

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

**Inleiding.** Onderzoek wijst uit dat de seksen<sup>1</sup> zowel lichamelijke verschillen als ook verschillen in cognitie en gedrag vertonen. Zo blijken mannen gemiddeld over een beter ruimtelijk inzicht te beschikken, meer spanningsbehoefte te hebben, maar ook vaker fysieke agressie te vertonen. Vrouwen daarentegen hebben gemiddeld betere taalvaardigheden, perceptiesnelheid en verbaal geheugen. Deze verschillen worden bij dezelfde gemiddelde IQ's waargenomen en sommige hiervan zijn al voor de puberteit aanwezig. Voor 1990 werd aangenomen dat deze tweedeling voornamelijk veroorzaakt werd doordat de omgeving de genderontwikkeling beïnvloedde en dat dus de ouders als rolmodel fungeerden voor hun kinderen. De jongens zouden hun vaders imiteren en de meisjes hun moeder. In de loop der daaropvolgende jaren werd het duidelijk dat er meer is dan alleen deze omgevingsinvloeden.

De mens is eigenlijk vrouw als “default” (standaardinstelling d.w.z. een situatie die wordt toegewezen, zich voordoet, en alleen door middel van actieve interventie kan deze aangepast worden). Dit blijkt uit het feit dat pas als het hormoon testosteron wordt aangemaakt (rond week 7 van de zwangerschap) bij de mannelijke XY foetus de externe geslachtskenmerken ontstaan die typerend zijn voor de man. Er wordt bij de andere sekse-typische kenmerken ook gespeculeerd dat vroege prenatale testosteron een belangrijke rol zou hebben in het ontstaan van de sekseverschillen. Onderzoek verricht bij groepen met atypische hormoonspiegels toont aan dat het prenataal geslachtshormoon testosteron een grote rol heeft in het ontstaan van deze sekseverschillen.

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is om te onderzoeken of er meer duidelijkheid verkregen kan worden met

<sup>1</sup> Met de term *seks* wordt meer nadruk gelegd op het biologische geslacht; bij *gender* benadrukt men meer het sociale facet van mannelijkheid en vrouwelijkheid.

betrekking tot de rol van prenataal testosteron op de ontwikkeling van sekseverschillen.

**De aanpak.** Uit dieronderzoek blijkt dat als een vrouwelijke foetus zich tijdens de zwangerschap in de baarmoeder tussen twee mannelijke foetussen in ontwikkelt, zij na de geboorte meer testosteron in haar bloed heeft. Verder vertonen dit soort meisjes meer mannelijk gedrag (bijvoorbeeld meer agressie), gedragen ze zich minder actief en hebben meer mannelijke lichaamskenmerken in vergelijking tot meisjes die zich naast een of geen jongetje in de baarmoeder hebben ontwikkeld. Concluderend ziet het er naar uit dat blootstelling aan testosteron tot vermannelijking leidt bij dieren. Bovenstaand model is in principe ook toepasbaar op de mens. Indien het delen van en zich in elkaars nabijheid bevinden in de baarmoeder door een jongen en een meisje tot mogelijke verhoging van testosteron spiegels kan leiden bij het meisje en op haar beurt weer tot vermannelijking van andere aspecten bij dit meisje, dan kunnen we veronderstellen dat de jongen-meisje (OS) tweeling hiervoor als geschikt equivalent bij de mens zou kunnen dienen. Hier wordt aldus verondersteld dat het meisje wordt blootgesteld aan hogere testosteron waarden dan meisjes die niet de baarmoeder hebben gedeeld met een broer. Daarom hebben wij de meisjes van een OS tweeling vergeleken met die van een meisje uit een meisjemeisje (SS) tweeling. Een verder plus-punt van dit model is dat het een groep proefpersonen betreft die in principe normale hormoonniveaus hebben. Hierdoor kunnen we de uitslagen beter generaliseren naar de algehele populatie. Ethisch gezien zijn er ook geen beperkingen van toepassing die het toetsen van de hypothese bemoeilijken.

---

164

**Het onderzoek.** We hebben op twee momenten onderzoek gedaan bij een groep OS tweelingen en een groep SS tweelingen, namelijk toen ze 10 en 13 jaar oud waren. Tevens hebben we een groep eenlingmeisjes als controle benaderd via de tweelingen. Achteraf bleek echter dat deze eenlingmeisjes op een zeer belangrijk kenmerk (namelijk IQ) zodanig verschilden van de tweelingen dat

ze slecht bruikbaar waren als controles. De onderzoeksvraag in dit proefschrift is of het meisje uit de OS tweeling een mannelijker patroon vertoont in vergelijking met een meisje uit de SS tweeling. Deze hypothese wordt verondersteld omdat het OS meisje tijdens de zwangerschap blootgesteld is geweest aan hogere niveaus van testosteron aangezien zij de baarmoeder heeft gedeeld met haar broertje.

