

Geslachtshormonen, geslachtschromosomen, en de seksuele differentiatie van de hersenen

Gepubliceerd: 11-10-2010 Laatst bijgewerkt: 04-05-2024

Ons hoofdonderzoeksdoel is het bepalen van de rol van androgenen en het Y-chromosoom in de seksuele differentiatie van de hersenen. Vrouwen met CAIS, die een Y chromosoom hebben in plaats van 2 X-chromosomen en die zijn blootgesteld geweest aan hoge...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36349

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Geslachtshormonen, geslachtschromosomen, en de hersenen

Aandoening

- Overige aandoening
- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen, congenitaal
- Seksuele disfuncties, stoornissen en genderidentiteit

Synoniemen aandoening

aandoening van geslachtsontwikkeling, testiculaire feminisatie

Aandoening

Sexual differentiation of the brain

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Netherlands Institute for Neuroscience

Overige ondersteuning: NWO Vici

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: complete androgeenongevoeligheid, geslachtsverschillen, ontwikkeling van de hersenen, seksuele differentiatie of geslachtsdifferentiatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste parameters zijn hersenmorfologie, de mogelijkheid om AND te ruiken, CEOAE-score, 2D:4D vingerlengteratio, hersenactiviteit tijdens rust, alsmede als in reactie op AND en twee cognitieve taken tijdens het fMRI onderzoek en oestrogeen (estradiol en ethinylestradiol), LH, FSH, progesteron en testosteron waarden op de dag van het onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De seksuele differentiatie van de hersenen, dus de ontwikkeling van mannelijke of vrouwelijke hersenen, is een actief onderzoeksgebied bij zowel mensen als diermodellen. Tot op heden zijn de juiste factoren die geslachtsverschillen induceren in de hersenen nog niet volledig opgehelderd, ondanks dat er wel al vele aspecten van dit proces zijn beschreven. De bepaling van het geslacht begint met de geslachtschromosomen bij de conceptie. Vrouwen hebben meestal twee X-chromosomen en mannen hebben meestal een X- en een Y-chromosoom. Door de aanwezigheid van het Y-chromosoom ontwikkelen zich mannelijke geslachtsklieren (o.a. de zaadballen), terwijl in de afwezigheid van dit chromosoom, vrouwelijke geslachtsklieren (o.a. de eierstokken) zich ontwikkelen. Op het Y chromosoom bevindt zich namelijk een specifiek gen, de Sry, die een eiwit codeert, het TDF (testis determining factor) waardoor de ongedifferentieerde geslachtsklieren

zich ontwikkelen tot de zaadballen. Vervolgens ontwikkelen zich mannelijke hersenen onder de invloed van het hormoon testosteron dat wordt geproduceerd door de zaadballen, terwijl vrouwelijke hersenen zich spontaan ontwikkelen in de afwezigheid van testosteron. Het testosteron oefent zijn werking uit na binding aan zogeheten androgeen receptoren, maar kan ook door het enzym aromatase in de hersenen worden omgezet naar oestradiol wat zijn werking uitoefent via oestrogeen receptoren. Meer recent onderzoek heeft aangetoond dat ook andere genen op het Y-chromosoom (naast het Sry) een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van mannelijke hersenen. Dit is tot nu toe alleen nog maar bij muizen aangetoond.

Nu bestaan er mensen voor wie de geslachtsontwikkeling niet de gebruikelijke weg heeft gevolgd. Deze mensen bieden een unieke gelegenheid om te onderzoeken hoe de geslachtshormonen en geslachtschromosomen de geslachtsdifferentiatie van de hersenen beïnvloeden. Zo zijn er vrouwen met het zogenaamde complete androgeenongevoeligheid syndroom (CAIS). Deze vrouwen zijn genetisch man (zij hebben een X- en een Y-chromosoom waardoor ze zaadballen ontwikkelen en testosteron produceren tijdens hun vroege ontwikkeling), maar, omdat zij een mutatie hebben in de androgeenreceptor, kunnen zij niet reageren op het testosteron. en ontwikkelen deze mensen zich als vrouw. Nu is de vraag of deze personen ondanks hun volkomen vrouwelijk uiterlijk toch nog een ontwikkeling hebben doorlopen in mannelijke richting vanwege hun Y chromosoom. Dus zijn hun hersenen vermannelijkt door bepaalde genen op het Y-chromosoom (en onafhankelijk van testosteron).

