

NEUROBIOLOŠKE OSNOVE RODNE DISFORIJE AKTUELNI HIPOTETIČKI MODELI

Dragana Duišin¹

Jasmina Barišić¹

Srdan Milovanović^{1, 2}

Marta Bižić³

Miroslav L. Đorđević³

1. Klinika za psihijatriju,
Klinički Centar Srbije,
Beograd, Srbija
2. Medicinski fakultet,
Univerzitet u Beogradu,
Beograd, Srbija
3. Univerzitetska Dečija bolnica,
Odeljenje urologije,
Beograd, Srbija

UDK: 616.89-008-053.9-058:17.023.32

Kratak sadržaj

Pojam transrodni odnosi se na nepoklapanje između individualno doživljenog i ispoljenog roda sa biološkim polom označenim na rođenju (natalni pol). Rodna disforija predstavlja distres uzrokovan ovim nepoklapanjem odnosno diskrepancom, koja može dovesti do socijalnog, okupacionog ili emocionalnog poremećaja.

Istraživanja u oblasti rodnog identiteta, rodne disforije odnosno rodne inkongruentnosti su, zbog složene prirode fenomena, veoma je komplikovana. Pored toga, istraživači su primetili da patofiziologija u osnovi rodne disforije nije dovoljno razumljiva. Savremeni modeli razvoja rodnog identiteta, kako tipičnog, tako i atipičnog, bazirani su na multifaktorijalnoj etiologiji i sinergiji brojnih genetskih, epigenetskih i razvojnih faktora. Značajne izvore saznanja o

fenomenu transrodnosti predstavljaju klinički fenomeni (DSD – poremećaj seksualnog razvoja tj. razvojne anomalije – deca sa neodređenom seksualnošću: kongenitalna adrenalna hiperplazija – KAH, Sindrom androgene insenzitivnosti – AIS, praćenje razvoja rodno drugačije, inkongruentne i disforične dece i neurobiološka istraživanja (studije neurovizuelizacije).

Aktuelni rad će se fokusirati na pregled savremenih neurobioloških istraživanja mozga transrodnih osoba. Biće prikazani rezultati in vivo neuroimidžing studija koje se bave etiologijom osećanja rodne inkongruentnosti, a koje polaze od hipoteze o seksualnoj diferencijaciji. Cilj ovih studija je da odgovore na pitanje da li mozak transrodnih individua liči na mozak osoba istog pola na rođenju ili onih sa istim osećanjem rodne pripadnosti. Neuromidžing studije u ovoj oblasti pre svega su fokusirane na moždani fenotip transmuškaraca i transžena, uz polaznu pretpostavku da se oni razlikuju na više načina od kontrolne cisrodne grupe muškaraca i žena (rodno i polno usaglašene) sa femininim, maskulinim, demaskulinizujućim i defeminizujućim manifestacijama. Saznanja o moždanom fenotipu osoba sa osećanjem rodne inkongruentnosti mogla bi doprineti odgovoru na pitanje da li je polna diferencijacija mozga kod ovih osoba atipična. Odgovor na ovo pitanje dodatno bi mogao doprineti saznanju o samom razvoju rodnog identiteta.

Jedan od ciljeva imidžing studija povezanih sa zadacima jeste da pokažu da li su moždana aktivacija i performanse ispoljene nakon dobijanja zadataka polno atipične kod transrodnih osoba. Treći vid studija u ovoj oblasti bavi se evaluacijom efekata primene polnih hormona na mozak, čime se stiče uvid u to na koji način promene u nivou polnih hormona mogu uticati na moždane strukture i njihovu funkciju. Dobijeni fenotipovi mogu imati teorijske implikacije na moždanu interseksualnost, asimetriju i telesnu percepciju kod osoba sa rodnom disforijom.

Ključne reči: rodna disforija, inkongruentnost, pol, hormoni, razvoj rodni identitet, transrodni, neurobiologija

NEUROIMIDŽING STUDIJE OSOBA SA RODNOM DISFORIJOM

UVOD

Fenomen rodne disforije, odnosno rodne inkongruentnosti, se odnosi na doživljaj osobe da sopstvene telesne polne karakteristike nisu u skladu sa sopstvenim doživljajem roda. Ovakvo osećanje može i ne mora biti praćeno određenim stepenom distresa. Osobe

sa rodnom disforijom mogu spontano kroz brojna ponašanja sprovoditi na socijalnom planu tranziciju ka drugačijem rodu, ali pored toga neki od njih mogu tražiti i određeni medicinski tretman sa ciljem rodne tranzicije. Osnovni cilj ovog tretmana proističe iz potrebe osobe za usklađivanjem tj. sinhronizacijom telesnih polnih odlika sa sopstvenim doživljajem roda^[1]. U tu svrhu se mogu primeniti hormoni drugog pola u odnosu na njihov biološki pol označen na rođenju, kao i različiti vidovi hirurških tretmana kojim se stiču telesna obeležja drugog pola od natalno označenog.

Polne razlike su evidentne kako na telesnom, tako i na mentalnom planu. Evidentirane razlike u domenu moždane morfologije, konektivnosti i funkcije reflektuju se na planu postojećih polnih razlika u ponašanju, psihopatologiji i kognitivnim performansama vezanim za određene zadatke. Istraživanja na planu morfologije su pokazala da muškarci imaju veću zapreminu mozga u odnosu na žene, što je delimično uslovljeno razlikama u veličini tela muškaraca u odnosu na žene^[2]. Debljina korteksa kod žena je generalno veća u poređenju sa muškarcima^[3], a subkortikalno amigdala su veća kod muškaraca i imaju veću gustinu androgenih u odnosu na estrogene receptore. Hipokampus je kod osoba ženskog pola veći, sa većom gustinom estrogene u odnosu na androgene receptore^[4]. Uočene su polne razlike i na planu konektivnosti, tako da u zreom

adultnom periodu muški mozak odlikuje veća intrahemisferička konektivnost, dok je kod žena predominantna interhemisferična konektivnost^[4].

Polne razlike su pronađene u domenu performansi vezanih za kognitivne zadatke (vizuospacijalni zadaci i zadaci kognitivne fluentnosti)^[4,5], kao i u obrascima moždane aktivacije tokom ovih zadataka^[6]. Kognitivne performanse nekada mogu biti slične kod muškaraca i žena, ali se obrasci njihove aktivacije razlikuju^[7].

