

# WETENSCHAP

## Foekje en Fanny

Over Foekje Dillema en andere sporters die 'geen vrouw' waren

PAGINA 4

Wageningse biologen kweken eindelijk koraal

PAGINA 8

Taalstrijd bij doven: praten én gebaren?

PAGINA 9

Zelfs fruitvlieg koninklijk door koninginnegelei

PAGINA 12

# Sporters kennen geen vrouwen meer

**GENEESKUNDE** Hardloopster Foekje Dillema mocht in 1950 geen wedstrijden meer lopen omdat ze ‘geen vrouw’ was. De nieuwe testosterontest van de atletiekfederatie laat de sekse van een sporter in het midden.

Wim Köhler

**D**E BESTE MANIER om uit te maken of iemand aan vrouwensport mee mag doen is het meten van het testosterongehalte. Daarmee voorkom je langdurige en beschadigende onderzoeken naar sekse en gender. Die conclusie trekken Rotterdamse onderzoekers uit een onderzoek naar de Nederlandse hardloopster Foekje Dillema, die in 1950 door de Koninklijke Nederlandse Athletiek Unie levenslang van wedstrijddeelname werd uitgesloten. Hun publicatie verschijnt binnenkort online in het *British Journal of Sports Medicine*.

Foekje Dillema werd naar huis gestuurd na een seksetest, waarvan de details nooit zijn onthuld. Niet door de KNAU, niet door de betrokken artsen en niet door Dillema, die er het zwijgen toe deed en voorgoed naar Friesland terugkeerde. Dillema dreigde de al beroemde Fanny Blankers-Koen eruit te lopen. Boze tongen beweren dat Fanny's man en trainer Jan Blankers, chef-sport van *De Telegraaf*, de hand heeft gehad in het wegsturen van Dillema. Het tv-programma *Andere Tijden Sport* wijddt er in 2008 een heel programma aan. Programmamaker Thoma Blom ging bij Anton Grootegoed, hoogle- naar bij de afdeling voortplanting en ontwikkeling van het Erasmus MC, langs met de vraag of hij als deskundige iets over het vrouw- of manzijn van de in 2007 kinderloos overleden Foekje Dillema kon zeggen. De nazaten wilden zelfopheldering.

In het artikel laten Grootegoed en de forensisch moleculair-biologen Kaye Ballantyne en Manfred Kayser zien wat ze over Dillema's DNA en chromosomen hebben gevonden (zie kader 'Het mozaïek'). Ze besluiten hun artikel met een pleidooi om voortaan met een testosterontest uit te maken wie er aan vrouwen- en mannensport mee mag doen. Zonder een uitspraak te doen over 'vrouw' of 'man'. Een vrouw die een te hoog testosterongehalte heeft, kan dat laten behandelen en dan weer meedoen.

## Vrouwenwedstrijd

Zo'n test op testosteron voert de internationale atletiekfederatie (IAAF) per 1 mei al in. Het is de eerste internationale sportbond met nieuwe regels voor de deelname aan mannen- en vrouwenwedstrijden.

Fundamenteel is dat de IAAF-vergadering in Korea half april vaststelde dat er aparte mannen- en vrouwenwedstrijden blijven bestaan. Daar was discussie over. De Britse ethici Bennet Foddy en Julian Savulescu van het Uehiro centrum voor praktische ethiek van de universiteit van Oxford stelden bijvoorbeeld vorig jaar dat het onderscheid tussen mannen en vrouwen zo moeilijk is

dat het uiteindelijk eerlijker is om de afzonderlijke competities voor mannen en vrouwen op te heffen (*British Journal of Sports Medicine*, online, 10 augustus 2010). Ze citeren Amerikanen die in 2005 suggereerden dat vrouwen de gelegenheid moesten krijgen om met (gen)doping hun testosteronspiegels zo op te hogen dat ze met mannen kunnen wedijveren. Foddy en Savulescu constateren dat de meeste sporters en bobo's het opheffen van de mannen- en vrouwenafdelingen maar niks vinden, maar concluderen dat de scheiding een 'oneerlijk voordeel' verschaft aan 'hen die nog net aan de kwalificatie "vrouw" voldoen'.

