



FACULTEIT GENEESKUNDE EN
GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

Academiejaar 2012 - 2013

Het verschil in hersenen tussen mannen en vrouwen en de implicaties bij transseksuelen

Nathalie PELEMAN

Promotor: Prof. Dr. S. Monstrey

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.
Ghent University, Library, 2021.

VOORWOORD

Bij deze stel ik mijn scriptie voor met als titel ‘Het verschil in hersenen tussen mannen en vrouwen en de implicaties bij transseksuelen’.

Deze scriptie omvat een uitgebreide literatuurstudie waarbij zoveel mogelijk recente literatuur werd geïmplementeerd. Verder werd ook gebruik gemaakt van oudere literatuur om de eerste wetenschappelijke bevindingen omtrent het seksueel dimorfisme in de hersenen na te gaan en zo verder te kunnen bouwen vanuit deze eerste resultaten.

Het doel van deze scriptie is een heldere samenvatting te geven over gebruikte literatuur en hieruit conclusies te trekken omtrent het seksueel dimorfisme van de hersenen en eventuele veranderingen in de hersenstructuur van transseksuelen. Zo kan een duidelijk beeld gegeven worden van reeds bewezen en wetenschappelijk onderlegde bevindingen en kan verder ook nagegaan worden naar welke hersendomeinen er zeker nog onderzoek moet verricht worden. Deze scriptie kan een meerwaarde bieden doordat hier anatomische en functionele aspecten worden onderzocht van het fenomeen transseksualisme. De actuele aandacht voor transseksualisme en het toenemend aantal transseksuelen maken dat er nood is aan een duidelijk beeld over deze aandoening.

Mijn bijzondere dank gaat uit naar Professor S. Monstrey (vakgroep Plastische heelkunde Ugent). Eerst en vooral wil ik u bedanken voor het interessante onderwerp van deze scriptie. Uw hulp bij het vinden van relevante artikels, samen met uw begeleiding en kritische reflectie doorheen de verschillende fases van de schrijfprocedure, hebben mij geholpen om deze scriptie te verwezenlijken.

Ten slotte wil ik ook mijn ouders en vrienden bedanken voor hun steun tijdens het schrijven van deze scriptie.

1. ABSTRACT	1
2. INLEIDING	3
3. METHODE	9
4. RESULTATEN	12
4.1 Verschillen in hersenstructuur tussen mannen en vrouwen.....	12
4.1.1 Baby's, kinderen & adolescenten	12
4.1.1.1 <i>Algemeen</i>	12
4.1.1.2 <i>Specifiek</i>	13
4.1.2 Volwassen leven	14
4.1.2.1 <i>Algemeen</i>	14
4.1.2.2 <i>Specifiek</i>	17
I) Regionale volumeverschillen.....	17
II) Hypothalame structuren.....	19
III) Limbisch systeem.....	20
IV) Corpus Callosum.....	22
4.2 Hersenstructuur en hersenactiviteit bij transseksuelen.....	24
4.2.1 Congenitaal	24
4.2.1.1 <i>Specifieke structuren</i>	24
4.2.1.2 <i>Hersengewicht</i>	25
4.2.1.3 <i>Grijze & witte stof</i>	26
4.2.1.4 <i>Erfelijke factoren</i>	27
4.2.1.5 <i>Cortexdikte</i>	28
4.2.1.6 <i>Hypothese</i>	29
4.2.2 Hormonaal	30
4.2.3 Hersenactiviteit & handelingen	31
4.2.3.1 <i>Olfactorisch</i>	31
4.2.3.2 <i>Lateralisatie</i>	31
4.2.3.3 <i>Verbaal</i>	32
4.2.3.4 <i>Mentale rotatie</i>	32
4.3 Verschillen in hersenactivatie en gedrag tussen beide geslachten.....	34
4.3.1 Nature	34
4.3.1.1 <i>Gedrag</i>	34
4.3.1.2 <i>Mentale rotatie & verbale testen</i>	34
4.3.1.3 <i>Verwerking van processen</i>	36
4.3.1.4 <i>Psychiatrische & hersen-gerelateerde aandoeningen</i>	36
4.3.2 Nurture	37
4.3.3 Onbekend	39
5. DISCUSSIE	40
5.1 Consensus in de artikels.....	40
5.2 Voldoende evidentie.....	42
5.3 Verder onderzoek nodig.....	43
6. REFERENTIELIJST	47

1. ABSTRACT

In deze studie werd onderzocht of er geslachtsverschillen bestaan tussen de hersenen van mannen en vrouwen. Ook werd nagegaan of de hersenen van transseksuelen wijzigingen vertonen ten opzichte van de hersenen van controlepersonen met hetzelfde biologisch geslacht.

Als methode heeft men gebruik gemaakt van literatuur, daterend vanuit de periode 1988-2012. Bij het kritisch bestuderen van de literatuur werd rekening gehouden met de wetenschappelijke onderbouwing, de gebruikte methode en de grootte van de steekproef.

De belangrijkste consistente bevindingen die werden gevonden, kunnen als volgt worden samengevat.

De hersenen van mannen bevatten meer neuronen dan de hersenen van vrouwen en ook de neuronendensiteit is groter bij mannen. Dit groter neuronenaantal zorgt ervoor dat de hersenen van mannen ook meer witte stof bevatten. Verder zijn de hersenen van mannen groter en wegen ze ook zwaarder. Het hersengewicht van man-vrouw transseksuelen bevindt zich tussen de gemiddelde waarden van mannen en die van vrouwen. Het putamen is relatief groter bij mannen.

Mannen hebben een groter volume in de visuele cortex en vrouwen hebben grotere volumes in de regio van Broca en de superieure temporele cortex, die beiden betrokken zijn bij taal en spraak. Hierdoor presteren vrouwen beter bij verbale testen, terwijl mannen over een betere ruimtelijke oriëntatie beschikken. Vrouw-man transseksuelen scoren slechter bij deze verbale testen dan vrouwen, man-vrouw transseksuelen halen bij de verbale testen dan weer betere resultaten dan mannen. Man-vrouw transseksuelen vertonen ook minder functionele asymmetrie in de hersenen dan mannelijke controles, bij het verwerken van verbale stimuli. De interstitial nucleus of the anterior hypothalamus 3 (INAH-3) is proportioneel groter bij mannen dan bij vrouwen en bevat meer neuronen. Man-vrouw transseksuelen hebben een INAH-3 volume en neuronenaantal binnen de vrouwelijke INAH-3 waarden. Het neuronenaantal van de bed nucleus van de stria terminalis is vervrouwelijkt bij man-vrouw transseksuelen en vertoont masculinisatie bij vrouw-man transseksuelen. Vrouwen kennen een verhoging van de ratio orbitaal volume op amygdala-volume.

Leeftijdsspecifieke bevindingen tonen dat er reeds een geslachtsverschil aanwezig is in de hersenen van bij de geboorte.

Hoewel hier enig bewijs geleverd wordt voor het bestaan van een seksueel dimorfisme in de hersenen, is er zeker en vast nog verder onderzoek nodig omtrent deze materie. Er zijn reeds studies gevonden die aantonen dat de hersenen van transseksuelen in sommige regio's afwijken van de hersenen van personen met hetzelfde biologisch geslacht. Toch is er nog onvoldoende evidentie om te stellen dat de hersenen van transseksuelen verschillend zijn van de hersenen van controlepersonen. Ook op dit domein is er nood aan meer evidence-based studies.

2. INLEIDING

Deze studie handelt over geslachtsverschillen in de hersenregio en bestudeert eveneens de hersenen van transseksuelen. Men vraagt zich hierbij af of de hersenen van transseksuelen zich aansluiten bij de hersenen van hun biologisch geslacht of bij die van hun gender identiteit.

Mannen en vrouwen verschillen qua uiterlijke verschijning. Doorheen de evolutie zijn er verschillen ontstaan in de differentiatie van mannen en vrouwen. Evolutionaire krachten zorgden er voor dat mannen en vrouwen bepaalde karakteristieken kregen toegewezen, zoals verschillen qua anatomie. (1) Over het ontstaan van het seksueel dimorfisme zijn weinig studies verricht. Ook is het zo dat seksueel dimorfisme kan veranderen over honderden of duizenden jaren. In een artikel van *Larsen* uit 2003 heeft men het over de studie van *Reno et al.* die beroep doet op 'Lucy', een skelet van de *Australopithecus afarensis*, en andere beenderige overblijfselen uit die tijd (ongeveer 3.2 miljoen jaar geleden). Aan de hand hiervan kwam men tot de constatacie dat er op dat moment slechts een matig seksueel dimorfisme bestond. Verder werd duidelijk dat het seksueel dimorfisme hoger is in gebieden waar man tegen man competitie frequent voorkomt, in vergelijking met gebieden zonder veel competitie. Aangezien de *A. afarensis* leefde in niet-competitieve groepen, kan deze hypothese kloppen. Uit dit artikel kunnen we besluiten dat het ontstaan van seksueel dimorfisme en specifieke gedragingen ver teruggaat in de tijd. Het is zeer moeilijk om na te gaan wanneer seksueel dimorfisme precies is ontstaan, daar het waarschijnlijk om een geleidelijk proces gaat. (2) In deze studie wil men nagaan of er ook een dimorfisme bestaat in de hersenontwikkeling van beide geslachten.

Uit onderzoek is gebleken dat er een seksueel dimorfisme bestaat in de hersenen van andere species, bijvoorbeeld ratten. (3). Zo vond men bijvoorbeeld dat wijzigingen in de corpora mamillaria van ratten leiden tot een verlies van seksuele activiteit. Wanneer men bij gecastreerde mannelijke ratten testosteron in het corpora mamillaria complex inprent, zal dit de seksuele functie herstellen. Naar aanleiding van deze bevindingen bij dieren, kwam men tot de conclusie dat het gebied van de corpora mamillaria invloed heeft op de seksuele functie bij de man. Daarom heeft men ook onderzoek verricht van deze regio en andere regio's bij de mens. (4)

De seksuele differentiatie van de hersenen start pas tijdens de tweede helft van de zwangerschap, terwijl de genitaliën reeds gevormd worden in de eerste twee maanden van de zwangerschap. Bij de geboorte kan de graad van seksuele differentiatie van de genitaliën dus verschillen van de seksuele ontwikkelingsgraad van de hersenen.

De differentiatie van de hersenen zorgt voor blijvende veranderingen van de hersenen en hersenfuncties. Deze differentiatie komt tot stand door de interactie van de zich ontwikkelende neuronen met de omgeving. Tot deze omgeving behoren de omgevende zenuwcellen en de circulerende hormonen van het kind zelf, evenals substanties die afkomstig zijn van de moeder. Deze substanties, zoals hormonen, nutriënten en medicatie, komen bij het kind terecht via de foetale circulatie. Tijdens de puberteit worden de hersenstructuren die ontwikkeld werden tijdens de foetale periode geactiveerd door geslachtshormonen. Er zijn echter ook genen die bijdragen aan de seksuele differentiatie zonder toedoen van hormonen. Genen op het X-chromosoom die ontsnappen aan inactivatie kunnen op die manier bijdragen aan een seksueel dimorfe functie.

De ovaria en de testes ontwikkelen zich in de 6^{de} week van de zwangerschap. Deze ontwikkeling wordt in gang gebracht door verschillende genen, waarvan het sex-determining gene on the Y chromosome (SRY) een van de belangrijkste is. Het SRY-gen is een soort controlegen dat verschillende genen op de chromosomen activeert waardoor de testes zullen ontwikkelen. Tussen de 6^{de} en de 12^{de} week van de zwangerschap worden bij de mannelijke foetus de overige seksuele organen gevormd, onder invloed van de secretie van testosteron en dihydrotestosteron door de testes. De afwezigheid van deze hormonen zorgt voor een seksuele differentiatie in vrouwelijke richting. (5)

In deze studie zal men zowel het verschil in hersenstructuur tussen mannen en vrouwen onderzoeken, alsook de geslachtsspecifieke verschillen qua gedrag en emotie. Het belang van het aantonen van geslachtsverschillen in gedrag en emotie blijkt uit de invloed van deze gedragingen op de maatschappij, het algemeen welzijn en de gezondheid van mensen. Bij de aanvang van de pubertijd treden er immers wijzigingen op in het typische gedrag van jongens en meisjes. Zo zal er een toename zijn van druggebruik, zelfmoord en agressie bij jongens. Bij meisjes merkt men toenemende stemmingswisselingen, angst en eetstoornissen zoals anorexia nervosa. Men heeft reeds vastgesteld dat zowel sociale, psychologische als biologische factoren een rol spelen bij deze geslachtsverschillen. (3)

Het gebruik van Magnetic Resonance Imaging (MRI) voor de detectie van hersenstructuren en hersenactiviteit, is de gouden standaard geworden. Het voordeel van MRI boven andere beeldvormingsmethodes zoals conventionele radiografie en computerized tomography (CT) is dat er geen schadelijke straling wordt gebruikt. Op die manier kunnen ook de hersenen van kinderen onderzocht worden wat de deur opent voor nieuwe, leeftijdsspecifieke bevindingen. Een nadeel van MRI is echter dat het een hoge kostprijs heeft waardoor het aantal uitvoeringen wordt beperkt. (6)

Meer recent gebruikt men ook diffusion tensor imaging (DTI) en voxel-based morphometry (VBM). DTI kan gebruikt worden om de microstructuur van de witte stof te bestuderen. VBM maakt gebruik van computerprogramma's om de verschillende hersenregio's in kaart te brengen. Zo kunnen structurele verschillen tussen verschillende groepen gemakkelijk in beeld gebracht worden, zonder daarvoor 'regions of interest' te moeten aanduiden. (7) De verschillen qua neuroanatomie kunnen ook aangetoond worden door de hersenen van reeds gestorven mensen te bestuderen. Dit noemt men post-mortem studies. Bij kinderen kunnen er maar weinig post-mortem studies gedaan worden, omdat het sterftcijfer in deze leeftijdsgroep laag is. (6)

Er zijn heel wat variaties binnen de menselijke species. Een van deze variaties is het ervaren van een aanhoudend ongenoegen over het eigen biologisch geslacht. Dit ongenoegen is vaak onbegrepen door anderen en kan leiden tot een verminderde levenskwaliteit en een beschamend gevoel over het eigen lichaam. Dit fenomeen wordt aangeduid met de term 'gender dysforie'. De meest extreme vorm van gender dysforie wordt 'transseksualiteit' genoemd. Deze term omvat ook de drang van transseksuelen om door middel van een geslachtsoperatie hun biologische geslacht te veranderen.

Transseksualiteit is een ruim begrip en de definitie is gedurende de laatste decennia veranderd. Zo werd het 30 jaar geleden gezien als iets dat wel zou overgaan, als je het genoeg tijd gaf (Fleming, Steinman and Bockneck, 1980). Verder zei Dr. K. Meyer dat chirurgie niet zou helpen aan de genezing van transseksuelen. Volgens hem zijn transseksuelen geestelijke ziek en zal chirurgie niet helpen om hun psychologische problemen aan te pakken (Meyer and Reter 1979). Er kwamen ook heel wat theorieën over de mogelijke oorzaak van transseksualisme. Zo verkondigde Lothstein in 1984 dat man-vrouw transseksuelen agressie willen weren door een nieuw individu te maken dat perfectie uitstraalt. Ook voor de vrouw-man transseksuelen had hij een theorie. Hij ging er van uit dat deze transseksuelen zich

wilden ombouwen tot een man omdat moeders zich zo zouden kunnen beschermen tegen een gevaarlijke vader. (8)

Tegenwoordig wordt transseksualiteit echter vaker gezien als ‘een vrouwelijk brein in een mannelijk lichaam’ en vice versa. Transseksuelen hebben het voortdurende gevoel dat hun biologische geslacht niet overeenstemt met hun gender identiteit. Daardoor voelen ze zich ongemakkelijk in hun lichaam en ze vertonen dan ook een sterke behoefte om hun lichaam aan te passen aan hun gender identiteit, door middel van hormoontherapie en chirurgie. Vaak hebben transseksuelen ook psychologische problemen als gevolg van dit ongenoegen over hun biologisch geslacht. Verder is ook het belang van omgevingsfactoren belangrijk bij transseksualiteit. De reactie van familie en vrienden op transseksualiteit kan ook leiden tot heel wat psychologische problemen. (9)

Ook vandaag nog doet men onderzoek naar talrijke biologische aanknopingspunten waaruit zou blijken dat transseksuelen op de een of andere manier verschillen van niet-transseksuelen. Zo trachtte men eerst fenotypische verschillen tussen transseksuelen en niet-transseksuelen aan te tonen. In verscheidene studies werden dergelijke fenotypische verschillen gevonden (o.a. Bosinski et al., 1997). Deze fenotypische verschillen geven echter enkel informatie over de verscheidenheid binnen de menselijke species, maar niet over de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor deze variaties. Daarom ging men op zoek naar bewijzen van verschillen tussen transseksuelen en niet-transseksuelen, gebaseerd op genen en verschillen in lichaamsstructuren. Baanbrekend werk werd hierbij geleverd door de studies van onder andere Dick Swaab. Het dimorfe karakter van de bed nucleus van de stria terminalis (BSTc) was daarbij een van de eerste vaststellingen.