In de komende paragrafen zal ik de uitkomsten (per hoofdstuk) bespreken.

**Hoofdstuk 2.** We hebben afzonderlijk van het hoofdonderzoek een bloedonderzoek verricht bij een groep vrouwen die zwanger was van een tweeling. In de literatuur wordt gesproken over twee routes waarop de mogelijke blootstelling aan verhoogd testosteron bij vrouwelijk foetussen zou kunnen plaatsvinden: (1) binnen de baarmoeder (deze directe route is alleen aangetoond bij dieren en is lastig om bij de mens aan te tonen met de huidige beschikbare technieken) en (2) de indirecte route via de moederlijke bloedcirculatie. Deze route verloop als volgt: vanuit de jongen stroomt testosteron over naar zijn moeder en vervolgens via de moeder naar het meisje. Op deze laatste route hebben we onderzoek gericht. Wij hebben gemeten of er een verschil is in de hoeveelheid testosteron in het moederlijke bloed op twee verschillende meetmomenten (rond week 24 en week 32). Onze verwachting ten aanzien van het hormoon testosteron was dat vrouwen die een jongen-jongen tweeling droegen de hoogste niveaus van testosteron zouden hebben, gevolgd door vrouwen die een OS tweeling droegen en dat de laagste niveaus van testosteron hoorden bij de vrouwen zwanger van een SS (meisje-meisje) tweeling. Dit bleek echter niet zo te zijn. Het enige dat we hebben kunnen aantonen was dat er gedurende de zwangerschap een aantal hormoonspiegels veranderden. Aangezien we bij de werving geen kennis hadden van het geslacht van de toekomstige tweeling bleek naderhand in onze groep van 55 vrouwen een zeer geringe hoeveelheid van jongen-jongen tweelingen aanwezig te zijn. Deze scheve verdeling in groepsgrootte kan

de uitslag hebben vertekend aangezien de hormoongemiddelden voor de kleine groep van jongen-jongen tweeling niet representatief zou kunnen zijn. Bovendien blijkt er uit de literatuur dat ook bij eenling zwangerschappen er dikwijls geen verband aangetoond kan worden tussen de sekse van het kind en de hormoonniveaus die bij moeder gemeten worden. De mogelijke blootstelling van een meisje binnen een OS tweeling aan testosteron gebeurt naar alle waarschijnlijkheid eerder rechtstreeks door middel van uitwisseling van hormonen binnen de baarmoeder tussen de leden van een tweelingpaar, dan via de door ons onderzochte route, namelijk de maternale circulatie.

**Hoofdstuk 3.** In een groep van 67 OS en 53 SS tweelingen van 10 jaar hebben we de invloed van mogelijke blootstelling aan prenataal testosteron onderzocht op verbale hersenspecialisatie (lateralisatie van het brein). Mannen hebben een sterke hersenlateralisatie, dat wil zeggen dat de functies specifiek door een bepaalde hersenhelft worden vertegenwoordigd dan bij de vrouwen waar de functies vaker over beide hersenhelften verdeeld zijn. Uiteraard nog steeds de belangrijkste centra voor taal in de linker hersenhelft en de ruimtelijke centra in de rechter hersenhelft. Mannen tonen daardoor een sterker rechteroor voorkeur voor verbale stimuli (in verband met de sterke verbindingen met de linker hersenhelft, de "taal"-helft). Uit het onderzoek kwam naar voren dat de OS meisjes een meer vermannelijkte breinspecialisatie hebben in vergelijking met de meisjes van een SS tweeling. Er was geen relatie met de circulerende testosteronspiegels zoals die op het moment van testafname gemeten zijn in het speeksel.

