

# Cingulate gyrus har redusert konnektivitet hos pasienter med kjønnsidentitetsforstyrrelse

*en fMRI-studie om funksjonell konnektivitet*

Nils Breines



Hovedoppgave ved Psykologisk Institutt

UNIVERSITETET I OSLO

30 april 2012



**Cingulate gyrus har redusert konnektivitet  
hos pasienter med  
kjønnsidentitetsforstyrrelse**

© Nils Breines

2012

Cingulate Gyrus har redusert konnektivitet hos pasienter med kjønnsidentitetsforstyrrelse. En fMRI-studie om funksjonell konnektivitet.

Forfatter: Nils Breines

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

IV

# Sammendrag

**Forfatter:** Nils Breines.

**Tittel:** Cingulate gyrus har redusert konnektivitet hos pasienter med kjønnsidentitetsforstyrrelse.

**Veileder:** Tor Endestad, førsteamanuensis, Psykologisk Institutt, Universitetet i Oslo.

Etiologien for kjønnsidentitetsforstyrrelse (GID) er per dags dato ukjent, og søken etter dette har ført til et spørsmål om individer med GID har annerledes kognisjon enn individer som ikke har GID. Det har vært utført studier som har undersøkt kognisjonen til pasienter med GID der det er brukt nevropsykologiske tester, og en teori som har oppstått er at mennesker med GID har en kognisjon som ligner mer på deres subjektive kjønn, enn deres biologiske kjønn. Altså at gutter med GID tenker som jenter og motsatt. Det har nylig blitt presentert resultater som tyder på at det er kjønnsforskjeller innen "resting state netverk" (RSN). I denne studien har vi brukt fMRI og en Independent Component Analysis (ICA) for å kartlegge nettverkene som er fremtredende i hviletilstand. Vi har sett etter om vi kan reprodusere tidligere funn av kjønnsforskjeller innen RSN, og om da individer med GID har RSN som ligner mer på det RSN som sees hos deres subjektive kjønn, enn det som sees hos deres biologiske kjønn. Denne studien kunne ikke reprodusere noen signifikante kjønnsforskjeller innen RSN. Videre pekte ingen resultater mot at individer med GID har restingstate nettverk som ligner mer på deres subjektive kjønn, enn deres biologiske kjønn. Resultatene tyder samtidig på at individer med GID har svakere konnektivitet i de fleste RSN, og to av de hjerneregionene som går igjen som svakere hos GID er cingulate gyrus og midtre frontal gyrus. Dette er områder som er knyttet til oppmerksomhet og oppgaveutførelse.

# Forord

Takk til Tor Endestad for god veiledning, og takk til Athanasia Monika Mowinckel for uvurderlig hjelp til analyser. Stor takk til samboer Madeleine og Evert for hjelp til å holde moralen oppe i tunge stunder!

Nils Breines, april 2012

# Innholdsfortegnelse

1	Introduksjon .....	1
1.1	Kjønnsforskjeller innen nevrobiologi.....	1
1.2	Kjønnsforskjeller innen psykologi.....	2
1.2.1	Intelligens .....	2
1.2.2	Oppmerksomhet .....	3
1.2.3	Hukommelse.....	3
1.2.4	Verbale evner .....	3
1.2.5	Visuospatial evner .....	4
1.3	Kjønnsidentitetsforstyrrelse.....	5
1.4	Default mode nettverket .....	8
1.5	Fokus og problemstillinger.....	10
2	Metode.....	11
2.1	Deltakere.....	11
2.2	Design.....	11
2.3	fMRI .....	12
2.3.1	Skannerparametre og prosedyre .....	12
2.3.2	fMRI-preprosessering og analyse.....	12
3	Resultater.....	14
4	Diskusjon.....	17
4.1	Betydningen av resultatene.....	17
4.2	Begrensninger .....	18
4.3	Avslutning .....	19
	Litteraturliste .....	20





# 1 Introduksjon

## 1.1 Kjønnsforskjeller innen nevrobiologi

Det er mye forskning på hvordan kvinners og menns hjerner er forskjellige, og de forskjellige forskningsresultatene, samt teoriene rundt resultatene, er et tema som diskuteres. Noe av det som kan være med på å skape kjønnsforskjeller er hormoner (Halpern, 2012). Når mennesket er mellom 34 og 41 uker i svangerskapet har mannlige foster 10 ganger så høye testosteronnivåer, sammenlignet med kvinnelige fostre (Swaab, Zhou, Fodor, & Hofman, 1997). Dette kan være med på å skape forskjeller mellom kvinner og menn i strukturer der det er overvekt av enten androgene eller østrogene reseptorer.

Et mye diskutert tema har vært størrelsen på hjernen hos kvinner og menn, der man har funnet at menn har en 8-10% større hjernevolum gjennom et livsløp (Lenroot, et al., 2007). Ifølge Halpern (2012) ble dette tidligere brukt som argument for at kvinner ikke skulle ha stemmerett. Senere utførte Halpern en analyse der hun korrigerte for kroppsstørrelse og fant da ingen forskjeller på hjernestørrelsen mellom kvinner og menn.

En majoritet av kjønnsforskjellene i hjernen kommer som en direkte årsak av hormonell påvirkning, og cellemigrasjon kan være et av områdene som skaper en kjønnsforskjell tidlig i utviklingen (Tobet, et al., 2009). Det er en rekke områder som har vist seg å ha forskjellig størrelse hos kvinner og menn. Eksempler på slike områder er hippocampus og amygdala, som viser seg å ha høy konsentrasjon av reseptorer for kjønnshormoner (Halpern, 2012). Funn tyder på at hippocampus vokser fortere hos kvinner, og at amygdala vokser fortere hos menn, og at der er en overvekt av østrogene reseptorer i hippocampus, og en overvekt av androgene reseptorer i amygdala (Lenroot & Giedd, 2010). Depresjoner viser seg å være forbundet med å ha mindre amygdalaområder (Burke, et al., 2011), og vi ser også at det er flere kvinner enn menn som får depresjoner i løpet av livet (Leach, Christensen, Mackinnon, Windsor, & Butterworth, 2008). DeLacoste-Utamsing og Holloway (1982) rapporterte kjønnsforskjeller i corpus callosum, og da spesielt i splenum, som er den posteriore delen av callosum, der kvinner hadde tykkere og større corpus callosum enn menn. Forfatterne mener dette kunne henge sammen med mulige kjønnsforskjeller for lateralisering av visuospatiale funksjoner. Hines, Chiu, McAdams, Bentler, og Lipcamon (1992) argumenterer for at en større corpus callosum gir bedre interhemisfærisk konektivitet, og at dette fører til en økt verbal flyt. De argumenterer med andre ord for at dette kan være

årsaken til at kvinner har bedre verbale evner enn menn (Halpern, 2012). Andre forskere mener derimot at kjønnsforskjellene i corpus callosum er så små og at forskjellene kan forklares av et negativ størrelsesforhold mellom corpus callosum cerebral volum. Altså at individer med større cerebralt volum har en tendens til å ha mindre corpus callosum (Leonard, et al., 2008). Spørsmålet om hvor vidt det eksisterer kjønnsforskjeller i corpus callosum har i følge Halpern (2012) ført til en kontroversiell debatt, som ofte har vært mer preget av mer bitterhet enn academia. Et annet område som har vakt oppsikt er det preoptiske arealet i hypothalamus, nærmere bestemt den tredje interstitielle kjerne i anterior hypothalamus (INAH 3). Denne kjernen er over dobbelt så stor hos menn enn den er hos kvinner, og er også over dobbelt så stor hos heterosexuelle menn enn den er hos homoseksuelle menn. Det foreslås at dette funnet indikerer at sexuell orientering hos menn har et biologisk grunnlag (LeVay, 1991). Garcia-Falgueras og Swaab (2008) har funnet lignende resultater med transseksuelle menn som ønsker kjønnskorrigerende operasjon. Disse mennene hadde INAH 3 på samme størrelse og antall nevroner som kontrollgruppen av kvinner hadde. Forfatterne fant også at menn som var kasterte hadde en størrelse og antall celler på INAH 3 midt i mellom kvinner og menn. Disse funnene kan tyde på at INAH 3 kan være et mulig område som har innvirkning på hvor vidt vi ser på oss selv som kvinne eller mann (Halpern, 2012).

## **1.2 Kjønnsforskjeller innen psykologi**

### **1.2.1 Intelligens**

Et mye stilt spørsmål er om det er kjønnsforskjeller innen intelligens. Da intelligenstester er laget slik at de skal jevne ut kjønnsforskjeller, er det problematisk å intelligensteste et stort utvalg for å se etter forskjeller (Brody, sitert i Halpern, 2012). Og hvilket kjønn som presterer best, vil antagelig variere avhengig av enkelttester. Dersom man ser på hvilket kjønn som har dominert i såkalte intelligenskrevende yrker (advokat, dommer, økonom, farmasøyt) har det vært en overvekt av menn i disse yrkene. Samtidig har man i lengre tid sett en økning i antall kvinner som utdanner seg til, og har, slike yrker (Machung, 1989). Her må man ta i betraktning at samfunnets normer og medfølgende kjønnsroller kan spille en stor rolle for karrierevalg (Halpern, 2012). Innenfor skolen ser det ut til at jentene gjør det best på tester og får bedre karakterer i klasserommet, men at guttene gjør det bedre på de viktigste testene der resultatet har større betydning (Halpern, 2012). I følge Brody (1992)

varierer resultatene mer på intelligenstagter hos gutter enn hos jenter, og dette fører til at det er flere menn som har resultater over en grenseverdi. Med andre ord blir det da flere menn som scorer usedvanlig høyt på intelligenstagter. På dette området har det vært en del tvetydige resultater, og dette tyder på at det kan være vanskelig å vise en generell kjønnsforskjell for intelligenstag.