Na het onderzoek naar biologische verschillen heeft men zich ook gericht tot personen met stoornissen van de seksuele ontwikkeling (disorders of sex development, DSD), zoals bijvoorbeeld mensen die blootgesteld zijn aan hoge doses androgenen tijdens de foetale periode. Deze personen werden vroeger aangeduid met de term ‘interseksualiteit’. Door de levenssfeer te bestuderen van deze mensen, dacht men ook inzicht te krijgen in de mechanismen die aan de basis liggen van transseksualiteit. Dit onderzoek heeft echter niet zo veel nuttige informatie opgeleverd. (8)

Problemen met de gender identiteit kunnen reeds vroeg in de ontwikkeling ontstaan. Zo zijn er jongens die steeds de kleren van hun moeder willen dragen en liever met poppen spelen. Maar niet al deze kinderen zullen later transseksueel worden. Volgens onderzoek zou slechts

23% van de kinderen met geslachtsproblemen tijdens hun kindertijd, later effectief transseksueel gedrag vertonen. (5)

Transseksuelen worden vaak onderverdeeld in 'early onset transsexuals' en 'late onset transsexuals'. De 'early onset transsexuals', vertonen reeds vroeg in het leven tekenen van discomfort over het eigen geslacht. Ze beseffen vaak al heel snel dat ze tot het 'verkeerde' biologische geslacht behoren. Dit gevoel wordt nog versterkt tijdens de puberteit. 'Late onset transsexuals' daarentegen, ontwikkelen pas een gender dysforie na een lange periode. Ze wachten dan meestal ook met een geslachtsoperatie tot na hun veertigste verjaardag. Het is vaak moeilijker om 'late onset transsexuality' met zekerheid te diagnosticeren. Dit heeft te maken met het feit dat 'late onset transsexuals' vaak een sterk karakter hebben en trachten te vechten tegen hun transseksualiteit. Ook blijkt dat de resultaten na een geslachtsoperatie minder goed zijn bij 'late onset transsexuals' dan bij 'early onset transsexuals'. (10)

Het is belangrijk om bij de zoektocht naar verschillen tussen de hersenen van transseksuelen en niet-transseksuelen rekening te houden met voorafgaande hormoontherapie. Zo is gebleken dat hormoontherapie, net zoals hormonen tijdens de foetale ontwikkeling, een invloed kan uitoefenen op de hersenen waardoor er zowel structurele als functionele wijzigingen optreden. Men moet dus in acht nemen dat eventuele hersenverschillen tussen transseksuelen en niet-transseksuelen afkomstig kunnen zijn van de hormoontherapie en niet aangeboren zijn. Om na te gaan welke hersenverschillen bij transseksuelen werkelijk aangeboren zijn is het nodig om studies te bekijken die hersenen vergelijken van transseksuelen die nog geen hormoontherapie hebben ondergaan met de hersenen van niet-transseksuelen. (11)

Tot op de dag van vandaag is er nog steeds onderzoek bezig naar onderliggende mechanismen en de etiologie van transseksualiteit. De steeds groter wordende vraag naar geslachtsoperaties en het feit dat transseksualiteit in vele kringen nog niet sociaal aanvaard wordt, doet de nood aan wetenschappelijk onderzoek toenemen. Verder neemt ook het aantal transseksuelen toe. Zo zou, volgens Europese en Aziatische rapporten, de prevalentie van transseksualiteit geschat worden op 1/100,000 tot 1/2,900. (12) Volgens een studie van Dick F. Swaab zou de prevalentie van man-naar vrouw transseksuelen 1/10,000 bedragen en die van vrouw-man transseksuelen zou ongeveer 1/30,000 zijn. (5)

In dit literatuuronderzoek gaan we op zoek naar de verschillen in hersenregio's tussen mannen en vrouwen. Hierbij wordt rekening gehouden met literatuur omtrent deze materie en tegenstrijdige resultaten zullen tegen elkaar afgewogen worden. Verder zullen ook specifieke mannelijke en vrouwelijke gedragingen vergeleken worden en zal nagegaan worden welke gedragingen door onderzoek als geslachtsspecifiek worden beschouwd en veroorzaakt worden door de wisselwerking tussen hormonen en hersenstructuren of door omgevingsfactoren. Een ander aspect van het literatuuronderzoek zal zich bezighouden met de hersenstructuren van transseksuelen. Er zal gezocht worden naar analogie met de hersenstructuren van mannen en vrouwen. We zullen hierbij trachten bewijzen te vinden voor de veronderstelling dat bepaalde hersenstructuren van man-vrouw transseksuelen meer aansluiten bij de hersenen van vrouwen en dat die van vrouw-man transseksuelen meer aansluiten bij de hersenen van mannen. Verder zal ook het gedrag van deze transseksuelen vergeleken worden met het geslachtsspecifieke gedrag van mannen en vrouwen. Hierbij wordt in de verschillende studies gebruik gemaakt van verscheidene beeldvormingstechnieken.

Het belang van deze studie ligt zeker en vast in het feit dat het aantal transseksuelen de laatste jaren een toename heeft gekend en dat deze trend ook de volgende jaren zal worden verder gezet. Deze toename hangt samen met het feit dat transseksualiteit de laatste jaren meer en meer aanvaard wordt in vergelijking met 50 jaar geleden. Toch wordt transseksualiteit ook nu nog in veel kringen niet getolereerd en wordt het zelfs afgedaan als 'onzin'. Omwille van deze redenen is er nood aan een klare kijk op dit onderwerp.

De beste manier om verschillen in de hersenen bij transseksuelen te detecteren is eerst en vooral te gaan kijken op welke vlakken mannen en vrouwen verschillen qua hersenstructuur en hersenactiviteit. Pas daarna kunnen we de hersenen van transseksuelen gaan bestuderen. In deze studie tracht men een kritische samenvatting en reflectie te geven over relevante literatuur.

3. METHODE

Bij het zoeken naar artikels is er eerst en vooral gezocht naar literatuur die handelt over de hersenen van mannen en vrouwen en de verschillen tussen deze beide. Vervolgens zijn er zoektermen gebruikt om artikels te vinden die zich concentreren op de hersenen van transseksuelen.

Bij het selecteren van artikels werd vooral rekening gehouden met de titel en het abstract. Hierbij werd gezocht naar studies die de verschillende aspecten van het onderwerp benaderen.

De zoektocht werd gestart op PubMed. Hierbij werd de Medline-gegevensdatabank geraadpleegd. Bij het invoeren van de zoektermen 'difference brain men women' werd een te groot aantal resultaten gevonden. Daarom werd de filter aangezet en werd er enkel gezocht op 'free full text available', 'humans' en 'English'. Verder werden enkel de artikels ingesloten die de laatste 5 jaar werden gepubliceerd en waarbij de zoektermen terug te vinden zijn in de titel/abstract. Hierbij werden dan uiteindelijk 36 artikels gevonden. De selectie van de artikels gebeurde vooral op basis van de titel en het abstract. Op deze manier werden drie artikels gekozen en gebruikt (Leonard et al., 2008) (Proverbio et al., 2008) (Garcia-Falgueras et al., 2008). Via 'related citations in PubMed' van 'Garcia-Falgueras et al., 2008' werd nog een vierde artikel gevonden (Byne et al., 2000).

Hierna werd verder gezocht op PubMed met de zoektermen 'sex difference brain'. Er werd opnieuw gefilterd op 'free full text available', 'humans', 'English' en 'search fields in title/abstract'. Er werd hier echter geen limiet gezet op de publicatiedatum omdat zo gezocht kon worden naar oudere, doch relevante artikels. Er werden op deze manier 164 artikels gevonden. Van deze 164 artikels werden er 12 geselecteerd (Raznahan et al., 2010) (Hines et al., 2010) (Campbell et al., 2005) (Gur et al., 2002) (Davatzikos and Resnick, 1998) (Hofman et al., 1988) (Koscik et al., 2009) (Kruijver et al., 2000) (Witelson et al., 1995) (Lenroot et al., 2010) (Kruijver et al., 2001) (Raz et al., 2001). De selectie gebeurde eveneens op basis van de inhoud van het abstract. Vanuit 6 van deze artikels werden nog 15 extra artikels gevonden. Uit *Kruijver et al., 2000* werd een artikel gevonden via 'related citations in PubMed' (Bao and Swaab, 2011). Ook uit *Koscik et al., 2009* werd via 'related citations' één artikel gevonden

(Wood et al., 2008). Verder werd bij de related citations van *Witelson et al., 1995* relevante lectuur gevonden (de Courten-Myers, 1999). Daarnaast vond men ook bij de ‘related citations’ van *Raz et al., 2001* een relevant artikel (Sowell et al., 2007). Bij de ‘related citations’ van *Lenroot et al., 2010* en *Kruijver et al., 2001* werden telkens 2 interessante artikels gevonden (De Vries and Boyle, 1998) (Brun et al., 2009) (Cooke et al., 1999) (Joel, 2011). Ook werden uit de ‘related citations’ van de laatste twee gevonden artikels *Brun et al., 2009* en *Joel, 2011* nog respectievelijk twee en één extra artikel(s) gevonden (Halari et al., 2006) (Hofer et al., 2006) (Rogers, 2010). Daarna werden bij de ‘related citations’ van *Sowell et al., 2007* nog 3 artikels gevonden (Luders et al., 2009) (Gilmore et al., 2007) (Allen et al., 1991). Bij de ‘related citations’ van *Allen et al., 2009* werd nog een laatste artikel gevonden (Ozdemir et al., 2007).

Vervolgens werd als zoekterm op PubMed gekozen voor ‘gender identity’. Opnieuw werd er hierbij gefilterd op ‘free full text available’, ‘humans’, ‘English’, ‘publication dates 5 years’ en ‘search fields in title/ abstract’. Als resultaat vond men hierbij 107 artikels. Uit deze 107 artikels, zijn er uiteindelijk 2 artikels geselecteerd (Herbert, 2008) (Luders et al., 2009).

Uiteindelijk werd nog een artikel op PubMed gevonden onder de zoektermen ‘brain transsexuals’. Hierbij verschenen er 62 artikels, waarvan er 1 artikel werd gebruikt (Zubiaurre et al., 2012).

Het laatste artikel op Pubmed werd gevonden met de zoektermen ‘evolution sexual dimorphism’, met de bedoeling meer te weten te komen over het ontstaan en de evolutie van seksueel dimorfisme. Er werd gefilterd op ‘free full text available’, ‘humans’ en publicaties van de laatste 10 jaar. Hierbij verschenen 21 artikels waarvan er 1 werd gebruikt (Larsen, 2003).

Na de zoektocht op PubMed, werd verder gezocht op Web of Knowledge. Daar werden de eerste artikels gevonden via de zoektermen ‘brain men women’ (topic) AND ‘transsexuals’ (topic). De ‘timespan’ werd beperkt van 2000-2011. Op deze manier verkreeg men 22 artikels. Van deze 22 artikels werden er 4 geselecteerd (Schoning et al., 2010) (Giltay et al., 2005) (Berglund et al., 2008) (Savic and Arver, 2011). Uit dit laatste artikel *Savic and Arver, 2011* werden bij de ‘Cited references’ nog twee extra artikels gevonden (Giedd et al., 1997) (Goldstein et al., 2001). Bij het laatst gevonden artikel *Goldstein et al., 2001* werd bij ‘cited

references' en bij 'cited in' nog een interessant artikel gevonden (Swaab, 2007) (Tranel and Bechara, 2009).

Daarna werden de zoektermen 'gender differences' (title) AND 'brain' (topic) gebruikt. Omdat het hierbij vooral de bedoeling was om recente artikels op het spoor te komen, werd de 'timespan' ingesteld op 2005-2011. Ook werd bij 'Web of Science Categories' het woord 'Neurosciences' aangeklikt. Na deze acties bleven er nog 120 resultaten over, waaruit 1 artikel werd geselecteerd (Kang et al., 2011).

Vervolgens werd er opnieuw gezocht op Web of Knowledge met 'sexual dimorphism' (topic) AND 'brain' (topic). Er werd gezocht naar artikels van 2005-2012 en bij de 'subject areas' werd 'neurosciences neurology' aangeklikt. Men kwam hierbij 270 resultaten op het spoor, waarvan er 2 artikels werden geselecteerd (Rijpkema et al., 2012) (Bava et al., 2011).

Als voorlaatste zoekterm werd gekozen voor 'male-to-female transsexualism' (topic) bij Web of Knowledge. Als tijdsbeperking werd hier 2000-2012 ingesteld. Op deze manier werden 127 artikels gevonden, waarvan er één gekozen werd (Cantor, 2011). Bij de 'cited references' van dit artikel werd nog een extra artikel gevonden (Rametti et al., 2011).

Ten slotte werd de zoektocht beëindigd op Web of Knowledge met de termen 'brain transsexuals' (topic). Hierbij werd geen tijdslimiet ingesteld, opnieuw om ook relevante oudere artikels te vinden. Er werden 77 artikels gevonden waarvan er 3 werden geselecteerd (Hare et al., 2009) (Cohen-Kettenis et al., 1998) (Carrillo et al., 2010). Bij de 'cited references' van het laatste artikel *Carrillo et al., 2010* werd uiteindelijk nog een laatste artikel gevonden (Gooren, 2006).

Ook werd gebruik gemaakt van het boek 'Principles of transgender medicine and surgery' (Ettner, Monstrey and Eyler, 2007), dat een duidelijke kijk geeft op de definitie en de geschiedenis van transseksualiteit. Dit boek kreeg ik in mijn bezit via Professor Monstrey. Verder bezorgde Professor Monstrey mij ook het artikel van Hamzelou uit 2011, omdat het aansluit bij de inhoud van deze scriptie.

4. RESULTATEN

4.1 Verschillen in hersenstructuur tussen mannen en vrouwen

Om verschillen in hersenstructuren te detecteren wordt meestal gebruik gemaakt van MRI. Toch hanteert men tegenwoordig vaak fractionele anisotropie (FA) als beeldvormingstechniek. Deze techniek reflecteert een combinatie van vezelgrootte, dichtheid, myelinisatie en het al dan niet voorkomen van kruisende vezels van andere banen. Via deze manier van beeldvorming kunnen er significante geslachtsverschillen worden vastgesteld. Het voordeel van FA is dat de waarden stabiel blijven voor en na fixatie in postmortem studies. Mannen vertonen hogere FA-waarden ter hoogte van de temporale, pariëtale en occipitale junctie (inclusief de posterieure gyrus fusiformis). De FA-waarden zijn bij mannen ook nog hoger ter hoogte van de laterale occipitale sulcus, de transversale occipitale sulcus en in motorische regio's van de paracentrale lobus. (13)

4.1.1 Baby's, kinderen & adolescenten

4.1.1.1 Algemeen

Net zoals bij volwassenen (zie verder), verschilt het hersenvolume reeds tussen jongens en meisjes. Dit seksueel dimorfisme van de hersenen treedt al vroeg in het leven op. Zo vonden Dekaban en Sadowsky reeds een significant geslachtsverschil qua hersengewicht bij pasgeborenen. Bij onderzoek van 300 menselijke foetussen vonden Rega et al. significant grotere schedels bij mannelijke foetussen dan bij vrouwelijke. (14)

Jongens hebben een groter intracraniaal volume dan meisjes (7.8 % groter). Ook hebben jongens 10.2% meer grijze stof dan meisjes en 6.4% meer witte stof. Wanneer echter het intracraniaal volume in acht werd genomen, werden er geen significante geslachtsverschillen meer gevonden qua grijze en witte stof. (15)

Verder zouden pasgeborenen een grotere linkse hemisfeer hebben, wat tegengesteld is aan de hersenen van volwassenen en oudere kinderen. Bij volwassenen is de rechterhemisfeer immers groter dan de linker, doordat de rechterhemisfeer meer witte stof bevat. Dit komt tot

stand door een fronto-occipitale asymmetrie: de rechter prefrontale cortex is groter dan de linker en de linker occipitale cortex is groter dan de occipitale cortex aan de rechterkant bij volwassenen. Het normale patroon van fronto-occipitale asymmetrie dat aanwezig is bij volwassenen, ontbreekt bij pasgeborenen. De linker occipitale regio is bij pasgeborenen groter dan de rechter, zoals verwacht. De linker prefrontale regio is echter eveneens groter dan de rechter bij baby's. (15)

Het totale hersenvolume tijdens de neonatale periode bedraagt 35% van het volume van volwassen hersenen. Tijdens de ontwikkeling worden de occipitale regio's gemyeliniseerd voor de frontotemporale regio's. (15)

Verder verschilt de groei van de hersenen tussen beide geslachten. Meisjes bereiken sneller een piekwaarde in de groei van hun hersenvolume. Dit is op een leeftijd van 10.5 jaar, terwijl de piekwaarde bij jongens pas op 14.5 jarige leeftijd wordt bereikt. (1)

Ook de groei van de witte stof verschilt tussen beide geslachten. Zo wordt bij jongens de toename van witte stof veroorzaakt door een toename van het kaliber van de axonen, terwijl bij meisjes de witte stof toeneemt door de groei van het myeline. De toename van het kaliber van de axonen bij jongens wordt veroorzaakt door toenemende testosteronlevels. Sekshormonen spelen dus een rol bij de maturatie van witte stof. (16)

Verder verschilt ook de afname van de grijze stof tussen jongens en meisjes. Het volume van de grijze stof in de frontale kwab, kent een daling op 11 jaar bij meisjes en op 12.1 jaar bij jongens. (17)

In een zeer recente studie uit 2012, heeft men onderzoek gedaan naar hersenstructuren bij jonge volwassenen. Hieruit bleek dat zowel de volumes van de grijze als van de witte stof significant groter zijn bij mannelijke adolescenten dan bij vrouwelijke. (18)

4.1.1.2 Specifiek

Volgens Lenroot et al. zou de hippocampus bilateraal groter zijn bij meisjes, evenals het rechter striatum.

