Testosteron door de eeuwen

R. A. Schipper

Geaccepteerd op: 11 januari 2022 / Published online: 7 februari 2022
 © The Author(s) 2022

Samenvatting De zoektocht naar het mannelijk hormoon begint met de experimenten van de Duitse fysioloog Bertholdt in 1849 die testes van een kuiken transplanteerde in gecastreerde kuikens en het gedrag van deze kippen beschreef voor en na de ingreep. Na de ontdekkingen van de effecten van extracten van organen nam de organotherapie, het genezen van ziekten met orgaanextracten, een grote vlucht. Injecties met dierlijke testesextracten, sterilisaties om de productie van mannelijk hormoon te stimuleren en testetransplantaties werden populair, omdat ze mogelijk veroudering en seksuele stoornissen konden tegengaan. De interesse in de effecten van deze behandelingen leidde ertoe dat vele onderzoeksgroepen, gesteund door de farmaceutische industrie, androgenen isoleerden uit de testes en urine. Ernst Laqueur (1866–1947) en zijn medewerkers isoleerden in 1935 als eersten testosteron.

Trefwoorden Eugen Steinach · Organon · E. Laqueur · androkinin · Adolf Butenandt

Testosterone through the ages

Abstract The search for the male hormone begins with the experiments of the German physiologist Bertholdt in 1849 who transplanted a rooster's testes into castrated chicks and described the behavior of these chickens before and after the procedure. After the discoveries of the effects of organ extracts, organotherapy, curing diseases with organ extracts, took off. Injections of animal testes extracts, sterilizations to stimulate the production of male hormones

and testes transplants became popular because they could possibly counteract aging and sexual dysfunction. The interest in the effects of these treatments led many research groups, supported by the pharmaceutical industry, to isolate androgens from the testes and urine. Ernst Laqueur (1866–1947) and his collaborators were the first to isolate testosterone in 1935.

Keywords Eugen Steinach · Organon · E. Laqueur · androkinin · Adolf Butenandt

Het verhaal van testosteron

Hoewel de effecten van testosteron al sinds de klassieke oudheid bekend zijn, is het verhaal van testosteron relatief kort. Een centrale rol werd gespeeld door Ernst Laqueur (1866–1947) en zijn medewerkers die in 1935 als eersten het mannelijk hormoon isoleerden uit 100 kilo stierentestes. Ze noemden de stof testosteron. Testosteron of (8R,9S,10R,13S,14S,17S)-17-hydroxy-10, 13-dimethyl-1,2,6,7,8,9,11,12,14,15, 16,17-dodecahydrocyclopenta[a]fenantren-3-on ($C_{19}H_{28}O_2$) is een witte kristallijne vaste stof, die onoplosbaar is in water. Het woord testosteron is een samenstelling van de woorden testis (Latijn voor zaadbal) en steroïde.

Het begin van de zoektocht naar testosteron wordt gemarkeerd door de Schotse chirurg John Hunter (1728–1793) die door sommigen wordt gezien als de grondlegger van de endocrinologie omdat hij testes van een haan in de buik van een hen transplanteerde. Hij deed dit experiment echter om aan te tonen dat een transplantaat kon overleven en niet om het effect van zijn operatie op de kippen aan te tonen. De Duitse fysioloog en zoöloog Arnold Adolph Bertholdt (fig. 1) deed in 1849 soortgelijke experimenten op de afdeling fysiologie van de universiteit van Göttingen. Hij was wel geïnteresseerd in de effecten van

Drs. R. A. Schipper (✉)
 afdeling Urologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis,
 's-Hertogenbosch, Nederland
r.schipper@jbz.nl

Figuur 1 Adolph Bertholdt. Unknown author, public domain, Wikimedia Commons

testestransplantatie en beschreef gedrag van kippen na de ingreep. Hij verwijderde de testes van vier jonge mannelijke kuikens, waarna zich bij deze kuikens geen mannelijke kenmerken ontwikkelden. Toen hij bij twee kuikens de testes terugplaatste, maar op een andere plaats in de buikholte, ontwikkelden deze dieren zich tot normale hanen. Bij autopsie bleken de getransplanteerde testes gevasculariseerd te zijn. De bloedvaten waren de enige connectie met het lichaam, dus concludeerde Bertholdt dat er een stof door de testes in de bloedbaan werd uitgescheiden die deze effecten veroorzaakte [1]. De toen gangbare theorie dat de ontwikkeling van geslachtskenmerken door het zenuwstelsel werd gestuurd, was daarmee verworpen. Rudolph Wagner (1805–1864), anatoom, fysioloog en hoofd van de afdeling herhaalde het experiment zonder succes en deed vervolgens de resultaten van Bertholdt af als onzin. Daarop staakte Bertholdt zijn experimenten [2].

De term ‘hormoon’

Claude Bernard (1813–1878), Frans fysioloog, introduceerde de begrippen ‘*interne secretines*’ en ‘*milieu interieur*’. Een interne secretine is een stof die door een orgaan in het lichaam wordt uitgescheiden, zoals glucose door de lever. Het *milieu interieur* is de vloeistof tussen de cellen die uitwisseling van stoffen in het lichaam mogelijk maakt [3]. De term ‘hormoon’ werd in 1905 geïntroduceerd door Ernest Starling, fysioloog aan het University College in Londen tijdens een lezing ‘*On the chemical correlation of the functions of the body*’ voor *the Royal College of Physicians* in Londen. Starling definieerde hormonen als “*the chemical messengers which speeding from cell to cell along the blood stream, may coordinate the activities and growth of different parts of the body*” [4]. Het woord hormoon is afgeleid van het Griekse woord *hormao* dat ‘in beweging zetten’ betekent. Het onderzoek naar hormonen kwam aan het eind van de 19^e eeuw in een stroomversnelling. In 1891 was door de Britse patholoog George R. Murray (1865–1939) ontdekt dat een subcutaan toegediend extract van de schildklier van een