### 1.2.2 Oppmerksomhet

Det forskes mye innen oppmerksomhet da det innebaffer den kliniske diagnosen ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder), og her ser man en ratio på prevalensen mellom gutter og jenter på rundt 3:1 i populasjonen (Gaub & Carlson, 1997). Man ser også at gutter med ADHD har større sjanse enn jenter med ADHD til å får problemer på skolen og i sosiale sammenhenger, samt komorbide psykiske lidelser, som depresjon og atferdsproblemer (Biederman, et al., 2002).

### 1.2.3 Hukommelse

En studie rapporterer at kvinner er bedre enn menn til å huske ansikter de nylig har sett (Herlitz & Kabir, 2006). En forklaring på dette kan være at de er bedre til å gjenkjenne ansiktsemosjoner (Sasson, et al., 2010), og at dette gjør at ansiktene blir lettere å huske (Halpern, 2012, s. 117). Studier rapporterer også om at kvinner er bedre enn menn til å huske lukter og verbal informasjon (Ely & Ryan, 2008; Larsson, Lövdén, & Nilsson, 2003), samt at de har en bedre korttidshukommelse (Jiafen, 1993). Det er altså mange resultater som peker mot at kvinner gjør det bedre på tester innen mange områder av hukommelse, sammenlignet med menn.

### 1.2.4 Verbale evner

Kjønnsforskjeller innen verbale evner varierer avhengig av hvilken type verbal evne man måler. Der man finner forskjeller mellom kvinner og menn, er det stort sett alltid kvinner som får de beste testresultatene (Halpern, 2012). I en meta-studie av Hyde & Linn (1988) mener forfatterne likevell at kjønnsforskjellene innen verbale evner er så små at man ikke lengre kan kalle dem sikre kjønnsforskjeller (Janet S. Hyde & Linn, 1988). Hyde følger dette opp i 2005 i en meta-studie, hvor hun presenterer kjønnslikhetshypotesen (the gender

similarities hypothesis), som går ut på at kvinners og menns psykologiske variabler er, foruten noen, like (Janet Shibley Hyde, 2005).

### 1.2.5 Visuospatial evner

En sentral meta-studie rapporterte at det var en signifikant forskjell i spatiale evner mellom gutter og jenter. Det var guttene som hadde best resultater og studien tok for seg 286 effektstørrelser fra tidligere studier (Voyer, Voyer, & Bryden, 1995). Spatiale evner omfatter flere og mer spesifikke emner innen kognisjon, og her vises det til forskning innen spatial persepsjon, mental rotasjon, og spatiotemporale evner.

En test som er sensitiv for kjønnsforskjeller er ”Water-Level Test”, som ble laget av Piaget og Inhelder (Piaget & Inhelder, 1956). I denne testen blir deltaker vist en flaske halvfull av vann, som står vanlig. Deltakeren blir så vist en flaske uten vann som er tiltet mot høyre, og blir så bedt om å tegne inn en linje for hvor vannivået ville gått i flasken som står skjevt. En studie rapporterte at 40% av jentene ikke kunne gjennomføre Piagets ”water-level test” korrekt, mens 17% av guttene fikk til testen. Forfatterne argumenterer for at de som ikke klarer ”water-level test” har dårlige spatiale ferdigheter som forstyrrer normalutviklingen av forståelse for fysiske prinsipper (Wittig & Allen, 1984). Disse resultatene ble replisert av Robert & Chaperon (1989) som rapporterte at 32% av jentene ikke klarte Piagets ”water-level test”, mens 15% av guttene ikke klarte den. Både guttene og jentene i denne studien ble rekrutert fra college (Robert & Chaperon, 1989). Her er det altså en klar kjønnsforskjell der guttene gjør det bedre på denne testen. Denne kjønnsforskjellen har også vist seg å være robust i andre deler av verden, da De Lisi et al. (1998) utførte ”water-level test” på individer i Mombay i India med samme resultat som de tidligere nevnte (De Lisi, Parameswaran, & McGillicuddy-Delisi, 1989).

I en fMRI studie om mental rotasjon, der forsøkspersoner ble presentert 3D figurer visuelt som de skulle rotere ble det funnet kjønnsforskjeller i hvilke områder av hjernen som ble aktivert. Menn viste en sterkere aktivering enn kvinner parietalt i hjernen, mens kvinner viste sterkest frontallappaktivering. Forfatterne foreslår her at kvinner og menn bruker forskjellige prosesseringsstrategier når de skal rotere en 3D-figur mentalt, og at menn bruker en ”gestalt” strategi, mens kvinner bruker en seriell resoneringsstrategi (T. Thomsen, et al., 2000). Dette funnet ble reproduisert i 2006, og forfatterne legger frem samme teori om prosesseringsstrategier som Thomsen et al. gjorde i 2000 (Hugdahl, Thomsen, & Ersland, 2006). Weiss, et al. (2003) rapporterer også funn der menn har sterkere parietalaktivering i

hjernen, mens kvinner har sterkere frontallappaktivering. Forfatterne argumenterer for at dette betyr at det foreligger en kjønnsforskjell i prosesseringen på et eller annet nivå (persepsjon, innkodning, rotering, ”matching”, osv), og at det ikke nødvendigvis kommer av den mentale rotasjonen per se.

En studie rapporterer at menn gjør det bedre enn kvinner i oppgaver som involverer bevegelsesrelaterte vurderinger, slik som hastighetsbedømmelse (Law, et al., 1993). Hancock (2011) mener en slik forskjell i ferdigheter for hastighetsbedømmelse mellom kjønnene kan komme av at kvinner er mindre presise enn menn til å estimere tidsintervaller. I følge han gjør dette at kvinner har større vansker med å estimere hvor lang tid ting i bevegelse bruker på å forflytte seg en bestemt avstand.

Det er mange forskjellige tester som brukes til å måle visuospatiale evner, og ikke uventet er det stor variasjon i hvor stor kjønnsforskjellen er avhenging av hvilken test som brukes til å måle den (Halpern, 2012).

### **1.3 Kjønnssidentitetsforstyrrelse**

Voksne med kjønnssidentitetsforstyrrelse (GID, DSM IV 302.85) (APA, 1994) kjennetegnes av å ha en diskrepans mellom biologisk kjønn og kjønnssidentitet. Dette kommer til uttrykk som en følelse av å være født med feil kjønn. Det har vært foreslått både biologiske (Dörner, Rohde, Schott, & Schnabl, 1983; Kruijver, et al., 2000) og psykologiske modeller (Johnson & Hunt, 1990), men det er foreløpig usikkerhet rundt etiologien for GID-syndromet (Cohen-Kettenis & Gooren, 1999). Til tross for at etiologien ikke ennå er klarlagt er det gjort forskning på kognisjonen til pasienter med GID. Det er presentert data som tyder på at transseksuelle personer viser kognitive ferdigheter som ligner mer på det som er vanlig for deres subjektive kjønn, og ikke deres biologiske kjønn. (T. Cohen-Kettenis, H.M. van Goozen, D. Doorn, & J.G. Gooren, 1998). Dette funnet kunne ikke repliseres av Haraldsen et al. (2003), som gjorde en studie med resultater som tyder på at pasienter med GID hadde kognitive ferdigheter som var konsistente med dere biologiske kjønn, og ikke deres subjektive kjønn (I. R. Haraldsen, Opjordsmoen, Egeland, & Finset, 2003). Begge disse studiene ble utført på et utvalg av pasienter som hadde debutert tidlig med GID, og som enda ikke hadde mottatt behandling. Hvis pasienter med GID har kognitive mønstre som ligner mer på deres kjønnssidentitet, og ikke deres biologiske kjønn, så kan det komme av hormonelle påvirkninger som har oppstått prenatalt og postnatalt (Ira R. Haraldsen, Egeland, Haug,

Finset, & Opjordsmoen, 2005). Studier har vist at jenter med kongenital adrenal hyperplasi (CAH) er mindre psykologisk sarte, og at de viser mer fysisk aggressiv atferd enn jevnaldrende jenter. Dette er jenter som er blitt eksponert for høyt testosteronnivå i livmoren. (Mathews, Fane, Conway, Brook, & Hines, 2009). Jenter med CAH har også vist en bedre prestasjon på kognitive tester som sjulte mønstre, kortrotasjon, og mentale rotasjonstester for spatiale evner, sammenlignet med normale jenter (Resnick, Berenbaum, Gottesman, & Bouchard, 1986). Dette er atferd og kognitive ferdigheter som vanligvis sees i større grad hos gutter enn hos jenter (Bettencourt & Miller, 1996; Collins & Kimura, 1997), og kan tyde på at jenter som har blitt eksponert for høye testosteronnivåer i livmoren har personlighetskarakteristikk og kognitive evner som ligner mer på normale gutter enn jenter. Dette til tross for at jentene med CAH har fått hormonbehandling postnalt (Hampson, Rovet, & Altmann, 1998). Disse funnene kan være en mulig forklaring på funnet til Cohen-Kettenis et al. (1998) som indikerte at pasienter med GID hadde kognitive evner som var mest i overensstemmelse med deres subjektive kjønn, heller enn deres biologiske kjønn. Likevel ser GID-pasienter ut til å ha endokrinologiske parametre som ligner mer på parametrene til deres biologiske kjønn, og det er så langt ikke oppdaget noen genetiske defekter hos pasienter med GID (I. R. Haraldsen, et al., 2003). Derfor kan det være problematisk å støtte seg på forskningen på CAH-individer, for å få en bedre forståelse for GID-pasienters kognisjon. Haraldsen et al. (2005) har videre funnet resultater som tyder på at kognisjonen til pasienter med GID ikke forandrer seg etter hormonbehandling (Ira R. Haraldsen, et al., 2005). Data om GID-pasienters kognisjon, presentert her, er ikke entydige og feltet er langt fra ferdig utforsket. Studier som vil undersøke dette videre burde ha en bredere tilnærming til kognisjon, for å få en større forståelse av temaet.

