

Tilburg University

Sekse in de baarmoeder

Van den Bergh, B.R.H.

Published in:

Karakter: Tijdschrift van Wetenschap

Publication date:

2005

[Link to publication in Tilburg University Research Portal](#)

Citation for published version (APA):

Van den Bergh, B. R. H. (2005). Sekse in de baarmoeder: Over het belang van embryologie en prenataal stress onderzoek voor ontwikkelingsneurowetenschappen. *Karakter: Tijdschrift van Wetenschap*, 3(10), 22-24.

General rights

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

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

Take down policy

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

IN HET ONDERZOEK NAAR DE GROEI VAN LEVEN IN DE BAARMOEDER ZIJN TWEE KWESTIES OPNIEUW ACTUEEL. ÉÉN ONDERZOEKSVRAAG BETREFT DE MANIER WAAROP HET SEKSEVERSCHIL TOTSTANDKOMT EN WELKE GEVOLGEN DAT HEEFT VOOR HET LATERE LEVEN. EEN TWEEDE VRAAG GAAT OVER DE INVLOED VAN PRENATALE OMGEVINGSFACTOREN OP TOEKOMSTIG GEDRAG EN GEZONDHEID. HET KOPPELEN VAN BEIDE VRAGEN BLIJKT INTRIGERENDE PERSPECTIEVEN TE BIEDEN.

Sekse in de baarmoeder

Bea van den Bergh Uit: Karakter (2005). Tijdschrift van Wetenschap, 10, 22-24. Academische stichting Leuven.

De omgevingsomstandigheden van het leven in de baarmoeder hebben waarschijnlijk veel invloed op later gedrag en gezondheid. Sarah Mickel



In het boek *Prenatal Testosterone in Mind* beschrijven Simon Baron-Cohen, een Britse neurowetenschapper en expert op het vlak van autisme, en zijn collega's een kleinschalig onderzoek waarin ze bij 56 tot 68 zwangere vrouwen en hun nakomelingen nagingen of er een verband is tussen enerzijds de hoeveelheid testosteron in de amniotische vloeistof in de veertiende tot de eenentwintigste week van de zwangerschap en anderzijds de ontwikkeling van sociale vaardigheden en taal op de leeftijd van één, twee en vier jaar. Hun uitgangshypothese is dat prenatale omgevingsfactoren tijdens de sensitieve fase de hersenontwikkeling blijvend kunnen beïnvloeden. Concreet hopen zij te kunnen aantonen dat meer foetaal testosteron leidt tot een 'meer mannelijk brein'. Dit laatste operationaliseren ze als 'het beschikken over weinig sociale en communicatieve vaardigheden'. Baron-Cohen wil met dit onderzoek onrechtstreeks zijn visie toetsen dat autisme een uiting is van het hebben van een 'extreem mannelijk brein' en dat een hoge dosis van prenatale testosteron, vermoedelijk bij individuen die er genetisch vatbaar voor zijn, autisme kan uitlokken.

Wat laten de resultaten van dit onderzoek zien? Soms komt het vooropgestelde verband tot uiting in de resultaten van de hele steekproef, soms enkel in die van de jongens, maar nooit enkel in die van de meisjes. Soms wordt zelfs een U-vormig verband gevonden (waarbij voor lage waarden van testosteron oogcontact vermindert naarmate foetaal testosteron stijgt, en bij hoge waarden van testosteron oogcontact toeneemt naarmate testosteron stijgt; dit laatste is tegengesteld aan hun verwachting). Er is al bij al weinig eenduidigheid in de resultaten. Allereerst zijn er problemen met de opeenvolgende operationalisaties van mannelijk brein en sociaal en communicatief gedrag, met de grootte van de steekproef en met de interpretatie van de uitgevoerde statistische analyses. Daarnaast kan de vraag worden gesteld in hoeverre hun meting van testosteron iets zegt over de mate waarin de foetus werd blootgesteld aan testosteron gedurende een sensitieve periode van hersenontwikkeling en in hoeverre hun steekproef representatief is. Wat het laatste aspect betreft is het niet onbelangrijk te vermelden dat de moeders een gemiddelde leeftijd van 35 jaar hadden, met een bereik tussen 23 en 46 jaar. Het vruchtwater werd bekomen tijdens een vruchtwaterpunctie die bij zestig

procent van de moeders werd uitgevoerd om het risico op het syndroom van Down bij de foetus te bepalen (na een triplettest) en bij dertig procent omwille van de hoge leeftijd van de moeder.