Doel van het onderzoek

Ons hoofdonderzoeksdoel is het bepalen van de rol van androgenen en het Y-chromosoom in de seksuele differentiatie van de hersenen. Vrouwen met CAIS, die een Y chromosoom hebben in plaats van 2 X-chromosomen en die zijn blootgesteld geweest aan hoge concentraties van testosteron maar daar niet op hebben kunnen reageren door een mutatie in de androgeenreceptor, zullen vergeleken worden met typische XY mannen en XX vrouwen in hun hersenstructuur en functie. Als de ontwikkeling van de mannelijke hersenen geheel afhankelijk is van testosteron en dus Y-chromosoom genen daarbij geen verdere rol spelen, dan zullen CAIS vrouwen niet te onderscheiden zijn van typische XX vrouwen in hun hersenstructuur en functie. Daarentegen, als Y chromosoom genen wel degelijk een rol spelen in de geslachtsdifferentiatie van de hersenen, dan zullen bepaalde aspecten van de hersenen van CAIS vrouwen anders zijn dan die van XX vrouwen en misschien zelfs vergelijkbaar zijn met die van XY mannen.

Onderzoeksopzet

De proefpersonen, dwz AOS vrouwen, heteroseksuele mannen en vrouwen, en heteroseksuele en homoseksuele transsexuelen die overeenkomen in leeftijd en opleiding, vullen een vragenlijst in met betrekking tot hun demografie,

gezondheid, seksualiteit, en gender identiteit. Vervolgens ondergaan de proefpersonen een aantal taken waarvan bekend is dat deze verschillen tussen mannen en vrouwen aantonen. Hun algemeen reukvermogen en dat om het feromoon androstadienon (AND) te kunnen ruiken zullen worden bepaald. Een oormeting, waarmee click-evoked otoacoustic emissions (CEOAE's) worden gemeten, wordt uitgevoerd. Tevens wordt een fotokopie van beide handen gemaakt om achteraf de lengte van de ring- en wijsvinger te meten om de 2D:4D vingerlengteratio te bepalen. Hersenactiviteit zal worden gemeten met behulp van functionele Magnetische Resonantie Imaging (fMRI) terwijl de proefpersonen worden blootgesteld aan AND. Verder zullen in de scanner twee cognitieve taken worden afgenomen, zal de hersenactiviteit worden gemeten tijdens rust (resting state) en zal een structurele scan van de hersenen gemaakt worden. We zullen ook bloed samples afnemen bij onze proefpersonen op de dag van het onderzoek zelf om hun oestrogeen (estradiol en ethinylestradiol), LH, FSH, progesteron en testosteron waarden te bepalen. We zullen vervolgens tussen- en binnen-groeps vergelijkingen maken om de rol van androgenen en de aanwezigheid van een Y chromosoom op de geslachtsdifferentiatie van de hersenen te onderzoeken.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen zullen worden gevraagd om 1 keer naar het lab te komen. In deze sessie, die ongeveer 2,5 uur zal duren, worden zij gevraagd om een aantal vragenlijsten in te vullen, een geurtest, oor- en vingerlengtemeting te ondergaan, een bloed sample te leveren, en deel te nemen aan fMRI scans.

De risico's in verband met deelname kunnen als verwaarloosbaar worden beschouwd. Noch de vragenlijsten noch het blootstellen aan de verschillende geuren zal nadelige gevolgen gaan hebben. Dit geldt ook voor de fMRI scans.

Dit onderzoek kan alleen worden uitgevoerd met AOS vrouwen vanwege hun unieke geslachtschromosoomcombinatie.

De proefpersonen krijgen een vergoeding van hun reiskosten en daarbij nog een waardebon ter waarde van € 40,- voor de moeite.

Contactpersonen

Publiek

Netherlands Institute for Neuroscience

Meibergdreef 47
1105 BA Amsterdam

NL

Wetenschappelijk

Netherlands Institute for Neuroscience

Meibergdreef 47
1105 BA Amsterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Alle proefpersonen: rechtshandig, normaal reukvermogen, schriftelijk toestemming verkregen

Gezonde vrijwilligers: Heteroseksuele geaardheid, geslacht-typische gender-identiteit

Transsexuele vrijwilligers: Genetisch man, geslacht-atypische gender-identiteit

Patiënten: Diagnose van het volledige androgeenongevoeligheid syndroom (CAIS)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle proefpersonen: roken, overmatig drugs / alcohol gebruik, psychiatrische of neurologische ziekte, andere duidelijke fysische aandoeningen (met uitzondering van de diagnose CAIS),

Anosmie of hyposmia, contra-MRI

Gezonde vrijwilligers (20 mannen en 20 van de 40 vrouwen): Hormoontherapie of anticonceptiepillen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-07-2011
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2011
Soort:	Amendement

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL32740.029.10