## Semenya

Het kostte de IAAF anderhalf jaar vergaderen, maar belangrijke details, zoals de toegelaten grenswaarden voor testosteron, moesten nog worden beweren dat Fanny's man en trainer Jan Blankers, chef-sport van *De Telegraaf*, de hand heeft gehad in het wegsturen van Dillema. Het tv-programma *Andere Tijden Sport* wijddt er in 2008 een heel programma aan. Programmamaker Thoma Blom ging bij Anton Grootegoed, hoogle- naar bij de afdeling voortplanting en ontwikkeling van het Erasmus MC, langs met de vraag of hij als deskundige iets over het vrouw- of manzijn van de in 2007 kinderloos overleden Foekje Dillema kon zeggen. De nazaten wilden zelfopheldering.

Misschien heeft Semanya zich al aangepast aan de nieuwe regels. De IAAF schrijft: 'een vrouw met een te hoog gehalte androgenen [mannelijke geslachtshormonen zoals testosteron, red.] die wettelijk als vrouw erkend is mag aan vrouwenwedstrijden deelnemen als haar androgenengehalte lager is dan wat bij mannen gebruikelijk is.' Een uitzondering maakt de IAAF voor vrouwen met androgenenongevoeligheid (zie kader 'Ongevoelig voor testosteron') waarbij testosteron geen effect heeft.

"Nee, ik ben niet betrokken geweest bij de nieuwe IAAF-regels", zegt Grootegoed op zijn werkkamer in het Erasmus MC. "We hebben niet met hen overlegd en hadden het idee dat ze zich anderhalf jaar lang verloren in allerlei details en uitzonderingssituaties. Ik ben er verbaasd over dat ze te veel dezelfde conclusie komen als wij, want wij hanteerden als motto 'hoe simpeler hoe beter'. Het is nu eenmaal zo dat bij sporten die kracht en uithoudingsvermogen vergen testosteron vanuit de belangrijkste bepalende factor is. Er is een lineair verband tussen de toename van het testosterongehalte en grotere spierkracht. Dat is een aantal jaren geleden in de Verenigde Staten nog eens goed aangetoond in een experi-



Foekje Dillema eind jaren veertig. FOTO FOTOBUREAU J. KLAVER

## Het mozaïek van Foekje Dillema

DNA uit kleren die Foekje Dillema droeg heeft de genetische constitutie duidelijk gemaakt van de vrouw die harder liep dan Fanny Blankers-Koen. Foekje Dillema was geneties gezien een mozaïek. Ze bestond uit cellen met XX- en met XY-geslachtschromosomen. De verhouding X:Y was 3:1. Grootegoed: "We konden ook zeker vaststellen dat er maar één set chromosomenparen en één X-chromosoom in het spel waren. Dat sluit niet alleen verontreiniging van de DNA-monsters uit, maar laat ook zien dat Foekje Dillema geen chimera was. Dan zou ze zijn ontstaan uit twee embryo's die tijdens de zwangerschap samensmolten. Dat komt geregeld voor, maar dan vind je verschillende X-chromosomen." De waarschijnlijke verklaring voor de XXX:Y-verhouding is, volgens de onderzoekers, dat een bevruchte eicel met XY-chromosomen instabiel ging delen. Voorafgaand aan iedere celdeling verdubbelen de chromosomen zich en die moeten zich verdelen over de

