

VU Research Portal

Origins of gender differences in the human brain

van Hemmen, J.

2017

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van Hemmen, J. (2017). *Origins of gender differences in the human brain: Neuroimaging in the complete androgen insensitivity syndrome*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl



Chapter 7

Summary | Samenvatting



SAMENVATTING

Introductie

Er bestaan geslachtsverschillen in verschillende aspecten van menselijk gedrag, cognitie, hersenstructuur en het functioneren van de hersenen (Beltz et al. 2013; Sacher et al. 2013). Het is van groot belang om de factoren die deze geslachtsverschillen veroorzaken te kunnen identificeren. Dit zou namelijk niet alleen de algemene kennis over de gezonde ontwikkeling van het brein kunnen vergroten, maar ook waardevolle informatie kunnen opleveren ten aanzien van neuro-psychiatrische aandoeningen waarbij een geslachtsverschil in prevalentie bestaat.

Het is nog onduidelijk welke factoren er exact betrokken zijn bij de seksuele differentiatie van het menselijke brein en hoe groot hun relatieve bijdrage hieraan is. Veel kennis en ideeën over dit onderwerp zijn gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek, waarbij hormonale en genetische manipulaties zijn toegepast om geavanceerde diermodellen te ontwikkelen. Er wordt allereerst verondersteld dat geslachtshormonen een cruciale rol spelen bij de gender-typische organisatie van het brein gedurende gevoelige periodes van neurale ontwikkeling, zoals de prenatale en vroeg postnatale periode, alsmede de puberteit. Vervolgens wordt gedacht dat deze hormonen in de volwassenheid een activerende invloed hebben op de eerder georganiseerde weefsels.

In de laatste 2 decennia heeft dierexperimenteel onderzoek ook bewijs geleverd voor geslachtshormoon-onafhankelijke effecten van geslachtschromosomale genen op verscheidene neurale en gedragsmatige geslachtsverschillen (Arnold and Chen 2009; Cox et al. 2014). In opvolging van deze ontdekkingen is er recentelijk een nieuwe theorie geformuleerd over de biologische factoren die invloed kunnen hebben op geslachtsverschillen in brede zin. Deze theorie stelt dat seksuele differentiatie het gevolg is van een multifactorieel mechanisme waarbij geslachtshormonale en -chromosomale factoren parallel aan elkaar of gecombineerd hun invloed uitoefenen (Arnold 2017). Deze theorie erkent tevens de mogelijke invloed van omgevingsfactoren, welke bij de mens met name relevant zijn gezien de mate waarin geslacht een rol speelt in de maatschappij en sociale omgeving.

Het opzetten van een onderzoek waarmee de bevindingen uit dierexperimenteel onderzoek kunnen worden bevestigd in mensen kent veel uitdagingen. Er zijn studies uitgevoerd in typische groepen en in klinische populaties, maar beide methoden bleken hun beperkingen te hebben en de validiteit is soms in twijfel getrokken. Ongeacht deze uitdagingen is er toch al een belangrijke vooruitgang in de kennis over de seksuele differentiatie van het menselijk brein en gedrag, al zijn er ook nog steeds vragen onbeantwoord. Met betrekking tot bepaald gender-typisch gedrag, bijvoorbeeld, is er bewijs voor een link met vroege androgeenblootstelling (Berenbaum and Beltz 2016). Bevindingen die voortkomen uit studies naar de seksuele differentiatie van de functie en structuur van het menselijk brein zijn echter minder consistent en de relatieve bijdrage die geslachtshormonen en geslachtschromosomale genen hieraan leveren is tot op heden onbekend.