Studien der T. Cohen-Kettenis, et al. (1998) presenterer teorien om at transseksuelle har en kognisjon i overensstemmelse med deres subjektive kjønn bruker de fire nevropsykologiske tester for å prøve ut hypotesen. Den første var en "Dichotic listening test" der man blir presentert forskjellige ordpar i hvert øre, og man måler da hvilket øre man fanger opp flest ord med. På denne testen fant forfatterne at høyrehendte transseksuelle menn viste en mindre tendens til å lytte med høyreøret enn kontrollgruppen. Den andre testen var et spørreskjema som omhandlet hvor vidt man hadde en preferanse for å bruke høyre eller venstre hånd i en rekke situasjoner. De transseksuelle rapporterte her om flere aktiviteter der de brukte begge hender like godt, sammenlignet med kontrollgruppen. Den tredje testen var en "card rotation test", som måler individets spatiale evner. På denne testen har det blitt vist

en robust kjønnsforskjell der menn gjør det signifikant bedre enn kvinner (Sanders, Soares, & D'Aquila, 1982). Cohen-Kettenis og medforfatterne fant her en forskjell mellom kvinner og menn, men de fant også at transseksuelle menn gjorde det bedre enn menn i kontrollgruppen, noe som taler i mot at transseksuelle menn har en "kvinnelig kognisjon". Den fjerde oppgaven var "15 Words Test" som skulle måle verbal hukommelse, og her skulle individet memorisere ord som senere skulle gjengis verbalt. På denne oppgaven skåret transseksuelle menn bedre enn menn i kontrollgruppen, noe som støtter hypotesen om at kognisjonen har en større overenstemmelse med det subjektive kjønn. Alle testene som Cohen-Kettenis og medforfattere brukte i denne studien er kjønnssensitive og man finner kjønnsforskjeller i prestasjonene (Dawe & Corballis, 1986; Geffen, Moar, O'Hanlon, Clark, & Geffen, 1990; Sanders, et al., 1982), foruten forskjeller i preferanse for høyre- og venstrehendt der resultatene er omdiskuterte (Oldfield, 1971). Resultatene til de mannlige transseksuelle er langt fra entydige, og den kvinnelige delen oppnår resultater som er vanskelig å tyde i den ene eller den andre retningen. Altså er det uklart om de scorer likere sitt subjektive kjønn eller ikke. T. Cohen-Kettenis, et al. (1998) peker på at man muligens kunne fått et mer entydig resultat på de fire testene ved å ha et større utvalg, men man kan også spørre seg om testene egentlig er spesielt godt egnet til å måle hvilken kjønnsrelatert tendens transseksuelles kognisjon har. Et annet spørsmål blir om transseksuelle har kognisjon lik sitt subjektive kjønn på alle områder, eller bare noen utvalgte, og om da disse områdene varierer mellom transseksuelle menn, og transseksuelle kvinner.

I. R. Haraldsen, et al. (2003) brukte 11 tester fra "Kit of factor-referenced cognitive tests", som baserer seg metodisk på faktoranalyse (Ekstrom, French, Harman, & Dermen, 1976). Testene var sensitive for kognitive områder som rotasjon, visualisering, persepsjon, verbalisering, logikk, og aritmetikk. På disse testene fant ikke forfatterne noen kjønnsforskjeller i gruppen med GID-pasienter, som ikke var tilstede i kontrollgruppen, og man så at pasienter med GID hadde resultater som var i overenstemmelse med deres biologiske kjønn. De samme testene ble brukt av Ira R. Haraldsen, et al. (2005), som viste at pasienter med GID ikke fikk endrede testresultater etter hormonbehandling.

I følge Zamrini, De Santi, og Tolar (2004) måler nevropsykologiske tester en effekt av eventuell patologi, og om ikke individet gjennomgår flere nevropsykologiske tester over tid kan man risikere at individet sammenlignes med en populasjon som ikke er i overenstemmelse med individet selv. Forfatterne mener at i denne sammenheng er det viktig med neuroimaginære studier, som er en objektiv måling av patologisk tilstand. I en studie der

deltakere som var avhengige methamphetamine ble testet med nevropsykologiske tester, og i tillegg ble scannet med ”perfusion magnetic resonance imaging” (pMRI), ble det rapportert om vedvarende abnormaliteter i regional cerebral blodgjennomstrømming (rCBF) i en rekke strukturer hos gruppen deltakere som var avhengig av methamphetamine. På de nevropsykologiske testene var denne gruppen innenfor normalområdet, men de hadde en noe lengre responstid. I denne studien ville det altså ikke vært nok med kun nevropsykologisk testing for å se hvor abnormal kognisjonen til gruppen med avhengige deltakere eventuelt var, sammenlignet med kontrollgruppen. Det samme kan være tilfellet med GID-pasienter. Altså at det ikke gir noe klart bilde av kognisjonen deres med kun nevropsykologiske tester. Det er da nødvendig med nevroimaginære studier av GID-pasienter for slik å få samlet inn objektive data som vil være til hjelp for å avdekke det patologiske grunnlaget for kjønnsidentitetslidelse (GID).

## 1.4 Default mode nettverket

Studier som har brukt funksjonell magnetresonanstomografi, har vist at det er noen områder i hjernen som viser større aktivitet når individet er i en hviletilstand, enn når individet gjør målrettede kognitive oppgaver. Disse områdene inkluderer posterior cingulate cortex (PCC), mediale prefrontal cortex (MPFC), inferior, medial, og laterale cortex, og har ledet til en hypotese om at disse områdene sammenfatter et nettverk som støtter en default mode til hjernefunksjon (Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003; Raichle, et al., 2001). Denne aktiviteten sees som lav-frekvenssvingninger (<0.1Hz) som korrelerer og utgjør et nettverk (Bluhm, et al., 2008). Det er funnet flere nettverk som er mer aktive når et individ er i en hviletilstand enn når individet utfører oppgaver. Disse nettverkene kalles Resting state nettverk (RSN), og default mode nettverket er ett av disse (J. S. Damoiseaux, et al., 2006). Funksjonen til default-mode nettverket (DMN) er fortsatt uklar, og har vært emne for mye forskning de siste ti årene. Fransson (2005) foreslår at DMNs oppgave er å gjøre individet forberedt på eventuelle forandringer, både for kroppslige tilstander, og ytre hendelser som er i umiddelbar relevans for individet. Han mener at DMN veksler fra selvreflekterende tenkning (introspeksjon), til ekstrospeksjon. Dette vil gi økt oppmerksomhet og rådsnarighet, samt en aktivering av nettverk som støtter opp om sensorimotorisk planlegging for fremtidige handlinger, i respons til potensielle forandringer i indre (kroppslige) og ytre miljø. Dette vil i så fall være av verdi for overlevelse, da man ville kunne reagere bedre på trussler og farer



(Fransson, 2005). Fox, et al. (2005) mener DMN består av to komponenter som de kaller task-negativ (introspektiv) og task-positiv (ekstreroseptiv), og viser til at selv om den task-negative komponenten dempes når individet går over til målrettet atferd, så er det fortsatt til en viss grad aktivt. En sentral hypotese går ut på at den task-negative komponenten kan bli forsterket i sin aktivitet, og at den da kan bli forstyrrende under målrettet atferd, som igjen fører til at individet mister fokuset på den eksterne oppgaven han eller hun holder på med (Sonuga-Barke & Castellanos, 2007). Sonuga-Barke og Castellanos (2007) mener også at det er en terskel for hvor mye aktivisering av den task-negative komponenten som må til for at den skal kunne forstyrre den målrettede atferden. Denne terskelen påvirkes av indre og ytre motivasjon, samt hvor sterk motivasjon individet har for å gå inn i en hviletilstand (resting state).

En sentral studie rapporterer at jenter har noe større aktivitet i DMN enn gutter, men at denne kjønnsforskjellen er liten (Bluhm, et al., 2008). Samtidig ble det i en nyere studie utført av Filippi, et al. (2012) presentert resultater som tydet på kjønnsforskjeller i alle resting state nettverkene, der DMN er ett av disse. Videre er det blitt rapportert om forandret aktivitet i DMN ved depresjon (Grimm, et al., 2008; Sheline, et al., 2009), alzheimer sykdom (Greicius, Srivastava, Reiss, & Menon, 2004; Rombouts, Barkhof, Goekoop, Stam, & Scheltens, 2005), epilepsi (Laufs, et al., 2007), schizofreni (Kim, et al., 2009; Pomarol-Clotet, et al., 2008), ADHD (Tian, et al., 2006), og autisme (Assaf, et al., 2010). Studier som har funnet forandret aktivitet i RSN hos personer med patologiske tilstander, kan ha vært med på å øke den grunnleggende forståelsen for tilstanden. Forfatter av denne oppgaven kjenner ikke til at det er gjort noen studier som har sett etter forandret aktivitet i DMN hos GID-pasienter. Dette kunne ført til økt forståelse for GID som tilstand, og gitt grunnlag for å forstå eventuelle forskjeller i kognisjon hos pasienter med GID i forhold til en kontrollgruppe.

