMRI te repliceren. Eenentwintig jongvolwassen vrouwen en 16 jongvolwassen mannen kregen voor een aantal minuten drie verschillende concentraties van androstadiënon en een controle geur te ruiken terwijl zij in de hersenscanner lagen. Voor de hoogste door ons gebruikte concentratie androstadiënon (10 mM) konden wij de eerdere bevindingen repliceren. Vrouwen lieten een sterkere activatie van de hypothalamus zien, in vergelijking met mannen.

In hoofdstuk 5 pasten wij deze olfactorische fMRI methode, die de mogelijkheid biedt een functioneel geslachtsverschil in de hersenen eenvoudig en objectief te meten, toe op kinderen en adolescenten met genderdysforie. De vraag was of de variabelen genderidentiteit en puberteit het geslachtsverschil in hypothalamus activatie in reactie op androstadiënon zouden moduleren. In 39 prepuberale kinderen en 41 adolescenten zonder genderdysforie werd eerst bepaald of het geslachtsverschil in hersenactivatie in beide leeftijdsgroepen gevonden kon worden. Vervolgens werden 36 prepuberale kinderen en 38 adolescenten met genderdysforie vergeleken met de controle groepen. Wij konden aantonen dat de sterkere hypothalamus activatie al in de prepuberale controle meisjes meetbaar was. Hierdoor konden wij concluderen dat dit neuronale geslachtsverschil naar alle waarschijnlijkheid tijdens de vroege seksuele differentiatie ontstaat en niet pas onder invloed van geslachtshormonen tijdens de puberteit, als onderdeel van de seksuele rijping. Bij adolescenten was de hersenrespons zowel bij geboren jongens als bij geboren meisjes met genderdysforie conform hun ervaren genderidentiteit, dus atypisch voor hun geboortegeslacht. In andere woorden, meisjes met genderdysforie vertoonden een *jongensachtige* hersenreactie, terwijl de jongens met genderdysforie juist een *meisjesachtige* hypothalamus activatie lieten zien na het ruiken van androstadiënon.



In tegenstelling tot deze duidelijke resultaten in de adolescente groepen, vonden wij geen aanwijzingen voor een geslachts-atypische hersenrespons in de prepuberale jongens met genderdysforie. De prepuberale meisjes met genderdysforie lieten geen significant meisjesachtige, noch een jongensachtige reactie op de geurstof zien. Een mogelijke verklaring voor de verschillen tussen de twee leeftijdsgroepen met genderdysforie ligt in het feit dat de oudere jongens en meisjes met genderdysforie al waren begonnen met puberteitsremmende medicatie en vanaf 16-jarige leeftijd allen zouden starten met de cross-sex hormoonbehandeling. Hun genderdysforie was al duidelijk persistent gebleken. De prepuberale, nog onbehandelde groep zou heterogener kunnen zijn wat betreft de persistentie van hun genderdysforie gevoelens. Eerdere studies hebben aangetoond dat bij een groot deel van de kinderen de genderdysforie tijdens de puberteit over gaat en dat de eerste jaren van de puberteit beslissend zijn of een jongere die als kind genderdysforie was dat ook in de adolescentie blijft (Steensma et al. 2011, 2013). Het zou daarom goed mogelijk zijn dat een deel van onze genderdysforie prepuberale deelnemers later niet meer genderdysforie blijkt te zijn, wat onze resultaten zou kunnen vertekenen. Om deze mogelijkheid te bevestigen, zou de ontwikkeling van onze jonge deelnemers met genderdysforie gevolgd moeten worden.

#### GESLACHTSVerschillen EN EFFECTEN VAN GESLACHTSHORMONEN OP DE ADOLESCENTE HERSENEN

Deel 3 omvat een structurele en een functionele MRI studie, waarbij geslachtsverschillen en de effecten van geslachtshormonen op de hersenen van genderdysforie en controle adolescenten zijn onderzocht. Diffusion Tensor Imaging is een vrij recente toepassing binnen het MRI onderzoek, waarbij de drie-dimensionale diffusie van water moleculen in hersenmassa in kaart wordt gebracht. Maten voor diffusie, zoals *fractionele anisotropie* (FA) variëren afhankelijk van het type hersenstructuur. Interessant genoeg werd gevonden dat witte stof diffusiematen verschillen tussen mannen en vrouwen (bijvoorbeeld gemiddeld hogere FA waarden in mannen) (Schmithorst, Holland, & Dardzinski, 2008). Daarnaast bleken de diffusie maten te variëren, afhankelijk van geslachtshormonen en puberteitsstadium (Herting et al. 2012; Peper et al. 2013).