twee nieuwe cellen. Grootegoed: "Het komt regelmatig voor dat de geslachtschromosomen zich ongelijk verdelen over beide dochtercellen." Zo kan er in de ene cel XXY zijn terechtgekomen en in de andere cel alleen Y als geslachtschromosoom. Die laatste sterft, maar een XXY-cel kan delen. Eerst verdubbelen de chromosomen zich dan weer. Er zijn veel mogelijkheden om XXXXY over twee cellen te verdelen. Grootegoed: "Maar cellen waar XX of XY in terecht komt zijn toch in het voordeel. Ons idee is dat er in die vroege, instabiele beginfase meerdere celdelingen zijn geweest met een ongelijke chromosoomverdeling. En dat er een embryo uit is gegroeid waarin cellen met XX en XY uiteindelijk overbleven, ontstaan uit één XY-eicel. Het is een extreem zeldzame situatie – ik schat dat zo'n mozaïek bij minder dan 1 op de miljoen geboorten voorkomt, maar het kan allemaal wel. Wij zien Foekje Dillema als een heel uniek iemand. En alleen dankzij het feit dat ze zo uniek

was, konden we met het weinige materiaal dat we van haar hadden toch een vrij zekere uitspraak doen." In hun wetenschappelijke artikel schrijven Ballantyne, Kayser en Grootegoed dat Dillema waarschijnlijk erostokken met daarin testisweefsel had. Grootegoed: "Gezien haar duidelijk vrouwelijke genderidentiteit denk ik dat bij haar in de puberteit het testisweefsel ging opspelen, waardoor ze misschien wat te veel testosteron heeft gekregen. Het harde bewijs daarvoor ontbreekt." Terugkijkend op de seksetesten die de IAAF en het IOC de laatste zestig jaar hebben gebruikt, valt met zekerheid te zeggen dat Dillema door één test (op aanwezigheid van een Barrlichaampje) als 'vrouw' was erkend. Had ze volgende week, onder nieuwe regels die kijken naar testosterongehalte, mogen meedoen? Grootegoed: "Misschien niet. Maar de boodschap was dan geweest: doe er wat aan, dan mag je weer meedoen. Er wordt nooit meer gezegd: 'jij bent geen vrouw'."

ment met kunstmatig beïnvloede testosteronniveau's bij mannelijke vrijwilligers."

Het grote voordeel van een testosterontest voor deelname aan mannen- of vrouwenwedstrijden is, zegt Grootegoed, "dat je helemaal de discussie niet hoeft aan te gaan welk geslacht iemand heeft. Sekse (de biologische verschillen) of gender (het man- of vrouwgevoel dat iemand heeft) doen er dan niet toe. Als je testosteron te hoog is om bij de vrouwen mee te doen, dan heb je een probleem. En als je het verlaagt mag je weer meedoen. Er is geen multidisciplinaire commissie nodig, zoals er een uitgebreid met Caster Semenya is bezig geweest. Maar ik ben wel erg benieuwd naar de details en de grenswaarden die de IAAF gaat hanteren."

## Verhouding

Mannen en vrouwen maken allebei testosteron en oestradiol, die gemakshalve het mannelijk en het vrouwelijk geslachtshormoon heten. Alleen de verhouding verschilt. Mannen hebben een veel hoger gehalte testosteron. Een hoogste waarde van 35 nanomol per liter (nmol/l) en een laagste rond de 10 nmol/l wordt als normaal beschouwd.

Vrouwen zitten daar ver onder, met normaalwaarden van 0,5 tot 2,5 nmol/l. "Maar vrouwen met een polycysteus ovariumsyndroom produceren meer testosteron," zegt Grootegoed. "Hun eisprong is verstoord en hun eierstokken bevatten blaasjes. Die vrouwen mogen meedoen aan sportwedstrijden, heeft de IAAF bepaald. Veel hoger dan 5 nmol/l komen vrouwen echter niet. Dus je hebt tussen de 5 en de 10 wel een soort open grensgebied tussen vrouwen en mannen."

Met de nieuwe regels treedt de IAAF, samen met het Internationaal Olympisch Comité, een nieuw tijdperk binnen van wat vanouds de 'seksetest' heet. Die term wordt nu zorgvuldig vermeden.