Dečaci i devojčice takođe pokazuju razlike u razvoju zapremine sive i bele mase tokom puberteta^[8], kao i polne razlike u odnosu određenih delova moždanog tkiva^[2]. U periodu između 8 i 13,3 godina dečaci i devojčice se već razlikuju u strukturalnoj konektivnosti i ova razlika se tokom razvoja povećava^[9].

Animalne studije koje ispituju ulogu gonadnih steroida u diferencijaciji muških i ženskih sisara na morfološkom, fiziološkom i bihevioralnom nivou vođene su saznanjima embrioloških^[10] i bihevioralnih studija^[11,12]. Polni hormoni imaju dvojaku ulogu u polnom ponašanju. U ranom prenatalnom razvoju gonadni steroidi usmeravaju polnu diferencijaciju mozga svojim organizujućim efektima, dok naknadno postnatalno tokom života cirkulišući hormoni utiču na mozak aktivirajući ovu programiranu funkcionalnu shemu. Prominentna hipoteza mehanizma u osnovi osećanja rodne disforije govori o atipičnoj pol-

noj diferencijaciji mozga prenatalno upravo pod uticajem polnih hormona. Drugim rečima, dok se telo i genitalije razvijaju u pravcu jednog pola, mozak i rod se razvijaju u pravcu drugog pola^[13]. Vremenski prozor za prenatalnu polnu diferencijaciju genitalija prethodi vremenskom prozoru polne diferencijacije mozga. Rezultat niza post-mortem studija u laboratoriji Dik Švaba bili su pivotalni za formulisanje ove hipoteze. U nekoliko hipotalamičkih nukleusa pronađena je polna reverznost u volumenu i broju neurona kod MuŽ transseksualnih osoba (osobe sa označenim muškim natalnim polom sa rodnom disforijom)^[14,15,16]. Hipoteza polne diferencijacije dodatno je proučavana istraživanjima koja imaju za cilj da odgovore na pitanje da li su mozgovi osoba sa rodnom disforijom slični mozgovima osoba njihovog natalnog pola ili njihovog doživljenog roda.

Studije polnih razlika mozga proučavaju značaj hormonskih i/ili genetskih uticaja u njihovom nastanku^[17]. Genetski faktori i njihov uticaj na polnu diferencijaciju mozga nije zanemarljiv^[18]. Geni locirani na X i Y hromozomima su najverovatniji kandidati direktnog genetskog uticaja^[19]. Sredinski faktori, kao što su ishrana i stres takođe mogu uticati na moždanu strukturu i funkciju^[20]. Za sada postoje neki dokazi značaja genetskih faktora u razvoju rodnog identiteta i rodne disforije, iako ova kompletna genetska pozadina još uvek nije kompletno

otkrivena. Monozigotni blizanci pokazuju visok stepen konkordantnosti rodne disforije u odnosu na dizigotne blizanačke parove^[21], što sugeriše genetsku uključenost u razvoju rodne disforije. Nekoliko studija bavi se polimorfizmom gena povezanim sa polnim steroidima kao mogućim kandidatima za ulogu u razvoju rodne disforije^[22,23,24,25].

Predmet istraživanja predstavljaju i uočene razlike u kliničkoj prezentaciji i ishodu tretmana kod osoba sa rodnom inkongruentnošću, a u vezi sa njihovom polnom (erotskom) orijentacijom^[26]. Moguće je predpostaviti da u osnovi različitih podtipova, u smislu kliničke prezentacije, postoje i različite razvojne trajektorije.

Ne manje zanimljive su studije koje ispituju efekte na mozak koje izaziva primena polnih hormona suprotnog pola od onog označenog na rođenju. Pojedini autori zapažaju da su terapije testosteronom^[27] i estradiolom^[28,29] povezane sa strukturnim i funkcionalnim promenama u mozgu.

Neurobiološke studije ukazuju na značaj neuronskih mreža u telesnoj prezentaciji i self-percepciji, kao i na značajne razlike na ovom planu kod rodno usaglašenih (cisrodnih) i rodno inkongruentnih osoba^[30,31].

Etiologija rodne disforije još uvek nije poznata, mada dosadašnja istraživanja ukazuju na značajnu ulogu bioloških faktora. U radu će biti prikazane studije mozga dostupne i literaturi koje se bave

proučavanjem osoba sa rodnom disforijom, njihovim moždanim fenotipovima, i to studije volumetrije i kortikalne debljine, bele mase, profila konektivnosti, imidžing studije povezane sa zadacima, studije koje se bave uticajem i efektima unakrsne hormonske terapije.

MOŽDANI FENOTIPOVI OSOBA SA RODNOM DISFORIJOM

Siva masa- studije volumetrije i kortikalne debljine

Generalno gledano sveukupni moždani volumen je veći kod muškaraca u odnosu na žene. Pre hormonskog tretmana slični volumeni natalnog pola su pronađeni kod odraslih^[32,33,34] i adolescenata^[35] sa rodnom disforijom. Muško-ženske transseksualne osobe (Muž TS) imaju totalni intrakranijalni volumen između onog kod muških (M) i ženskih (Ž) kontrolnih cisrodnih grupa (polno-rodno skladne)^[32].

Varijacija regionalne sive mase kod Muž TS osoba (osoba sa rodnom disforijom) koji su mešane erotske orijentacije bili su sličniji sa obrascima nađenim kod M u odnosu na Ž^[36]. U kortikalnim regijama u kojima nisu pronađene polne razlike^[34], pre svega desna parijetookcipitalna veza, desni inferiorni frontalni i insularni korteks netretiranih ne-androfilnih Muž TS (ginefilni) imali su veći volumen sive mase u poređenju sa obe

kontrolne grupe.

Osobe sa ženskim rodnim identitetom (ženska kontrolna grupa i androfilna Muž TS grupa) pokazali su veće volumene sive mase u odnosu na obe kontrolne grupe M i ŽuM u desnom srednjem i inferiornom okcipitalnom girusu, fuziformnom i lingvalnom girusu i desnom inferiornom temporalnom girusu^[37]. Osobe sa muškim rodnim identitetom (M kontrola i ŽuM) imali su veći volumen od obe Ž kontrole i Muž u levom pre i postcentralnom girusu, levom posteriornom cingulatu, kalkarijnom girusu i prekuneusu^[37].