Alhoewel we deze taak hebben herhaald op 13 jarige leeftijd, bleek er toen geen mannelijker patroon meer te bestaan in de OS meisjes. De verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de omgevingsinvloeden dit verschil hebben laten verdwijnen. Dat zou kunnen betekenen dat het blootstellingseffect prenataal slechts voor een bepaalde duur is. Het zou ook zo kunnen zijn dat de onderzoeksgroeps grootte een cruciale rol heeft gespeeld aangezien er bij de tweede meting een iets kleinere groep meewerkte en dat deze groep

niet meer groot genoeg was om het verschil nogmaals aan te tonen. Daarbij is van belang om op te merken dat de vergelijkingen die in dit proefschrift worden gedaan vergelijkingen zijn die binnen de vrouwelijke sekse gebeuren en niet tussen de seksen. Deze vergelijkingen binnen de vrouwelijke sekse vergt naar alle waarschijnlijkheid meer proefpersonen.

**Hoofdstuk 4.** We hebben bij een groep 10-jarigen tweelingen, 79 OS en 59 SS, mogelijke prenatale testosteron invloeden onderzocht op cognitief functioneren. Hiervoor hebben we twee spatiele taken en twee verbale taken gebruikt. In elk domein werd in een van de twee gekozen taken een sekseverschil gevonden. Dit toont aan de mogelijke sekseverschillen al in het vroege puberteitsstadium kunnen worden aangetoond. Om mogelijke activerende (circulerende) testosteron invloeden uit te sluiten op de taken hebben we speekselmonsters afgenomen bij de tweelingen aan de hand waarvan we hun huidige testosteron spiegels konden bepalen. Interessant (maar volgens verwachting) was dat de testosteronspiegels op deze leeftijd hoger waren bij de meisjes dan bij de jongens, waarbij de SS meisjes de hoogste waarden hadden gevolgd door de OS meisjes en de laagste spiegels werden gemeten bij de jongens. Om de mogelijke rol van testosteron aan te tonen hebben we de taken vergeleken tussen de OS meisjes (die mogelijkwijs zijn blootgesteld tijdens de zwangerschap aan hogere niveaus van testosteron en daardoor een meer mannelijk cognitief patroon hebben ontwikkeld) en SS meisjes (waarbij deze blootstelling aan testosteron tijdens de zwangerschap niet heeft plaatsgevonden). De twee taken die (eerder) een sekseverschil hadden aangetoond lieten geen verschil tussen deze meisjes zien maar een verbale geheugentaak (die eerder geen sekseverschil had opgeleverd) liet wel op het lange termijn geheugen een verminderde prestatie in de OS meisjes zien. Dit wil zeggen dat de meisjes een minder goed geheugen hadden voor verbaal materiaal op de lange termijn dan de SS meisjes. Het korte termijn geheugen verschilde niet tussen beide groepen. Bovendien bleek dat deze prestaties niet beïnvloed werden door de huidige testosteron spiegels.

**Hoofdstuk 5.** In dit hoofdstuk hebben we onderzocht in hoeverre sekseverschillen in agressie, spanningsbehoefte en temperament worden veroorzaakt door de invloed van testosteron. In de literatuur is zowel de prenatale als postnatale invloed van testosteron aangetoond. Aangezien de kinderen zich op het moment van testafname al in een begin tot gevorderd stadium van de puberteit bevonden (ze waren 13 jaar ten tijde van het onderzoek), hebben we het verband met de actuele hormoonspiegels ook meer diepgaand onderzocht. Tijdens dit meetmoment waren de spiegels in de jongens hoger dan in de meisjes (dit in tegenstelling tot de meting op 10 jaar), verder vertoonden alle kinderen een duidelijk circadiaan bioritme, hoog in de ochtend en een afname in de middag. Er was echter geen verschil meer in hormoonspiegels tussen de twee meisjes groepen (de SS en OS tweeling meisjes). Spanningsbehoefte was al eens eerder onderzocht door een groep onderzoekers (Resnick et al., 1993). Zij hadden destijds aangetoond dat de OS vrouwen meer spanningsbehoefte (dus een mannelijker patroon) lieten zien dan SS vrouwen. De onderzoekers zagen een mogelijke rol van testosteron in de uitslag; de OS vrouwen waren waarschijnlijk tijdens de zwangerschap blootgesteld aan hogere niveaus van testosteron en dit had hun spanningsbehoefte vermannelijkt. Wij hebben deze uitkomst niet kunnen repliceren. Mogelijk komt dat doordat wij te maken hadden met een jongere onderzoekspopulatie. Tevens was onze gehele onderzoeksgroep kleiner (ofschoon zij in principe een kleinere OS groep hadden).