De eerste seksetesten begonnen rond 1950, met een dokter die naar de

buitenkant keek. Chromosoom-, hormoon- of genbepalingen bestonden nog niet. Het was om fraude te voorkomen van (door hun land gestuurde) mannen die bij de vrouwen meededen. De Duitse hoogspringer Herman Ratjen deed in 1936 met opgebonden penis en zaadballen als Dora Ratjen mee aan het hoogspringen voor vrouwen op de Olympische Spelen in Berlijn. Hij werd vierde en biechtte de fraude in 1955 op.

In de late jaren zestig is de test op het Barrlichaampje in gebruik genomen. Het Barrlichaampje werd in 1949 in de celkern van vrouwen ontdekt. Het is een uitgeschakeld X-chromosoom. Eén X-chromosoom móét bij vrouwen (xx) geïnactiveerd zijn omdat twee actieve X-chromosomen te veel zijn voor een mens. Mannen (xy) hebben er ook maar een.

Daarna kwam er een test op aanwezigheid van een (deel van het) 'mannelijke' Y-chromosoom. Deze test leverde de Spaanse hordenlooperster María Martínez-Patiño in 1985 een startverbod op, waartegen ze zich met succes verzette [zie kader 'Ongevoelig voor testosteron'].

**'Je kunt als sportbond niet zomaar aankomen met een team om eens te onderzoeken of iemand wel vrouw is.'**

De acties van Martínez-Patiño en andere getroffen sporters die zich vrouw voelden en te horen kregen 'je bent geen vrouw' leidden uiteindelijk tot het afschaffen van één rigoureuze seksetest. Er kwam een multidisciplinair team voor in de plaats. Grootegoed: "In dat team zitten een gynaecoloog, een geneticus, een endocrinoloog en een psycholoog. Het is een team dat in Nederland in actie komt bij de geboorte van een kind met een onduidelijk geslacht."



Caster Semenya tijdens een wedstrijd in Finland in juli 2010, kort na afloop van haar schorsing. FOTO LEHTIKUVA

Dan moet je goed kijken of het een jongetje of een meisje moet worden. Belangrijkste is dat je dan een goede overeenkomst krijgt tussen het fysieke geslacht en het 'eigen' geslacht dat iemand voelt. Als je dat bij een volwassen sporter doet, dan krijg je toch als uitslag 'het is een vrouw' of 'het is geen vrouw'. Maar Caster Semenya, en dat geldt voor Foekje Dillema evenzeer, die voelden zich vrouw en die wisten niet beter dan dat ze vrouw waren. Dan kun je als sportbond niet aankomen met een team om eens te onderzoeken of iemand wel vrouw is. Dat is een hele grote vergissing. Dat moet je niet willen doen. Het gaat ook niet om sekse, of om wat we het gendergevoel noemen, maar om de vraag of het oneerlijk is om aan 'vrouwensport' mee te doen. Dat is wat de IAAF nu gaat beoordeelen. En het is wat wij ook voorstellen in ons artikel. Je kunt – in die redenering – wel tegen iemand zeggen: 'we denken dat je testosteron te hoog is'. Dat is een simpele mededeling."

Maar met dezelfde consequentie: je mag niet meedoen.

"Nee, het is anders. Een hoog testosterongehalte is behandelbaar en als het in orde is, dan kun je alsnog meedoen."

## Doos van Pandora

Met de geopende mogelijkheid in te grijpen op het testosterongehalte openen Grootegoed en zijn mede-auteurs een doos van Pandora.

Sinds 2004 mag een man-naar-vrouw-transseksueel twee jaar na de geslachtsverandering meedoen aan vrouwensport. Het oude testosteronvoordeel is dan wel verdwenen. Bij zo'n geslachtsveranderende operatie worden de testikels verwijderd. De vrouw die ontstaat maakt helemaal geen testosteron meer in geslachtsorganen.