Hetzelfde artikel beweert dat de intensiteit van de grijze stof in de amygdala wordt bepaald door de testosteronlevels in de hersenen. Dit geldt zowel bij meisjes als bij jongens. De intensiteit van de amygdala vertoont dus een stijging met de leeftijd bij mannen die te wijten is aan een gestegen concentratie van biologisch beschikbaar testosteron in de hersenen. Bij

vrouwen is er echter geen verhoging van de testosteronconcentratie met de leeftijd, waardoor de intensiteit van de amygdala onveranderd blijft. (1)

In het artikel van Rijpkema et al., heeft men aangetoond dat mannelijke adolescenten significant grotere volumes hebben dan vrouwelijke adolescenten, wat betreft de globus pallidus en het putamen. Dit komt overeen met bevindingen uit studies van de hersenen van volwassenen. Er werden geen significante interacties gevonden tussen geslacht/leeftijd en de volumes van de nuclei van de basale ganglia. Uit voorgaande studies bleek dat het volume van de nucleus caudatus groter zou zijn bij vrouwen, in vergelijking met mannelijke kinderen en adolescenten. In de huidige studie werden echter geen verschillen gevonden in het volume van de nucleus caudatus van jonge volwassenen. Het seksueel dimorfisme van deze nucleus verdwijnt waarschijnlijk in de puberteit. (18)

4.1.2 Volwassen leven

4.1.2.1 Algemeen

Het meest opvallende geslachtsverschil tussen de hersenen van mannen en vrouwen betreft het volume en het gewicht van de hersenen. Hiernaar werd reeds uitgebreid onderzoek verricht en het is gebleken dat de hersenen van mannen groter zijn dan die van vrouwen. Dit verschil in hersenvolume uit zich ook in verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke hersenen qua corticaal volume. (19) Omtrent het volumeverschil zijn er specifieke cijfers bekend. De meeste literatuur hanteert dat de hersenen van mannen gemiddeld 9-13 % groter zijn dan die van vrouwen. Ook zou de grootte van het cerebellum 10% groter zijn bij mannen. (1) (20)

Ondanks het volumeverschil van de hersenen van beide geslachten, scoren mannen en vrouwen gemiddeld even hoog bij het uitvoeren van een IQ-test. Een groter hersenvolume gaat dus niet noodzakelijk gepaard met meer intelligentie. Uiteindelijk kwam men ook tot de vaststelling dat het geslachtsspecifieke verschil in hersenvolume ongeveer in overeenstemming is met verschillen in lichaamslengte tussen mannen en vrouwen. (14)

Mannen zouden ook een significant hogere neuronendensiteit en een groter geschat neuronenaantal hebben dan vrouwen in de cerebrale cortex. Doordat mannen meer zenuwcellen hebben, neemt ook het aantal axonen toe, wat dan weer leidt tot een toename van het volume witte stof. De hoeveelheid witte stof is bij mannen dus hoger dan bij vrouwen. (14)

Lenroot et al. bevestigt dat het totale neuronenaantal en de totale neuronendensiteit van de hersenen groter zijn bij mannen dan bij vrouwen. Toch zou er, volgens dit artikel, in de granulaire corticale lagen een grotere neuronendensiteit zijn bij vrouwen dan bij mannen. (1) Volgens *Koscik et al.* bevatten de hersenen van mannen meer neo-corticale neuronen dan die van vrouwen: 23 biljoen tegenover 19 biljoen. (21)

Daarnaast verschilt ook de cortexdikte tussen de geslachten op bepaalde plaatsen in de hersenen. De cortex van vrouwen is dikker ter hoogte van de linker en rechter inferieure pariëtale, de rechter posterieure temporale en de rechter laterale frontale, temporale en pariëtale regio's. (1) Een studie uit 2007 beweert verder dat de vrouwelijke cortex ook dikker is dan de mannelijke in de linker ventrale frontale en linker laterale occipitale regio's. Het geslachtsverschil zou het grootst zijn in de inferieure pariëtale en posterieure temporale cortices, waar de cortex van vrouwen gemiddeld 0.45 mm dikker is dan die van mannen. De cortex van mannen is dan weer dikker in de anterieure temporale en orbito-frontale regio van de rechterhemisfeer. (22)

Ook zouden vrouwen een grotere neuronendensiteit vertonen in de posterieure temporale cortex. (23)

Daarnaast zouden vrouwen meer gyrificatie vertonen in delen van de superieure frontale en pariëtale cortices. (7)

Een studie uit 2001 beweert dan weer dat vooral de frontale en mediale paralimbische cortices groter zijn bij vrouwen (relatief aan de grootte van het cerebrum). De frontomediale cortex is volgens deze studie groter bij mannen. (24) Volgens dezelfde studie hebben vrouwen significant grotere volumes, aangepast aan het totale hersenvolume, in de precentrale gyrus, de orbitofrontale cortex en de superieure frontale en linguale gyri. (24)

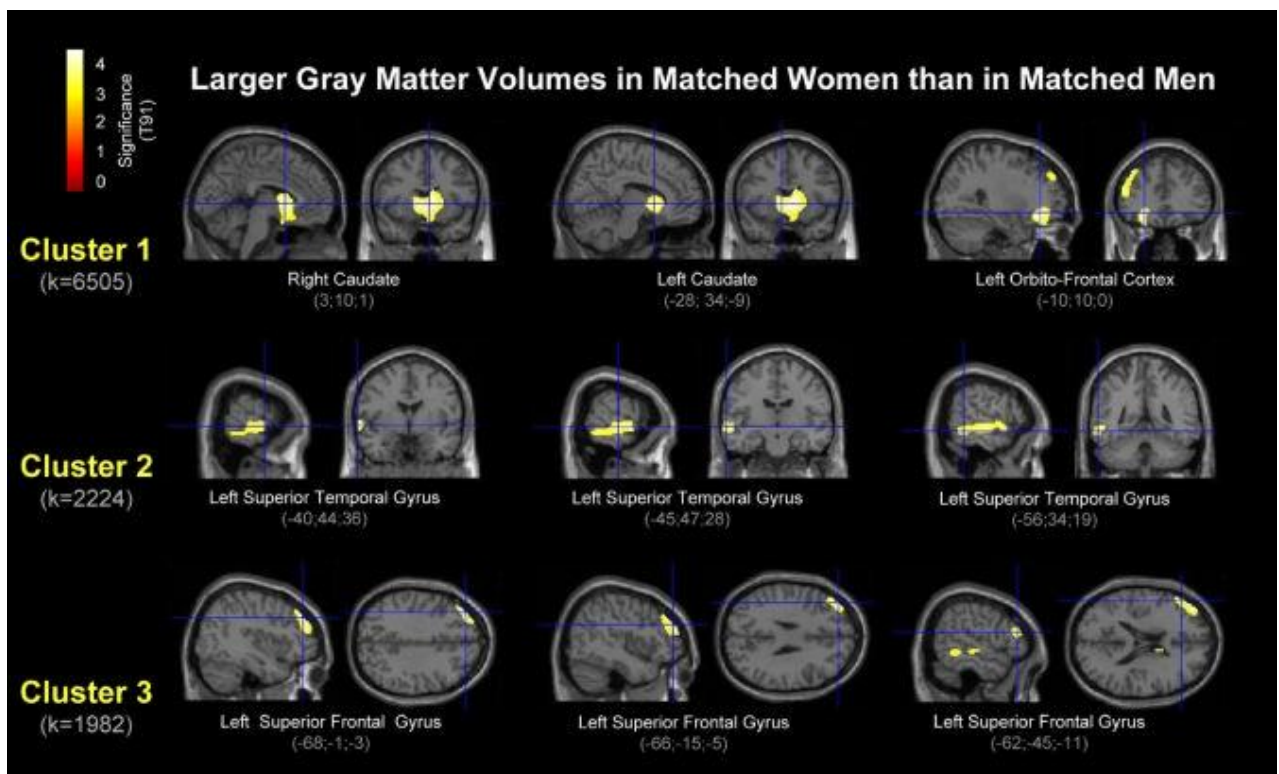
In een andere studie werd er ook een significant geslachtsverschil gevonden wat betreft het volume van de grijze stof. Het relatieve volume grijze stof zou bij vrouwen groter zijn in de sulcus cingulatus, terwijl bij mannen de sulcus paracingulatus meer grijze stof bevat. (14) Een studie uit 2011 voegt daaraan toe dat mannen grotere volumes van grijze stof hebben in de inferieure en mesiale temporale lobus, het cerebellum, het rechter putamen, de linker amygdala, de perirhinale cortex, de rechter occipitale en de linguale gyrus. Vrouwen zouden dan weer grotere volumes grijze stof hebben in de precentrale gyrus, de rechter inferieure pariëtale en orbitofrontale cortex. (25) Ook de postcentrale gyrus en de anterieure cingulate regio zouden meer grijze stof bevatten bij vrouwen dan bij mannen. (7)

Luders et al. stelt dan weer dat er geen enkele regio is waar mannen een significant grotere hoeveelheid grijze stof hebben dan vrouwen. Wel hebben vrouwen meer grijze stof in de linker en rechter caudatum, de linker superieure temporale gyrus en de linker superieure frontale gyrus. Volgens dit artikel zouden de geslachtseffecten verkleinen naarmate het verschil in hersengrootte tussen mannen en vrouwen afnam. De linker posterieure superieure temporale gyrus is overigens betrokken bij taal. De geobserveerde volumes grijze stof die groter zijn bij vrouwen dan bij mannen zijn dan ook geassocieerd met een betere taalvaardigheid bij vrouwen. (23) (figuur 1)

Ook de temporale, pariëtale, frontale en occipitale cortices zouden meer grijze stof bevatten bij vrouwen. (22)

Wood et al. beweert echter dat mannen in totaal een groter volume grijze stof hebben in de frontale lobus en dat ook de totale oppervlakte van de frontale lobus groter is bij mannen. (26)

Ook Rametti et al. beweert dat mannen meer grijze stof, witte stof en cerebrospinaal vocht hebben dan vrouwen. (27)



Figuur 1: Geslachtsverschillen in hoeveelheid grijze stof. De gekleurde gebieden zijn regio's waar vrouwen een groter volume grijze stof hebben dan mannen, volgens Luders et al. (23)

Belangrijk bij het vergelijken van de verschillende hersenregio's tussen mannen en vrouwen, is het in rekening brengen van het totale cerebrale volume. Als men de invloed van het cerebraal volume meerekent, bekomt men heel wat andere resultaten. Enkele voorbeelden hiervan zijn de volgende. Proportioneel gezien hebben vrouwen, volgens het artikel van Leonard et al., gemiddeld 2% meer grijze stof en 1% meer witte stof dan mannen. De gyrus van Heschl (perisylviane cortex) is proportioneel gezien ook groter bij vrouwen (11% links en 15% rechts). De relatieve groottes van het linker planum temporale, het cerebellum en het corpus callosum zijn eveneens groter bij vrouwen. (20)

Anatomische verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke hersenen worden vaak eerst getest met behulp van studies op dieren. Zo kwam er in 1999 een artikel uit over het seksueel dimorfisme van de hersenen bij ratten. Uit studies met ratten kwam men tot de constatacie dat de posterodorsale nucleus van de mediale amygdala (MePD) een groter volume heeft bij mannelijke ratten dan bij vrouwelijke. De mediale amygdala is betrokken bij reproductieve gedragingen, waaronder chemosensorische handelingen en seksuele opwinding. Verder vond men dat castratie van mannelijke ratten leidt tot een vermindering van het hersenvolume binnen de vier weken. Op die manier krijgen gecastreerde mannelijke ratten een vrouwelijk hersenvolume. Reeds in andere studies had men het over het effect van hormonen op de hersenontwikkeling tijdens de foetale periode. Deze studie beweert echter dat ze kan aantonen dat hormonen ook tijdens het volwassen leven een grote invloed hebben op hersenstructuren betrokken bij seksueel gedrag. De omvang van het seksueel dimorfisme bij ratten in de MePD zou vergelijkbaar zijn met seksuele dimorfismen in de hersenen van mensen. (28)

4.1.2.2 Specifiek

I) Regionale volumeverschillen

Het volume van de cerebellaire hemisferen, de vermis en de ventrale pons is groter bij mannen dan bij vrouwen, zelfs na aanpassing aan de grootte van de hersenen en na aanpassing aan de lichaamslengte. De grootte van het geslachtsverschil is het grootst in de hemisferen en in de anterieure vermis en is het minst uitgesproken in lobules VI-VII. Toch kwam men in een sample als resultaat uit dat vrouwen grotere volumes hebben in de cerebellaire hemisferen en in lobules VI-VII, na aanpassing aan de cerebellaire grootte. De resultaten zijn dus niet gelijklopend. (29)

Toch zijn niet alle hersenregio's groter bij mannen. Zo zouden de volumes van orbitofrontale, frontale en mediale paralimbische regio's, de nucleus caudatus en de anterieure gyrus cingulatus relatief (ten opzichte van het totale hersenvolume) groter zijn bij vrouwen. De frontomediale cortex, de hypothalamus, de amygdala, het putamen, de insula en de angulaire gyrus zijn dan weer proportioneel groter bij mannen. (1) (25)

Sowell et al. beweert dat het geslachtsverschil in hersengrootte het meest uitgesproken is in de frontale en occipitale regio's waar mannen ongeveer 6 mm grotere hersenen hebben dan vrouwen. (22)

De orbitofrontale regio's zijn betrokken bij emotionele modulatie. Daardoor kan een dimorfisme in deze regio's leiden tot een geslachtsverschil qua verwerking van emoties. De orbitofrontale cortices zouden verder ook betrokken zijn bij sociale gedragingen, redeneren en beslissen. (30)

In een artikel van *Brun et al.* vond men dat de linker temporale lobus significant groter is bij vrouwen, indien gecorrigeerd werd voor het hersenvolume. Ook de linker en de rechter superieure temporale gyri zijn proportioneel groter bij vrouwen. Verder kwam men in deze studie tot de vaststelling dat mannen proportioneel grotere volumes hebben in de linker occipitale lobes, die in verbinding staan met de primaire en secundaire visuele cortex en dus betrokken zijn bij visuele perceptie. Ook de linker superieure laterale fasciculus is groter bij mannen. De fasciculus wisselt informatie uit tussen de occipitale lobes en de prefrontale cortex. Deze laatste is betrokken bij het maken van beslissingen. (7)

Een ander artikel beweert dat mannen een grotere visuele cortex hebben dan vrouwen. Spraakgerelateerde regio's (de superieure temporele cortex en de area van Broca) zijn dan weer volumineuzer bij vrouwen. Opmerkelijk hierbij is dat de grootste geslachtsverschillen gevonden worden in de regio's met de meeste geslachts-specifieke steroïdenreceptoren tijdens de humane ontwikkeling. (1)

Uit twee post-mortem studies werd bevestigd dat de regio van Broca (vroeger bekend als de perisylviane regio) groter is bij vrouwen. Deze studies beweren ook dat het planum temporale en de inferieure frontale gyrus, respectievelijk 30 en 20 % groter zouden zijn bij vrouwen. Verder zou ook het deel van de primaire auditieve cortex in de rechterhemisfeer groter zijn bij vrouwen. Deze resultaten konden wel niet bevestigd worden door fMRI studies. (20)

II) Hypothalame structuren

Een belangrijke structuur betreffende geslachtsverschillen in de hersenen is INAH-3 (interstitial nucleus of the anterior hypothalamus 3). De INAH-3 is een subnucleus van de hypothalame nucleus uncinatus. De nucleus uncinatus bevindt zich in de preoptische area van de humane hypothalamus, vlakbij het derde ventrikel.