Na nivou celokupnog mozga adolescenti sa rodnom disforijom su se razlikovali u volumenu sive mase od adolescenata koji imaju isti rodni identitet, ali ne i od adolescenata koji imaju isti natalni pol, što je protivno polno tipičnoj diferencijaciji mozga kod rodne disforije u odnosu na ovu meru^[35]. Merenjem zapremine sive mase u okviru polno dimorfičnih struktura moguće je naći suptilne razlike u odnosu na natalni pol kod kod Muž adolescenata, i to u pravcu adolescenata koji imaju isti rodni identitet. Muž adolescenti su pokazali veći stepen kortikalne debljine u poređenju sa kontrolnom grupom M u senzomotornim areama leve hemisfere i desnoj orbitalnoj, temporalnoj i parijetalnoj arei^[38]. Ova studija nije uključivala Ž kontrolnu grupu, a erotska orijentacija je bila mešana.

Španska studija kortikalne debljine

koja je uključivala M i Ž kontrolnu grupu pronašla je sličnu kortikalnu debljinu kod androfilnih MuŽ TS osoba i Ž kontrolne grupe i povećanje kortikalne debljine u poređenju sa M kontrolom u orbitofrontalnim, insularnim i medijalnim okcipitalnim regijama desne hemisfere^[39]. Kortikalna debljina FuM je bila slična kontroli Ž, ali ŽuM TS osobe nasuprot tome pokazali: (1) povećanje kortikalne debljine u poređenju sa kontrolom M u levom parijetotemporalnom korteksu i (2) odsustvo razlike u odnosu na kontrolu M u prefrontalnom orbitalnom regionu.

U pogledu subkortikalnih struktura volumen sive mase desnog putamena MuŽ osoba bio je u opsegu Ž (veći nego kod M) u jednoj ranijoj studiji^[36]. Ipak, Švedski autori^[34] u svojoj studiji netretiranih MuŽ TS osoba pronalaze relativno manji putamen u odnosu na M i Ž kontrolne grupe. Studija Španskih autora nije pronašla razlike u desnom putamenu između netretiranih MuŽ TS osoba i M i Ž kontrole^[39]. Ipak, ŽuM TS osobe, kao i M kontrolna grupa imali su veći volumen u odnosu na Ž kontrolnu grupu^[39]. Sve tri studije imale su značajno drugačije metodološke pristupe primenjujući različite tehnike, dok su uzorci ispitivanih osoba bili heterogeni u pogledu erotske orijentacije. Savic i Arver^[34] su u svojoj studiji proučavali ginefilne MuŽ, Španska studija^[39] je uključivala androfilne MuŽ, a Luder i sar.^[36] su imali mešoviti uzorak.

Studije bele mase

Frakciona anizotropija (FA) je tehnika merenja mikrostrukture bele mase koja je u širokoj upotrebi u neurobiološkim istraživanjima mozga. Mereno Difuzionim Tensor Imidžingom (DTI) muškarci su imali veće vrednosti funkcionalne anizotropije od žena (odnosi se na rodno usaglašene-cisrodne osobe)^[40,33]. Androfilne MuŽ osobe sa osećanjem rodne disforije koja je počela u detinjstvu su pre započinjanja hormonske terapije unakrsnim hormonima imali obrazac mikrostrukture bele mase koja se statistički razlikovala od M i Ž kontrole^[33]. Njihove vrednosti su bile između M i Ž kontrola u pojedinim moždanim fascikulima desne hemisfere, izuzev u jednoj u kojoj su pokazali maskulini obrazac. ŽuM osobe sa rodnom disforijom imali su značajno veću funkcionalnu anizotropiju u nekoliko fascikula u odnosu na iste kod Ž kontrolne grupe, ali slično M kontrolnoj grupi. Drugim rečima ŽuM osobe sa rodnom disforijom praktično pokazuju maskulini obrazac u ovim fascikulima. Njihov kortikospinalni trakt je defeminiziran, tako da su njihove vrednosti FA između M i Ž kontrole i značajno se razlikuju od obe ove grupe^[40].

Druga grupa autora^[41] proučavala je mikrostrukturu bele mase sa DTI kod MuŽ, ŽuM i kontrolnih grupa Ž i M. Pronašli su raširene značajne razlike u proseku u difuzionosti među grupama

u gotovo svim traktovima bele mase, ali bez razlike u vrednostima FA. Značajno povećanje vrednosti srednje difuznosti (MD) pronađene su kod ŽuM u poređenju sa kontrolnom grupom Ž. Stepen aksijalne i radialne difuzionosti povezan je sa plazma nivoima testosterona.

Profili konektivnosti

Proučavanje strukturalne konektivnosti mreža transrodnih osoba^[32] pokazalo je kod MuŽ osoba sa rodnom disforijom pad odnosa hemisferične konektivnosti u subkortikalnim/limbičnim regijama u poređenju sa M i Ž kontrolama, što je protumačeno kao rezultat pada interhemisferične lobarne konektivnosti. ŽuM osobe sa rodnom disforijom su pokazale pad intrahemisferične konektivnosti između desnog subkortikalno-limbičkog i desnog frontalnog i temporalnog lobusa u poređenju sa M i Ž kontrolama i MuŽ osobama sa rodnom disforijom. Razlike između MuŽ i ŽuM osoba sa rodnom disforijom u prirodi i pravcu moždane konektivnosti sugerišu da je osećanje rodne disforije praćeno jasnim, ali posebnim strukturalnim potpisima za ŽuM i MuŽ^[32]. Autori smatraju da je u budućim studijama važno identifikovati jedinstvene karakteristke konektivnosti. Ipak, erotska orijentacija nije pominjana u ovom istraživanju, te je pretpostavka da je grupa u tom smislu bila mešovita. Istraživanja serotonin transporterskog sistema bavila su se po-

stojanjem asimetrije^[42] zbog primećenih polnih razlika u ovom sistemu^[43]. Muškarci su pokazivali snažnu asimetriju u desno u serotonin transportnom sistemu u srednjem cingularnom korteksu koji je odsutan kod Ž i MuŽ osoba sa rodnom disforijom.

Merenje regionalnog cerebralnog protoka (rCBF) malog uzorka ŽuM pokazalo je značajan pad protoka u levom anteriornom cingularnom korteksu i značajan porast u desnoj insuli kod ŽuM u poređenju sa Ž kontrolom^[44].

