



# De testosteron-saga

Hernan Valdes-Socin

Kliniekhoofd, Afdeling Endocrinologie, Interdisciplinair Centrum voor de Menopauze en Andropauze, UMC Luik

De ontdekkingen rond testosteron lezen als een echt wetenschappelijk avontuur. Zoals in elke legende verloopt de testosteron-saga langs successen en mislukkingen van individuele onderzoekers of onderzoeksteams. Dit artikel nodigt u uit om in de tijd te reizen, van de oudheid tot nu.

## Inleiding

Eeuwenlang bleef de mysterieuze stof die de geslachtskenmerken van een kind in die van een man kan veranderen een raadsel. Praktijken als castratie, die al sinds de oudheid werden uitgevoerd, maakten de essentiële rol van de testikels voor de viriliteit en de vruchtbaarheid van de man al vrij duidelijk. In verschillende culturen werden de slaven dan ook gecastreerd, zodat ze onderdanig en gehoorzaam zouden zijn (1). Omdat hij geen kinderen kon verwekken, was een eunuch dus geen concurrent voor zijn meester. In de vorm van brieven en schilderijen vinden we ook sporen van eunuchen in China (1300 v. Chr.), in de gangen van het oude Egypte (800 v. Chr.) en in de harems van het Ottomaanse rijk. Tegen het einde van de 16e eeuw vinden we in Europa voor hun puberteit gecastreerde jongens (*castrati*) vooral terug bij religieuze koren, omdat ze hun kinderstem behielden (2). Zoals in de Noorse mythologie lezen de ontdekkingen over testosteron als een echt wetenschappelijk avontuur. En net zoals in elke legende verloopt de testosteron-saga langs successen en mislukkingen van individuele onderzoekers of onderzoeksteams. We maakten een kort overzicht voor u (3, 4).

## Op zoek naar 'het mannelijke principe'

Vanaf de 18e eeuw begint de wetenschap zich te interesseren voor het mannelijke principe. Zo

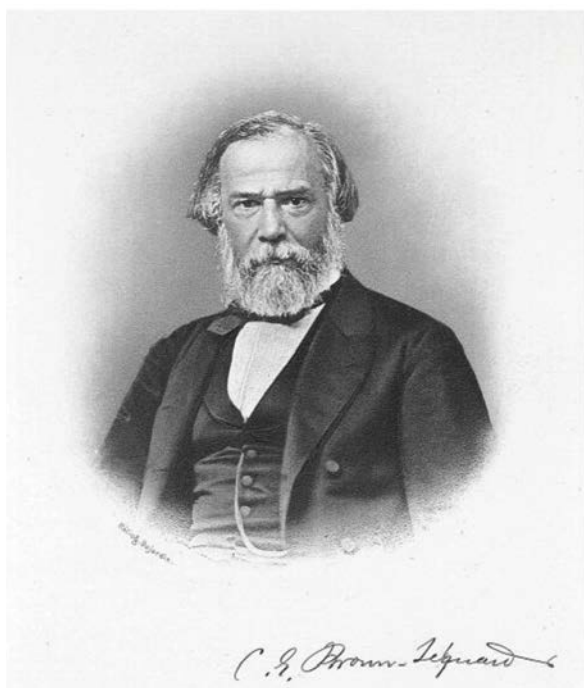
probeert de Engelse chirurg John Hunter (1728-1793) in 1767 om de testikels van een haan te transplanteren naar het peritoneum van kippen. Hij bestudeerde echter niet of de procedure een evidente verandering in het fenotype van het gevogelte teweegbracht (5). De preparaten van Hunter, die worden bewaard in het *Hunterian Museum* in Londen, zijn histologisch onderzocht in het begin van de 20e eeuw en bleken een normale structuur te hebben (5).

Claude Bernard (1813-1878) introduceerde in Parijs de experimentele methode in de fysiologie. Zijn waardige opvolgers, zoals Charles Édouard Brown-Séquard (**Figuur 1**), gebruikten de techniek om de moderne principes van de endocrinologie op punt te stellen wat secretie van de testikels betreft. Brown-Séquard (1817-1894) was een fysiologisch arts, die werd geboren op *Île Maurice*. Hij interesseerde zich al heel vroeg voor de effecten van de extirpatie van de bijniertklieren en de testikels. Op 1 juni 1889, tijdens de vergadering van de *Société de Biologie* in Parijs, vertelde deze professor van 72 over een verrassende studie (6, 7). Hij beschreef de effecten van testikelextracten van honden en cavia's die werden geïnjecteerd bij hemzelf. Het ging om een tiental injecties per maand. Na die injecties merkte hij op dat hij beter kon werken en zich beter kon concentreren. "Met een dynamometer kon ik vaststellen dat de spierkracht van mijn ledematen erg was toegenomen", zo besloot hij (6, 7). De organotherapie ontwikkelde zich overal