Er is voldoende evidentie om aan te nemen dat de INAH-3 groter is bij mannen. INAH-3 zou meer dan 50% groter zijn bij mannen dan bij vrouwen. Er zou ook een significant verband zijn tussen INAH-3 volume en hersengewicht. De toename van het INAH-3 volume gaat samen met een toename in neuronenaantal van de nucleus (toename van meer dan 50%). Het geslachtsverschil qua volume van INAH-3 zou zeker gedeeltelijk afhangen van geslachtsverschillen in blootstelling aan gonadale hormonen tijdens de ontwikkeling. (31)

Een review artikel uit 2011, beweert dat de central nucleus of the human bed nucleus of the stria terminalis (BSTc) 2 keer groter is bij mannen. Ook bevat deze nucleus twee keer zoveel somatostatine neuronen bij mannen dan bij vrouwen. INAH-3 is volgens dit artikel 1.9 keer groter bij mannen en het bevat 2.3 keer meer neuronen bij mannen. (32)

Ook in de sexually dimorphic nucleus of the preoptic area (SDN-POA), werd een structureel geslachtsverschil vastgesteld. Deze nucleus wordt nu de interstitial nucleus of the anterior hypothalamus-1 (INAH-1) genoemd. Bij mannen is deze SDN-POA 2.5 keer groter dan bij vrouwen. Verder bevat deze nucleus ook 2.2 keer meer cellen bij mannen dan bij vrouwen. Dit geslachtsverschil verschijnt echter pas na de leeftijd van vijf jaar en verdwijnt tijdelijk na de leeftijd van 50 jaar. Na een leeftijd van 75 jaar te hebben bereikt, verschijnt dit geslachtsverschil opnieuw. (32)

Verder zijn er ook geslachtsverschillen gevonden in het centrale klokmechanisme van de hersenen dat instaat voor hormonale, fysiologische en gedragsgebonden circadiaanse ritmes. Dit centrale klokmechanisme is de suprachiasmatische nucleus (SCN) en bevindt zich dichtbij de middellijn en dichtbij het chiasma opticum. Er werden niet-significante geslachtsverschillen gevonden waarbij de rostrocaudala axis van de SCN langer is bij vrouwen dan bij mannen, terwijl de doorsnede van het centrale deel van de SCN langer is bij mannen. Verder is er een geslachtsverschil gevonden dat wel significant is: de vorm van de SCN is langer bij vrouwen en meer sferisch bij mannen. (33)

Ook de paraventriculaire nucleus (PVN) van de hersenen blijkt seksueel dimorf te zijn. Deze nucleus bevindt zich in de hypothalamus en bestaat uit neuronen die vasopressine en oxytocine bevatten. Evenals bij de SCN, is ook hier de rostrocaudale axis langer bij vrouwen dan bij mannen. Dit resultaat is echter opnieuw niet-significant. Verder is het relatieve volume van deze PVN 8% kleiner bij mannen dan bij vrouwen, maar ook dit is een niet-significant gegeven. Bij mannen is het volume van de PVN negatief gecorreleerd met de cel-densiteit van deze nucleus, terwijl dit PVN-volume bij vrouwen geassocieerd is met het aantal cellen. Deze laatste bevinding verschilt significant tussen mannen en vrouwen. (33)

Een andere studie uit 1998 bestudeerde de rol van de seksueel dimorfe medial preoptic area (MPOA). Geslachtsverschillen in de MPOA werden vaak gelinkt aan het mannelijk seksueel gedrag. De ventromediale hypothalamische nucleus zou dan weer geassocieerd zijn met vrouwelijk seksueel gedrag en geslachtsverschillen in het anterieure ventrale deel van de periventriculaire nucleus worden geassocieerd aan verschillen in de regulatie van gonadotrope hormonen.

De MPOA is groter bij mannen dan bij vrouwen en is essentieel voor mannelijk seksueel gedrag en voor ouderlijk gedrag bij mannen en vrouwen.

Volgens dezelfde studie hebben mannen vasopressine immunoreactieve projecties met een dichtheid die 2 à 3 keer groter is dan bij vrouwen. Echter, als mannen en vrouwen dezelfde behandeling met hormonen krijgen, verdwijnt het geslachtsverschil qua expressie van vasopressine niet. Bij mannelijke ratten werd gevonden dat de hogere dichtheid van vasopressine in het laterale septum bij mannen overeenkomt met meer agressie. Opvallend is dat vasopressine-antagonisten, die geïnjecteerd worden in het laterale septum van mannen, de sociale herkenning blokkeren. Bij vrouwen komt dit fenomeen niet voor. (34)

III) Limbisch systeem

Een andere, veelbesproken structuur is de amygdala. (figuur 2) De amygdala heeft een functie betreffende het emotionele gedrag en werkt samen met de orbitale frontale regio, die instaat voor de modulatie van dit gedrag. Aangezien vrouwen minder agressief gedrag vertonen dan mannen, zou het logisch zijn dat vrouwen relatief hogere orbitale volumes hebben ten opzichte van het volume van de amygdala. Dit artikel wou deze veronderstelling nagaan en kwam tot de bevinding dat, na correctie van het totale craniale volume, mannen en vrouwen identieke volumes hebben wat betreft de amygdala, hippocampus en de dorsale prefrontale

cortex. Aangezien vrouwen dus, volgens deze studie, grotere orbitofrontale volumes en gelijke volumes in de amygdala hebben dan mannen, is er een verhoging van de ratio orbitaal volume op amygdala-volume bij vrouwen. Vrouwen hebben dus meer weefselvolume om de input naar de amygdala te moduleren. Dit gegeven zou de geslachtsverschillen op vlak van emoties, in het bijzonder agressie, kunnen verklaren. (30)

Een review-artikel beweert echter dat de amygdala groter is bij mannen.(35)

In 2009 werd specifiek onderzoek gedaan naar de amygdala en de invloed van schade aan de amygdala op het karakter van de persoon. In deze studie kwam men tot de constatactie dat het rechterdeel van de amygdala belangrijk is bij mannen, met betrekking tot sociaal gedrag, verwerking van emoties en het maken van beslissingen. Bij vrouwen is de linker amygdala belangrijker bij het uitvoeren van deze taken.

In deze studie werden personen onderzocht met schade aan de linker- of rechterkant van de amygdala. Hieruit stelde men vast dat er een geslachtsspecifieke functionele asymmetrie bestaat in de amygdala. Bij mannen met schade aan de rechterzijde van de amygdala, werden bepaalde functies zoals sociaal gedrag, emoties en het maken van beslissingen aangetast. Mannen met schade aan de linkerzijde van de amygdala, ondervonden deze aantasting van functies niet. Bij vrouwen werd een omgekeerd patroon waargenomen. Hier werden de bovenstaande functies aangetast bij vrouwen met schade aan de linkerzijde van de amygdala, terwijl schade aan de rechterzijde van de amygdala deze gevolgen niet had. Hetzelfde patroon geldt voor aantasting van de amygdala en veranderingen qua sociale status, beroep of interpersoonlijk functioneren. Ook hier had een rechtszijdige aantasting van de amygdala veranderingen in deze domeinen tot gevolg bij mannen, terwijl een linkzijdige aantasting van de amygdala bij vrouwen deze veranderingen ook teweegbrengt.

In het artikel werden ook enkele specifieke casussen gegeven van mannen en vrouwen met schade aan de linker-of rechterkant van de amygdala. Zo heeft een man met schade aan de rechter amygdala, vooral last van emotionele labiliteit en geïrriteerdheid, evenals van depressie en angst. Dezelfde symptomen werden teruggevonden bij een vrouw met schade aan de linker amygdala. (36)

Deze studie gaat er verder ook van uit dat er een functionele asymmetrie bestaat in de ventromediale prefrontale sector. De amygdala en de ventromediale prefrontale sector (VMPC) zijn onderling zeer goed verbonden met elkaar. Vooral de amygdala en de orbitale prefrontale cortex hebben veel connecties met elkaar. (36)

Een studie uit 2011 beweert dat het relatieve volume van de hippocampus (figuur 2) groter is

bij vrouwen dan bij mannen. (25) Vrouwen met gonadale hypoplasie hebben overigens een kleinere hippocampus dan gezonde vrouwen. (6)

IV) Corpus Callosum

Een ander discussiepunt in de literatuur is de grootte van het corpus callosum. (figuur 2) Het corpus callosum (CC) is de belangrijkste commissurale pathway tussen beide hersenhemisferen en het speelt een belangrijke rol in het doorsturen van informatie. (37)

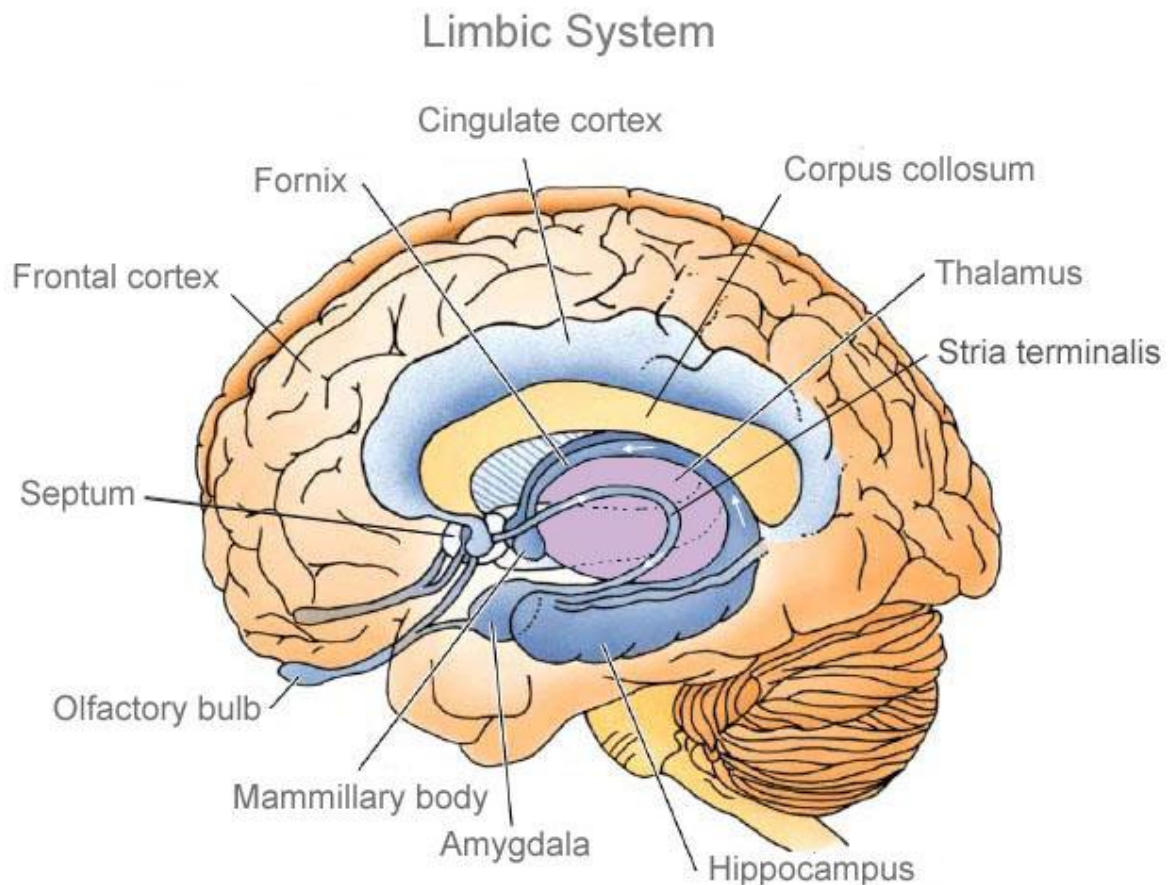
De oudste gebruikte studie over het corpus callosum dateert uit 1991. Deze studie beweert dat het posterieure deel van het CC, het splenium, meer bolvormig is bij vrouwen en meer tubuleus bij mannen. Verder is de maximale breedte van het splenium groter bij vrouwen. Bij kinderen werden deze geslachtsverschillen echter niet teruggevonden. Ook beweert dit artikel dat de grootte van het corpus callosum significant stijgt met de leeftijd bij kinderen en significant daalt met de leeftijd bij volwassenen. Deze stijging zou significant groter zijn bij jongens dan bij meisjes. Verder zou de absolute grootte van het corpus callosum lichtjes groter zijn bij mannen dan bij vrouwen. Toch is dit verschil kleiner dan het gerapporteerde geslachtsverschil in hersengewicht. (38)

Uit een studie uit 1993 bleek echter dat enkel de doorsnede van de posterieure regio van het lichaam van het corpus callosum en de anterieure commissuur groter zijn bij vrouwen dan bij mannen. Volgens deze studie zouden het totale corpus callosum, het genu en het splenium kleiner zijn bij vrouwen. (19)

Echter, uit een andere recentere studie kwam men tot de vaststelling dat het splenium groter is bij vrouwen. Bovendien zou het bij vrouwen ook meer bolvormig zijn dan bij mannen. (39) Een artikel uit 1999 beweert dan weer dat het genu seksueel dimorf is en relatief groter bij vrouwen. (6)

Deze laatste twee resultaten werden niet bevestigd door de studie van *Ozdemir et al.* uit 2007. Deze studie vond geen significant verschil in grootte van het splenium en het genu tussen beide geslachten. Wel zou de variatie in vorm van het corpus callosum groter zijn bij mannen dan bij vrouwen. Verder zouden er grotere afstanden zijn tussen twee punten in het posterieure deel van het corpus callosum bij vrouwen. Bij mannen zou er dan weer een grotere afstand zijn tussen punten in het anterieure deel van het corpus callosum. (37)

De relatieve grootte van het corpus callosum is volgens *Leonard et al.* 5% groter bij vrouwen dan bij mannen. Hieruit kan men, volgens dit artikel, algemeen aannemen dat de corpora callosa kleiner worden naarmate de cerebrale volumes groter worden. (20)



Basal ganglia removed

Figuur 2: verduidelijking van de anatomische locatie van de hersenstructuren die aangehaald worden onder 4.1.2.2 en 4.2.1.1. Deze figuur werd gevonden op de website van Salzman Lab, Columbia. (40)

Samenvattend kan men betreffende de verschillen in hersenstructuren tussen mannen en vrouwen al stellen dat er heel wat tegenstrijdige resultaten bestaan omtrent het geslachtsspecifieke verschil qua grijze stof, volume van de amygdala en volume van het corpus callosum. In de discussie zal er verder ingegaan worden op deze tegenstrijdigheden. Verder zal onder 4.3 besproken worden wat de verschillen zijn tussen mannen en vrouwen qua hersenactiviteit en gedrag.

4.2 Hersenstructuur en hersenactiviteit bij transseksuelen

De belangrijkste regio's die betrokken zijn bij seksuele differentiatie van de hersenen zijn: de hypothalamus, het septum, de bed nucleus van de stria terminalis, de pre-optische regio en de amygdala. (10) (38) Bij de studie van de hersenen van transseksuelen zullen deze structuren dus een belangrijke plaats innemen.

4.2.1 Congenitaal

4.2.1.1 Specifieke structuren

Een baanbrekend artikel over de hersenen van transseksuelen kwam er in 2008, met D.F. Swaab als een van de auteurs. Dit artikel handelt over de 'interstitial nuclei of the anterior hypothalamus' (INAH).

Met behulp van thionine kleuringen, kwam men tot de bevinding dat de INAH-3 1.9 keer groter is bij mannelijke controles dan bij vrouwen en 2.3 keer zoveel cellen heeft. Verder is het INAH-3 volume en het aantal cellen in de INAH-3 gelijk bij man-vrouw transseksuelen en vrouwelijke controles. Vrouw-man transseksuelen hebben dan weer een INAH-3 volume en neuronenaantal binnen de waarden van de mannelijke controles, ondanks dat de testosteronbehandeling reeds 3 jaar voor het overlijden was gestopt. Er werd ook aangetoond dat de feminisatie van de INAH-3 bij man-vrouw transseksuelen niet te wijten is aan de oestrogeenbehandeling, aangezien er geen verschil in INAH-3 volume en neuronenaantal werd aangetoond tussen pre- en postmenopauzale vrouwen. Daarom wordt verondersteld dat de nucleus uncinatus betrokken is bij de gender identiteit.

Na kleuring met Neuropeptide Y werden gelijkaardige verschillen gevonden. Het door Neuropeptide Y gekleurde volume van de INAH-3 is 2.6 keer groter bij mannen. Ook het volume van de totale nucleus uncinatus is groter bij mannen, namelijk 1.6 keer. Man-vrouw transseksuelen hebben een intermediaire waarde voor de Neuropeptide Y kleuringen. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de waarden van mannelijke en vrouwelijke controles.