In dit proefschrift worden (*neuroimaging*) studies beschreven die zijn uitgevoerd bij vrouwen met het complete androgeen ongevoeligheidssyndroom (CAOS). Vrouwen met CAOS hebben een 46,XY karyotype en een vrouwelijk fenotype vanwege niet functionerende androgeenreceptoren (AR). Dit wordt veroorzaakt door (een) genetische mutatie(s) in het AR gen gesitueerd op het X-chromosoom (Hughes et al. 2012). Het vergelijken van seksueel gedifferentieerde eigenschappen tussen 46,XY vrouwen met CAOS, 46,XY controle mannen en 46,XX controle vrouwen biedt de unieke mogelijkheid om de factoren die een rol spelen bij seksuele differentiatie in meer detail te bestuderen, omdat effecten van geslachtshormonen en geslachtschromosomale genen van elkaar kunnen worden onderscheiden. Het eerste doel van dit proefschrift was om de rol van geslachtshormonen en genen op de geslachtschromosomen bij de seksuele differentiatie van de structuur en functie van het menselijk brein te onderzoeken. De selectie van de *neuroimaging* modaliteiten die hiervoor zijn gebruikt is gebaseerd op modaliteiten waarin in eerdere studies geslachtsverschillen zijn gevonden. Het tweede doel van dit proefschrift was om de validiteit van twee potentiële retrospectieve maten voor vroege androgeenblootstelling te onderzoeken.

Factoren betrokken bij de seksuele differentiatie van het menselijk brein

In **Hoofdstuk 2** is een studie beschreven waarbij functionele *magnetic resonance imaging* (fMRI) scans zijn gemaakt bij 30 controle mannen, 29 controle vrouwen en 21 vrouwen met CAOS tijdens het uitvoeren van de mentale rotatie taak (MRT). De MRT is een visueel-ruimtelijke taak waarbij in eerdere studies geslachtsverschillen zijn gevonden in zowel prestatie als patronen van hersenactiviteit. Om de factoren die betrokken zijn bij de seksuele differentiatie van MRT-gerelateerde hersenactiviteit te onderzoeken, zijn er groepsvergelijkingen uitgevoerd met de fMRI data uit hersengebieden die een functionele relevantie hebben voor het uitvoeren van de MRT. In de huidige studie zijn in de controlegroepen eerder gerapporteerde geslachtsverschillen gerepliceerd; bij controle mannen was er sprake van meer hersenactiviteit dan bij controle vrouwen in de linker inferieure pariëtale cortex. Bij vrouwen met CAOS was de hersenactiviteit in dit gebied vrouw-typisch; er was minder activiteit dan bij controle mannen terwijl er geen significant verschil in hersenactiviteit werd gevonden ten opzichte van controle vrouwen. Deze bevindingen suggereren dat geslachtsverschillen in regionale hersenactiviteit gerelateerd aan mentale rotatie niet het resultaat zijn van directe effecten van geslachtschromosomale genen. Het is aannemelijker dat deze geslachtsverschillen effecten gerelateerd aan verschillen in geslachtshormonale blootstelling reflecteren, namelijk masculiniserende androgeeneffecten en/of feminiserende oestrogeeneffecten. Bovendien spreken deze resultaten een masculiniserende rol van androgenen na aromatase tot oestrogenen, door activatie van de oestrogeenreceptor (OR), tegen. Een rol voor socialisatie-gerelateerde effecten kan bij de verklaring van deze resultaten niet worden uitgesloten, omdat het geslacht-van-opvoeding bij vrouwen met CAOS vrouwelijk was.