## 1.5 Fokus og problemstillinger

Som tidligere omtalt er det sprikende resultater når det kommer til kartlegging av kognisjon hos pasienter med GID. T. Cohen-Kettenis, et al. (1998) mener funnene deres peker mot at pasienter med GID har kognisjon som samsvarer mer med deres subjektive kjønn enn deres biologiske kjønn. De mener at dette kan tyde på at hormonell inflytelse har innvirkning på utviklingen av en kjønnsidentitet som ikke samsvarer med biologisk kjønn. I. R. Haraldsen, et al. (2003) har funn som indikerer at pasienter med GID har kognisjon mest lik sitt biologiske kjønn, samt at prestasjoner på nevrokognitive tester ikke forandrer seg etter hormonbehandling (Ira R. Haraldsen, et al., 2005).

Denne fMRI-studien kommer til å bidra som en viktig tilleggsstudie til disse studiene. Med en neuroimagingstudie som kartlegger resting state aktiviteten til GID-pasienter, vil man få viktige tilleggsopplysninger for hva som kan ligge til grunn for kognitive mønstre hos pasienter med GID. Dette kan bidra til å komme nærmere en grunnleggende forståelse av etiologien bak kjønnsidentitetsforstyrrelsen. Hvis det er slik at det er kjønnsforskjeller i restingstatenettverkene (Bluhm, et al., 2008; Filippi, et al., 2012), og det er slik at pasienter med GID har en kognisjon lik sitt subjektive kjønn (T. Cohen-Kettenis, et al., 1998), burde man finne at jenter med kjønnsidentitetsforstyrrelse har restingstatenettverk som ligner mer på en kontrollgruppe bestående av gutter enn en kontrollgruppe bestående av jenter. Og vice versa for gutter med GID. Ut i fra dette vil hovedhypotesen for denne studien være at individer med kjønnsidentitetsforstyrrelse har restingstatenettverk som ligner mer på nettverkene til deres subjektive kjønn, enn nettverkene til deres biologiske kjønn.

## 2 Metode

Denne studien er en del av et større prosjekt ved Rikshospitalet og Center for the Study of Human Cognition, UIO. Prosjektene om GID og kognisjon er ledet av Ira R. Haraldsen og Tor Endestad. Data som er brukt i denne studien er en del av data som er samlet inn i tidligere studier. Regional etisk komité (REK) har tidligere godkjent at disse dataene kan brukes. REK nummer: S-06419a .

### 2.1 Deltakere

Denne studien hadde tilsammen 54 deltakere mellom 13 og 24 år. 11 av deltakerne var pasienter diagnostisert med GID, og de resterende ble brukt som kontrollgruppe. Deltakerne som var i pasientgruppen søkte om kjønnskorrigerende kirurgi (SRS, sex reassignment surgery) i Norge mellom 2007 og 2009. Alle pasientene med GID ble diagnostisert av to psykiatere, og oppfylte fra barndom av, kriterie A til D i DSM –IV-TR (American Psychiatric Association, APA 2000). Ingen av pasientene med GID hadde tidligere mottatt hormoner for å forandre kjønn (cross-sex hormone treatment). Av de 11 i pasientgruppa var 8 født jenter og 3 født gutter. Jentene hadde gjennomsnittsalder på 18.8 år, SD = 2.2 år, og guttene hadde en gjennomsnittsalder på 20.5 år, SD = 2.5. Alle i pasientgruppen har inngått i studier som tidligere er publisert. En av guttene hadde et datasett der field of view var beskjært slik at den øvre delen av hjernen ikke var med. Vi valgte å ekskludere hele gruppen med gutter, og brukte kun jentegruppen som pasientgruppe i videre analyser. Kontrollgruppen bestod av 43 personer der 25 var jenter og 18 var gutter. To av jentene og fem av guttene ble ekskludert på grunn av at datasettene hadde field of view som ikke dekket hele hjernen. Av de som var igjen i kontrollgruppen hadde de 23 jentene en snittalder på 19.0 år, SD = 2.4 år, og de 13 guttene hadde en snittalder på 19.4 år, SD = 2.9 år. Kontrollgruppens data ble hentet fra en database ved Center for the Study og Human Cognition, UIO.

### 2.2 Design

fMRI-opptakene for resting state var uten oppgaver og deltakerne fikk instruks om at de skulle slappe av uten å tenke på noe spesielt, og lukke øynene under de funksjonelle opptakene som varte i fem minutter. De fikk også instruks om å ligge så stille så mulig for å unngå forstyrrelse av billedkvaliteten.

## 2.3 fMRI

fMRI-opptakene ble utført ved Rikshospitalet, Oslo. En del av de tekniske uttrykkene ved MR-opptak lar seg vanskelig oversette til norsk på en nøyaktig og meningsfull måte, og derfor vil noen av uttrykkene stå på engelsk.

### 2.3.1 Skannerparametre og prosedyre

Alle bilder ble tatt opp på en 1.5 T Siemens Avanto Skanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) med “12-channel head coil system”. Den anatomiske skanningen tok ca 8 min, og den funksjonelle skanningen tok ca 5 min. Det ble tatt opp flere funksjonelle og strukturelle bilder mens forsøkspersonene lå i skanneren, men blir ikke tatt med i denne studien. Anatomisk skanning av hjernen ble utført med en T1-vektet MP-RAGE puls-sekvens med følgende parametre: Ekkotid (TE) = 2.98 ms, repetisjonstid (TR) = 1900 ms, “flip angle” = 15°, vokselstørrelse = 0.977 x 0.977 x 1.25 mm. Snittene (slices) ble tatt opp saggittalt og 160 snitt dannet 1 volum. De anatomiske bildene ble brukt til å koreregistrere fMRI-bildene til standardromkoordinater (standard space coordinates). De funksjonelle bildene ble utført med 100 BOLD (blood oxygen level dependent) sensitive T\* - vektete EPI (echo planar imaging) målinger. Følgende parametre ble brukt: TE = 70 ms, TR=3000 ms, “flip angle” = 90°, vokselstørrelse = 3.44 x 3.44 x 4 mm, med ett mellomrom (slice gap) på 4 mm. 28 horisontale snitt med start øverst og fortsettende nedover (descending) dannet ett volum. Det ble tatt opp 100 volumer per individ. De tre første volumene ble tatt bort under preprosessering for å unngå en effekt av T1 likevekt.

### 2.3.2 fMRI-preprosessering og analyse

Hviletilstandskonnektivitet har blitt identifisert med både ROI (region of interest) (Fox, et al., 2005; Fransson, 2005; Greicius, et al., 2003), og ICA (independent component analysis) som er en datadrevet teknikk (De Luca, Beckmann, De Stefano, Matthews, & Smith, 2006; Kiviniemi, Kantola, Jauhiainen, Hyvärinen, & Tervonen, 2003). I denne studien er det blitt brukt ICA, som separerer uavhengige signaler som er blandet sammen, enten spatialt eller temporalt, og kan ved kovarians ekstrahere ut reliable RSN (resting state nettverk) der default-mode nettverket er ett av disse. (Beckmann, DeLuca, Devlin, & Smith, 2005; Calhoun, Adali, Pearlson, & Pekar, 2001).

Preprosessering av data ble gjort med Functional MRI of the Brain (FMRIB) sitt

Software Library (FSL) (Smith, et al., 2004). De strukturelle bildene ble preprosessert med Brain Extraction Tool (BET) for å ta bort signaler som ikke hørte til hjernen (non-brain tissue). De funksjonelle bildene ble preprosessert med FSL's Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components (MELODIC) (Beckmann, et al., 2005), med bevegelseskorrigerings (motion correction), hjerneekstraksjon (brain extraction), spasielt smoothet med en 3D kernel med FWHM = 4mm, og filtrert med et 120s high-pass temporalt filter. Deltakernes funksjonelle bilder ble koregistrert til til standardrom (standard space) ved hjelp av FMRIB's Non-linear Image Registration tool (FNIRT), og deltakernes anatomiske bilder ble her brukt som intermediære bilder. For å få ut komponenter som representerer de forskjellige nettverkene som er aktive i hvilemodus, der i blandt default mode nettverket, brukte vi en regresjonsteknikk (dual regression). Den utføres med tre steg der det første steget finner store mønstre av konnektivitet i populasjonen av deltakere. Til dette brukte vi både kontrollgruppen og GID-gruppen, slik at man ikke skulle komme til å sammenligne forskjellige nettverk, i tro om at det er det samme nettverket, senere i studien. I dette datasettet ble det utarbeidet 40 komponenter, som det videre ble det gjort en todelt regresjon på. Dette skaper subjektspesifikke tidsløp (time courses) og spatiale kart, ved å (i) bruke spasiel regresjon fra gruppekomponentene på de subjektspesifikke data, slik at det blir laget matriser av tidsløp for hver komponent og hvert subjekt, og (ii) disse matrisene blir så brukt med temporal regresjon på fMRI dataene, og estimerer spatiale kart av dette. Til slutt blir disse spatiale kartene laget i en 4D-fil der den fjerde dimensjonen er subjektet. Disse 4D-filene blir brukt for statistisk analyse (Filippini, et al., 2009). Videre ble komponentene korrelert med Beckmans åtte resting state nettverk, ved hjelp av FSL Image Utilities's fslcc, og de med høyest korrelasjon ble tatt med videre for analysere etter gruppeforskjeller. Dette ble gjort med FSL's randomise som gjør en voxelvis ikke-parametrisk permutasjonstest for statistisk signifikante (her satt til .95) gruppeforskjeller (5000 permutasjoner) (Nichols & Holmes, 2002). Dette resulterer i spatiale bilder som karakteriserer gruppeforskjellene (Filippini, et al., 2009). Der det var signifikante forskjeller mellom gruppene ble det laget en maske, og så ble snittaktiviteten av deltakerenes time course's innenfor denne masken tatt ut. Disse vediene ble importert til Mathworks matlab R2012a for å lage et boxplot med medianverdier og standaravvik, samt uteliggere.