Li i saradnici su postavili hipotezu da su tri ključne regije mreže telesne reprezentacije (primarni somatosenzorni korteks, parijetalni lobus i insula) pokazale viši stepen centralnosti kod netretrianih transrodnih osoba u odnosu na kontrolu^[31]. Stepem centralnosti predstavlja indeks od funkcionalnog značaja u neuronskoj mreži. Autori nisu pronašli viši stepen centralnosti u bilateralnom parijetalnom lobusu i somatosenzornom korteksu kod homoerotski orijentisanih transrodnih osoba (MuŽ i ŽuM kombinovano) u poređenju sa kontrolama (M i Ž kombinovano). Takođe nisi pronađene razlike između MuŽ i ŽuM osoba.

Druga studija bavila se ispitivanjem funkcionalne konektivnosti transrodnih osoba prilikom posmatranja erotske i neerotske interakcije M-Ž parova^[45]. Suprotno kontrolnoj grupi muškaraca i žena, transrodne osobe (MuŽ i ŽuM) pokazale su porast funkcionalne konektivnosti između ventralne tegmentalne

regije (VTA) i anteriornih cingularnih subkortikalnih regija.

Imidižing studije sa zadacima

Muškarci i žene pokazuju razlike u hipotalamičkoj aktivaciji kao odgovor na određene hemosignale, kao što je recimo androstendion [46]. Polna razlika u hipotalamičkom odgovoru je prisutna već kod prepubertetske dece [47]. Ginefilne odrasle MuŽ osobe sa rodnom disforijom pokazuju sličnosti sa kontrolnom grupom Ž u hipotalamičkoj aktivaciji tokom udisanja mirisa steroida^[48]. Adolescenti sa rodnom disforijom pokazali su odgovor na androstendion sličan osobama sa istim doživljajem roda^[46]. Rezultati su bili manje jasni u grupi ispitivane dece: dečaci sa rodnom disforijom odgovarali su na sličan način kao kontrolna grupa dečaka, dok devojčice sa rodnom disforijom nisu pokazale ni M, ni Ž obrasce aktivacije u hipotalamusu.

Obrasci subkortikalne aktivacije kao odgovor na erotske stimuluse pokazuju polne razlike^[49]. Već je pokazano da osobe sa rodnom disforijom pokazuju razlike u njihovim profilima konektivnosti prilikom posmatranja erotskih interakcija^[45]. Obrasci moždane aktivacije tokom gledanja erotskih video zapisa kod MuŽ (mešani u pogledu polne orijentacije) bili su slični kontrolnoj grupi Ž^[50].

Poznate su polne razlike u pogledu emocionalno procesiranja. ŽuM osobe sa rodnom disforijom koje su gonadno

suprimirane pokazale su manju aktivaciju u poređenju sa kontrolom Ž u desnom superiornom temporalnom lobusu tokom procesiranja pozitivnih afektivnih slika^[51]. Ipak, ova razlika nije bila u vezi sa hormonskim nivoima. Moguće je da su ŽuM već bili drugačiji od kontrolne grupe Ž pre započinjanja terapije GnRH analogima i da su opservirane razlike među grupama postojale zahvaljujući prenatalnim hormonskim uticajima, pre nego cirkulišućim hormonima.

S` obzirom da se M i Ž razlikuju po pitanju glasovne rodne percepcije, ispitivanja su fokusirana na proučavanje neuralne aktivacije tokom percepcije M i Ž glasova od strane MuŽ različitih polnih orijentacija u poređenju sa grupom M i Ž^[52,53]. Autori nisu pronašli razlike između tretirane i netretirane grupe MuŽ osoba sa rodnom disforijom, kao ni u odnosu na polnu orijentaciju. MuŽ osobe sa rodnom disforijom su se razlikovale od obe kontrolne grupe tokom slušanja M u odnosu na Ž glasove, podržavajući zapažanje intermedijerne pozicije između M i Ž^[53].

Generalno gledano cisrodni muškarci imaju manje problema sa viziospacijalni zadacima, dok cisrodne žene generalno imaju bolja postignuća u odnosu na muškarce u zadacima verbalne fluentnosti. Ove polno tipične kognitivne sposobnosti proučavane su kod osoba sa rodnom disforijom kako bi se odredilo da li pokazuju bolja postignuća i aktivacione obrasce kao osobe njihovog natal-

nog pola ili doživljenog roda. Pokazane su polne razlike u moždanoj aktivaciji tokom mentalne rotacije, i to tako da M pokazuju predominantno parijetalnu aktivaciju, dok Ž dodatno pokazuju više inferiornu frontalnu aktivaciju^[54]. U studiji mentalne rotacije, MuŽ osobe sa rodnom disforijom su se razlikovale od kontrola njihovog natalnog pola u moždanoj aktivaciji tokom viuospcijalnih zadataka. Kontrolna grupa M pokazala je veću aktivaciju u levoj parijetalnoj regiji, dok su netretirane i hormonski tretirane MuŽ osobe sa rodnom disforijom pokazale snažniju aktivaciju temporo-okcipitalnih regija u odnosu na kontrolu M^[55]. Polna orijentacija ove grupe nije bila poznata. Dugotrajno administriranje estrogena MuŽ osobama sa rodnom disforijom dovelo je do pada aktivacije parijetalnog korteksa, što je negativno koreliralo sa brojem meseci hormonske terapije^[56].

Verbalna fluentnost tokom moždane aktivacije proučavana je kod adolescenata sa rodnom disforijom u odnosu na kontrolnu cisrodnu grupu^[57]. Kontrolna grupa dečaka razlikovala se od devojčica, i pokazala je veću aktivaciju u desnom Rolandovom operkulumu tokom fonetske fluentnosti. Imdžing podaci nisu otkrili značajne razlike između adolescenata sa rodnom disforijom i kontrole u neuronskoj aktivaciji, mada je postojao trend linearnog porasta unutar Rolandovog operkuluma od devojčica, preko ŽuM do MuŽ osoba sa rodnom disforijom i dečaka.