Gelukkig geven de auteurs blijk van het besef van een aantal van deze problemen, maar dit doet blijkbaar niet af aan hun enthousiasme over de bekomen resultaten. Merkwaaardig, want de empirische evidentie die zij vinden voor het verband tussen testosteron en een mannelijk brein dient toch eerder als zwak te worden beschouwd. Moeten ze wat er nog overblijft van de staaltjes vruchtwater dan maar weggooien? Misschien wel, misschien niet. Maar het zou zeker dom zijn om meteen ook de uitgangshypothese over de invloed van prenatale omgevingsfactoren, een geesteskind dat zeker niet alleen het hunne is, met het vruchtwater weg te gooien. Gelukkig biedt hun boek daarover *up-to-date* informatie en interessante ideeën.

Het zou dom zijn om meteen

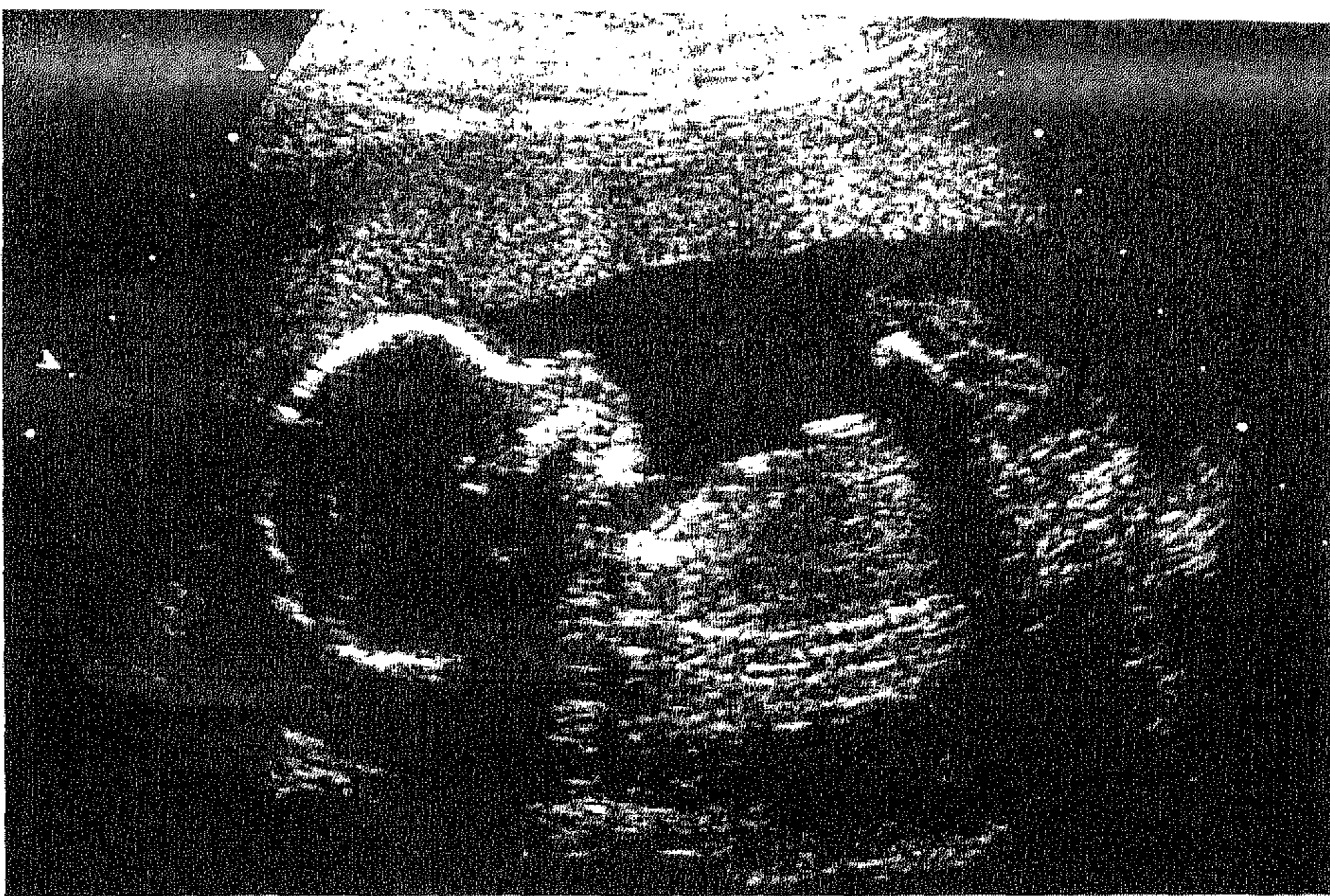
ook de uitgangshypothese

over de invloed van prenatale

omgevingsfactoren met het

vruchtwater weg te gooien

Concepten uit de ontwikkelingsbiologie die op basis van recente bevindingen zijn bijgesteld, circuleren in recente ontwikkelingspsychologische en -psychopathologische handboeken vaak nog in hun verschijningsvorm van tien of zelfs twintig jaar geleden. Interdisciplinair opgezet onderzoek kan een probaat middel zijn in de strijd tegen deze decalage. In het uitgebreide domein dat men nu ontwikkelingsbiologie noemt, kwam er in de zoektocht naar mechanismen en processen die bij prenatale seksuele differentiatie een rol spelen in 1990 een belangrijke doorbraak. Dit had zo zijn gevolgen voor onderzoek dat 'seksueel dimorfisme' als onderwerp heeft. Daartoe kan dus ook het onderzoek van Baron-Cohen worden gerekend. In tegenstelling tot wat bij heel wat ongewervelde dieren het geval is, is er bij de meeste gewervelde