### 3 Resultater

Totalt ekstraherte MELODIC ut 40 uavhengige komponenter (IC) fra gruppeanalysen. Denne analysen viser gruppegjennomsnitt av nettverk som har temporalt korrelerte ”blod oxygen level dependent” (BOLD) signaler. Åtte av disse ble idetifisert som støy.

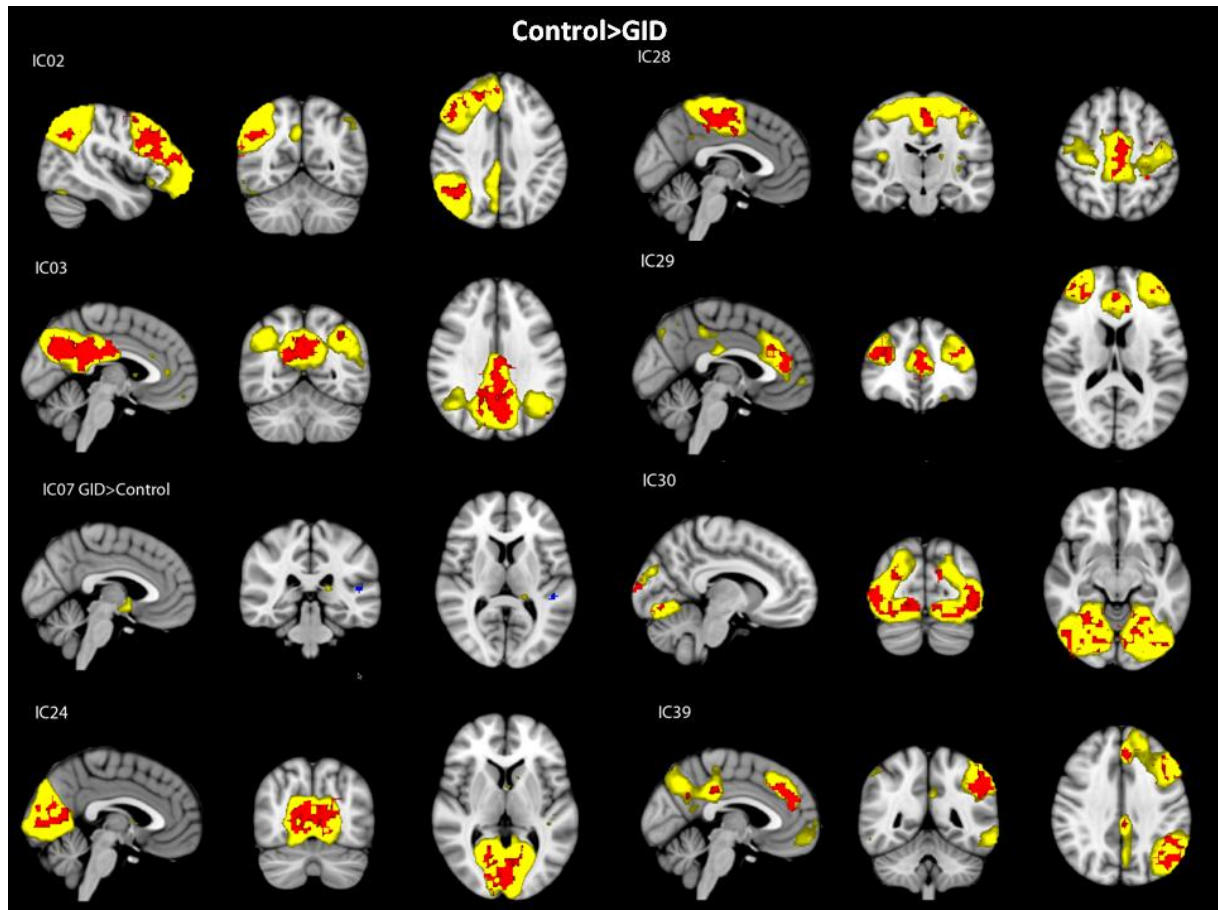
De komponentene som korrelerte høyest med Beckmans åtte resting state komponenter (tabell 1) ble tatt med til permutasjonstesting for å se etter signifikante forskjeller mellom gutter og jenter innad i kontrollgruppen, og forskjeller mellom kontrollgruppen og pasientgruppen (GID). Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom gutter og jenter innad i kontrollgruppen ved noen av komponentene. Det var med andre ord ingen kjønnsforskjeller i kontrollgruppen. Der var heller ingen signifikante funn som tilsa at noen av GID gruppens RSN var mer lik jentene i kontrollgruppen eller guttene i kontrollgruppen sine RSN. Der var signifikante forskjeller mellom GID og kontrollgruppen (inkludert både gutter og jenter), der GID-gruppen viste en lavere grad av konnektivitet i alle RSN foruten IC07. Innenfor IC07 viste GID-gruppen en sterkere grad av konnektivitet (se figur 2). IC07 var den eneste komponenten som skilte seg visuelt fra Beckmans RSN, da inkludert både kontrollgruppen og GID-gruppen.

Beckmans RSN	Komponent (IC)	Korrelasjon
1	24	.86
2	30	.64
3	7	.68
4	28	.62
5	3	.69
6	29	.48
7	2	.55
8	39	.61

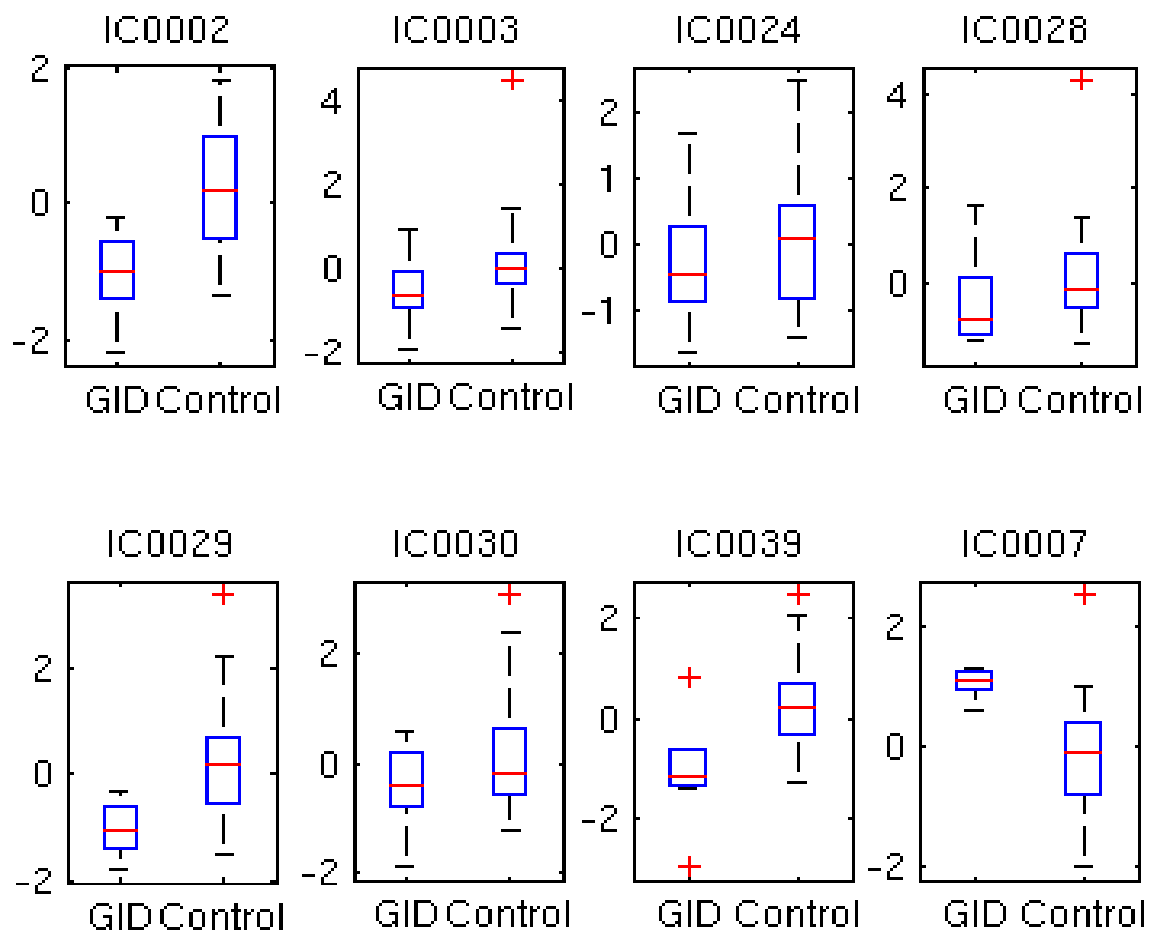
**Tabell 1.** Tabellen viser korrelasjonene mellom Beckmans komponenter og gruppekomponentene i denne studien (inkluderer både GID-gruppen og kontrollgruppen).