In hoofdstuk 6 zijn de witte stof diffusiewaarden van 21 adolescente meisjes met genderdysforie en 17 adolescente jongens met genderdysforie bepaald en vergeleken met die van controle groepen (21 meisjes, 20 jongens) zonder gen-



derdysforie. Alle jongeren met genderdysforie gebruikten op het moment van de meting puberteitsremmers. In de controlegroepen vonden wij significante geslachtsverschillen in FA waardes in meerdere hersengebieden. In een groot deel van deze gebieden lieten de geboren/biologische jongens met genderdysforie diffusiewaardes zien die tussen die van de controles inzaten. Hun FA waardes verschilden bijvoorbeeld niet significant van de controle jongens, noch van de controle meisjes. De diffusiewaardes van meisjes met genderdysforie vielen daarentegen hoofdzakelijk binnen de vrouwelijke range. Alleen voor de jongens met genderdysforie vonden wij aanwijzingen voor een afwijkende, meer vrouwelijke seksuele differentiatie van de hersenen; hun witte stof, in gebieden die geslachtsverschillen vertonen, bleek niet volledig vermannelijkt te zijn.

Hoofdstuk 7 beschrijft een fMRI studie waarbij een klassieke neuropsychologische taak, de *mentale rotatie taak* (MRT) werd gebruikt. Doorgaans worden bij taken die visueel-ruimtelijk cognitief functioneren meten, en specifiek bij de MRT, geslachtsverschillen gevonden. Mannen presteren gemiddeld beter dan vrouwen. Tijdens het uitvoeren van de MRT zijn daarnaast geslachtsverschillen in taak-gerelateerde hersenactivatie gevonden (Hugdahl et al. 2006). Om de effecten van testosteron op het visueel ruimtelijk functioneren en de neuronale correlaten ervan te onderzoeken, werd de MRT in een prospectieve onderzoeksopzet twee keer door 21 meisjes met genderdysforie uitgevoerd; een eerste keer voor de start van hun cross-sex hormoonbehandeling en een tweede keer gemiddeld 10 maanden na de start van de testosteron suppletie. Ook twee controlegroepen, 20 jongens en 21 meisjes, namen twee keer deel aan het fMRI experiment om een eventueel gender-atypisch cognitief functioneren van de genderdysfore meisjes te onderzoeken en om ze te vergelijken met jongeren die een normale ontwikkeling doormaken gedurende hun puberteit. Wij vonden dat de genderdysfore meisjes tijdens de eerste scan, dus voor de start van de testosteron behandeling, al een meer mannelijk patroon van hersenactivatie vertoonden. Net als de controlejongens, hadden zij minder activatie in frontale hersengebieden in vergelijking met de controlemeisjes. Na 10 maanden blootgesteld te zijn geweest aan testosteron lieten de meisjes met genderdysforie, weer net zoals de controlejongens, een verhoogde MRT-gerelateerde hersenactivatie zien, vergeleken met de eerdere scan sessie. Bij de controlemeisjes kon geen verandering tussen de twee metingen gevonden worden. Op basis van deze bevindingen concluderen wij daarom dat geboren/





biologische meisjes met genderdysforie *a priori* een meer mannelijk visueel ruimtelijke cognitief functioneren hebben. Daarnaast konden wij aantonen dat testosteron, zowel in de vorm van een hormoonsuppletie (genderdysfore meisjes), als tijdens de normale puberteit (controlejongens), aanvullende activerende effecten heeft op het visueel ruimtelijk functioneren.

#### CONCLUSIE

181

De studies die beschreven zijn in deze dissertatie hadden als doel te onderzoeken of kinderen en jongeren met genderdysforie een afwijkende seksuele differentiatie van de hersenen hebben ondergaan en of zij, samenhangend hiermee, meer de neurobiologische kenmerken van hun ervaren gender hebben, dan van hun geboortegeslacht/biologische geslacht. Met de zes beschreven studies is een begin gemaakt met het beantwoorden van deze vraag. In de hoofdstukken 2, 5 en 6 vonden wij inderdaad aanwijzingen voor gender-atypische neurobiologische kenmerken en daarmee indicaties voor een atypische vroege hersendifferentiatie bij kinderen en jongeren met genderdysforie. De bevindingen golden alleen niet altijd in gelijke mate voor de geboren/biologische jongens als voor de geboren/biologische meisjes. Dit maakt duidelijk dat ook in de etiologie van genderdysforie processen voor geboren/biologische jongens en meisjes verschillend kunnen verlopen.

De studies in dit proefschrift vormen nog maar het begin van het hersenonderzoek dat is gedaan bij kinderen en jongeren met genderdysforie. Een aantal vragen blijft voorlopig dan ook nog onbeantwoord. Wij hebben bijvoorbeeld nog niet onderzocht of de hormonale interventies ook andere (bijvoorbeeld nadelige) dan de gevonden gevolgen voor de (hersenen)ontwikkeling van deze kinderen zouden kunnen hebben. Ook zijn op dit moment hersenscans nog niet klinisch in te zetten ter ondersteuning van de diagnostiek of als voorspeller van het verloop van de genderdysforie in de adolescentie. Nog veel vervolgonderzoek zal nodig zijn om deze prangende, voor de patiënten en hun ouders zo belangrijke vragen te beantwoorden.