ter wereld met de belofte van een verjongend elixir. We moeten wel toegeven, ter verdediging van Brown-Séquard, dat hij geen winst najoeg met zijn onderzoek. Hij bezorgde ook andere collega's testikelextracten, die ze konden toedienen aan patiënten met tuberculose, diabetes, anemie, enz. Het succes daarvan was meestal subjectief en wisselvallig. In 2002 bijvoorbeeld werden de proeven van Brown-Séquard overgedaan (8). Australische onderzoekers kwamen tot de vaststelling dat een eenvoudige injectie met 1ml extract van hondentestikel gelijkstaat met 112ng testosteron. Aangezien we weten dat bij de man dagelijks bijna 6mg testosteron wordt uitgescheiden, tonen de proeven van Brown-Séquard eerder de mogelijke placebo-effecten van deze injecties aan (8).

In 1896 zetten de Oostenrijkse fysiologische artsen Oskar Zoth (1864-1933) en Fritz Pregl (1869-1930) de onderzoeken van Brown-Séquard verder. Ze injecteerden zichzelf op hun beurt met testikelextracten. Deze verfijndere test (4) bestond uit het meten van de kracht van de wijsvinger met een ergograaf van Mosso (een toestel waarmee we de spierkracht kunnen meten en de curves van vermoeidheid kunnen registreren). De testikelextracten kwamen dit keer niet van cavia's of honden maar van stieren. De laatste zin van deze paper bevat een profetisch besluit: "Het trainen van atleten is een opportuniteit waarbij we dit domein verder kunnen onderzoeken en onze experimentele resultaten kunnen uitbreiden".

**Figuur 1: Charles Edouard Brown-Séquard (1817-1894), professor aan de universiteit van Harvard, en daarna aan het Collège de France, was een uitzonderlijk wetenschapper. Naar hem is halfzijdige beschadiging van het ruggenmerg (het syndroom van Brown-Séquard) genoemd. Toen hij bij zichzelf testikelextract toediende, was dat niet de eerste keer dat hij op zichzelf experimenteerde. Tijdens een cholera-epidemie op Île Maurice diende hij zichzelf de uitwerpselen van patiënten toe. Hij wou op die manier de symptomen van de ziekte en de effecten van laudanum beschrijven en bestuderen.**



En zo begon het dopingverhaal (5) ... nog voordat testosteron beschikbaar werd als therapeutisch middel.

## Terug naar de testikeltransplantaties

Een van de eerste keren dat testikels werden getransplanteerd bij een mens, was in 1912 in Philadelphia. Twee Amerikaanse chirurgen maakten melding van een 'technisch succes' (9). In 1917, in het *Station Physiologique* van het *Collège de France*, voerde de tot Fransman genaturaliseerde Rus Serge Voronoff (1866-1951) (**Figuur 2**) als chirurg testikeltransplantaties uit bij 120 bokken en rammen. Op 8 oktober 1919 stelde hij zijn eerste resultaten voor op het *Congrès Français de Chirurgie*. Er leek een algemeen stimulerend effect op de oude dieren te zijn dankzij de transplantatie. Hij volgde deze dieren meerdere jaren op, tot aan hun afstammelingen toe. Pr. Retterer zorgde op 8 en 16 november 1919 bij de *Société de*

*Biologie* voor de broodnodige histologische bevestiging. In 1920 transplanteerde Voronoff voor het eerst de testikels van een cynocefale aap naar een man van 45 die was gecastreerd omwille van zijn tuberculose. Het succes leek duidelijk. Voronoff publiceerde in 1926 de *'Étude sur la vieillesse et le rajeunissement par la greffe'* (10, 11). Overtuigd van de hormonale rol van de testikels als stimulatie voor verjonging, ontwikkelde zijn laboratorium zich verder met eigen fondsen door honderden ingrepen uit te voeren. Verzekerd van de verdiensten van zijn werk overleed hij op 85-jarige leeftijd, met een onderscheiding van het *Légion d'Honneur*, in Lausanne. Als we kijken naar het huidige mislukken van de heterologe transplantaties, en de overdracht van het prion en hiv, lijken de werken van Voronoff ons op dit punt verkeerd. Alleen de kennis van de endocrinologie die in die tijd nog onzeker was, kan hem hiervoor verontschuldigen. Het ontdekken en synthetiseren van testosteron zorgt er ook voor dat chirurgie overbodig wordt, zoals we nog zullen zien.