Medianen for gjennomsnittlig aktivering viste seg å være høyere for kontrollgruppen, ved alle komponentene foruten komponent 07 (se figur 3). Ved komponent 07 (IC07) hadde GID-gruppen sterkest aktivering. Man ser også en større variasjon i kontroll gruppen for de fleste RSN, og kontrollgruppen har også flere uteliggere enn GID-gruppen.

Komponent 03 ble visuelt identifisert som DMN, og for denne komponenten hadde GID-gruppen en svakere aktivering enn kontrollgruppen (se figur 2). GID-gruppen hadde også en lavere median enn kontrollgruppen for denne komponenten (se figur 3).



**Figur 2.** Gruppekomponenten (inkluderer både GID- og kontrollgruppen) for hver enkel uavhengige komponent (IC), vises i gult. Gruppeforskjellen der kontrollgruppen hadde en sterkere grad av konnektivitet vises i rødt. Gruppeforskjellen der GID gruppen hadde en sterkere grad av konnektivitet (kun IC07) vises i blått.



**Figur 3.** Viser et boksplot over Z-verdier for GID og kontrollgruppen, for alle de åtte komponentene. Den røde linjen i boksen representerer medianen i utvalget, mens øvre og nedre kantlinje i boksen representerer 25. og 75. prosentil. Strekene med T-form representerer de mest ekstreme verdiene, sett bort fra uteliggere som er plottet individuelt med rødt kryss.



# 4 Diskusjon

## 4.1 Betydningen av resultatene

I denne studien ønsket vi å avdekke om det er kjønnsforskjeller innen resting state nettverkene, og om pasienter med GID har nettverk som ligner mer på sitt subjektive kjønn enn sitt biologiske kjønn. Resultatene i denne studien tyder ikke på at hypotesen for studien kan bekreftes. Det ble ikke funnet noen signifikante kjønnsforskjeller innen kontrollgruppen, og det ble heller ikke funnet resultater som tilsier at GID-gruppens RSN lignet mer på jentene eller guttene i kontrollgruppen. Resultatene støtter altså ikke hypotesen til T. Cohen-Kettenis, et al. (1998) som hevder at transexuelle har en kognisjon som ligner mer på sitt subjektive kjønn, enn sitt biologiske kjønn. Resultatene tyder på at kontrollgruppen hadde signifikant sterkere konnektivitet i alle restingstatenettverkene foruten IC07.

To av de hjerneområdene som går igjen i flere av nettverkene (IC02, IC03, IC29, IC39) som viser sterkere konnektivitet hos kontrollgruppen enn hos GID-gruppen, er midtre frontal gyrus bilateralt, og anterior og posteriore cingulate gyrus. I følge Brodal (2007) er cingulate gyrus blant annet relatert til oppmerksomhet, motivasjon og emosjoner. I forhold til oppmerksomhet er cingulate gyrus relatert til overvåking av eventuelle feil i ulike prosesser, samt igangsetting av ulike typer målrettet atferd. Det er også gjort studier som presenterer resultater der man ser lavere aktivitet i cingulate gyrus hos mennesker med schizofreni (C. S. Carter, Mintun, Nichols, & Cohen, 1997), og lavere konnektivitet i cingulate gyrus hos voksne med "attention-deficit hyperactivity disorder" (ADHD) (Castellanos, et al., 2008). C. S. Carter, et al. (1997) mener at pasienter med schizofreni sin manglende aktivering i cingulate gyrus er relatert til at denne gruppen har problemer med selektiv oppmerksomhet. Castellanos, et al. (2008) mener at en dysfunksjon i cingulate gyrus er noe av årsaken til oppmerksomhetssvikten hos individer med ADHD. Bush, Luu, og Posner (2000) foreslår at anterior cingulate cortex (ACC) er en del av et nettverk som er involvert i en form for oppmerksomhet som regulerer både kognitiv og emosjonell prosessering. En annen studie presenterte liknende resultater, der anterior cingulate gyrus var den eneste hjerneregionen som viste ekvivalente responser til både oppmerksomhets og emosjonell stimuli. Forfatterne mener at dette tyder på at oppmerksomhets- og emosjonelle funksjoner blir integrert i anterior cingulate gyrus (Yamasaki, LaBar, & McCarthy, 2002).

Tormod Thomsen, et al. (2004) foreslår at midtre frontal gyrus spiller en viktig rolle i top-down biasing når det kommer til seleksjon av oppgaverelevant stimuli, samt inhibering av oppgaveirrelevant stimuli. Videre foreslås det av Andersson, Ystad, Lundervold, og Lundervold (2009) at venstre midtre frontal cortex er en del av et eksekutivt oppmerksomhetsnettverk. I en studie presenteres det resultater som viser at bilaterale midtre frontal gyrus korrelerer med målrettet oppmerksomhet (R. M. Carter, O'Doherty, Seymour, Koch, & Dolan, 2006). Det er altså en bred enighet om at både cingulate gyrus og midtre frontal gyrus, inngår i nettverk som er involvert i flere prosesser som er viktig for oppmerksomhet og utførelse av oppgaver.

Gruppen med GID viser forandret resting state konnektivitet i hjerneregioner som er viktig for oppmerksomhet og oppgaveutførelse. Oppmerksomhet og oppgaveutførelse har videre vist seg å kunne gi utslag på nevropsykologiske tester (Rimel, Giordani, Barth, Boll, & Jane, 1981), og er en nødvendighet for konsentrasjon og mentale "tracking- aktiviteter" (Lezak, 2004). Det kan altså ha vært lavere grad av oppmerksomhet og dårligere generelle evner til oppgaveutførelse som har blitt utslagsgivende i de nevropsykologiske testene som ble brukt av T. Cohen-Kettenis, et al. (1998) og I. R. Haraldsen, et al. (2003). I studien til sistnevnte scorer gruppen med GID lavere på alle nevropsykologiske tester som ble brukt (rotasjon, visualisering, persepsjon, verbalisering, logikk, og aritmetikk), sett i forhold til kontrollgruppen. Disse globale effektene kan muligens sees på som et utslag som følger av at gruppen med GID har lavere oppmerksomhet og at de er dårligere til oppgaveutførelse. Dette kan da også sees i sammenheng med funnene i denne studien som indikerer at GID-gruppen viste en svakere konnektivitet i områder som cingulate gyrus og midtre frontal gyrus. Dette er hjerneregioner som er knyttet til nettopp oppmerksomhet og oppgaveutførelse.

## 4.2 Begrensninger

Greicius, Supekar, Menon, og Dougherty (2009) poengterer at til tross for at det er et økende antall studier som omhandler funksjonell konnektivitet i resting state MRI (fcMRI), så er der fortsatt bekymringer angående hvilke underliggende kilder som korrelerer med BOLD signal. Shmueli, et al. (2007) har vist at fysiologisk støy kan forurense de lav-frekvenssvingningene som fcMRI studier baserer seg på, og at hjerteraten forklarer rundt 1% av variansen til BOLD signalet. Forfatterne mener da man vil kunne oppnå større statistisk styrke ved å involvere hjerteraten i analysen, som en regressor. Slike kilder til støy skaper en

sunn skepsis for hvor godt fcMRI estimerer nevralt aktivitet (Maldjian, sitert i Greicius, et al., 2009). En slik skepsis er da viktig å ta med seg i denne studien som nettopp omhandler funksjonell konnektivitet.

En sentral studie om aldring og funksjonell konnektivitet rapporterte at gruppen med eldre viste en nedsatt grad av konnektivitet i forhold til en yngre gruppe. Dette gjaldt områder som superior og midtre frontal gyrus, posterior cingulate, midtre temporal gyrus, og den superiore parietale regionen. Forfatterne tilskriver denne nedsatte konnektiviteten til en normal aldringsprosess i form av nedsatte kognitive evner slik som oppmerksomhet, informasjonsprosessering, og arbeidsminne (J.S. Damoiseaux, et al., 2008). Det er også rapportert om nedsatt konnektivitet hos pasienter med alzheimer (Rombouts, et al., 2005), og hos pasienter med schizofreni (Liu, et al., 2006). Cao, et al. (2006) rapporterte om funn som tydet på at barn med ADHD hadde redusert aktivitet i frontale nettverk ved hviletilstand, og at de også hadde økt aktivitet i oksipitale områder. Det er altså fortsatt endel usikkerhet knyttet til den kliniske betydningen av det å ha økt eller redusert aktivitet mens man er i en hviletilstand. Det man kan peke på er abnormaliteter i hviletilstand, slik det gjøres i denne studien, samtidig som man tolker resultatene med forsiktighet uten å legge kausalitet i resultatet som man ikke har belegg for.