Dit artikel veronderstelt dat het volume van INAH-3 gerelateerd zou zijn aan de seksuele oriëntatie van een persoon, terwijl het neuronenaantal van INAH-3 dan weer betrekking zou hebben tot de gender identiteit van die persoon.

Bij de synaptophysine-kleuring werd geen significant verschil gevonden tussen de vier studiegroepen. (41)

Ook wat de INAH-4 (interstitial nucleus of the anterior hypothalamus 4) betreft werden er verschillen gevonden. Het gaat hierbij om een verschil in de vorm van de nucleus. INAH-4 zou meer langwerpige gevormd zijn bij mannen en zou sferisch van vorm zijn bij vrouwen. Bij man-vrouw transseksuelen en gecasteerde personen werd eveneens een langwerpige vorm van de INAH-4 teruggevonden. Verder werd bij vrouwen een negatieve correlatie vastgesteld tussen de lengte van INAH-4 en zijn maximale dwarsdoorsnede. Bij mannen is deze correlatie er niet. (41)

Het aantal somatostatine neuronen van de bed nucleus of the stria terminalis (BSTc) zou 71% hoger zijn bij heteroseksuele mannen dan bij heteroseksuele vrouwen. (figuur 2) Bij mannen is er geen verschil in aantal somatostatine neuronen tussen homoseksuelen en heteroseksuelen. Opvallend is dat het aantal neuronen in de BSTc van man-vrouw transseksuelen gelijk is aan het neuronenaantal in deze regio bij vrouwen. Bij de vrouw-man transseksuelen ligt het neuronenaantal dan weer binnen de waarden van die van mannen.

De studie heeft ook personen met sex hormone disorders betrokken. Hierdoor kon aangetoond worden dat veranderingen in geslachtshormonen tijdens de puberteit, geen invloed hebben op het aantal neuronen in de BSTc. Ook de seksuele oriëntatie zou geen invloed uitoefenen op het neuronenaantal in de BSTc. Eveneens heeft het geen invloed dat de transseksuelen early-onset of late-onset transseksuelen zijn. Orchidectomie, oestrogeenbehandeling en behandeling met cyproteronacetaat (een anti-androgeen) hebben eveneens geen invloed op het aantal somatostatine neuronen.

Het volume van de BSTc volgt dezelfde trend als het BSTc neuronenaantal. Zo verschilt het BSTc volume van vrouwen niet van dit van man-vrouw transseksuelen. Vrouw-man transseksuelen hebben een BSTc volume binnen de mannelijke range.

Deze studie zou dus bevestigen dat transseksualiteit een reflectie kan zijn van hermafroditisme van de hersenen. (42)

4.2.1.2 Hersengewicht

Uit dezelfde studie als voorgaand, werd ook het hersengewicht van vrouwen, mannen en transseksuelen bekeken. Mannen hebben significant zwaardere hersenen dan vrouwen. Verder hebben man-vrouw transseksuelen een hersengewicht tussen de waarden van het

hersengewicht van mannen en dat van vrouwen. Er werd geen correlatie gevonden tussen hersengewicht en het volume van de nucleus uncinatus. (41) (43)

4.2.1.3 Grijze & witte stof

Een artikel uit 2009 gaat uit van de veronderstelling dat de seksuele differentiatie van de hersenen van transseksuelen tijdens de embryonale ontwikkeling verschilt van de seksuele differentiatie van de rest van het lichaam. In deze studie werd het volume grijze stof onderzocht bij mannen, vrouwen en man-vrouw transseksuelen. Vrouwen hebben overall grotere volumes grijze stof dan mannen en man-vrouw transseksuelen. Man-vrouw transseksuelen vertoonden wel meer grijze stof dan mannelijke controles ter hoogte van het rechter putamen. In alle andere hersenregio's hebben man-vrouw transseksuelen gelijkaardige volumes grijze stof als mannen.

Man-vrouw transseksuelen hebben dus volumes grijze stof die aansluiten bij die van mannen, behalve in het putamen. Vandaar kan men aannemen dat het putamen vervrouwelijkt is bij man-vrouw transseksuelen. (12)

De resultaten van een ander artikel zijn ietwat verschillend van voorgaande studie. In deze studie vertonen man-vrouw transseksuelen grotere volumes grijze stof dan heteroseksuele vrouwen in het cerebellum en ter hoogte van de linguale gyrus. Verder is het volume van de grijze stof en de witte stof kleiner in de precentrale gyrus bij man-vrouw transseksuelen dan bij vrouwen. Uit hetzelfde artikel bleek dat zowel mannen als man-vrouw transseksuelen kleinere hippocampale volumes hebben dan vrouwen. Man-vrouw transseksuelen vertoonden nog meer gelijkenissen met heteroseksuele mannen, zo is bij beiden de rechter cerebrale hemisfeer en de rechter thalamus groter dan de linker. Wel verschilden man-vrouw transseksuelen van heteroseksuele mannen en vrouwen doordat zowel de thalamus als het putamen kleiner zijn. Verder is ook het volume grijze stof bij man-vrouw transseksuelen groter in de rechter insulaire en in de inferieure frontale cortex, in het posterieure deel van de superieure temporale gyrus en in het gebied dat de rechter angulaire gyrus bedekt. (25)

In 2011 deed men onderzoek naar de witte stof bij man-vrouw transseksuelen die nog niet behandeld waren met hormoontherapie, in vergelijking met de volumes witte stof bij mannelijke en vrouwelijke controles. Dit onderzoek gebeurde met behulp van DTI (diffusion tensor imaging). Man-vrouw transseksuelen zouden bilateraal verschillen van mannen en vrouwen in de superieure longitudinale fasciculus, het rechter anterieure cingulum, de rechter

forceps minor en de rechter corticospinale tractus. De structuur van witte stof bij onbehandelde man-vrouw transseksuelen bevindt zich tussen die van mannelijke en vrouwelijke controles. Bij man-vrouw transseksuelen zouden sommige fasciculi dus niet volledig ontwikkeld zijn naar de mannelijke vorm, tijdens de ontwikkeling van de hersenen. Toch hebben man-vrouw transseksuelen gelijkaardige totale volumes witte stof als mannen. (27) Gelijkaardige resultaten werden gevonden door het team van Antonio Guillamon aan de National University of Distance Education van Madrid. MRI-scans van de hersenen van 18 vrouw-man transseksuelen zonder hormoonbehandeling werden vergeleken met de scans van 24 mannen en 19 vrouwen. Er werden significante verschillen gevonden in vier regio's van witte stof, zodat de hersenen van vrouw-man transseksuelen hier aansluiten bij de hersenen van mannen. Ook de hersenen van man-vrouw transseksuelen werden vergeleken met mannelijke en vrouwelijke controles en hier bevond de structuur van de witte stof in deze 4 regio's zich tussen de waarden van mannen en vrouwen. Opmerkelijk is dat 1 van de 4 regio's, de superieure longitudinale fasciculus, de pariëtale lobus verbindt met de frontale lobus. Dit zou een functie hebben bij gewaarwording van het lichaam. (44)

4.2.1.4 Erfelijke factoren

Ook specifieke erfelijke factoren werden onderzocht in verscheidene studies. Een artikel uit 2009 ging op zoek naar de rol van repeat length polymorfismen (polymorfismen van genen waarbij bepaalde nucleotiden worden herhaald) in de genen van de androgeenreceptor (AR), de oestrogeenreceptor (ERbeta) en aromatase (CYP 19). Er werd hierbij een significante associatie gevonden tussen man-vrouw transseksuelen en het AR allel. Deze transseksuelen zouden langere AR repeat lengths hebben dan niet-transseksuele mannelijke controles. Langere CAG herhalingen binnenin het AR gen, leiden tot een zwakkere binding van het AR proteïne aan de co-activator. Hierdoor is het signaal van testosteron minder effectief. Een daling van het testosterongehalte in de hersenen tijdens de ontwikkeling zou dus kunnen leiden tot een incomplete masculinisatie van de hersenen, zoals bij man-vrouw transseksuelen. (45)

Uit ditzelfde artikel bleek dat er eveneens een associatie bestaat tussen vrouw-man transseksuelen en een polymorfisme van het CYP 17 gen. Individuen die een polymorfisme vertonen voor het CYP 17 gen hebben hogere testosteronconcentraties dan vrouwelijke controles. (45)

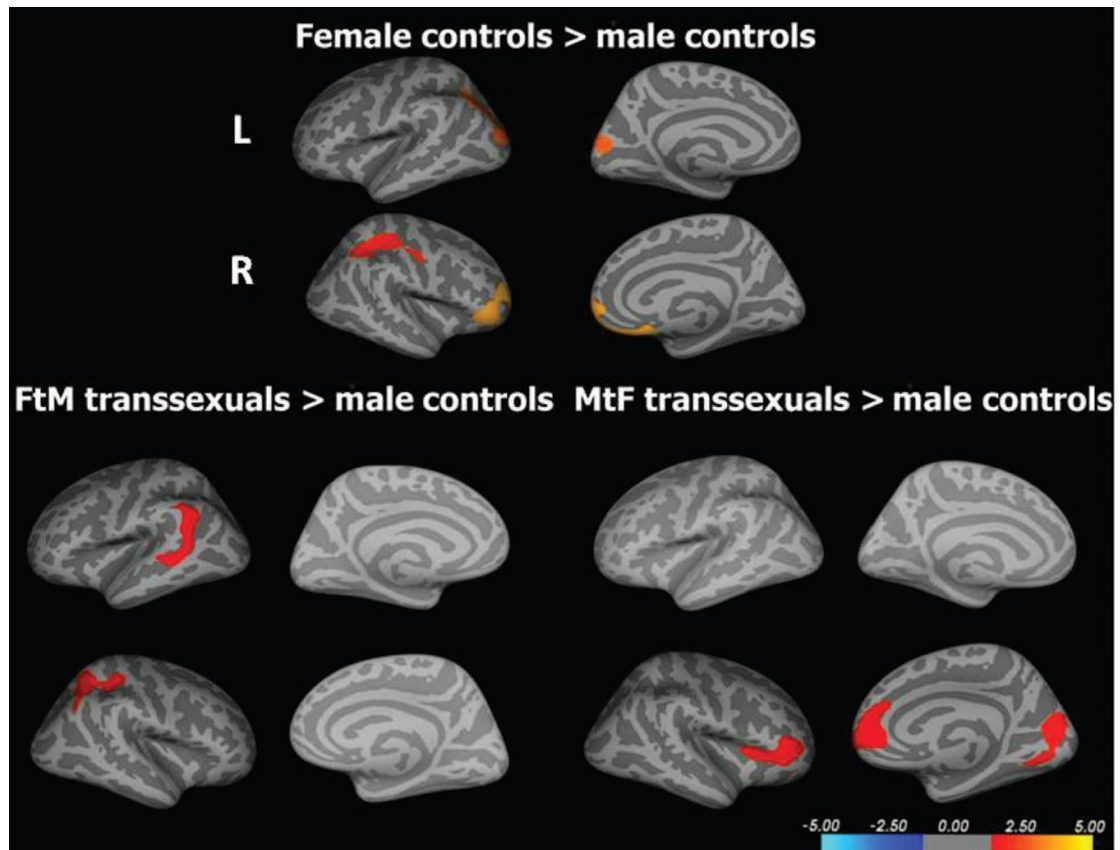
Echter, een artikel uit 2006 beweert dat man-vrouw transseksuelen langere oestrogeenreceptor

beta repeat polymorfismen hebben. Dit artikel zegt verder dat er geen verschillen werden gevonden bij transseksuelen wat betreft de androgeenreceptor en het aromatase gen. (10) Een recent artikel heeft het ook over polymorfismen van de oestrogeenreceptoren. In deze studie werd aangetoond dat personen met polymorfismen van de genen voor de oestrogeenreceptoren alpha en beta en voor aromatase een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van transseksualiteit.

Verder beweert men in dit artikel dat een meisje met congenitale adrenale hyperplasie (CAH), die werd blootgesteld aan extreem hoge testosteronlevels tijdens de foetale periode, 300-1000 keer meer kans heeft om transseksueel te worden. Ook vrouwen met epilepsie, die hiervoor fenobarbital of diphantoin genomen hebben tijdens de zwangerschap, hebben een verhoogd risico op het krijgen van een transseksueel kind. Deze substanties oefenen immers een invloed uit op sekshormonen en op de seksuele differentiatie van de hersenen. (5)

4.2.1.5 Cortexdikte

Zeer recent werd onderzoek gedaan naar de dikte van de cortex bij mannen, vrouwen en transseksuelen. Uit deze studie van 2012 blijkt dat vrouwen een dikkere cortex hebben dan mannen in de frontale en pariëtale regio's van de rechterhemisfeer. In de lobus van de linkerhersen helft is de vrouwelijke cortex dan weer dikker dan de mannelijke ter hoogte van de pariëto-occipitale regio's. Vrouw-man transseksuelen kennen een cortexbreedte die gelijkend is op die van vrouwelijke controles. Deze cortexdikte is groter dan de cortexdikte van mannen, ter hoogte van de pariëtale en temporale cortices. Verder hebben vrouw-man transseksuelen ook een groter rechter putamen dan vrouwen, vergelijkbaar met de grootte van het mannelijke putamen. Man-vrouw transseksuelen verschilden niet van vrouwelijke controles qua breedte van de cortex. Wel vertoont deze laatste groep transseksuelen een grotere cortexdikte dan mannelijke controles in de orbitofrontale, insulaire en mediale occipitale regio's. (figuur 3) We kunnen dus concluderen dat man-vrouw transseksuelen een feminisatie vertonen van de cortexdikte, terwijl vrouw-man transseksuelen masculinisatie vertonen van de subcorticale grijze stof. Bij beide transseksuele groepen bevond het verschil met hun biologisch geslacht qua hersenen zich in de rechterhemisfeer. (46)



Figuur 3: Verschillen in cortextdikte. *Boven:* regio's waar vrouwen een dikkere cortex hebben dan mannen. *Linksonder:* regio's waar de cortex van vrouw-man transseksuelen dikker is dan die van mannelijke controles. *Rechtsonder:* regio's waar man-vrouw transseksuelen een dikkere cortex hebben dan mannelijke controles. (koude kleuren tonen verdunning, warme kleuren tonen verdikking). (46)

4.2.1.6 Hypothese

Een zeer aparte hypothese omtrent transseksuelen is deze van Blanchard. De Blanchard hypothese veronderstelt dat er een verschil bestaat tussen de hersenen van homoseksuele man-vrouw transseksuelen en heteroseksuele man-vrouw transseksuelen. Volgens deze hypothese zouden de hersenen van heteroseksuele mannen verschillen van de hersenen van homoseksuele en heteroseksuele man-vrouw transseksuelen, maar op een verschillende manier. Bij homoseksuele transseksuelen bestaat het verschil uit seksueel dimorfe structuren, terwijl dit bij heteroseksuele transseksuelen niet zo is. Bij de homoseksuele transseksuelen is er een wijziging van de hersenen in vrouwelijke richting, terwijl dit bij heteroseksuele transseksuelen niet noodzakelijk zo zou zijn. Deze bevindingen werden gevonden door middel van MRI-onderzoek bij heteroseksuele en homoseksuele transseksuelen. (47)

4.2.2 Hormonaal

Er werd onderzoek gedaan naar het mamillary body complex (MBC), meer bepaald naar de nucleaire androgeenreceptor immuno-activiteit (AR-ir) van het MBC. De AR-ir van het MBC werd vergeleken tussen mensen met een verschillende concentratie van testosteron in de hersenen. De deelnemers werden onderverdeeld in volgende groepen: jonge heteroseksuele mannen, jonge homoseksuele mannen, jonge heteroseksuele vrouwen, oudere heteroseksuele gecastreerde en niet-gecastreerde mannen, gecastreerde en niet-gecastreerde transseksuelen. Als resultaten van deze studie vond men dat heteroseksuele en homoseksuele mannen een sterke nucleaire AR-ir vertonen in de mediale mamillaire nucleus (MMN) en de laterale mamillaire nucleus (LMN). Vrouwen vertoonden een minder intense kleuring in de nucleus van de neuronen in beide hersenregio's. Bij gecastreerde man-vrouw transseksuelen kleurden de nuclei van de MMN en de LMN niet aan. Het cytoplasma van deze hersenregio's kleurde echter wel aan bij deze groep. Deze gecastreerde man-vrouw transseksuelen verschilden significant van homoseksuele en heteroseksuele mannen wat betreft de AR-ir van de LMN, maar de kleuring in hun LMN sluit wel aan bij die van vrouwen.

Verder nam een 46-jarige vrouw met hoge androgeenlevels ook deel aan de studie. Bij deze vrouw werd een sterke nucleaire labeling en een zwakke tot matige cytoplasmatische labeling gevonden in de LMN en de MMN. Ook werd er een vrouw-naar-man transseksueel betrokken in de studie. Deze laatste had een minder intense nucleaire kleuring in de LMN en MMN. In deze studie beweert men dat de resultaten bewijzen dat verschillen bij transseksuelen eerder gerelateerd zijn aan circulerende levels van testosteron dan aan seksuele oriëntatie of gender identiteit. De endocriene status en de intensiviteit van de AR-kleuring hangen samen.