**Figuur 2: Serge Voronoff (1866-1951). Franse arts met Russische roots. Hij was een student van chirurg Alexis Carrel (die in 1912 de Nobelprijs won). Hij leerde hem organen te transplanteren.**



## De ontdekking van testosteron

In het begin van de 20e eeuw, ontdekten twee teams de typische koolstofringstructuur bij steroiden (**Figuur 3**). Het eerste team werkte bij het *National Institute of Medical Research* (12), het tweede bij de *Académie Bavaroise de Sciences* in München (13).

Drie andere onderzoeksteams, gesubsidieerd door farmaceutische firma's, probeerden op hun beurt androgenen te isoleren en extraheren uit dierlijk weefsel. In 1931 isoleerde Adolf Butenandt (1903-1995) androsteron (andros = mannelijk, ster = steroïde, on = keton) uit 15.000 liter urine van de politie van Berlijn. Het resultaat was 15mg van dit eerste androgeen. Het ging om een seksueel steroïde met een zwakker effect dan dat van testosteron (14, 15).

Op 27 mei 1935 slaagden Ernst Laqueur (1880-1947) et al. erin (12, 19) om 10mg testosteron

te isoleren (testo = testis, ster = steroïde, on = keton) uit 100kg stierentestikels. Ze werkten in Amsterdam, voor de firma Organon® (Nederland), die ze hielpen te stichten. Hun paper *On Crystalline Male Hormone from Testicles* werd een klassieker over het onderwerp (12). Datzelfde jaar publiceerden ze, gelijktijdig met Rusika (1887-1976) en Wenttstein, de chemische synthese van testosteron (16).

Op 24 augustus 1935 synthetiseerden Butenandt en Hanisch testosteron (Schering®, Berlijn). In hun paper (17) werd een methode beschreven om testosteron te maken (**Figuur 3**) uit cholesterol (*a method for preparing testosterone from cholesterol*). Op 31 augustus van datzelfde jaar kwamen Ruzicka en Wettstein (18, 19) in Rusland tot hetzelfde resultaat (Ciba®, Zurich) met hun publicatie: *On the Artificial Preparation of the Testicular Hormone Testosterone* (Androsten-3-one-17-ol). Ruzicka en Butenandt kregen in 1939 de Nobelprijs voor al deze ontdekkingen. Dat jaar begint de Tweede Wereldoorlog en de nazi's verhinderen Butenandt om in Zweden zijn prijs te ontvangen.

## Therapie met testosteron

Het exploiteren van de chemische synthese van testosteron zorgt er uiteindelijk voor dat het als behandeling wordt gebruikt en op de markt wordt gebracht. De gecombineerde inspanningen van al deze onderzoekers samen leiden tot een substitutiebehandeling voor hypogonadisme bij mannen, in situaties zoals het syndroom van Kallmann, hypopituitarisme, het syndroom van Klinefelter, impotentie door androgeentekort, enz. (20-22). In 1935 wordt 17-alfa-methyl-testosteron via orale toediening beschikbaar. De structuur van 17-alfa maakt het giftig voor de lever, waardoor de

toediening ervan beperkt is (4). Al heel vroeg kunnen andere androgenen worden toegediend in de vorm van subcutane pellets met lange levensduur, en vervolgens in de vorm van injecteerbare testosteronesters, die dan weer een kortere gemiddelde levensduur hebben (4).

In de jaren 1950-1960 ontwikkelt de farmaceutische industrie honderden androgeenderivaten met erytropoëtische, anabole en androgene effecten. Het ene effect kan bovendien moeilijk van het andere worden gescheiden (3, 4).

Zodra er een radio-immunotest beschikbaar is en kan worden toegepast voor de dosering van testosteron, zien we dat de toediening van de meeste van deze bestanddelen de suprafysiologische plasmawaarden bepaalt, met als gevolg frequente overdosering (4).

In de jaren 1970 verschijnt er testosteron-undecanoaat dat in de darmen wordt opgenomen via het lymfevatensysteem.

Vanaf de jaren 1990 ontwierp *Virgil Place* (ALZA, Palo Alto, VS) de eerste testosteronbereiding via transdermale weg (een patch). Dit gaat niet via de lever, wat een voordeel is, maar de patch moet op het scrotum worden aangebracht. Testosteron is niet rechtstreeks actief op de androgeenreceptor en wordt snel gemetaboliseerd door het alfa-reductase van het scrotum en dihydrotestosteron. Dat laatste is de hormonale metaboliet van testosteron die biologisch actief wordt door zich te binden aan de androgeenreceptor. Deze toedieningsvorm zorgt jammer genoeg vaak lokaal voor irritatie. Ze werd dus geleidelijk aan achterwege gelaten, ten voordele van transdermale testosterongels (4). Deze transdermale toediening gaat niet via de lever. Als er

dagelijks 25-50mg wordt aangebracht, blijven de plasmawaarden stabiel. Sinds 2004 is testosteron-undecanoaat beschikbaar (4) voor intramusculaire injectie om de 3 tot 4 weken. In België kunnen patiënten het krijgen als een mengeling van androgenen (decanoaat, isocaproaat, fenylpropionaat, en testosteronpriopionaat). Bijgevolg biedt 1g testosteron-undecanoaat in combinatie met castorolie als hulpstof (IM-injecties om de 3 maanden) een lange levensduur.