### 4.3 Avslutning

Oppsummert virker det rimelig å kunne si at ut i fra resultatene presentert i denne studien, så har pasientgruppen med GID en abnormal aktivitet i resting state nettverkene når de er i hviletilstand. Videre kan man si at de i stor grad har en redusert konnektivitet innenfor de fleste av RSN, og at hovedområdene som går igjen som mindre konnektive er cingulate gyrus og midtre frontal gyrus. Dette er områder som er knyttet til oppmerksomhet og konsentrasjon, og vi ser fra tidligere studier at pasienter med ubehandlet GID skårer lavere på de nevropsykologiske testene som ble brukt. Det kan virke rimelig å knytte resultatene fra de nevrokognitive testene sammen med en forstyrrelse av konsentrasjon og oppmerksomhet. Dette er lettere enn å knytte sistnevnte resultater til at pasientene med GID har en kjønnsrelatert tendens til å skåre likere sitt subjektive kjønn, enn sitt biologiske kjønn. Et slikt resultat er viktig for videre forskning på temaet, og kan bidra til en bedre og mer helhetlig forståelse av kognisjonen til pasienter med GID.

# Litteraturliste

- Andersson, M., Ystad, M., Lundervold, A., & Lundervold, A. (2009). Correlations between measures of executive attention and cortical thickness of left posterior middle frontal gyrus - a dichotic listening study: BioMed Central.
- APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Miller, L., Stevens, M. C., Sahl, R., et al. (2010). Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage*, 53(1), 247-256. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.067
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1457), 1001-1013. doi: 10.1098/rstb.2005.1634
- Bettencourt, B. A., & Miller, N. (1996). Gender differences in aggression as a function of provocation: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*; *Psychological Bulletin*, 119(3), 422-447. doi: 10.1037/0033-2909.119.3.422
- Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V., Braaten, E., Doyle, A., Spencer, T., et al. (2002). Influence of Gender on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children Referred to a Psychiatric Clinic. *American Journal of Psychiatry*, 159(1), 36-42. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.36
- Bluhm, R. L., Osuch, E. A., Lanius, R. A., Boksman, K., Neufeld, R. W. J., Théberge, J., et al. (2008). Default mode network connectivity: effects of age, sex, and analytic approach. *NeuroReport*, 19(8), 887-891 810.1097/WNR.1090b1013e328300ebbf.
- Brodal, P. (2007). *Sentralnervesystemet*. Oslo: Universitetsforl.
- Brody, N. (1992). *Intelligence*. San Diego: Academic Press.
- Burke, J., McQuoid, D. R., Payne, M. E., Steffens, D. C., Krishnan, R. R., & Taylor, W. D. (2011). Amygdala Volume in Late-Life Depression: Relationship with Age of Onset. *American Journal of Geriatric Psych*, 19(9), 771-776 710.1097/JGP.1090b1013e318211069a.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215-222. doi: 10.1016/s1364-6613(00)01483-2
- Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., & Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 14(3), 140-151. doi: 10.1002/hbm.1048

- Cao, Q., Zang, Y., Sun, L., Sui, M., Long, X., Zou, Q., et al. (2006). Abnormal neural activity in children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *NeuroReport*, *17*(10), 1033-1036. doi: 10.1097/1001.wnr.0000224769.0000292454.0000224765d.
- Carter, C. S., Mintun, M., Nichols, T., & Cohen, J. D. (1997). Anterior Cingulate Gyrus Dysfunction and Selective Attention Deficits in Schizophrenia: [15O]H<sub>2</sub>O PET Study During Single-Trial Stroop Task Performance. *American Journal of Psychiatry*, *154*(12), 1670-1675.
- Carter, R. M., O'Doherty, J. P., Seymour, B., Koch, C., & Dolan, R. J. (2006). Contingency awareness in human aversive conditioning involves the middle frontal gyrus. *NeuroImage*, *29*(3), 1007-1012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.011
- Castellanos, F. X., Margulies, D. S., Kelly, C., Uddin, L. Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., et al. (2008). Cingulate-Precuneus Interactions: A New Locus of Dysfunction in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *63*(3), 332-337. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.06.025
- Cohen-Kettenis, P. T., & Gooren, L. J. G. (1999). Transsexualism: A review of etiology, diagnosis and treatment. *Journal of Psychosomatic Research*, *46*(4), 315-333. doi: 10.1016/s0022-3999(98)00085-3
- Collins, D. W., & Kimura, D. (1997). A large sex difference on a two-dimensional mental rotation task. *Behavioral Neuroscience; Behavioral Neuroscience*, *111*(4), 845-849. doi: 10.1037/0735-7044.111.4.845
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., et al. (2008). Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cerebral Cortex*, *18*(8), 1856-1864. doi: 10.1093/cercor/bhm207
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., et al. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(37), 13848-13853. doi: 10.1073/pnas.0601417103
- Dawe, S., & Corballis, M. C. (1986). The influence of gender, handedness and head-turn on auditory asymmetries. *Neuropsychologia*, *24*(6), 857-862. doi: 10.1016/0028-3932(86)90085-0
- De Lisi, R., Parameswaran, G., & McGillicuddy-Delisi, A. V. (1989). Age and Sex Differences in Representation of Horizontality among Children in India. *Perceptual and Motor Skills*, *68*(3), 739-746. doi: 10.2466/pms.1989.68.3.739
- De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., & Smith, S. M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *NeuroImage*, *29*(4), 1359-1367. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.035
- DeLacoste-Utamsing, C., & Holloway, R. (1982). Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science*, *216*(4553), 1431-1432. doi: 10.1126/science.7089533

- Dörner, G., Rohde, W., Schott, G., & Schnabl, C. (1983). On the LH Response to Oestrogen and LH-RH in Transsexual Men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 82(06), 257,267. doi: 10.1055/s-0029-1210285
- Ekstrom, R. B., French, J. W., Harman, H. H., & Dermen, D. (1976). *Manual for Kit of Factor-Referenced Cognitive Tests*. Princeton, NJ: Educational Testing Service.
- Ely, R., & Ryan, E. (2008). Remembering talk: Individual and gender differences in reported speech. *Memory*, 16(4), 395-409. doi: 10.1080/09658210801949869
- Filippi, M., Valsasina, P., Misci, P., Falini, A., Comi, G., & Rocca, M. A. (2012). The organization of intrinsic brain activity differs between genders: A resting-state fMRI study in a large cohort of young healthy subjects. *Human Brain Mapping*, n/a-n/a. doi: 10.1002/hbm.21514
- Filippini, N., MacIntosh, B. J., Hough, M. G., Goodwin, G. M., Frisoni, G. B., Smith, S. M., et al. (2009). Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-ε4 allele. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(17), 7209-7214. doi: 10.1073/pnas.0811879106
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673-9678. doi: 10.1073/pnas.0504136102
- Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human Brain Mapping*, 26(1), 15-29. doi: 10.1002/hbm.20113
- Garcia-Falgueras, A., & Swaab, D. F. (2008). A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. *Brain*, 131(12), 3132-3146. doi: 10.1093/brain/awn276
- Gaub, M., & Carlson, C. L. (1997). Gender Differences in ADHD: A Meta-Analysis and Critical Review. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(8), 1036-1045. doi: 10.1097/00004583-199708000-00011
- Geffen, G., Moar, K. J., O'Hanlon, A. P., Clark, C. R., & Geffen, L. B. (1990). Performance measures of 16- to 86-year-old males and females on the auditory verbal learning test. *Clinical Neuropsychologist*, 4(1), 45-63. doi: 10.1080/13854049008401496
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1), 253-258. doi: 10.1073/pnas.0135058100
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., & Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(13), 4637-4642. doi: 10.1073/pnas.0308627101

- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-State Functional Connectivity Reflects Structural Connectivity in the Default Mode Network. *Cerebral Cortex*, *19*(1), 72-78. doi: 10.1093/cercor/bhn059
- Grimm, S., Boesiger, P., Beck, J., Schuepbach, D., Birmahler, F., Walter, M., et al. (2008). Altered Negative BOLD Responses in the Default-Mode Network during Emotion Processing in Depressed Subjects. *Neuropsychopharmacology*, *34*(4), 932-843.
- Halpern, D. F. (2012). *Sex differences in cognitive abilities*. New York: Psychology Press.
- Hampson, E., Rovet, J. F., & Altmann, D. (1998). Spatial reasoning in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Developmental Neuropsychology*, *14*(2-3), 299-320. doi: 10.1080/87565649809540713
- Hancock, P. A. (2011). On the Left Hand of Time. *The American Journal of Psychology*, *124*(2), 177-188.
- Haraldsen, I. R., Egeland, T., Haug, E., Finset, A., & Opjordsmoen, S. (2005). Cross-sex hormone treatment does not change sex-sensitive cognitive performance in gender identity disorder patients. *Psychiatry Research*, *137*(3), 161-174. doi: 10.1016/j.psychres.2005.05.014
- Haraldsen, I. R., Opjordsmoen, S., Egeland, T., & Finset, A. (2003). Sex-sensitive cognitive performance in untreated patients with early onset gender identity disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(7), 906-915. doi: 10.1016/s0306-4530(02)00107-5
- Herlitz, A., & Kabir, Z. N. (2006). Sex differences in cognition among illiterate Bangladeshis: A comparison with literate Bangladeshis and Swedes. *Scandinavian Journal of Psychology*, *47*(6), 441-447. doi: 10.1111/j.1467-9450.2006.00531.x
- Hines, M., Chiu, L., McAdams, L. A., Bentler, P. M., & Lipcamon, J. (1992). Cognition and the corpus callosum: Verbal fluency, visuospatial ability, and language lateralization related to midsagittal surface areas of callosal subregions. *Behavioral Neuroscience*, *106*(1), 3-14. doi: 10.1037/0735-7044.106.1.3
- Hugdahl, K., Thomsen, T., & Erslund, L. (2006). Sex differences in visuo-spatial processing: An fMRI study of mental rotation. *Neuropsychologia*, *44*(9), 1575-1583. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.026
- Hyde, J. S. (2005). The Gender Similarities Hypothesis. *American Psychologist*, *60*(6), 581-592. doi: 10.1037/0003-066x.60.6.581
- Hyde, J. S., & Linn, M. C. (1988). Gender differences in verbal ability: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *104*(1), 53-69. doi: 10.1037/0033-2909.104.1.53
- Jiafen, H. (1993). An investigation of gender differences in cognitive abilities among Chinese high school students. *Personality and Individual Differences*, *15*(6), 717-719. doi: 10.1016/0191-8869(93)90012-r