dieren sprake van seksuele reproductie, en zijn alle exemplaren óf van het mannelijke óf van het vrouwelijke geslacht. Met het oog op die reproductie worden haploïde gameten (geslachtscellen) aangemaakt: in de testes ontwikkelen spermatozoa en in de ovaria oöcyten. Bij de mens, met zijn drieëntwintig chromosomen, kunnen minstens 2²³ verschillende gameten worden gevormd, wat leidt tot een heel grote herschikking van het genetische materiaal dat iemand van zijn beide ouders krijgt. Het is verbaazingwekkend dat een embryo op het moment dat



het amper vijf weken oud en ongeveer vijf millimeter groot is, al begint met de eerste voorbereidingen om zijn of haar gameten aan het nageslacht door te geven. De vijfde en zesde week lopen die voorbereidingen bij jongens en meisjes parallel, maar vanaf de zevende week beginnen de inwendige geslachtsorganen zich verschillend te ontwikkelen en vanaf de dertiende week zie je ook duidelijke verschillen in de externe genitalia.

Hoe komt een embryo daar bij? Wat leidt tot mannelijkheid of vrouwelijkheid? Men wist al in 1921 dat een belangrijk onderscheid tussen mannen en vrouwen de geslachtschromosomen betreft; naast tweeëntwintig paar autosomen heeft de man XY als geslachtschromosoom, en de vrouw XX. Het duurde dan tot in 1959 eer men er achter kwam dat de aanwezigheid van het Y-chromosoom, en niet de afwezigheid van een tweede X-chromosoom, leidt tot mannelijkheid en de afwezigheid van het Y-chromosoom, en niet de aanwezigheid van twee X-chromosomen, leidt tot vrouwelijkheid. Een duidelijke opheldering van de processen die daarvoor verantwoordelijk zijn kwam er pas in 1990, toen het gen SRY (*Sex determining Region of the Y chromosome*) werd geïdentificeerd.