Een ander aspect van het menselijk brein dat geslachtsverschillen laat zien is de microstructuur van de witte stof, wat gemeten kan worden met *diffusion tensor imaging* (DTI). In **Hoofdstuk 3** zijn daarom verschillende DTI maten vergeleken tussen 30 controle mannen, 30 controle vrouwen en 20 vrouwen met CAOS om de relatieve bijdrage van geslachtshormonen en geslachtschromosomale genen aan de seksuele differentiatie van witte stof microstructuur te onderzoeken. Er zijn wijdverspreide geslachtsverschillen in fractionele anisotropie (FA) gevonden in overeenstemming met een meerderheid van eerder verschenen studies; FA was in die gebieden hoger bij controle mannen dan bij controle vrouwen. Bij vrouwen met CAOS was FA vrouw-typisch in grote delen van de witte stof. Naast FA zijn de onderliggende DTI maten *axial* (AD) en *radial* (RD) *diffusivity* onderzocht in de regio's waarin geslachtsverschillen in FA waren gevonden in de controlegroepen. RD was vrouw-typisch in vrouwen met CAOS, maar dit effect was niet significant voor AD. Deze bevindingen suggereren dat masculiniserende androgeeneffecten via de AR, feminiserende oestrogeeneffecten, of beide, een belangrijke rol spelen in de seksuele differentiatie van witte stof microstructuur. Een subtiele bijdrage van genen gesitueerd op de geslachtschromosomen, of masculiniserende androgeeneffecten die niet worden gemedieerd door de AR, kunnen echter niet worden uitgesloten voor bepaalde aspecten van witte stof microstructuur gerelateerd aan AD.

In **Hoofdstuk 4** is gebruik gemaakt van zowel een *mass-univariate* als een *multivariate pattern recognition* (MPR) methode voor het analyseren van regionaal grijze stof volume. Dankzij een internationale samenwerking was het mogelijk om grijze stof data van 56 controle mannen, 53 controle vrouwen en 34 vrouwen met CAOS te evalueren. De univariate analyse lieten zien dat, in regio's waarin een geslachtsverschil werd gevonden in de controle groepen, het grijze stof volume van vrouwen met CAOS vrouw-typisch was in een gebied dat de rechter pre- en postcentrale gyrus deels omvat. Dit vormt bewijs tegen een belangrijke rol voor geslachtschromosomale genen in de seksuele differentiatie van grijze stof volume in deze regio. Deze bevinding is daarentegen wel te verklaren door effecten van geslachtshormonen, namelijk masculiniserende androgeen- en/of feminiserende oestrogeeneffecten, of door effecten die gerelateerd zijn aan vrouw-typische socialisatie. Bij de MPR analyse konden controle mannen en vrouwen met hoge nauwkeurigheid van elkaar worden onderscheiden op basis van ruimtelijk verdeelde patronen van grijze stof volume in het gehele brein. De classificatie van vrouwen met CAOS in een van beide controlegroepen lag niet boven kans niveau. Deze bevindingen suggereren dat ook andere factoren, met inbegrip van directe effecten van geslachtschromosomale genen en/of androgeeneffecten die niet worden gemedieerd door de AR, een rol kunnen spelen bij de seksuele differentiatie van grijze stof volume. De relatieve invloed van geslachtshormonen, geslachtschromosomale genen en socialisatie kan variëren tussen verschillende hersengebieden.

Een belangrijk voordeel van de MPR methode is dat het subtiele, ruimtelijk verdeelde patronen in de data kan detecteren, wat ertoe zou kunnen leiden dat verschillen worden geïdentificeerd die niet met een *mass-univariate* methode gedetecteerd worden. Om deze