(4)

Men trachtte verder ook om transseksualiteit te meten door middel van het meten van plasmaconcentraties van hormonen.

Zo werd een studie verricht waarbij plasmaconcentraties van homovanillaatzuur werden gemeten. Homovanillaatzuur is een metabooliet van de neurotransmitter dopamine. Dopamine wordt gemetaboliseerd door hersenen, lever en nier tot homovanillaatzuur (HVA). In deze studie werden de HVA levels in het plasma gemeten bij 15 man-vrouw transseksuelen, die behandeld werden met 100 microgram ethinylestradiol en 100 mg cyproteronacetaat per dag gedurende vier maanden. Ook werden HVA concentraties gemeten bij 17 vrouw-man transseksuelen die een behandeling met testosteronesters kregen. Als resultaat van deze studie

vond men dat plasmaconcentraties HVA lager zijn bij oudere mannen dan bij oudere postmenopauzale vrouwen. Man-vrouw transseksuelen vertonen voor hun hormoontherapie ook lagere HVA-concentraties dan vrouwen. Echter, hormoontherapie beïnvloedde de HVA-concentraties niet. Verschillen in de expressie van dopamine worden dus niet beïnvloed door hormoontherapie. (48)

4.2.3 Hersenactiviteit & handelingen

Een laatste methode om verschillen tussen transseksuelen en niet-transseksuelen aan te tonen, werd gedaan door middel van de studie van de hersenactiviteit bij het uitvoeren van bepaalde taken.

4.2.3.1 Olfactorisch

Het patroon van cerebrale activiteit bij transseksuelen werd onderzocht tijdens het ruiken van 4,16-androstadien-3-one (AND) en 1,3,5,(10),16-tetraen-3-ol (EST). Deze steroïden worden geacht om hypothalamische netwerken te activeren op een geslachts-specifieke manier. AND is aanwezig in mannelijke secreties zoals zweet, speeksel en sperma terwijl EST kan worden gedetecteerd in de urine van zwangere vrouwen. De hypothalamus wordt bij heteroseksuele vrouwen geactiveerd door AND en bij heteroseksuele mannen door EST. Echter wanneer mannen AND en vrouwen EST ruiken, werd er enkel activatie gezien in de olfactorische regio van de hersenen. Opvallend is dat bij man-vrouw transseksuelen de hypothalamus geactiveerd wordt bij het ruiken van AND, net als bij vrouwen. Wanneer echter het geobserveerde volume van de hypothalamus beperkt werd, werd de hypothalamus bij transseksuelen ook geactiveerd bij het ruiken van EST. Uit deze studie kon men besluiten dat man-vrouw transseksuelen significant verschilden van mannelijke controles wat betreft het ruiken van EST-AIR (AIR = odorless air) en EST-AND. Man-vrouw transseksuelen vertonen dus een patroon van activatie dat verschilt van hun biologisch geslacht, wat wijst op een intermediaire positie die meer aanleunt bij vrouwen. (11)

4.2.3.2 Lateralisatie

De studie van Cohen-Kettenis et al. bestaat onder andere uit een vragenlijst over de voorkeur voor de rechter-of linkerhand bij het uitvoeren van bepaalde taken. Hieruit blijkt dat transseksuelen significant minder rechtshandigheid vertonen bij taken en dat ze meer ambidexter (zowel links-als rechtshandig) zijn. Dit wijst op minder lateralisatie bij

rechtshandige transseksuelen dan bij rechtshandige controles. (49)

Mannen zouden verbale stimuli op een meer gelateraliseerde manier verwerken dan vrouwen. Ook zouden mannen een zwakkere voorkeur vertonen voor het uitvoeren van taken met de rechterhand. Verscheidene studies hebben geslachtsatypische handelingen aangetoond bij transseksuelen wat betreft visuospatiale-en taalfuncties. (11)

Bij man-vrouw transseksuelen werd minder functionele cerebrale asymmetrie gevonden dan bij mannen, bij het verwerken van verbale stimuli. Verder vertoonden man-vrouw transseksuelen ook minder laterale voorkeur bij vraagstellingen. Bij vrouw-man transseksuelen waren de resultaten verrassend. In plaats van een meer mannelijk patroon qua hersenactivatie, vertoonden ze minder lateralisatie dan de vrouwelijke controles. (49)

4.2.3.3 Verbaal

Bij een verbale test scoorden vrouw-man transseksuelen lager dan de vrouwelijke controlegroep, terwijl man-vrouw transseksuelen beter scoorden dan de mannelijke controlegroep. De controlegroepen maakten wel meer vergissingen dan de transseksuelen en de controlegroepen vertoonden grotere geslachtsverschillen dan de transseksuele groepen. (49)

4.2.3.4 Mentale rotatie

Een studie uit 2010 onderzocht de cerebrale activiteit van mannen, vrouwen, man-vrouw transseksuelen en vrouw-man transseksuelen in reactie op figuren. De cerebrale activatie bij het zien van de figuren was gelijkaardig in de vier groepen. Verder werd de hersenactiviteit onderzocht in de verschillende groepen, bij het uitvoeren van een mentale rotatietest. Mentale rotatie is de handeling waarbij men zich een object voorstelt, terwijl het draait in de ruimte. Bij de mentale rotatie van de figuren, vertoonden de mannelijke controles betere resultaten dan de vrouwelijke controles, de vrouw-man transseksuelen en de man-vrouw transseksuelen. Qua activiteit van de hersenregio's werden er enkele verschillen vastgesteld. Zo vertoonden de man-vrouw transseksuelen meer activatie in de orbitale en de rechter dorsolaterale prefrontale regio's en minder activatie in de linker prefrontale gyrus en de superieure pariëtale kwab dan vrouwen. Verder is er bij man-vrouw transseksuelen minder activatie in de pariëtale regio en ze vertonen ook een lagere precisie bij het uitvoeren van de testen dan mannen. Deze verschillen kunnen echter te wijten zijn aan de hormonale behandeling die deze transseksuelen ondergingen.

Ook vrouw-man transseksuelen verschilden van vrouwen: hun reactietijd was trager dan die

van vrouwelijke controles. De hoofdbevinding van deze studie is dat man-vrouw transseksuelen verschillen van mannelijke en vrouwelijke controles. Vrouw-man transseksuelen verschillen echter niet significant van beide controlegroepen. Ook tussen de beide transseksuele groepen is er geen significant verschil. Een mogelijke verklaring voor deze resultaten is de hormoonbehandeling die transseksuelen volgen, waardoor vrouw-man transseksuelen in een intermediaire positie kunnen worden geplaatst. Hierdoor kunnen eventuele geslachtsverschillen gemaskeerd worden. Het is echter onduidelijk of deze intermediaire positie ook te wijten kan zijn aan een combinatie van de hormoonbehandelingen en structurele verschillen in de hersenen. (9)

Neuropsychologische kenmerken bij transseksuelen werden vergeleken met personen zonder stoornis qua gender identiteit, in een artikel uit 2010. Hierbij werden de patronen van hersenactiviteit, die geassocieerd zijn met een mentale rotatietest, vergeleken. Beide transseksuele groepen (man-vrouw transseksuelen zonder hormoontherapie en met hormoontherapie) vertoonden een sterkere activatie van de temporo-occipitale regio's in vergelijking met mannen zonder genderstoornis. Ook vertoonden deze transseksuelen een sterkere activatie in de middelste, mediale en superieure frontale gyrus. Mannen zonder genderstoornis vertoonden dan weer een sterkere activatie van de linker inferieure en pariëtale cortex. Er was verder ook een sterkere activatie in de middelste frontale en fusiforme gyrus in onbehandelde man-vrouw transseksuelen, in vergelijking met behandelde man-vrouw transseksuelen. In behandelde man-vrouw transseksuelen bleek er een sterkere activatie te zijn in de anterieure cingulate gyrus, de superieure temporale gyrus en de inferieure pariëtale lobulus, cuneus, linguale gyrus en occipitale gyrus.

Intelligentie scores verschilden significant tussen de groepen: mannen scoorden significant beter op de IQ-test, in vergelijking met beide transseksuele groepen.

De studie concludeert dat transseksuelen activiteitspatronen vertonen die verschillen van hun biologisch geslacht. Deze afwijkingen blijven stabiel en vermeerderen niet door hormoontherapie. (50)

4.3 Verschillen in hersenactivatie en gedrag tussen beide geslachten

4.3.1 Nature

4.3.1.1 Gedrag

Het is algemeen geweten dat mannen en vrouwen niet enkel verschillen qua anatomie maar ook qua specifieke gedragingen. Een voorbeeld van geslachtsspecifiek gedrag tijdens de kindertijd is de observatie dat meisjes met poppen spelen, terwijl jongens eerder zullen kiezen voor speelgoedauto's. Een afwijking die deze hypothese ondersteunt is het feit dat meisjes met congenitale adrenale hyperplasie meer gedrag vertonen dat typisch is voor jongens, zoals bijvoorbeeld spelen met auto's en ander typisch 'jongensspeelgoed'. Dit zou te wijten zijn aan het feit dat deze meisjes prenataal werden blootgesteld aan hogere concentraties androgenen. Hormonen hebben dus wel degelijk een invloed op ontwikkeling van geslachtsspecifiek gedrag. (35)

4.3.1.2 Mentale rotatie & verbale testen

Verschillen in vaardigheden en gedragingen van mannen en vrouwen kunnen deels verklaard worden door verschillen in hersenactiviteit tussen beide geslachten, bij het uitvoeren van bepaalde taken. Deze geslachtsverschillen zijn eveneens gerelateerd aan prenatale androgeen concentraties. Toch hebben recentere studies aangetoond dat ook oestradiol hier een belangrijke rol in speelt. Hogere testosteronconcentraties in speeksel zouden leiden tot minder fouten en snellere antwoorden bij mentale rotatietesten. Oestradiol daarentegen zou een negatief effect hebben op ruimtelijke vaardigheden.

Dit effect van hormonen op ruimtelijke vaardigheden, werd ook bevestigd door hormoonbehandelingen bij transseksuelen. Onbehandelde man-vrouw transseksuelen presteerden beter bij een mentale rotatietest dan onbehandelde vrouw-man transseksuelen, maar dit resultaat keerde volledig om na een hormoontherapie van 10 maanden. (9)

In een andere studie beweert men dat vrouwen met congenitale adrenale hyperplasie (CAH) vaker linkshandig zijn en een verbeterde spatiale vaardigheid vertonen dan vrouwen zonder deze aandoening. Hypogonadale mannen, die prenataal blootgesteld zijn aan zeer lage testosteronlevels, presteren slechter bij spatiale vaardigheden dan gezonde mannen. (49) Toch is het opmerkelijk dat men bij een studie uit 1999 heeft vastgesteld dat mannen een dikkere cortex, een hogere neuronendensiteit en meer neuronen bezitten in de linker temporale gebieden die betrokken zijn bij de taal functie. Vrouwen hebben dan weer een

dikkere cortex in de rechter pariëtale lobus, die betrokken is bij ruimtelijke oriëntatie. De cortex van vrouwen zou eveneens groter zijn in posterieure temporale regio's. (14) (22)

Volgens *Sowell et al.* kan het voordeel qua taal bij vrouwen verklaard worden door hun dikkere cortices in de posterieure perisylviane taalregio's. Toch zegt ook dat artikel dat het vreemd is dat vrouwen meestal dikker cortices hebben in de rechterhemisfeer want deze is niet-dominant voor taal. Men is er niet zeker van dat een dikkere cortex overeenkomt met een betere ontwikkeling van de cortex op die plaats. Zo zou corticale verdunning met de leeftijd kunnen wijzen op een betere ontwikkeling van de hersenen. (22)

Er werden ook MRI-scans afgenomen tijdens een taalttest. Hieruit bleek dat mannen de linker inferieure frontale lobus activeerden tijdens deze test, terwijl vrouwen een meer diffuse, bilaterale groep in dezelfde frontale regio activeerden. Toch verschilden mannen en vrouwen niet extreem veel qua mogelijkheid om taken te vervullen. (34)

Uit een ander artikel bleek ook opnieuw dat vrouwen beter presteerden dan mannen bij de verbale testen, omdat deze functies bilateraal gepresenteerd worden in de hersenen. Deze test is gebaseerd op het aantal gegenereerde woorden. Er werd geen geslachtsverschil gevonden qua snelheid van antwoorden. Bij de verbale test, activeerden mannen bredere netwerken van de verschillende hersengebieden. Mannen presteren dan weer beter dan vrouwen op bepaalde ruimtelijke taken, dankzij hun betere lateralisatie voor deze testen in de rechter hemisfeer. (51)

Verder toonde een andere studie aan dat hogere prenatale testosteronconcentraties bij meisjes, in het 2^{de} trimester van de zwangerschap, geassocieerd zijn met een sterkere rechterhandvaardigheid en een betere taalvaardigheid op de leeftijd van 10 jaar. Opvallend is dat jongens met hogere prenatale testosteron levels dan weer een betere specialisatie kennen in de rechterhemisfeer, zodat ze beter emoties kunnen herkennen. (49)

Het is algemeen bekend dat de pariëtale lobus geactiveerd wordt tijdens mentale rotatie. Omdat vrouwen volgens dit artikel meer grijze stof hebben in de pariëtale lobus, zou hun uitvoering van de mentale rotatietest slechter zijn dan bij mannen. Mannen hebben dan weer proportioneel grotere pariëtale oppervlaktes. Dit laatste blijkt een voordeel te zijn bij het uitvoeren van een mentale rotatietest. Deze grotere oppervlakte beperkt zich vooral tot de linker hemisfeer en was minder duidelijk in de rechter hemisfeer.

Deze studie veronderstelt dat het neurale substraat dat aan de basis ligt van mentale rotatie vaardigheid, verschilt tussen beide geslachten. Dit verschil vertaalt zich in een voordeel voor mannen en een nadeel voor vrouwen, wat betreft mentale rotatietesten.

Vrouwen presteerden dan weer beter bij testen voor ruimtelijk geheugen. Een voorbeeld hiervan is een 'Object Location Memory Task'. Een toename van neuropil, samen met een toename van het aantal en de complexiteit van synaptische verbindingen zou de codering en de opslag van het geheugen bevorderen. (21)

4.3.1.3 Verwerking van processen

Ook qua verwerking van handelingen en processen zijn er verschillen tussen beide geslachten. De vrouwelijke cortex bestaat uit meer neuropil (neuronale en gliale processen en interstitiële ruimte) dan de cortex van mannen. Dit neuropil zorgt voor meer dendritische vertakkingen in de vrouwelijke cortex, en op die manier zijn er ook meer verbindingen tussen zenuwcellen. Ondanks het verschil in hersenvolume tussen mannen en vrouwen, hebben beide geslachten gelijklopende mentale capaciteiten. Dit kan verklaard worden door het groter aantal corticale neuronen bij mannen, wat gecompenseerd wordt door de grotere hoeveelheid neuropil bij vrouwen. (14)

De toename van risicovol gedrag en impulsiviteit doorheen de puberteit, kan een gevolg zijn van de laattijdige ontwikkeling van de anterieure cingulate (ACC), de orbitofrontale (OFC), de ventromediale prefrontale (vmPFC), de ventrolaterale prefrontale (vlPFC) en de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) en de mediale superieure frontale gyrus (IFG). Deze regio's zijn betrokken bij gevoelens, taal, impulsiviteit, agressie en het nemen van risico's. Recent is echter gebleken dat diezelfde regio's gelijkaardig zijn bij mannen en vrouwen. Deze regio's ontwikkelen zich echter trager bij mannen, wat kan verklaren waarom ze vatbaarder zijn voor impulsief en risicovol gedrag. (3)

4.3.1.4 Psychiatrische & hersen-gerelateerde aandoeningen

Een ander verschil tussen mannen en vrouwen uit zich in de gevoeligheid voor bepaalde psychiatrische aandoeningen. Zo vertoont schizofrenie geslachtsverschillen qua prevalentie. Schizofrenie komt meer voor bij mannen dan bij vrouwen en de piekleeftijd van deze ziekte verschijnt vroeger bij mannen dan bij vrouwen. Deze vaststelling zou verklaard kunnen worden door het neuro-protectieve effect van het vrouwelijk hormoon oestrogeen. (1)

Mannen hebben ook een hogere prevalentie van mentale retardatie en leerproblemen. Dit zou verklaard kunnen worden door het feit dat er bij mannelijke foetussen een kleinere overproductie van zenuwcellen bestaat. Vrouwen hebben dan weer een hogere incidentie van

dementie. Doordat vrouwen een grotere hoeveelheid neuropil en een lager neuronenaantal hebben, veronderstelt men dat elke ziekte die neuronenvlies veroorzaakt tot ernstig functioneel verlies kan leiden bij vrouwen. (14)