Wat is de rol van het SRY-gen voor de seksuele differentiatie? In de vijfde week na de conceptie ontwikkelt zich bij alle embryo's de genitale plooï en dit onder invloed van de oergeslachtscellen. In de zesde week ontwikkelen zich daaruit de indifferente gonaden. In de zevende week wordt bij alle embryo's bij wie het SRY-gen aanwezig is, in de indifferente gonaden het SRY-eiwit aangemaakt. Dit zet een cascade van processen in gang waardoor, in de derde maand na de conceptie, belangrijke eerste stappen van seksuele differentiatie in mannelijke richting worden gezet. Dit gebeurt onder de rechtstreekse of onrechtstreekse invloed van twee hormonen: het Anti-Müllerse hormoon (AMH), dat geproduceerd wordt door de Sertolicellen en zorgt voor de afbraak van de gangen van Müller, en testosteron, dat geproduceerd wordt in de Leydigcellen en onder meer aanleiding geeft tot de vorming van zaadproducerende buisjes in de testikels en de verandering van de gangen van Wolff in zaadleiters. De vorming van de uitwendige geslachtsorganen (penis en scrotum) en de prostaatklier wordt gestimuleerd door dihydrotestosterone (DHT), dat

door het enzyme 5 α -reductase wordt gesynthetiseerd uit testosteron.

Bij embryo's die geen SRY-gen hebben, wordt het SRY-proteïne niet geproduceerd en zet deze ontwikkeling zich niet in gang. Het embryo wordt bijgevolg niet blootgesteld aan AMH en testosteron, en vanaf de achtste week begint een seksuele differentiatie in vrouwelijke richting: de ovaria ontwikkelen zich, de gangen van Wolff regresseren, de gangen van Müller vergroeiën tot de uterus en de vagina en ten slotte ontwikkelen zich ook de uitwendige genitalia. Traditioneel wordt bij het onderzoek naar seksuele differentiatie weinig aandacht besteed aan de rol van andere hormonen; echter ook oestrogenen zouden bij beide geslachten belangrijk zijn voor een normale differentiatie. De precieze mechanismen zijn echter nog ongekend. Het is geweten dat zowel mannelijke als vrouwelijke foetussen vanaf drie à vier weken na de conceptie blootgesteld worden aan een hoge dosis van door de placenta geproduceerde oestrogenen. Vanaf acht weken na de conceptie produceren de bijrienen van de foetus een lage dosis oestrogenen. Hoewel de ovaria reeds in de derde maand van de zwangerschap ontwikkeld zijn, vindt synthese van oestrogenen in de ovaria pas plaats aan het einde van de zwangerschap.

Recent onderzoek voegt hier nog aan toe dat, hoewel de aan- of afwezigheid van het SRY-gen op zich bepalend is voor de keuze van een mannelijk dan wel vrouwelijk ontwikkelingspad, andere genen – waarvan de meeste zich op de autosomen bevinden – een rol van belang spelen bij het tot een goed einde brengen van deze eerste fase van seksuele differentiatie. Zo staat onder meer vast dat het tot expressie komen van het SRY-gen afhankelijk is van genen als SF1 en WT1. SOX9, DAX1 en SF1 werden geïdentificeerd als genen die bij de differentiatie van de inwendige geslachtsorganen een rol spelen.

Rond 1970 werd de hypothese opgeworpen dat er een onderscheid te maken is tussen twee belangrijke functies van geslachtshormonen. Tijdens sensitieve perioden, die in de prenatale of vroeg-postnatale periode vallen, oefenen geslachtshormonen wanneer ze in hoge dosis aanwezig zijn, een organiserend effect uit op de ontwikkeling van organen. Eens de organen ontwikkeld zijn, zouden hormo-

nen dan vooral een activerende rol hebben (bijvoorbeeld bij seksuele opwinding en bij regulatie van de menstruele cyclus). Deze hypothese lijkt te eenvoudig. Er wordt meestal niet getwijfeld aan het feit dat hormonen een organiserende invloed hebben in de eerste fase van differentiatie, maar het is moeilijk te zeggen of de invloed dan niet ook activerend kan zijn. Daarnaast geldt dat in de puberteit geslachtshormonen niet alleen een activerende rol maar tevens een duidelijk organiserende werking hebben.