Grootegoed: "Ze zal minder testosteron hebben dan de meeste geboren vrouwen. Ik ben erg benieuwd of de IAAF gaat zeggen dat een man-naar-vrouw-transseksueel wat extra testosteron mag hebben. En hoe hoog het mag worden. De federatie heeft aangekondigd ook voor deze mensen nieuwe regels op te stellen."

Ook voor de vrouw-man-transseksuelen moeten er regels komen. Zo'n man krijgt testosteron toegediend. Normaal is dat in de sport een verboden toediening, maar als die om medische redenen noodzakelijk is, staan de sportbonden het toe.

Grootegoed: "De vraag is hoeveel dat mag zijn. Transseksualiteitbehandelaren rapporteren een gehalte van 30 nmol/l. Nou, dat is mooi. Daar kun je het goed mee doen. Het voordeel is bovendien: je krijgt het toegediend. Je kunt het dus op niveau houden. Veel mensen weten het niet, maar tijdens bijvoorbeeld lange wielervedstrijden kan het testosterongehalte van mannen wel met 30 procent teruglopen. Dat scheelt zeker kracht, terwijl die renners nog wel een berg op moeten."

De vragen die uit Pandora's doos komen zijn dus onder andere of wielrenners tijdens de lange etappewedstrijden om medische redenen hun testosteron aangevuld mogen krijgen. En of mannen met een laag testosterongehalte die in hun sport sneller en krachtiger willen worden hun testosteron mogen aanvullen, binnen de range die voor mannen gebruikelijk is.

## Ongevoelig voor testosteron, geheel of gedeeltelijk

Mensen met XY-chromosomen die wel testosteron produceren maar wier de lichaamcellen er geheel ongevoelig voor zijn, hebben het androgeen ongevoeligheidsyndroom (AOS). Dat bestaat in allerlei gradaties. Zeven, tekende de kinderendocrinoloog Charmian Quigley er in 1995 uit. De indeling is gebaseerd op uiterlijke geslachtskenmerken. Die variëren van een geheel vrouwelijk uitwendig geslacht tot geheel mannelijk, met alle tussenfases. Al deze mensen hebben ook (inwendige) zaadballen die testosteron produceren. De verschillen ontstaan door ver-

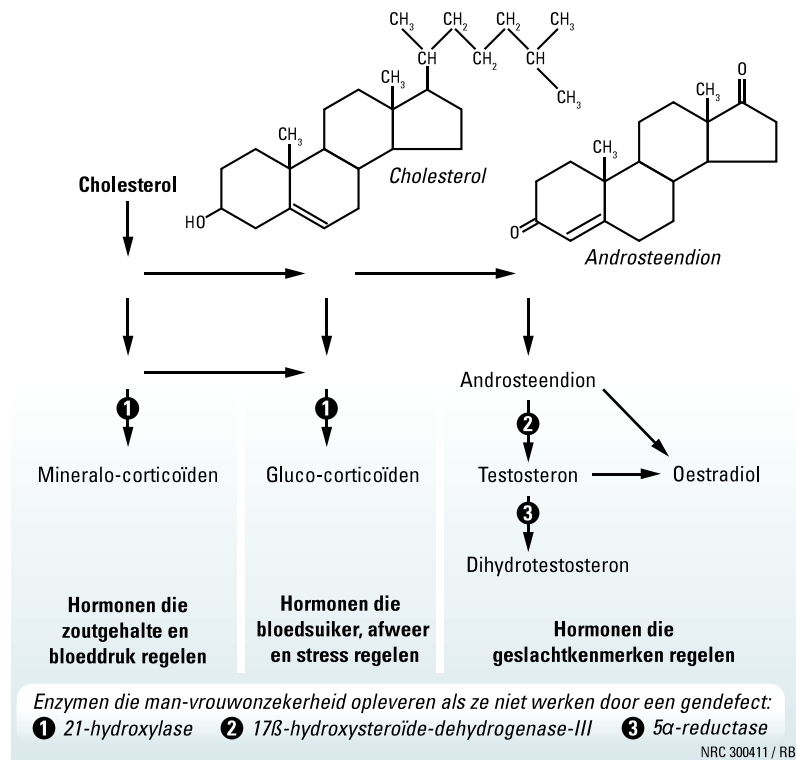
schillende mutaties in het eiwit waar aan testosteron bindt. AOS is de belangrijkste oorzaak van sekse- en genderonzekerheid. In de sport speelt het een bescheiden rol. Gebrek aan testosteronwerking veroorzaakt immers krachtgebrek. Iemand met volledige AOS groeit soms uit tot een lange, krachtige XY-vrouw. Zoals de Spaanse hordenlooperster María Martínez-Patiño. Die werd in 1985 uitgesloten van wedstrijden op grond van een test op het Y-chromosoom. Ze vocht de uitsluiting aan en dat leidde in 2000 tot het eind van die test.