- Johnson, S. L., & Hunt, D. D. (1990). The relationship of male transsexual typology to psychosocial adjustment. *Archives of Sexual Behavior, 19*(4), 349-360. doi: 10.1007/bf01541930
- Kim, D. I., Manoach, D. S., Mathalon, D. H., Turner, J. A., Mannell, M., Brown, G. G., et al. (2009). Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study. *Human Brain Mapping, 30*(11), 3795-3811. doi: 10.1002/hbm.20807
- Kiviniemi, V., Kantola, J.-H., Jauhiainen, J., Hyvärinen, A., & Tervonen, O. (2003). Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *NeuroImage, 19*(2), 253-260. doi: 10.1016/s1053-8119(03)00097-1
- Kruijver, F. P. M., Zhou, J.-N., Pool, C. W., Hofman, M. A., Gooren, L. J. G., & Swaab, D. F. (2000). Male-to-Female Transsexuals Have Female Neuron Numbers in a Limbic Nucleus. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 85*(5), 2034-2041. doi: 10.1210/jc.85.5.2034
- Larsson, M., Lövdén, M., & Nilsson, L.-G. (2003). Sex differences in recollective experience for olfactory and verbal information. *Acta Psychologica, 112*(1), 89-103. doi: 10.1016/s0001-6918(02)00092-6
- Laufs, H., Hamandi, K., Salek-Haddadi, A., Kleinschmidt, A. K., Duncan, J. S., & Lemieux, L. (2007). Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in “default mode” brain regions. *Human Brain Mapping, 28*(10), 1023-1032. doi: 10.1002/hbm.20323
- Law, D. J., Pellegrino, J. W., Mitchell, S. R., Fischer, S. C., McDonald, T. P., & Hunt, E. B. (1993). Perceptual and cognitive factors governing performance in comparative arrival-time judgments. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 19*(6), 1183-1199. doi: 10.1037/0096-1523.19.6.1183
- Leach, L., Christensen, H., Mackinnon, A., Windsor, T., & Butterworth, P. (2008). Gender differences in depression and anxiety across the adult lifespan: the role of psychosocial mediators. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 43*(12), 983-998. doi: 10.1007/s00127-008-0388-z
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2010). Sex differences in the adolescent brain. *Brain and Cognition, 72*(1), 46-55. doi: 10.1016/j.bandc.2009.10.008
- Lenroot, R. K., Gogtay, N., Greenstein, D. K., Wells, E. M., Wallace, G. L., Clasen, L. S., et al. (2007). Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *NeuroImage, 36*(4), 1065-1073. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.053
- Leonard, C. M., Towler, S., Welcome, S., Halderman, L. K., Otto, R., Eckert, M. A., et al. (2008). Size Matters: Cerebral Volume Influences Sex Differences in Neuroanatomy. *Cerebral Cortex, 18*(12), 2920-2931. doi: 10.1093/cercor/bhn052
- LeVay, S. (1991). A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science, 253*(5023), 1034-1037. doi: 10.1126/science.1887219



- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford: Oxford University Press.
- Liu, H., Liu, Z., Liang, M., Hao, Y., Tan, L., Kuang, F., et al. (2006). Decreased regional homogeneity in schizophrenia: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *NeuroReport*, *17*(1), 19-22.
- Machung, A. (1989). Talking Career, Thinking Job: Gender Differences in Career and Family Expectations of Berkeley Seniors. *Feminist Studies*, *15*(1), 35-58.
- Mathews, G. A., Fane, B. A., Conway, G. S., Brook, C. G. D., & Hines, M. (2009). Personality and congenital adrenal hyperplasia: Possible effects of prenatal androgen exposure. *Hormones and Behavior*, *55*(2), 285-291. doi: 10.1016/j.yhbeh.2008.11.007
- Nichols, T. E., & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Human Brain Mapping*, *15*(1), 1-25. doi: 10.1002/hbm.1058
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Piaget, J., & Inhelder, B. (1956). *The child's conception of space*. London: Routledge & K. Paul.
- Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J., Vila, F., Martínez, Á., et al. (2008). Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychological Medicine*, *38*(08), 1185-1193. doi: doi:10.1017/S0033291708003565
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(2), 676-682. doi: 10.1073/pnas.98.2.676
- Resnick, S. M., Berenbaum, S. A., Gottesman, I. I., & Bouchard, T. J. (1986). Early hormonal influences on cognitive functioning in congenital adrenal hyperplasia. *Developmental Psychology; Developmental Psychology*, *22*(2), 191-198. doi: 10.1037/0012-1649.22.2.191
- Rimel, R. W., Giordani, B., Barth, J. T., Boll, T. J., & Jane, J. A. (1981). Disability Caused by Minor Head Injury. *Neurosurgery*, *9*(3), 221-228.
- Robert, M., & Chaperon, H. (1989). Cognitive and Exemplary Modelling of Horizontality Representation on the Piagetian Water-level Task. *International Journal of Behavioral Development*, *12*(4), 453-472. doi: 10.1177/016502548901200403
- Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C. J., & Scheltens, P. (2005). Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, *26*(4), 231-239. doi: 10.1002/hbm.20160
- Sanders, B., Soares, M. P., & D'Aquila, J. M. (1982). The Sex Difference on One Test of Spatial Visualization: A Nontrivial Difference. *Child Development*, *53*(4), 1106-1110.

- Sasson, N., Pinkham, A., Richard, J., Hughett, P., Gur, R., & Gur, R. (2010). Controlling for Response Biases Clarifies Sex and Age Differences in Facial Affect Recognition. *Journal of Nonverbal Behavior*, 34(4), 207-221. doi: 10.1007/s10919-010-0092-z
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., et al. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(6), 1942-1947. doi: 10.1073/pnas.0812686106
- Shmueli, K., van Gelderen, P., de Zwart, J. A., Horovitz, S. G., Fukunaga, M., Jansma, J. M., et al. (2007). Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *NeuroImage*, 38(2), 306-320. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.037
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., et al. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23, Supplement 1(0), S208-S219. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
- Sonuga-Barke, E. J. S., & Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(7), 977-986. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.02.005
- Swaab, D. F., Zhou, J. N., Fodor, M., & Hofman, M. A. (1997). Sexual differentiation of the human hypothalamus: differences according to sex, sexual orientation, and transsexuality *Sexual orientation: toward biological understanding* (s. 129 - 150). Westport: Praeger. (Lokalisert på <http://depot.knaw.nl/1416/>).
- T. Cohen-Kettenis, P., H.M. van Goozen, S., D. Doorn, C., & J.G. Gooren, L. (1998). Cognitive Ability and Cerebral Lateralisation in Transsexuals. *Psychoneuroendocrinology*, 23(6), 631-641. doi: 10.1016/s0306-4530(98)00033-x
- Thomsen, T., Hugdahl, K., Ersland, L., Barndon, R., Lundervold, A., Smievoll, A. I., et al. (2000). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of sex differences in a mental rotation task. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 6(6), 1186-1196.
- Thomsen, T., Specht, K., Hammar, Å., Nytingnes, J., Ersland, L., & Hugdahl, K. (2004). Brain localization of attentional control in different age groups by combining functional and structural MRI. *NeuroImage*, 22(2), 912-919. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.02.015
- Tian, L., Jiang, T., Wang, Y., Zang, Y., He, Y., Liang, M., et al. (2006). Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience Letters*, 400(1-2), 39-43. doi: 10.1016/j.neulet.2006.02.022
- Tobet, S., Knoll, J. G., Hartshorn, C., Aurand, E., Stratton, M., Kumar, P., et al. (2009). Brain Sex Differences and Hormone Influences: A Moving Experience? *Journal of Neuroendocrinology*, 21(4), 387-392. doi: 10.1111/j.1365-2826.2009.01834.x

- Voyer, D., Voyer, S., & Bryden, M. P. (1995). Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychol Bull*, *117*(2), 250-270. doi: 10.1037/0033-2909.117.2.250
- Weiss, E., Siedentopf, C. M., Hofer, A., Deisenhammer, E. A., Hoptman, M. J., Kremser, C., et al. (2003). Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neuroscience Letters*, *344*(3), 169-172. doi: 10.1016/s0304-3940(03)00406-3
- Wittig, M. A., & Allen, M. J. (1984). Measurement of adult performance on Piaget's water horizontality task. *Intelligence*, *8*(4), 305-313. doi: 10.1016/0160-2896(84)90014-x
- Yamasaki, H., LaBar, K. S., & McCarthy, G. (2002). Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(17), 11447-11451. doi: 10.1073/pnas.182176499
- Zamrini, E., De Santi, S., & Tolar, M. (2004). Imaging is superior to cognitive testing for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *25*(5), 685-691. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.009