Op het gebied van temperament hebben wij geen verschil kunnen aantonen tussen de twee groepen meisjes. Wel was er een verschil tussen de OS en SS tweeling meisjes in de mate van agressie; de OS meisjes toonden meer agressie geneigdheid dan de SS meisjes. Een andere agressie vragenlijst leverde geen verschil op. Dit komt waarschijnlijk door het gebruik van een andere meetmethode voor het meten van agressie. Dit benadrukt het feit dat de methode waarop een variabele wordt onderzocht van groot belang kan zijn in het vinden van verschil tussen groepen.

**Hoofdstuk 6.** Naast de tweeling methode (zoals besproken in dit proefschrift) voor het verkrijgen van kennis met betrekking tot de rol van testosteron in het ontstaan van sekseverschillen, hebben we ook andere methodes zoals atypische groepen (kinderen met genetische afwijking bijvoorbeeld) en prospectieve studies. Tegenwoordig wordt er ook gebruik gemaakt van een indirecte methode, namelijk de vingerratio: de relatieve lengte van de wijsvinger ten opzichte van de ringvinger. Onderzoekers suggereren dat de vingerratio wordt aangelegd tot aan week 14 van de zwangerschap en in dezelfde periode ontwikkelen zich ook de hersenen. Zowel het tweeling model als de vingerratio zouden onder invloed staan van prenatale geslachtshormoon niveaus in de baarmoeder. Wij verwachtten daarom ook een bepaalde associatie te vinden tussen deze beide methodes. We hebben onderzocht of de OS meisjes mogelijk een mannelijker vingerratio patroon hebben, dat wil zeggen een lagere vingerratio. Wij hebben dit niet kunnen aantonen in onze onderzoekspopulatie. Dit komt mogelijk door een lagere blootstelling aan testosteron in de OS meisjes groep (relatief gezien ten opzichte van jongens en meisjes met een genetische afwijking). De mogelijkheid dat er helemaal geen masculiniserend effect van prenataal testosteron op de vingerratio bestaat lijkt onwaarschijnlijk aangezien onderzoek in de atypische (medische) populaties hebben aangetoond dat dit wel degelijk het geval lijkt te zijn.

**Hoofdstuk 7.** Deze studie is opgezet om de mogelijke rol van prenataal testosteron te onderzoeken in het ontstaan van sekseverschillen op een aantal onderdelen van de CITO toets (een toets die aan het eind van het basisonderwijs wordt gehouden om advies uit te kunnen brengen ten aanzien van het te volgen vervolgonderwijs). Jaarlijks worden dezelfde sekseverschillen geconstateerd op de verschillende onderdelen van de CITO-eindtoets basisonderwijs: meisjes scoren (in vergelijking tot jongens) hoger op het onderdeel Taal en de jongens scoren (in vergelijking tot de meisjes) hoger op de onderdelen Rekenen en Wereldoriëntatie. Er wordt geen verschil tussen beiden geslachten gevonden op Informatieverwerking. In dit verband is een grote groep 11-12 jarige meisjes opgespoord uit de

afname jaren 1993 – 1998 van de CITO. 222 OS meisjes, 359 SS meisjes, 212 eenling meisjes met een maximaal 3 jaar oudere broer en 238 eenling meisjes met een maximaal 3 jaar oudere zus. (De laatste twee groepen zijn geselecteerd door de aangeschreven scholen zelf.) Er zijn geen verschillen gevonden tussen de twee verschillende tweelinggroepen. Wel was er een opvallend en significant verschil tussen de prestaties van de tweelingen en de eenlingen, ten nadele van de tweelingmeisjes. De eenlingen scoorden op alle onderdelen beter dan de tweelingen. Hoewel de prestatie van de eenlinggroepen ook sterk afweek van de algehele meisjes populatie in dezelfde afname jaren. Namelijk ook daar weer scoorden zij beter op alle onderdelen. Er was geen verschil tussen de algehele meisjes populatie en de door ons gevonden tweelingmeisjes. Dit verschil in prestatie zou kunnen komen doordat de leerkrachten niet bewust waren van het doel van dit onderzoek (en zij wel bewust zijn van het belang van een goede prestatie van hun leerlingen op de CITO voor hun school) en daarom onbewust (of bewust) een slim eenlingmeisje voor ons hebben geselecteerd.

Desalniettemin is er geen aanwijzing gevonden voor enige prenatale invloed van testosteron op de schoolprestatie zoals gemeten met de CITO. Verder hebben we ook niet kunnen aantonen dat de eenlingmeisjes met een oudere broer verschilden van de eenlingmeisjes met een oudere zus. Dit zou erop kunnen wijzen dat de “mannelijkheid” of “vrouwelijkheid” van de omgeving van het kind minder invloed heeft op de academische prestatie van een kind.