## 'Penis at twelve'

Vooral in de Dominicaanse Republiek komt een genafwijking vaak voor waardoor meisjes later jongens blijken te zijn. Bij de geboorte hebben deze kinderen (met XY-chromosomen) het uiterlijk van een meisje. Maar in hun buik liggen in plaats van eierstokken de niet-ingedaalde testikels. Als foetus zijn ze blootgesteld aan testosteron, waardoor ze 'in hun hoofd' jongen zijn. Het ligt aan het enzym 5-alfa-reductase dat niet of niet goed werkt (zie schema). Dat enzym zet het geslachtshormoon testosteron om in dihydrotestosteron. Dat laatste hor-

moon is tienmaal krachtiger dan testosteron. Dihydrotestosteron is onmisbaar om penis, scrotum, prostaat en baard te laten groeien. Afhankelijk van de ernst van de genmutatie groeit er een minipenis. In de puberteit neemt de testosteronproductie sterk toe door de actievare zaadballen. Er ontstaat dan toch wat dihydrotestosteron en de penis gaat groeien. 'Penis at twelve' heet het daar. Ontdekker Julianne Imperato-McGinley schatte in 1974 dat ongeveer 1 op de 100 mannen in de Dominicaanse republiek de genafwijking heeft. Elders is zij veel zeldzamer.

## Enzymdefecten laten XY-vrouwen ontstaan



Enzymen die man-vrouwonzekerheid opleveren als ze niet werken door een gendefect: 1 21-hydroxylase 2 17β-hydroxysteroiddehydrogenase-III 3 5α-reductase NRC 320411 / BR

## In de puberteit overvallen door testosteron

Uiterst zeldzaam, maar misschien wel bepalend voor nieuwe regels die de internationale atletiekbond nu opstelt voor deelname aan vrouwen-sport: een gendefect dat het ontstaan van testosteron verhindert. Een foetus met XY-chromosomen die normaal gesproken tot jongen zou uitgroeien, komt dan als meisje ter wereld. Later voelt zij zich ook meisje en vrouw. De uitwendige geslachtsorganen zien er vaak normaal vrouwelijk uit, soms is de clitoris afwijkend van vorm. Er is een korte vagina maar geen baarmoeder. In de buikholte liggen zaadballen.

Het is een genfout in het enzym 17β-ta-hydroxysteroiddehydrogenase type III (zie schema) dat normaal de uit cholesterol gemaakte voorloper androstenedion naar testosteron omzet. In de puberteit loopt de productie van androstenedion op. Andere enzymen maken toch wat testosteron uit die overvloed. De meisjes krijgen baardgroei, een lage stem, mannelijke spieren en hun clitoris groeit nog wat uit. Soms wisselen ze van gender. Er is niets over bekendgemaakt, maar misschien is dit het gendefect waar de Zuid-Afrikaanse atlete Caster Semenya de gevolgen van ondervond.