Afasie ontwikkelt zich drie keer meer bij mannen. Dit komt door laesies in de linkerhemisfeer. Opmerkelijk is dat vrouwen met trisomie 21 gemiddeld hogere IQ's hebben dan mannen met dezelfde aandoening. Vrouwen zijn ook minder kwetsbaar dan mannen voor corticale cerebrale laesies. (14)

Recent werden mogelijke oorzaken van de ziekte van Alzheimer gevonden, met behulp van studies op muizen. Bij de resultaten van dat onderzoek ligt de nadruk op een stijging van B-amyloïdose parameters bij vrouwen, maar niet bij mannen. (52)

Volgens een oudere studie zijn er enkel geslachtsverschillen te vinden in de basale ganglia. Dit zou belangrijk zijn aangezien de basale ganglia betrokken zijn bij neuropsychiatrische ziektes zoals ADHD en Tourette. Deze beide ziektes hebben een hogere incidentie bij mannen. (6)

4.3.2 Nurture

Geslachtsspecifiek gedrag komt ook op oudere leeftijd tot uiting. Er zijn heel wat vooroordelen over stereotiep mannelijk of vrouwelijk gedrag. Zo zouden vrouwen beter kunnen omgaan met emoties en zouden mannen vaker stoer en leidinggevend gedrag vertonen. Psychosociale studies hebben aan het licht gebracht dat jongens en meisjes vaak een andere opvoeding krijgen, waardoor ze op verschillende manieren zullen reageren. Hierdoor vertonen vrouwen meer empathie en zijn ze beter in het begrijpen van non-verbale signalen. Nog andere bevindingen omtrent specifiek mannelijk en vrouwelijk gedrag waar onderzoek naar gedaan werd, is dat mannen vaker grote sociale groepen vormen en niet-groepsleden minder goed aanvaarden. Vrouwen daarentegen houden meer van interacties met andere groepen. Mannen doen vaker aan fysieke agressie, terwijl vrouwen hun agressie uiten op andere manieren zoals roddelen. Meisjes zijn sneller bang, jongens daarentegen zijn impulsiever en doen meer mee aan fysieke spelletjes. Sommige geslachtsspecifieke eigenschappen verschijnen al bij baby's. Zo vertonen vrouwelijke baby's meer oogcontact dan mannelijke, hebben ze wijdere ogen en bevinden hun wenkbrauwen zich hoger dan de wenkbrauwen van mannelijke baby's. (26)

Wat betreft de hersenactiviteit zijn er leeftijdspecifieke geslachtsverschillen. Zo vertonen jongens en meisjes gelijkaardige antwoorden op boze gezichten tijdens hun kindertijd, maar bij het ouder worden verandert dit. Volwassen vrouwen vertonen een sterker hersenantwoord op boze gezichten dan mannen. Opmerkelijk hierbij is dat ook de menstruele cyclus invloed uitoefent op de hersenactiviteit. (1)

De kans op een depressie is bij beide geslachten 5% bij de aanvang van de puberteit. Dit percentage zal echter op latere leeftijd verdubbelen bij vrouwen, terwijl het bij mannen gelijk blijft. Dit geslachtsverschil is te wijten aan verschillende factoren zoals verschillen qua sociale cognitieve functies tussen de geslachten, blootstelling aan bepaalde traumata, ... (2)

Een artikel uit 2008 bespreekt de resultaten van fMRI onderzoek omtrent hersenresponsen. Uit ouder fMRI onderzoek kwam men tot de vaststelling dat er bij vrouwen een de-activatie van de anterieure cingulate cortex (ACC) werd waargenomen bij het zien van wenende en lachende kinderen. Een meer recente studie beweert echter dat vrouwen een sterkere activiteit vertonen in de ACC en de amygdala, bij gehuil en gelach van kinderen. Verder reageren vrouwen ook anders dan mannen bij het zien van mensen die pijn hebben. Zo vertonen vrouwen, bij het zien van pijn bij andere mensen, activiteit in empathie en pijn gerelateerde regio's van de hersenen zoals de fronto-insulaire regio en de ACC. Mannen vertoonden deze reacties ook, maar indien het hierbij ging om 'slechte' mensen die pijn leden, werd er minder reactie vastgesteld in deze regio's. Bij vrouwen werd er geen verschil vastgesteld in hersenactiviteit, bij het zien van 'goede' of 'slechte' mensen die pijn hadden.

Uit hetzelfde artikel blijkt dat er een grotere activiteit is in de FFA (fusiform face area) en de EBA (extra-striate body area) bij vrouwen. Dit zou erop wijzen dat vrouwen een grotere interesse of meer aandacht hebben voor biologisch relevante signalen, zoals signalen afkomstig van het gezicht en het lichaam. Men veronderstelt dat dit komt doordat vrouwen als eerste verantwoordelijk zijn voor hun kroost. Mannen vertonen een grotere activiteit in de linker parahippocampale gyrus, wat kan wijzen op hun interesse in niet-menselijke componenten. (53)

4.3.3 Onbekend

In het artikel van Proverbio et al. heeft men het over het feit dat meisjes meer met hun jongere broer/ zus spelen dan jongens. Het is echter nog onduidelijk of deze verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke kinderen te wijten zijn aan genetische factoren of eerder aan omgevingsfactoren en sociale invloeden. (53)

In een experiment werden 38 vrijwilligers blootgesteld aan twee emotionele condities: aangename en onaangename visuele stimuli. Hierbij werden fMRI beelden verkregen. Wanneer de hersenactiviteit van mannen van de activiteit van vrouwen werd afgetrokken, werd er een positief signaal gesignaleerd in de rechter posterieure cingulus, het linker putamen en het linker cerebellum tijdens de inductie van een positieve gemoedstoestand. Verder was er activiteit merkbaar in de bilaterale superieure temporale gyri en de cerebellaire vermis tijdens een negatieve gemoedstoestand. De aftrekking van activatiewaarden van vrouwen van die van mannen, leidde niet tot significante verschillen. In dezelfde studie kwam men tot de conclusie dat tijdens de inductie van een negatieve gemoedstoestand, negatieve emoties toenamen bij beide geslachten maar wel meer bij vrouwen dan bij mannen. Positieve emoties daarentegen bleven onveranderd bij vrouwen en namen lichtjes af bij mannen. Uit ditzelfde onderzoek is gebleken dat de rechter hemisfeer superieur is bij het verwerken van negatieve emoties. Dit is bewezen doordat veranderingen in negatieve emoties significant sterker waren bij vrouwen en de activiteit van de rechterhersen helft is bij vrouwen dominant. (54)

Om af te sluiten beweren *Rogers et al.* in een artikel uit 2010 dat er geen bewijs bestaat dat aantoonde dat er genen zijn die geslachtsverschillen induceren. Zelfs als deze genen zouden bestaan, is het niet bewezen dat de expressie van deze genen betrokken is bij het veroorzaken van verschillen in gedrag tussen mannen en vrouwen. Zo is bijvoorbeeld de mannelijke superioriteit qua ruimtelijke oriëntatie niet consistent, aangezien een studie heeft aangetoond dat bij Eskimo's de vrouwen superieur zijn aan mannen qua ruimtelijke oriëntatie. (55)

5. DISCUSSIE

De resultaten waarover alle studies het eens zijn, worden hieronder weergegeven onder 5.1. Er werden echter ook tegenstrijdige resultaten gevonden in de verschillende artikels. Na analyse werden deze onderverdeeld in resultaten met voldoende evidentie en resultaten waarnaar nog verder onderzoek moet verricht worden.

5.1 Consensus in de artikels

De huidige hypothese omtrent de mogelijke oorzaken van transseksualiteit veronderstelt een dubbel mechanisme dat aan de basis ligt van transseksualiteit. Dit mechanisme bestaat uit een combinatie van 'nature' en 'nurture'. Onder nature verstaat men de eigenschappen van een persoon die worden bepaald door aanleg. Deze aanleg is een combinatie van de genetische achtergrond en de interactie van geslachtshormonen tijdens de kritische foetale periode. Onder nurture vallen de omgevingsfactoren van een individu. Tot deze omgevingsfactoren behoren bijvoorbeeld de opvoeding, leefomgeving, vrienden,...

Verder is het ook van belang om in gedachten te houden dat de seksuele differentiatie van de hersenen later plaatsvindt en dus onafhankelijk kan verlopen van de geslachtelijke seksuele differentiatie.

Na het kritisch bestuderen van de literatuur, kan men volgende zaken aannemen. Het volume en het gewicht van de hersenen van mannen zijn significant groter dan die van vrouwen. Verder bevatten de hersenen van mannen ook meer neuronen en hebben ze een hogere neuronendensiteit. Het grotere neuronenaantal zorgt ook voor een grotere hoeveelheid witte stof bij mannen. Toch scoren mannen en vrouwen gemiddeld gelijk bij een IQ-test, ondanks het verschil in hoeveelheid hersenweefsel. Man-vrouw transseksuelen hebben een hersengewicht dat zich bevindt tussen de gemiddelde waarden van mannen en vrouwen. Mannen hebben een meer volumineuze visuele cortex en presteren beter bij het uitvoeren van taken met ruimtelijke oriëntatie. Vrouwen hebben dan weer grotere regio's in de gebieden die

betrokken zijn bij taal en spraak (regio van Broca en superieure temporele cortex). Bij verbale testen scoren vrouw-man transseksuelen lager dan de vrouwelijke controlegroep, terwijl man-vrouw transseksuelen dan weer beter presteren dan mannen. Ook verwerken mannen verbale stimuli op een meer gelateraliseerde manier dan vrouwen. Man-vrouw transseksuelen vertonen echter minder functionele asymmetrie bij het verwerken van verbale stimuli dan mannelijke controles.

Mannen scoren significant beter bij mentale rotatietesten dan vrouwen en transseksuelen. De interstitiële nucleus van de anterieure hypothalamus, INAH-3, is ongeveer tweemaal groter bij mannen dan bij vrouwen. Ook wanneer het INAH-3 proportioneel wordt vergeleken met het totale hersenvolume, is het INAH-3 volume nog steeds groter bij mannen. Verder bevat deze nucleus meer neuronen bij mannen. Opvallend is dat man-vrouw transseksuelen een INAH-3 volume en neuronenaantal hebben binnen de vrouwelijke waarden. De waarden bij vrouw-man transseksuelen bevinden zich dan weer binnen de mannelijke range. Een andere nucleus van de anterieure hypothalamus, INAH-4, is meer langwerpig bij mannen en sferisch bij vrouwen.

De absolute grootte van de amygdala is groter bij mannen dan bij vrouwen. Bij vrouwen is er een verhoging van de ratio van het orbitaal volume op het volume van de amygdala. Een verhoogd weefselvolume om de input naar de amygdala te moduleren, kan agressie onderdrukken. Dit verklaart waarom vrouwen minder agressief verdrag vertonen. Verder bestaat er ook een functioneel geslachtsverschil in de amygdala.

Ook het relatieve volume van het putamen is groter bij mannen dan bij vrouwen.

De bed nucleus van de stria terminalis bevat bij man-vrouw transseksuelen een neuronenaantal dat aansluit bij de vrouwelijke gemiddelden. Bij vrouw-man transseksuelen ligt het neuronenaantal in deze regio binnen de waarden van mannelijke controles. Man-vrouw transseksuelen hebben een groter volume aan grijze stof in het rechter putamen, in vergelijking met mannelijke controles.

De structuur van witte stof bij onbehandelde man-vrouw transseksuelen bevindt zich tussen die van mannelijke en vrouwelijke controles in de superieure longitudinale fasciculus, het rechter anterieure cingulum, de rechter forceps minor en de rechter corticospinale tractus. Ook qua hersenactiviteit bij het ruiken van specifieke stoffen (EST en AND) zijn er verschillen vastgesteld tussen de studiegroepen. Zo bleek dat man-vrouw transseksuelen significant verschillen van mannen qua activiteit van hersenregio's bij het ruiken van EST-AIR en EST-AND.

Uit leeftijdsspecifieke studies heeft men kunnen afleiden dat het geslachtsverschil al aanwezig

is van bij de geboorte. Zo hebben jongetjes reeds een groter totaal hersenvolume en meer grijze stof dan meisjes. De groei van de hersenen verschilt tussen beide geslachten. Meisjes bereiken een piekwaarde voor hun hersenvolume op de leeftijd van 10.5 jaar, terwijl dit bij jongens pas op 14.5-jarige leeftijd plaatsvindt.

Wat betreft gedragingen zijn er ook specifieke verschillen. Transseksuelen vertonen minder rechtshandigheid bij het uitvoeren van taken, in vergelijking met mannelijke en vrouwelijke controles. Transseksuelen (zowel man-vrouw als vrouw-man transseksuelen) voeren taken meer ambidexter uit.

5.2 Voldoende evidentie

Een eerste discussiepunt betreft de geslachtsspecifieke volumes van verscheidene hersenregio's. Zo beweren Brun et al. (7) dat de relatieve grootte van de linker temporale lobus en de linker en rechter superieure temporale gyri significant groter is bij vrouwen dan bij mannen. Ook zouden mannen proportioneel grotere volumes hebben in de linker occipitale lobes en de linker superieure laterale fasciculus. Deze resultaten werden niet teruggevonden in de andere gebruikte studies. De studie van Brun et al. werd uitgevoerd bij 100 rechtshandige vrijwilligers, die werden vergeleken qua leeftijd en geslacht. Aan de hand van T1-gewogen beelden, verkregen door MRI, werd een driedimensionale weergave van de hersenen bekomen. Het relatieve volume van elke hersenstructuur werd bij elke vrijwilliger vergeleken met een voorbeeld. In deze studie werd steeds rekening gehouden met het total brain volume. Aangezien het hier gaat om een automatische computational anatomy technique en de studie vrij recent is (2009), zijn de resultaten van de studie vrij betrouwbaar te noemen.

Ook de studies omtrent erfelijke factoren van transseksualiteit zijn voor discussie vatbaar. De studie van *Hare et al.* slaagde er niet in om vroegere bevindingen omtrent de relatie tussen langere CA repeat length polymorfismen van het oestrogenreceptor beta gen en man-vrouw transseksuelen aan te tonen. Wel vond men in deze studie een significante associatie tussen man-vrouw transseksualisme en langere androgenreceptor repeat length polymorfismen. (45) In het artikel van *Gooren et al.* beweert men dat er geen verband is tussen polymorfismen van de androgenreceptor en transseksualiteit. (10) Aangezien de studie van *Gooren et al.* zich enkel baseert op een voorgaande, oudere studie en hier zelf geen onderzoek naar gedaan heeft,

is het aanvaardbaar om de resultaten van de goed onderbouwde studie van *Hare et al.* aan te nemen en dus te aanvaarden dat er een verband is tussen androgeenreceptor polymorfismen en man-naar-vrouw transseksualiteit. Er is ook voldoende evidentie om aan te nemen dat transseksualiteit samengaat met polymorfismen van de alpha en beta oestrogeenreceptoren. (*Gooren et al., Swab et al.*).

5.3 Verder onderzoek nodig

Er bestaat heel wat discussie omtrent het verschil tussen mannen en vrouwen qua grootte van de amygdala. Een review artikel uit 2010 geeft aan dat de amygdala groter is bij mannen dan bij vrouwen. (33) Dit review artikel heeft zich bij deze uitspraak gebaseerd op het artikel van *Goldstein et al* uit 2001.(24) Een andere studie beweert dan weer dat de amygdala even groot is bij beide geslachten. (30) Bij beide studies gaat het om de relatieve volumes van de amygdala, aangepast aan het totale hersenvolume. Bij de studie van *Goldstein et al* heeft men gebruik gemaakt van 27 mannelijke en 21 vrouwelijke vrijwilligers. Aan de hand van MRI-scans, met een 1.5 T Signa scanner, werden driedimensionale beelden van de hersenen geanalyseerd. In de tabel, met effect sizes van dit artikel, is wel te zien dat de effect size van het geslachtsverschil qua volume van de amygdala gelijk is aan -0.3. (24) Dit wijst erop dat de relatieve grootte van de amygdala bij mannen niet veel groter is dan bij vrouwen, en bijgevolg misschien wel kan gelijkgesteld worden aan het amygdala-volume van vrouwen zoals in het artikel van *Gur et al.* uit 2002. Bovendien is er bij deze laatste studie gebruik gemaakt van een groter sample, namelijk 116 vrijwilligers. Er werden eveneens MRI-scans genomen met een 1.5 T scanner. (30)

Aangezien er toch nog wat verwarring bestaat omtrent het amygdala-volume, is het aangewezen dat er nog een nieuwe studie wordt uitgevoerd, met een groter aantal deelnemers.