**Conclusie.** Uit de studies die zijn beschreven in dit proefschrift en de eerder vermelde bevindingen uit de literatuur kan worden geconcludeerd dat de waarde van tweelingen om de mogelijke rol van testosteron te onderzoeken minder bemoedigend is dan we hadden gehoopt. Het is ons daarom ook niet duidelijk of deze methode in de toekomst verder moet worden gebruikt. De bestaande studies maken het vrijwel onmogelijk om duidelijke gevolgtrekkingen te doen door het uitblijven van enige aantoonbare invloed. De methode op zich heeft zijn voordelen in vergelijking met de



andere methodes voor de studie van de rol van testosteron; de relatieve incidentie van twee-eiige tweelingen (ongeveer 1 op de 150 geboortes wereldwijd), het bestaan van tweelingenregisters en het vermijden van ethische problemen bij dit soort onderzoek. Desalniettemin hebben verschillende gedragsgeneticici aangegeven dat zij regelmatig geen effect in OS meisjes hebben kunnen constateren. Jammer genoeg speelt het voorselectie beleid van wetenschappelijke bladen vaak een cruciale rol in onze onwetendheid van dit soort bevindingen doordat zij geneigd zijn om alleen significante resultaten te rapporteren en niet de niet-significante bevindingen. Dit maakt het daarom ook moeilijk voor ons om goed en volledig de bruikbaarheid van deze tweelingmethode tot het uiterste te evalueren en dit zou kunnen leiden tot ongewenste verspilling van tijd en inspanning, naast het verspillen van onderzoeksgeld.

Het hoofddoel van dit proefschrift was om meer duidelijkheid te verschaffen omtrent de rol van prenataal testosteron in de ontwikkeling van sekseverschillen. Hiervoor hebben we een groep meisjes uit een OS tweeling vergeleken met een groep meisjes uit een (dizygote) SS tweeling. Elk meisje van een OS tweeling wordt namelijk verondersteld te zijn blootgesteld aan hogere niveaus van testosteron tijdens de zwangerschap (dan een meisje uit de SS tweeling) doordat zij de baarmoeder deelde met haar tweelingbroertje. Door deze blootstelling aan hogere niveaus van testosteron wordt zij verondersteld een meer masculien patroon van cognities, gedrag en zelfs fysiologie te hebben ontwikkeld, in vergelijking met een meisje uit de SS tweeling. Deze benadering verkleint de impact van de postnatale omgevingsinvloeden, maar sluit ze niet uit. Verschillen op het gebied van tandgrootte, otoakoestische emissies (bepaalde maat gemeten in het oor), en onze eigen bevindingen met betrekking tot de hersenspecialisatie, gedrag en cognitie lijken de hypothese ten aanzien van de mogelijke rol van vroege testosteron te ondersteunen. Bovendien, als we al deze positieve bevindingen op een rij zetten vinden we dat in alle domeinen (namelijk het gedrags-, fysieke-, en het cognitieve-domein) een effect is aangetoond. Maar als we alle in de literatuur vermelde uitkomsten in overweging nemen dan

moeten we ons wel afvragen of de relatief kleine hoeveelheid positieve uitslagen die we hebben gevonden geen vorm van *Type I* fout zijn. Dat wil zeggen, dat we de nulhypothese (= geen verschil) ten onrechte verwerpen en aannemen dat er een verschil is dat er eigenlijk niet is. Dit is heel goed mogelijk vanwege een aantal redenen. Op de eerste plaats hebben we te maken met geringe verschillen (omdat we meten binnen de vrouwelijke sekse). Op de tweede plaats hebben we dikwijls gebruik gemaakt van grove meetinstrumenten (bijvoorbeeld. papier-en-potlood vragenlijsten). Op de derde plaats hebben we verschillende soorten variabelen onderzocht en tot slot hebben we gebruik gemaakt van een relatief kleine onderzoeksgroep. Hierdoor is het mogelijk dat we de verkeerde conclusies hebben getrokken. In de toekomst zouden we dit soort "problemen" moeten zien te vermijden. Daarbij komt dat we ook niet-significante verschillen moeten publiceren om zo een beter wetenschappelijk gefundeerd beeld te kunnen creëren van het onderzoeksterrein (zoals in ons geval de theorie achter de sekseverschillen). Vanwege het bestaan van de verschillende (internationale) tweelingenregisters lijkt dit niet al te moeilijk om te verwerkelijken.