Er wordt aangenomen dat bij de jongens de eerste piek van testosteron valt in de achtste tot vierentwintigste week van de zwangerschap en een tweede piek in de eerste tot vijfde maand na de geboorte. Voor meisjes zou een eerste organiserende oestrogenepiek pas na de geboorte plaatsvinden. Het niveau van oestrogenen zou hoog zijn gedurende het eerste levensjaar, met een piek rond de derde tot vierde maand. Hierover is echter nog heel weinig geweten.

Pas na de tweede fase van seksuele differentiatie, die met de puberteit wordt ingezet, zullen alle fasen van de gametogenese voltooid zijn en kunnen een man en een vrouw zich voortplanten. Bij de bevruchting zal eindelijk de cyclus voltooid zijn. De hele voortplantingscyclus wordt, vermoedelijk al van de veertiende tot achttiende week na de conceptie, op geslachtsspecifieke wijze geregeld door feedbackmechanismen in twee centra in de hersenen: de hypothalamus (die gonadotrofine releasing hormoon afscheidt) en de hypofysevoorkwab (die de gonadotrofinen, follikelstimulerend hormoon en luteïniserend hormoon, afscheidt). Minstens omwille hiervan dient de vraag of seksuele differentiatie ook inhoudt dat de hersenen verschillend zijn, bevestigend beantwoord te worden. Dé hamvraag blijft echter of geslachtshormonen, die hoogstwaarschijnlijk leidden tot de differentiatie van deze centra, ook rechtstreeks iets te maken hebben met de vastgestelde geslachtsverschillen in andere hersenstructuren (bijvoorbeeld amygdala, planum temporale, corpus callosum) én zo met vastgestelde geslachtsverschillen in gedrag, cognities en emoties. Hoe en waarom geslachtsverschillen zich ontwikkelen in het brein, zijn moeilijke en voorlopig onopgeloste vragen. Het verschil tussen *sex* (sekse, geslacht als biologisch gegeven) en *gender* (geslacht als sociaal-culturele constructie) zal wetenschappelijke onderzoekers en auteurs van gepopulariseerde wetenschappelijke werken en romans waarschijnlijk nog een hele tijd blijven inspireren.

Algemeen stelt de foetale programmeringshypothese dat omgevingsfactoren die inwerken tijdens kritische of sensitieve fasen, de ontwikkeling en organisatie van een systeem kunnen beïnvloeden, met blijvende gevolgen voor het latere leven. Dus niet alleen de prenatale inwerking van geslachtshormonen zou een organiserende invloed uitoefenen



nen. Onderzoek van de laatste veertig jaar toont aan dat inductie van stress of een injectie van stresshormonen bij een drachtig dier of bij zijn jong in de eerste periode na de geboorte, leidt tot geslachtsspecifieke, blijvende wijzigingen in gedrag (zoals verstoorde aandacht, neuromotorische stoornissen, verminderde aanpassing), in neuroendocriene en neurotransmittersystemen en in de structuur en functie van specifieke hersenzones (zoals de amygdala, de hippocampus, de prefrontale cortex). De programmeringshypothese stelt niet de werking van slechts één mechanisme voorop. Al werd in heel wat dierexperimenteel onderzoek nagegaan en vastgesteld dat het stresssysteem gevoelig is voor foetale programmatie, dan is nog onduidelijk via welke onderliggende mechanismen deze programmering totstandkomt. Dit stresssysteem wordt gereguleerd door de negatieve *feedbackloops* tussen corticotroop releasing hormoon (CRH), adrenocorticotroop hormoon (ACTH) en cortisol en speelt een belangrijke rol bij depressie en andere psychopathologische aandoeningen).