Een ander discussiepunt is het volume grijze stof bij mannen en vrouwen. Zo beweert het artikel van *Luders et al.* Dat er geen enkele regio is waar mannen significant meer grijze stof hebben dan vrouwen. (23) *Wood et al., Rametti et al., Savic et al., de Courten-Myers et al.* beweren echter dat er wel regio's zijn waar mannen meer grijze stof hebben dan vrouwen. (14, 25, 26, 27) Aangezien men in het artikel van *Luders et al.* rekening heeft gehouden met de relatieve grootte van de verschillende hersengebieden ten opzichte van het totale

hersenvolume en men gebruik gemaakt heeft van moderne beeldvormingstechnieken en statistische programma's, kan deze studie niet genegeerd worden. Toch is er door de tegenstrijdige resultaten in de andere studies verder onderzoek nodig.

Over het volume van de grijze stof kunnen we wel met enige zekerheid stellen dat vrouwen grotere relatieve volumes grijze stof hebben in de prefrontale gyri en de inferieure frontale cortex, waar *Luders et al.* en *Savic et al.* het over eens zijn.

Ook wat betreft het Corpus Callosum zijn er heel wat tegenstrijdige resultaten gevonden in de literatuur. Volgens *Leonard et al.* zou het corpus callosum 5% groter zijn bij vrouwen. (20) Twee andere studies beweren echter dat enkel het splenium groter zou zijn bij vrouwen, en niet het totale corpus callosum. (38, 39) Het recentste artikel, van *Ozdemir et al.*, beweert dat het posterieure deel van het CC groter is bij vrouwen, maar het anterieure deel van het CC zou groter zijn bij mannen. (37) Bij *Leonard et al.*, *Allen et al.*, *Davatzikos and Resnick* (20, 38, 39) gaat het echter over de absolute grootte van het CC. Indien het totale hersenvolume in acht wordt genomen, is deze uitspraak niet langer van toepassing. *Ozdemir et al.* beweren dat er grotere afstanden bestaan tussen twee punten in het posterieure corpus callosum bij vrouwen en in het anterieure corpus callosum bij mannen. Ondanks deze bevindingen, werd er in deze studie toch geen geslachtsverschil gevonden qua volume van het splenium. Dit is opmerkelijk want het splenium ligt echter ook posterieur. (37) De discrepantie tussen deze resultaten kan te wijten zijn aan het feit dat het artikel van *Davatzikos and Resnick* dateert uit 1998 en er bij deze studie dus ietwat verouderde technieken kunnen gebruikt zijn. Het artikel van *Ozdemir et al.* daarentegen, is nog vrij recent en maakt gebruik van landmarks op digitale beelden. Bovendien specificeert het artikel van *Ozdemir et al.* zich vooral op vorm en grootte van het corpus callosum, terwijl het artikel van *Davatzikos and Resnick* vooral gericht is op de relatie tussen het volume van het corpus callosum en cognitieve handelingen. Daarom is er meer reden om de resultaten van *Ozdemir et al.* als waarheidsgetrouw te interpreteren. Toch is er ook hier zeker nog verder onderzoek naar de regio van het corpus callosum nodig, omwille van al deze tegenstrijdigheden.

Wat betreft de hersenen van transseksuelen, zijn er ook enkele discussiepunten. Zowel *Luders et al.* en *Savic et al.*, zijn het er over eens dat man-vrouw transseksuelen een groter volume grijze stof hebben in het rechter putamen dan mannelijke controles. (12,25) In de studie van *Savic et al.*, moest men een volumecorrectie uitvoeren om dit resultaat te bekomen. Toch is men er in deze studie van overtuigd dat het putamen verband houdt met gender dysforie.

Savic et al. beweert verder dat man-vrouw transseksuelen grotere volumes grijze stof hebben dan vrouwen in het cerebellum, de linguale gyrus, de rechter insulaire en de inferieure frontale cortex, het posterieure deel van de superieure temporale gyrus en het gebied dat de rechter angulaire gyrus bedekt. (25) Deze resultaten konden niet aangetoond worden in de studie van *Luders et al.*, waar men beweert dat er geen enkele regio is waar man-vrouw transseksuelen en mannen significant meer grijze stof hebben dan vrouwen. (12)

Een ander onderwerp dat interessant zou zijn om verder onderzoek naar te verrichten is de cerebrale cortex. Volgens *Sowell et all.* en *De Courten-Myers* is het immers opmerkelijk dat er soms dunnere cortices zijn in gebieden waar de cerebrale functie beter ontwikkeld is. Zo presteren vrouwen beter qua taal maar hebben ze toch dikkere cortices in de rechterhemisfeer, die niet-dominant is voor taal. Het zou dus nuttig kunnen zijn om te onderzoeken of corticale verdunning werkelijk altijd samengaat met een betere ontwikkeling van de hersenen. (14, 22)

Een interessant gegeven is de 'Blanchard-theorie'. Deze theorie beweert dat er een verschil bestaat tussen de hersenstructuren van homoseksuele en heteroseksuele transseksuelen. De hersenen van homoseksuele transseksuelen zouden meer afwijkend zijn van mannelijke controles dan de hersenen van heteroseksuele transseksuelen. (46) Deze theorie zou dus nieuwe inzichten kunnen brengen in transseksualiteit maar er is voorlopig nog nood aan een betere wetenschappelijke onderbouwing. Verder onderzoek is dus zeker niet overbodig in dit domein.

Samenvattend kan men stellen dat er nog enkele domeinen zijn waar zeker nog verder onderzoek vereist is, omdat er in de literatuur tegenstrijdige of onvolledige resultaten werden gevonden. Toch is uit de verschillende literatuurstudies gebleken dat er een seksueel dimorfisme bestaat in bepaalde delen van de hersenen. Deze bewijzen zijn echter niet doorslaggevend genoeg waardoor er de volgende jaren nog nood is aan onderzoek naar verschillen in hersenen van mannen en vrouwen. Wel is het opvallend dat er heel wat evidentie bestaat voor verschillen in hersenactiviteit bij mannen en vrouwen, tijdens het uitvoeren van een taak of het ervaren van een emotie.

Ook werd in bepaalde studies aangetoond dat bepaalde hersengebieden van man-vrouw transseksuelen meer aanleunen bij de hersenen van vrouwen en gebieden van vrouw-man transseksuelen aanleunen bij analoge hersengebieden bij mannen. Er zijn echter heel wat

discrepanties omtrent deze materie, waardoor dus niet volledig kan aangetoond worden dat de hersenen van transseksuelen anatomisch en functioneel 'anders' zijn. Toch kan er, door middel van meer uitgebreid onderzoek, meer bewijs geleverd worden voor deze stelling. Hoe meer bewijs er kan geleverd worden, hoe meer transseksualisme kan aanvaard worden als een erkend fenomeen en niet langer als een verzinsel. Vandaar blijft het belangrijk om verdere research omtrent deze materie te bevorderen.

6. REFERENTIELIJST

1. Lenroot RK, Giedd JN. Sex differences in the adolescent brain. *Brain and cognition*. 2010 Feb;72(1):46-55.
2. Larsen CS. Equality for the sexes in human evolution? Early hominid sexual dimorphism and implications for mating systems and social behavior. *PNAS*. 2003;100(16):9103-9104.
3. Raznahan A, Lee Y, Stidd R, Long R, Greenstein D, Clasen L, et al. Longitudinally mapping the influence of sex and androgen signaling on the dynamics of human cortical maturation in adolescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010 Sep 28;107(39):16988-93.
4. Kruijver FP, Fernandez-Guasti A, Fodor M, Kraan EM, Swaab DF. Sex differences in androgen receptors of the human mamillary bodies are related to endocrine status rather than to sexual orientation or transsexuality. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001 Feb;86(2):818-27.
5. Swaab DF. Sexual differentiation of the brain and behavior. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Sep;21(3):431-44.
6. Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, Vaituzis AC, Rapoport JL. Sexual dimorphism of the developing human brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 1997 Nov;21(8):1185-201.
7. Brun CC, Lepore N, Luders E, Chou YY, Madsen SK, Toga AW, et al. Sex differences in brain structure in auditory and cingulate regions. *Neuroreport*. 2009 Jul 1;20(10):930-5.
8. Ettner R., Monstrey S., Eyler E. *Principles of transgender medicine and surgery*. Haworth Press, New York, 2007.
9. Carrillo B, Gomez-Gil E, Rametti G, Junque C, Gomez A, Karadi K, et al. Cortical activation during mental rotation in male-to-female and female-to-male transsexuals under hormonal treatment. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 Sep;35(8):1213-22.
10. Gooren L. The biology of human psychosexual differentiation. *Hormones and Behavior*. 2006 Nov;50(4):589-601.
11. Berglund H, Lindstrom P, Dhejne-Helmy C, Savic I. Male-to-female transsexuals show sex-atypical hypothalamus activation when smelling odorous steroids. *Cerebral Cortex*. 2008 Aug;18(8):1900-8.
12. Luders E, Sanchez FJ, Gaser C, Toga AW, Narr KL, Hamilton LS, et al. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *NeuroImage*. 2009 Jul 15;46(4):904-7.
13. Kang X, Herron TJ, Woods DL. Regional variation, hemispheric asymmetries and gender differences in pericortical white matter. *NeuroImage*. 2011 Jun 15;56(4):2011-23.
14. de Courten-Myers GM. The human cerebral cortex: gender differences in structure and function. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1999 Mar;58(3):217-26.
15. Gilmore JH, Lin W, Prastawa MW, Looney CB, Vetsa YS, Knickmeyer RC, et al. Regional gray matter growth, sexual dimorphism, and cerebral asymmetry in the neonatal brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007 Feb 7;27(6):1255-60.
16. Bava S, Boucquey V, Goldenberg D, Thayer RE, Ward M, Jacobus J, et al. Sex differences in adolescent white matter architecture. *Brain Research*. 2011 Feb;1375:41-8.
17. Campbell IG, Darchia N, Khaw WY, Higgins LM, Feinberg I. Sleep EEG evidence of sex differences in adolescent brain maturation. *Sleep*. 2005 May;28(5):637-43.
18. Rijpkema M, Everaerd D, van der Pol C, Franke B, Tendolkar I, Fernandez G. Normal sexual dimorphism in the human basal ganglia. *Human Brain Mapping*. 2012 May;33(5):1246-52.
19. Witelson SF, Glezer, II, Kigar DL. Women have greater density of neurons in posterior temporal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1995 May;15(5 Pt 1):3418-28.
20. Leonard CM, Towler S, Welcome S, Halderman LK, Otto R, Eckert MA, et al. Size matters: cerebral volume influences sex differences in neuroanatomy. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 2008 Dec;18(12):2920-31.
21. Kosciak T, O'Leary D, Moser DJ, Andreasen NC, Nopoulos P. Sex differences in parietal lobe morphology: relationship to mental rotation performance. *Brain and cognition*. 2009 Apr;69(3):451-9.

22. Sowell ER, Peterson BS, Kan E, Woods RP, Yoshii J, Bansal R, et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cerebral Cortex*. 2007 Jul;17(7):1550-60.
23. Luders E, Gaser C, Narr KL, Toga AW. Why sex matters: brain size independent differences in gray matter distributions between men and women. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009 Nov 11;29(45):14265-70.
24. Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*. 2001 Jun;11(6):490-7.
25. Savic I, Arver S. Sex Dimorphism of the Brain in Male-to-Female Transsexuals. *Cerebral Cortex*. 2011 Nov;21(11):2525-33.
26. Wood JL, Heitmiller D, Andreasen NC, Nopoulos P. Morphology of the ventral frontal cortex: relationship to femininity and social cognition. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 2008 Mar;18(3):534-40.
27. Rametti G, Carrillo B, Gomez-Gil E, Junque C, Zubiarre-Elorza L, Segovia S, et al. The microstructure of white matter in male to female transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A DTI study. *Journal of Psychiatric Research*. 2011 Jul;45(7):949-54.
28. Cooke BM, Tabibnia G, Breedlove SM. A brain sexual dimorphism controlled by adult circulating androgens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999 Jun 22;96(13):7538-40.
29. Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Williamson A, Acker JD. Age and sex differences in the cerebellum and the ventral pons: A prospective MR study of healthy adults. *Am J Neuroradiol*. 2001 Jun-Jul;22(6):1161-7.
30. Gur RC, Gunning-Dixon F, Bilker WB, Gur RE. Sex differences in temporo-limbic and frontal brain volumes of healthy adults. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 2002 Sep;12(9):998-1003.
31. Byne W, Lasco MS, Kemether E, Shinwari A, Edgar MA, Morgello S, et al. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density. *Brain Res*. 2000 Feb 21;856(1-2):254-8.
32. Bao AM, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2011 Apr;32(2):214-26.
33. Hofman MA, Fliers E, Goudsmit E, Swaab DF. Morphometric analysis of the suprachiasmatic and paraventricular nuclei in the human brain: sex differences and age-dependent changes. *Journal of anatomy*. 1988 Oct;160:127-43.
34. De Vries GJ, Boyle PA. Double duty for sex differences in the brain. *Behavioural brain research*. 1998 May;92(2):205-13.
35. Hines M. Sex-related variation in human behavior and the brain. *Trends in cognitive sciences*. 2010 Oct;14(10):448-56.
36. Tranel D, Bechara A. Sex-related functional asymmetry of the amygdala: Preliminary evidence using a case-matched lesion approach. *Neurocase*. 2009 Jun;15(3):217-34.
37. Ozdemir ST, Ercan I, Sevinc O, Guney I, Ocakoglu G, Aslan E, et al. Statistical shape analysis of differences in the shape of the corpus callosum between genders. *Anatomical record (Hoboken, NJ : 2007)*. 2007 Jul;290(7):825-30.
38. Allen LS, Richey MF, Chai YM, Gorski RA. Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1991 Apr;11(4):933-42.
39. Davatzikos C, Resnick SM. Sex differences in anatomic measures of interhemispheric connectivity: correlations with cognition in women but not men. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 1998 Oct-Nov;8(7):635-40.
40. Figure 'The amygdala'. Online 2013. Opgehaald op 12 april 2013, van <http://salzmanlab.neuroscience.columbia.edu>.
41. Garcia-Falgueras A, Swaab DF. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. *Brain : a journal of neurology*. 2008 Dec;131(Pt 12):3132-46.
42. Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000 May;85(5):2034-41.
43. Herbert J. Who do we think we are? The brain and gender identity. *Brain : a journal of neurology*. 2008 Dec;131(Pt 12):3115-7.
44. Hamzelou J. Transsexual differences caught on brain scan. Online 2011. Opgehaald op 11 maart 2013 van <http://www.newscientist.com>.

45. Hare L, Bernard P, Sanchez FJ, Baird PN, Vilain E, Kennedy T, et al. Androgen Receptor Repeat Length Polymorphism Associated with Male-to-Female Transsexualism. *Biological Psychiatry*. 2009 Jan;65(1):93-6.
46. Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gomez-Gil E, Segovia S, Carrillo B, Rametti G, et al. Cortical Thickness in Untreated Transsexuals. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 2012 Aug 31.
47. Cantor JM. New MRI Studies Support the Blanchard Typology of Male-to-Female Transsexualism. *Archives of Sexual Behavior*. 2011 Oct;40(5):863-4.
48. Giltay EJ, Kho KH, Blansjaar BA, Verbeek MM, Geurtz PBH, Geleijnse JM, et al. The sex difference of plasma homovanillic acid is unaffected by cross-sex hormone administration in transsexual subjects. *Journal of Endocrinology*. 2005 Oct;187(1):109-16.
49. Cohen-Kettenis PT, van Goozen SHM, Doorn CD, Gooren LJG. Cognitive ability and cerebral lateralisation in transsexuals. *Psychoneuroendocrinology*. 1998 Aug;23(6):631-41.
50. Schoning S, Engelen A, Bauer C, Kugel H, Kersting A, Roestel C, et al. Neuroimaging Differences in Spatial Cognition between Men and Male-to-Female Transsexuals Before and During Hormone Therapy. *Journal of Sexual Medicine*. 2010 May;7(5):1858-67.
51. Halari R, Sharma T, Hines M, Andrew C, Simmons A, Kumari V. Comparable fMRI activity with differential behavioural performance on mental rotation and overt verbal fluency tasks in healthy men and women. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale*. 2006 Feb;169(1):1-14.
52. Joel D. Male or Female? Brains are Intersex. *Frontiers in integrative neuroscience*. 2011;5:57.
53. Proverbio AM, Zani A, Adorni R. Neural markers of a greater female responsiveness to social stimuli. *BMC neuroscience*. 2008;9:56.
54. Hofer A, Siedentopf CM, Ischebeck A, Rettenbacher MA, Verius M, Felber S, et al. Gender differences in regional cerebral activity during the perception of emotion: a functional MRI study. *NeuroImage*. 2006 Aug 15;32(2):854-62.
55. Rogers LJ. Sexing the brain: the science and pseudoscience of sex differences. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2010 Jun;26(6 Suppl):S4-9.