reden is in de studie beschreven in **Hoofdstuk 5** MPR toegepast op meerdere structurele (grijze stof volume en FA) en functionele (*default mode network* tijdens rust, MRT en een positieve en negatieve affectieve foto taak [APT]) *neuroimaging* modaliteiten. Controle mannen en vrouwen konden nauwkeurig worden onderscheiden met behulp van de unimodale MRT, APT-positief, grijze stof en FA *classifiers*, evenals met een multimodale *classifier* bestaande uit een combinatie van deze unimodale *classifiers*. Vervolgens werden deze succesvolle unimodale en multimodale classificatiealgoritmen toegepast op de data van vrouwen met CAOS. Aangezien de significante voorspellende waarden van de grijze stof, FA en multimodale *classifiers* tevens werden weerspiegeld in de waarschijnlijkheidswaarden per klasse die uit het model werden geëxtraheerd, konden deze *classifiers* worden gebruikt om de classificatie van vrouwen met CAOS te interpreteren. Op basis van ruimtelijk verdeelde patronen van grijze stof volume, witte stof microstructuur en multimodale neurale eigenschappen was het even waarschijnlijk voor de vrouwen met CAOS om te behoren tot de klasse die controle mannen representeerde, als tot de klasse die controle vrouwen representeerde. Deze bevindingen suggereren dat er een complex, multifactorieel mechanisme ten grondslag ligt aan de seksuele differentiatie van deze neurale eigenschappen. In het bijzonder kunnen deze bevindingen niet alleen worden verklaard door de eerder gesuggereerde masculiniserende androgeeneffecten via de AR, feminiserende oestrogeeneffecten en/of socialisatie effecten, maar wijzen erop dat genen op de geslachtschromosomen en/of androgeeneffecten die niet door de AR worden gemedieerd waarschijnlijk ook een rol spelen.

Potentiële retrospectieve markers van vroege androgeenblootstelling

In **Hoofdstuk 6** zijn *click-evoked otoacoustic emissions* (CEOAE's), geluiden die ontstaan in de cochlea, en de 2D:4D ratio, de relatieve lengte van de tweede ten opzichte van de vierde vinger, gemeten. Beide maten laten geslachtsverschillen zien waarvan is verondersteld dat ze vroege androgeenniveaus weerspiegelen, hoewel deze hypothese is bekritiseerd met betrekking tot de 2D:4D ratio. Door deze maten bij vrouwen met CAOS te bepalen, konden we de potentiële relatie tussen deze maten en effectieve androgeenblootstelling onderzoeken. In de controlegroepen zijn eerder gerapporteerde geslachtsverschillen gerepliceerd; bij controle vrouwen waren de CEOAE amplitudes en de 2D:4D ratio's groter dan bij controle mannen. Bij vrouwen met CAOS was er een neiging naar een vrouw-typische CEOAE amplitude in het rechter oor en een significante vrouw-typische 2D:4D ratio in de rechter hand, terwijl voor beide maten de variabiliteit binnen de groep vrouwen met CAOS niet lager was dan in de controle groepen. Deze bevindingen wijzen erop dat geslachtsverschillen in CEOAE's en 2D:4D ratio's in volwassenen tot op zekere hoogte androgeeneffecten kunnen weerspiegelen, maar suggereren tevens dat er ook een rol is voor andere, niet-androgene, factoren. Het gebruik van 2D:4D ratio's en CEOAE's die worden vastgesteld in de volwassenheid als retrospectieve markers van vroege androgeenblootstelling wordt daarom afgeraden.

REFERENCES/REFERENTIES

Arnold AP. 2017. A general theory of sexual differentiation. *J Neurosci Res.* 95:291–300.

Arnold AP, Chen X. 2009. What does the “four core genotypes” mouse model tell us about sex differences in the brain and other tissues? *Front Neuroendocrinol.* 30:1–9.

Beltz AM, Blakemore JEO, Berenbaum SA. 2013. Chapter 26: Sex differences in brain and behavioral development. In: Rubenstein JLR, Rakic P, editors. *Comprehensive Developmental Neuroscience: Neural Circuit Development and Function in the Healthy and Diseased Brain.* 3rd ed. Elsevier. p. 467–499.

Berenbaum SA, Beltz AM. 2016. How early hormones shape gender development. *Curr Opin Behav Sci.* 7:53–60.

Cox KH, Bonthuis PJ, Rissman EF. 2014. Mouse model systems to study sex chromosome genes and behavior: relevance to humans. *Front Neuroendocrinol.* 35:405–419.

Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. 2012. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet.* 380:1419–1428.

Sacher J, Neumann J, Okon-Singer H, Gotowiec S, Villringer A. 2013. Sexual dimorphism in the human brain: evidence from neuroimaging. *Magn Reson Imaging.* 31:366–375.