Egzekutivne funkcije se još uvek razvijaju tokom adolescencije, te je stoga proučavanje sprovedeno kod adolescenata sa rodnom disforijom koji su tretirani supresorima puberteta. Nivoi moždane aktivacije netretiranih adolescenata sa rodnom disforijom nalaze se između dve kontrole grupe u oblastima koje pokazuju značajne polne razlike unutar kontrola [59]. Netretirani MuŽ i ŽuM imali su približniju sličnost među sobom u poređenju sa kontrolnom grupom M i Ž, ali nije bilo polnih razlika kod adolescenata sa rodnom disforijom. Zanimljivo je da su MuŽ osobe sa rodnom disforijom tretirane supresorima puberteta pokazale veću aktivaciju od ŽuM osoba sa rodnom disforijom na supresorima puberteta u istoj regiji koja je bila aktivnija u kontrolnoj grupi dečaka u poređenju sa kontrolom devojčica, što indikuje polno tipične moždane aktivacije. Adolescenti sa rodnom disforijom tretirani GnRH (gonadotropni oslobađajući hormonski agonisti) imali su prenagalašenu polno tipičnu aktivaciju Rolandovog operkuluma^[59]. Neočekivano, supresija puberteta izgleda da utiče da su neki aspekti moždane aktivacije više u skladu sa natalnim polom.

Efekti unakrsnih polnih hormona

Mozak je osetljiv na fiziološke promene nivoa polnih hormona tokom menstrualnog ciklusa^[59], trudnoće^[60], kao i tokom terapije estrogenom^[28,29] i

testosteronom^[61]. Iznenadjuće je da je nakon više od pola veka primene unakrsnih polnih hormona kod osoba sa rodnom disforijom samo nekoliko radova u skorije vreme koji se bave ovom temom od izuzetnog kliničkog značaja. Za osobe koje dobijaju unakrsne hormone kao deo svoje rodno potvrđujuće terapije važno je kako ovaj tretman utiče na njihov mozak. Dodatno, ovakve studije pomažu pojašnjavanju efekata androgena i estrogena na mozak.

Jedine tri studije sa longitudinalnim dizajnom prisutne u literaturi proučavale su osobe sa rodnom disforijom pre i nekoliko meseci nakon hormonske terapije. Estrogeni+anti-androgeni tretman povezan je sa padom moždanog volumena kod MuŽ u „pravcu moždanih proporcija“^[62]. Ventrikularni sistem tokom terapije takođe uvećava svoj volumen. Nakon šest meseci unakrsne hormonske terapije uočen je pad kortikalne debljine, kao i kortikalnog i subkortikalnog volumena, verovatno kao posledica ekspanzija ventrikularnog volumena kod MtF^[63].

Kod ŽuM osoba sa rodnom disforijom terapija testosteronom dovodi do porasta ukupnog moždanog i hipotalamičkog volumena^[62] i porasta kortikalne debljine, kortikalnog i subkortikalnog volumena^[63]. Promene kortikalne debljine u parijetalnoj i okcipitalnoj regiji leve hemisfere izgleda da koreliraju sa serumskim testosteronom i indeksom slobodnog testosterona.

Efekti terapije testosteronom na mikrostrukturu bele mase proučavani su kod ŽuM osoba sa rodnom disforijom^[64]. Nakon sedam meseci terapije vrednosti FA su porasle u dva faksikula u poređenju sa pretretmanskim vrednostima. Ove vrednosti FA su bile prediktivne na osnovu indeksa slobodnog testosterona pre terapije testosteronom: viši indeks pre hormonske terapije, viši porast vrednosti FA u ovim kascikulima pod uticajem androgenizacije.

Porast kortikalne debljine opserviran kod ŽuM osoba sa rodnom disforijom pod uticajem androgenizacije dešavaju se zahvaljujući anaboličkom efektu testosterona. Pad kortikalne debljine i širenje ventrikula pronađeno kod MuŽ osoba sa rodnom disforijom može se objasniti supresijom normalnog anaboličkog efekta testosterona na mozak zbog administriranja antiandrogena, uz moguć deteriorirajući efekat estradiola^[63]. Zapravo, postmenopauzalna supstitutivna terapija estradiolom proizvodi pad sive mase^[28,29].

Sve pomenute studije moždanog imidžinga su studije in vivo kod osoba sa rodnom disforijom kojih je svakako malo, a uz to su dizajn, tehnika i uzorci veoma različiti. Kako bi se dobila jasna slika mozga osoba sa rodnom disforijom neophodno je da buduće studije izbegavaju mešovite grupe u pogledu godina, početka javljanja osećanja rode disforije i polne orijentacije.

Moždani fenotip postaje vidljiv po-

moću tehnika merenja krotikalne debljine i difuzionim tenzionim imidžingom kod ranog početka androfilnih MuŽ osoba sa rodnom disforijom i ginefilnih ŽuM osoba sa rodnom disforijom. Njihova velika morfologija slična je njihovom natalnom polu, a mikrostruktura bele mase je demaskulinizovana kod ginefilnih ŽuM. Androfilne MuŽ i ginefilne ŽuM osobe sa rodnom disforijom imaju femininu kortikalnu debljinu, ali se razlikuju od kontrole M u raznim regijama korteksa^[65,66]. Jasno je da nema kompletno polno reverznih moždanih struktura kod osoba sa rodnom disforijom, što je podržano studijom adolescenata sa rodnom disforijom koja pokazuje da su njihovi volumeni na nivou celokupnog mozga u skladu sa njihovim natalnim polom^[67].

Postojeće studije za sada ne izveštavaju o androfilnim ŽuM osobama sa rodnom disforijom. Ginefilne MuŽ osobe sa rodnom disforijom se izgleda razlikuju od androfilnih MuŽ, mada direktna poređenja još nisu pravljena. Studija koja je uključivala samo samo ginefilne MuŽ osobe nije pronašla indikacije atipične polne diferencijacije u ovoj grupi^[34].

Razlika u moždanom fenotipu osoba sa rodnom disforijom u poređenju sa kontrolom istog pola merenjem različitih moždanih mera sugerise polno atipični razvoj mozga. Ipak, ostaje nejasno da li su ove promene uzrokovane samo prenatalnom organizacijom. Poznavanje

razvoja mozga tokom adolescencije^[68] i značaj puberteta u kliničkoj prezentaciji rodne disforije^[69] sugerisu da je ovaj period ključan u razmevanju razvoja rodne disforije. Pre nekoliko godina pojedini radovi su pronašli suptilne devijacije u volumenu sive mase^[67] i moždane aktivacije tokom egzekutivnih funkcija u odnosu na njihov natalni pol^[58], kao i odgovor na supstance slične feromonima koji su bili slični sa njihovim doživljenim rodom kod transrodnih adolescenata^[47].