### Dankwoord

Dank aan Véronique Galtzweiger om het manuscript te herlezen. En aan het Fonds Léon Frédéricq voor de ondersteuning en om ons de prijs van de Fondation Jaumain 2017 uit te reiken.

### Références

- Wilson JD, Roehrborn C. J Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptry and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4324-31.
- Melnicow MM. Castrati singers and the lost 'cords'. *Bull N Y Acad Med* 1983;59(8):744-64.
- Hoberman JM, Yesalis CE. The history of synthetic testosterone. *Sci Am* 1995 272:76.
- Nieschlag E, Nieschlag S. Testosterone deficiency: a historical perspective. *Asian J Androl* 2014;16(2):161-8.
- Jorgensen CB, John Hunter A. Berthold and origins of endocrinology. *Acta Histologica Scientiarum Naturalium et Medicinalium* 1971;24,1-54.
- Brown-Séquard CE. Note on the effects produced on man by subcutaneous injections of a liquid obtained from the testicles of animals. *Lancet* 1889;2:105-7.
- Brown-Séquard CE. Expérience démontrant la puissance dynamogénique chez l'homme d'un liquide extrait de testicules d'animal. *Arch Phys Norm Pathol* 1889;21:651-6.
- Cussons AJ, Bhagat CJ, Fletcher SJ, et al. Brown-Séquard revisited: a lesson from history of the placebo effect of androgen treatment. *Med J Aust* 2002;177:678-9.
- Lespinasse VD Transplantation of the testicle *J Am Med Assoc* 1913;18:251-2.
- Voronoff S. Étude sur la Vieillesse et la Rajeunissement par la Greffe. éd. Arodan, Colombes, France, 1926.
- Voronoff S. Quarante-Trois greffes du singe à l'homme, Doin Octave, Paris, 1924.
- Rosenheim O, King A. The ring-system of sterols and bile acids. *Part II. Chemistry and Industry* 1932;51(47):654-7.
- Wieland H, Dane E. Untersuchungen über die konstitution der Gallensäuren 39. Mitteilung, Zur Kenntnis der 12-oxo-cholansäure. *Zeitschrift für physiologische Chemie* 1932;210:268-81.
- Butenandt A, Hanisch G. Über Testosterone. Umwandlung des Dehydro-Androsterons in Androstendiol und Testosteron; ein Weg zur Darstellung des Testosterons aus Cholestrin. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1935;237:89.
- Butenandt A, Hanisch G. [The conversion of dehydroandrosterone into androstenediol (17)-one-3 (testosterone): a method for the production of testosterone from cholesterol (preliminary communication)]. *Chem Berichte* 1935;68:1859-62 ([in German]).
- Ruzicka L, and Wettstein A. Sexualhormone VII. Über die künstliche Herstellung des Testikelhormons. Testosteron (Androsten-3-on-17-ol). *Helv Chim Acta* 1935;18:1264.
- Butenandt A, Hanisch G. [About testosterone. Conversion of dehydroandrosterone into androstenediol and testosterone; a way for the structure assignment of testosterone from cholesterol]. *Hoppe Seyler Z Physiol Chem* 1935;237:89-97 ([in German]).
- Ruzicka L, Wettstein A. Über die kristallinische Herstellung des Testikelhormons, Testosteron (Androsten-3-ol-17-ol) [The crystalline production of the testicle hormone, testosterone (androsten-3-ol-17-ol)]. *Helv Chim Acta* 1935;18:1264-75 ([in German]).
- David K, Dingemans E, Freud J, Laquer E. Crystalline male hormone from the testes (Testosterone) is more effective than androsterone derived from urine or cholesterol. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 1935;233:281-2.
- Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda M, Debray FG, Bours V, Beckers A. Reproduction, Smell and Neurodevelopmental disorders: Genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Frontiers in Endocrinology* 2014(5):109:1-8.
- Valdes-Socin H, Rey R, Coppens L, Jamar M, Beckers A. Le syndrome de Klinefelter: actualités cliniques et thérapeutiques. *Vaisseaux, Cœur, Poumons* 2018 *in press*.
- Valdes-Socin H, Libiouille C, Debray FG, Dideberg D, Bours V, Beckers A. Le Syndrome de Kallmann: Un vieux syndrome revisité par la génétique. *Urologic* 2018 vol 14, 1-7.

**Figuur 3: Stereochemische formule van testosteron (Wikipedia).**