Seksuele differentiatie

houdt ook in dat de hersenen

verschillend zijn

Bij de aanleg van het bouwplan en de differentiatie van de organen, die plaatsvindt tijdens de embryonale ontwikkeling in de derde tot de achtste week na de conceptie, speelt een omvangrijke cascade van specifieke genen een rol. Algemeen geldt dat de genregulatorische mechanismen geactiveerd kunnen worden door signalen in de celomgeving, zoals inductieve interactie tussen cellen onderling en tussen cellen en de extracellulaire omgeving. Prenatale omgevingsfactoren, zoals een teveel aan cortisol, kunnen de invloed van deze signalen moduleren, waardoor de expressie van genen wordt verstoord, wat op zijn beurt een negatief effect kan hebben op de verdere ontwikkeling. Hoe eerder in de cascade van ontwikkelingsprocessen de verstoring optreedt, hoe ernstiger meestal de gevolgen. Verstoringen die relatief laat optreden kunnen subtiele effecten teweeg brengen. Deze effecten ko-

men vaak niet bij de pasgeborene of in de babyperiode, maar pas veel later tot uiting, bijvoorbeeld in het gedrag van het kind.

De vaststelling van deze interactie heeft tot gevolg dat onderzoek naar onderliggende mechanismen zich dus zowel op genen als op omgevingsfactoren dient te richten. Onderzoek dat in het kader van de foetale programmeringshypothese plaatsvindt, houdt hier in de mate van het mogelijke rekening mee. In dierexperimenteel onderzoek manipuleert men minstens de omgevingsfactoren door bijvoorbeeld stress te induceren of stresshormonen te injecteren. In onderzoek bij transgene muizen manipuleert men daarnaast minstens één en soms meerdere genetische factoren. Experimentele manipulaties van stress kunnen bij de mens slechts beperkt worden uitgevoerd. Manipulatie van genen is uitgesloten. Wel kan men onderzoek uitvoeren waarbij men de variatie in stress (stressoren en de fysiologische gevolgen ervan) en een aantal genetische factoren (bijvoorbeeld allelen van genen van receptoren voor glucocorticoïd hormonen, zoals cortisol) zo goed mogelijk in kaart brengt en vervolgens nagaat of ze een samenhang vertonen met de variatie in gedrag en gedragsproblemen bij de nakomelingen. Het is een intrigerende vaststelling dat alle veertien prospectieve studies die over deze problematiek in de voorbije twintig jaar werden gepubliceerd, een verband aantonen tussen grote angst en stress bij zwangere vrouwen en latere moeilijkheden met de regulatie van cognities, gedrag en emoties bij de nakomeling. Deze problemen met regulatie komen bijvoorbeeld tot uiting bij kinderen met een moeilijk temperament, bij ADHD-gedrag, bij agressie, bij angststoornissen. In *follow-up* studies die liepen tot de leeftijd van veertien tot vijftien jaar konden deze regulatieproblemen nog in verband gebracht worden met antenatale angst bij de moeder. De periode tussen twaalf en tweeëntwintig weken wordt in veel studies als een heel kwetsbare periode naar voren gebracht, wat te maken heeft met het feit dat in die periode heel belangrijke hersenontwikkelingsprocessen plaatsvinden. Er zijn nog geen studies gerapporteerd waarbij men tevens met genetische factoren rekening hield. In de weinige prenatale *follow-up* studies waarbij men aandacht schonk aan geslachtsverschillen, bleek dat jongens kwetsbaarder zijn dan meisjes. De vaststelling, in nauwkeurig gecontroleerde dierexperimentele studies, dat naast stresshormonen ook geslachtshormonen een rol spelen in het complexe geheel van processen die tenslotte leiden tot geslachtsspecifieke wijzigingen van gedrag bij nakomelingen van prenataal gestresseerde dieren, lijkt een belangrijke bevinding voor de ontwikkelingsneurowetenschappen. ●

Simon Baron-Cohen, Svetlana Lutchmaya en Rebecca Knickmeyer, *Prenatal testosterone in mind. Amniotic fluid studies* (Cambridge MA: MIT Press 2004).

Van den Bergh, B.(2005). Sekse in de baarmoeder. Paper gepresenteerd op het vijfde Vlaams Congres Kinder- en Jeugdpsychiatrie en Psychotherapie te Antwerpen op 22 en 23 september 2005.