ZAKLJUČAK

Iako su studije koje ispituju mozak osoba sa rodnom disforijom malobrojne, one ipak ukazuju da fenotipovi mozga ŽuM i MuŽ osoba sa rodnom disforijom postoje i donose dokaze o ulozi prenatalne moždane organizacije u razvoju rodne disforije. Sva deca sa rodnom disforijom ne postaju adolescenti ili odrasli sa rodnom disforijom, a pored toga i svi odrasli sa rodnom disforijom nisu bili deca sa rodnom disforijom. Pojedini imaju početak osećanja rodne disforije u ranom detinjstvu, a drugi nakon puberteta^[70]. Zadatak budućih studija u ovoj oblasti je upravo fokusiran na različite razvojne trajektorije (perzistiranje vs. odustajanje, rani vs. kasni početak osećanja rodne disforije, značaj uloge polne orijentacije) i uočavanje razlika u osnovi.

NEUROBIOLOGICAL BASIS OF GENDER DYSPHORIA – ACTUAL HYPOTHETICAL MODELS

Dragana Duišin¹

Jasmina Barišić¹

Srđan Milovanović^{1, 2}

Marta Bižić³

Miroslav L. Đorđević³

1. Clinic for Psychiatry,
Clinical Center of Serbia,
Belgrade, Serbia
2. Faculty of Medicine,
University of Belgrade,
Belgrade, Serbia
3. University Children's Hospital,
Department of Urology,
Belgrade, Serbia

UDK: 616.89-008-053.9-058:17.023.32

Summary

The term transgender refers to the incongruence between an individually experienced and manifested gender with a sex assigned at birth (natal). Gender dysphoria refers to the distress caused by this incongruence, which can lead to a social, occupational or emotional disorder.

Research in the field of gender identity, gender dysphoria and gender incongruence, due to the complex nature of the phenomenon, are very complicated. Nevertheless, researchers have noticed that pathophysiology of gender dysphoria is not sufficiently understandable. Modern models of gender identity development, both typical and atypical, are based on multifactorial etiology and the synergy of numerous genetic, epigenetic and developmental factors. Significant

sources of knowledge transgender phenomena are clinical phenomena (DSD – disorder of sexual development, or developmental anomalies – children with unspecified sexuality: congenital adrenal hyperplasia – KAH, androgen-related insensitivity syndrome – AIS, monitoring and follow-up of the development of gender atypical, incongruent and dysphoric children and neurobiological studies of neurovizualization).

The current paper focuses on the review of modern neurobiological studies of the brain of transgender individuals. The results of in vivo neuroimaging studies related to the aetiology of feelings of gender incongruity, based on the hypothesis of sexual differentiation are presented. The aim of these studies is to answer the question whether the brain of transgender individuals is like the brain of the same gender at birth or those with the same gender-related feelings. Neuroimaging studies in this field are primarily focused on the brain phenotype of transmen and transwomen, with the assumption that they differ in a number of ways from the control group of men and women (sex and gender congruent) with feminine, masculine, de masculinised and de feminised manifestations. Knowledge of the brain phenotype of people with a feelings of gender incongruity could contribute to the answering the question of whether full differentiation of the brain in these people is atypical. Such knowledge could

further contribute to knowledge of the gender identity development itself. Imaging studies related to tasks have as a goal to show whether cerebral activation and performance is performed after receiving tasks completely atypical in transgender individuals. The third type of study in this field deals with the evaluation of the effects of the application of full hormones on the brain, which provides insight into how the changes in the level of sex hormones can affect brain structures and their function. The obtained phenotypes can have theoretical implications for brain intersection, asymmetry and body perception in people with gender dysphoria.

Key words: gender dysphoria, incongruence, sex, hormones, development of gender identity, transgender, neurobiology

LITERATURA / LITERATURE

1. Duišin D, Barišić J, Batinić B, Milovanović S, Mihaljević M. Bioetički izazovi i kontraverze interdisciplinarnog tretmana rodno disforičnih osoba Engrami. 2014; vol. 36, br. 3-4: 39-52.
2. Luders E, Toga AW. Sex differences in brain anatomy. In: Progress in Brain Research. Savic I. Elsevier Ed. 2010; Vol 186. pp. 3–12.
3. Luders E, Narr KL, Thompson, PM, Rex DE, Woods RP, DeLuca H, Jancke L, Toga AW. Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. Human Brain Mapping. 2006; 27, 314–324.
4. Halpern D. Sex differences in cognitive abilities. Psychology Press, New York, NY. 2012.
5. Voyer D, Voyer S, Bryden MP. Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. Psychological Bulletin. 1995; 117, 250–270.
6. Hugdahl K, Thomsen T, Ersland L. Sex differences in visuo-spatial processing: an fMRI study of mental rotation. Neuropsychologia. 2006; 44: 1575–1583.
7. Schöning S, Engeli A, Bauer C, Kugel H, Kersting A. Neuroimaging differences in spatial cognition between men and male-to-female transsexuals before and during hormone therapy. J Sex Med. 2010; 7: 1858–1867.
8. Giedd JN, Raznahan A, Mills KL, Lenroot RK. Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy. Biological Sex Differences. 2012; 3, 19. doi: 10.1186/2042-6410-3-19.
9. Ingahlhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliot MA, Ruparel K, Verma R. Sex differences in the structural connectome of the human brain. Proceedings of the National Academy of Science USA. 2014; 111: 823–828.
10. Jost A. Sur les effets de la castration precoce de l'embryon de Lapin. Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales. 19471, 41: 126–139.
11. Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. Endocrinology. 1959; 65: 369–82.
12. Guillamon A, Segovia S. Sexual dimorphism in the CNS and the role of steroids. In: Stone TW, editor. CNS neurotransmitters and neuromodulators: neuroactive steroids. Boca Raton, FL: CRC Press. 1996; pp: 127–152.
13. Swaab DF & Garcia-Falgueras A . Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. Functional Neurology. 2009; 24: 17–28.
14. Garcia-Falgueras A & Swaab D A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. Brain. 2008; 131: 3132–3146.
15. 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 & Metabolism*; 2000; 85: 2034–41.

16. Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature*. 1995; 378: 68–70.
17. McCarthy MM, Arnold AP, Ball GF, Blaustein JD, De Vries GJ. Sex differences in the brain: The not so inconvenient truth. *The Journal of Neuroscience*. 2012; 37: 2241–2247.
18. Ngun TC, Gharamani N, Sanchez FJ, Bocklandt S, Vilain E. The genetics of sex differences in brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2011; 32: 227–246.
19. Arnold AP. The organizational-activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. *Horm Behav*. 2009; 55: 570–578.
20. Wachs TD, Georgieff M, Cusick S, McEwen BS. Issues in the timing of integrated early interventions: contributions from nutrition, neuroscience, and psychological research. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014; 1308: 89–106.
21. Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, Schelfaut C, Elaut E, Vanden Bossche H, Tsjoen G. Gender identity disorder in twins: a review of the case report literature. *Journal of Sexual Medicine*. 2012; 9: 751–757.
22. Bentz EK, Hefler LA, Kaufmann U, Huber JC, Kolbus A, Tempfer CB. (2008). A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female-to-male but not male-to-female transsexualism. *Fertility Sterility* 90, 56–59.
23. Fernandez R, Esteva I, Gomez-Gil E, Rumbo T, Almaraz MC, Roda E, Pasaro E. The (CA)_n polymorphism of ER gene is associated with FtM transsexualism. *Journal of Sexual Medicine*. 2014; 11:, 720–728.
24. Hare L, Bernard P, Sanchez FJ, Bair PN, Vilain, E, Kennedy T., Harley VR. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biological Psychiatry*. 2009; 65: 93–96.
25. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, Lundstrom B, Ekselius L, Bodlund O, Landen M. Sex steroid related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30: 657–664.
26. Smith YL, van Goozen SH, Kuiper AJ, Cohen-Kettenis PT. Transsexual subtypes: clinical and theoretical significance. *Psychiatry Research*. 2005; 137: 151–160.
27. Höfer P, Lanzenberger R, Kasper S. Testosterone in the brain: neuroimaging findings and the potential role for neuropsychopharmacology. *European Neuropsychopharmacology*. 2013; 23: 79–88.
28. Casanova R, Espeland MA, Goveas JS, Davatzikos C, Gaussoin SA, Maldjian JA, Resnick S. Application of machine methods to describe the effects of conjugated equine estrogens therapy on region-specific brain volumes.

- Magnetic Resonance Imaging 2011; 29: 546–553.
29. Resnick SM, Espeland MA, Jarmillo SA, Hirsch C, Stefanick ML, Davatzikos C. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology*. 2009; 72: 135–142.
 30. Feusner J, Dervisic J, Kosidou K, Dhejne C, Booheimer S, Savic I. Female-to-Male Transsexual Individuals Demonstrate Different Own Body Identification, *Arch of Sex Behav*, April 2016, Vol 45, Issue 3, pp 525-536.
 31. Lin CS, Ku HL, Chao HT, Tu PC, Li CT, Cheng CM, Su TP, Lee YC, Hsieh JC. Neural network of body representation differs between transsexuals and cissexuals. *PLoS One*. 2014 Jan 20; 9(1):e85914. doi: 10.1371/journal.pone.0085914. eCollection 2014.
 32. Hahn A, Kranz GS, Kublbock M, Kaufmann U, Ganger S, Hummer A, Lanzenberger R. Structural Connectivity Networks of Transgender People. *Cerebral Cortex*. 2014; doi:10.1093/cercor/bhu194.
 33. Rametti G, Carrillo B, Gomez-Gil E, Junque C, Zubiarrre-Elorza L, Segovia S, Guillamon A. The microstructure of white matter in male to female transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A DTI study. *Journal of Psychiatric Research*. 2011b; 45, 949–954.
 34. Savic I & Arver S. Sex dimorphism of the brain in male-to-female transsexuals. *Cerebral Cortex*. 2011; 21: 2525–2533.
 35. Hoekzema E, Schagen SEE, Kreukels BPC, Veltman DJ, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Bakker J. Regional volumes and spatial volumetric distribution of gray matter in the gender dysphoric brain. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 55:, 59–71.
 36. Luders E, Sanchez FJ, Gaser C, Toga AW, Narr KL, Hamilton LS, Vilain E. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *Neuroimage* 46. 2009; 904–907.
 37. Simon L, Kozak LR, Simon V, Czobor P, Unoka Z, Szabo A, Csukly G. Regional grey matter structure differences between transsexuals and healthy controls—a voxel based morphometry study. *PLoS One*. 2013; 8, e83947.
 38. Luders E, Sanchez FJ, Tosun D, Shattuck DW, Gaser C, Vilain E, Toga AW. Increased Cortical Thickness in Male-to-Female Transsexualism. *Journal of Behavioral and Brain Science*. 2012; 2: 357–362.
 39. Zubiarrre-Elorza L, Junque C, Gomez-Gil E, Segovia S, Carrillo B, Rametti G, Guillamon A. Cortical thickness in untreated transsexuals. *Cerebral Cortex*. 2013; 23, 2855–2862.
 40. Rametti G, Carrillo B, Gomez-Gil E, Junque C, Segovia S, Gomez A, Guillamon A. White matter microstructure in female to male transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study. *Journal of Psychiatric Research*. 2011a; 45:199–204.
 41. Kranz GS, Hahn A, Kaufmann U, Kublbock M, Hummer A, Ganger S, Lanzenberger R. White matter microstructure in transsexuals and

- controls investigated by diffusion tensor imaging. *The Journal of Neuroscience*. 2014b; 34: 15466–15475.
42. Kranz GS, Hahn A, Baldinger P, Haeusler D, Philippe C, Kaufmann U, Lanzenberger R. Cerebral serotonin transporter asymmetry in females, males and male-to-female transsexuals measured by PET in vivo. *Brain Structure and Function*. 2014a; 219: 171–183.
 43. Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. *Biological Psychiatry*. 2007; 62: 847–855.
 44. Nawata H, Ogomori K, Tanaka M, Nishimura R, Urashima H, Yano R, Kuwabara Y. Regional cerebral blood flow changes in female to male gender identity disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2010; 64: 157–161.
 45. Ku HL, Lin CS, Chao HT, Tu PC, Li CT, Cheng CM, Hsieh JC. Brain signature characterizing the body-brain-mind axis of transsexuals. *PLoS One* 8. 2013;. e70808.
 46. Savic I, Berglund H, Gulyas B, Roland P. Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron*. 2001; 31: 661–668.
 47. Burke SM, Cohen-Kettenis PT, Veltman DJ, Klink DT, Bakker J. Hypothalamic response to the chemosignal androstadienone in gender dysphoric children and adolescents. *Frontiers in Endocrinology*. 2014; 5: 60. doi: 10.3389/fendo.2014.00060.
 48. Berglund H, Lindstrom P, Dhejne-Helmy C, Savic I. Male-to-female transsexuals show sex-atypical hypothalamus activation when smelling odorous steroids. *Cereb. Cortex*. 2008;18:1900–1908.
 49. Stoler S, Fonteille V, Cornelis C, Joyal C, Moulier V. Functional neuroimaging studies of sexual arousal and orgasm in healthy men and women: a review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012; 36, 1481–1509.
 50. Gizewski ER, Krause E, Schlamann M, Happich F, Ladd ME, Forsting M, Senf W. Specific cerebral activation due to visual erotic stimuli in male-to-female transsexuals compared with male and female controls: an fMRI study. *Journal of Sexual Medicine*. 2009; 6: 440–448.
 51. Soleman RS, Staphorsius AS, Cohen-Kettenis PT, Lambalk CB, Veltman DJ, van Trotsenburg MMA, Kreukels BPC. Oestrogens are Not Related to Emotional Processing: a Study of Regional Brain Activity in Female-to-Male Transsexuals Under Gonadal Suppression. *Cerebral Cortex*. 2014; doi:10.1093/cercor/bhu201.
 52. Junger J, Pauly K, Brohr S, Birkholz P, Neuschaefer-Rube C, Kohler C, Habel U. Sex matters: Neural correlates of voice gender perception. *Neuroimage*. 2013;. 79: 275–287.
 53. Junger J, Habel U, Brohr S, Neulen J, Neuschaefer-Rube C, Birkholz P, Pauly K. More than just two sexes: the neural correlates of voice gender perception in gender dysphoria. *PLoS One* 9. 2014; e111672.

54. Hugdahl K, Thomsen T, Ersland L. Sex differences in visuo-spatial processing: An fMRI study of mental rotation. *Neuropsychologia*. 2006;44:1575–1583. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.026.
55. Schöning S, Engeli A, Bauer C, Kugel H, Kersting A, et al. Neuroimaging differences in spatial cognition between men and male-to-female transsexuals before and during hormone therapy. *J Sex Med* . 2010; 7: 1858–1867.
56. Carillo B, Gomez-Gil E, Rametti G, Junque C, Gomez A, Karadi K, Guillamon A. Cortical activation during mental rotation in male-to-female and female-to-male transsexuals under hormonal treatment. *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35: 1213–1222.
57. Soleman RS, Schagen SEE, Veltman DJ, Kreukels BPC, Cohen-Kettenis PT, Lambalk CB, Wouters F, Delemarrevan de Waal HA. Sex differences in verbal fluency during adolescence: a functional Magnetic Resonance Imaging study in gender dysphoric and control boys and girls. *Journal of Sexual Medicine*. 2013; 10: 151–156.
58. Staphorsius AS, Kreukels BPC, Cohen-Kettenis PT, Veltman DJ, Burke SM, Schagen SEE, Bakker J. Puberty suppression and executive functioning: An fMRI study in adolescents with gender incongruence. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 56: 190–199.
59. Ossenwaarde L, van Ingen GA, Rijpkema M, Bäckström T, Hermans EJ, Fernandez G. Menstrual cycle-related changes in amygdala morphology are associated with changes in stress sensitivity. *Human Brain Mapping*. 2013; 34: 1187–1193.
60. Oatridge A, Holdcroft A, Saeed N, Hajnal JV, Puri BK, Fusi L, Bydder GM. Change in brain size during and after pregnancy: study in healthy women and women with preeclampsia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Jan; 23(1):19–26.
61. Höfer P, Lanzenberger R, Kasper S. Testosterone in the brain: neuroimaging findings and the potential role for neuropsychopharmacology. *European Neuropsychopharmacology*. 2013; 23: 79–88.
62. Hulshoff Pol HE, Cohen-Kettenis PT, Van Haren NEM, Peper JS, Brans GH, Cahn W, Kahn RS. Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 155: S107–114.
63. Zubiurre-Elorza L, Junque C, Gomez-Gil E, Guillamon A. Effects of cross-sex hormone treatment on cortical thickness in transsexual individuals. *Journal of Sexual Medicine*. 2014; 11:, 1248–1261.
64. Rametti G, Carrillo B, Gomez-Gil E, Junque C, Zubiurre-Elorza L, Segovia S, Guillamon A. Effects of androgenization on the white matter microstructure of female-to-male transsexuals. A diffusion tensor imaging study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37: 1261–1269.

65. Guillamon A. The brain of transsexual persons. Plenary lecture. 23rd WPATH Symposium, Bangkok, Thailand. 2014.
66. Kreukeles BPC & Guillamon A. Neuroimaging studies in people with gender incongruence. *International Review of Psychiatry*. 2016; No1, vol.28: 1b,120 -128.
67. Hoekzema E, Schagen SEE, Kreukels BPC, Veltman DJ, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Bakker J. Regional volumes and spatial volumetric distribution of gray matter in the gender dysphoric brain. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 55: 59–71.
68. Giedd JN, Raznahan A, Mills KL, Lenroot RK. Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy. *Biological Sex Differences*. 2012; 3: 19. doi: 10.1186/2042-6410-3-19.
69. Steensma TD, Kreukels BPC, de Vries ALC, Cohen-Kettenis PT. Gender identity development in adolescence. *Hormones & Behavior*. 2013; 64: 288–297.
70. Nieder TO, Herff M, Cerwenka S, Preuss WF, Cohen-Kettenis PT, De Cuypere G, Haraldsen IR, Richter-Appelt H. Age of onset and sexual orientation in transsexual males and females. *Journal of Sexual Medicine*. 2011; 8:783–791.

Dragana Duišin

Klinika za psihijatriju,
Klinički centar Srbije
Pasterova 2,
11 000 Beograd, Srbija

Tel: +381 66 8300859

draganaduisin@gmail.com