schaap hypothyreoïdie kon genezen [5]. Vervolgens werd door George Oliver, een huisarts uit het Engelse dorp Harrogate en Edward A. Schäfer, fysioloog aan het University College in Londen, aangetoond dat een subcutane injectie van een extract van kalfsbijneren de bloeddruk deed stijgen [6]. Het gevolg van deze ontdekkingen was dat organotherapie, waarbij extracten van menselijke of dierlijke organen worden gebruikt om aandoeningen te genezen, een grote vlucht nam. Door verschillende fabrikanten werden orgaanextracten op de markt gebracht. Serieuze medici probeerden de nieuwe producten uit in de hoop tot dan toe ongeneeslijke ziekten te kunnen genezen. Charles Édouard Brown-Séquard, de opvolger van Claude Bernard in Parijs spoot zichzelf op 72-jarige leeftijd gedurende drie weken tienmaal in met een extract van cavia- en hondentestes. De effecten waren wonderbaarlijk. Zijn urinestraal werd krachtiger, hij voelde zich energiever, zijn erecties werden beter, hij had meer kracht en zijn mentale vermogens waren toegenomen. Brown-Séquard deed op 1 juni 1889 enthousiast verslag van zijn experimenten aan de Société de Biologie in Parijs en publiceerde zijn resultaten in de *Lancet* [7]. Het nieuws schokte de wetenschappelijke wereld maar al snel rezen er ook twijfels of de resultaten wel klopten. Zijn experimenten werden door vele wetenschappers herhaald met verschillende mengsels van de testes van verschillende dieren, maar ondanks claims van indrukwekkende successen bleek deze methode niet te werken. Toch nam de organotherapie tegen veroudering en seksuele stoornissen een grote vlucht. Door verschillende fabrikanten werden testesextracten op de markt gebracht om de effecten van veroudering en om erectiestoornissen tegen te gaan.

Figuur 2 Bernard Schapiro en Magnus Hirschfeld. Unknown author, public domain, Wikimedia Commons

Figuur 3 Titus-Perlen. Faksvaag, Jon-erik/Norsk Farmasi-historisk Museum

In Duitsland kwamen in de jaren twintig van de vorige eeuw Testisfortan en Titus-perlen op de markt. Deze farmaceutische producten werden ontwikkeld door Bernhard Schapiro (1888–1966), dermatoloog en uroloog, samen met Magnus Hirschfeld (1868–1935) (fig. 2), voor de behandeling van impotentie, evenals Preajaculin voor de behandeling van hyperseksualiteit (fig. 3). Schapiro ging als eerste over tot hormonale behandeling van niet ingedaalde testes.

Magnus Hirschfeld die in Berlijn geneeskunde, filosofie en wiskunde had gestudeerd, deed onderzoek naar seksuele afwijkingen, vooral naar de oorzaken van homoseksualiteit. Hij was auteur van vele wetenschappelijke artikelen en boeken over seksuele stoornissen, homoseksualiteit, androgynie en transseksualiteit. Hij was ook een van de oprichters van het *Institut für Sexualwissenschaften* in Berlijn, een instituut voor publieksinformatie, wetenschappelijk onderzoek en behandeling van seksuele stoornissen. Titus-Perlen en Testifotan bevatten behalve extract van stierentestes, yohimbine en strychnine, extracten uit de bijnieren, de schildklier en de prostaat; daarnaast werden er wortels van de muira puama in verwerkt. Het eten van de wortel van deze boom, die oorspronkelijk voorkomt in het Amazone-gebied, zou de zin in seks doen toenemen, al is daar geen wetenschappelijk bewijs voor. Titus-Perlen (tabletten) waren, in tegenstelling tot Testifortan (ampullen), zonder recept verkrijgbaar. De tabletten, die waren vernoemd naar keizer Titus en geassocieerd waren met mannelijkheid en kracht, werden door de Titus-fabriek in Berlijn-Pankow tot in de jaren zestig geproduceerd. Testisfortan werd tot 1988 geproduceerd door de Hamburgse firma Promonta [8]. Hirschfeld emigreerde na de opkomst van het nazisme naar Frankrijk, waarna de nazi's de inkomsten die hij verwierf door de verkoop van medicijnen verrekenenden met een belastingschuld die hij nog zou hebben. Hij overleed op 15 mei 1935 in Nice.

Figuur 4 Eugen Steinach. Foto J. Scherb naar schilderij. Wellcome Collection, public domain Mark

De ontdekking van Leydig-cellen

Eugen Steinach (1861–1944) (fig. 4), fysioloog in Wenen, herhaalde tussen 1894 en 1910 de experimenten van Bertholdt met ratten. Hij verwijderde de testes en plaatste die vervolgens in het abdomen waarna de ratten zich als normale mannetjesratten gedroegen. Steinach deed onderzoek naar de oorsprong van het mannelijk geslachtshormoon en veronderstelde als eerste dat dit in de interstitiële (Leydig-)cellen van de testes gemaakt werd en dat na het doorsnijden van het vas deferens er stimulatie van de Leydig-cellen zou optreden en dus een toename van het mannelijk geslachtshormoon. Daardoor zouden de effecten van veroudering kunnen worden tegengegaan. De eerste Steinach-operatie (fig. 5), dit is een enkel- of dubbelzijdige vasectomie, werd in 1918 verricht door de Weense uroloog Robert Lichtenstern bij Anton W., een 43-jarige koetsier die leed aan chronische vermoeidheid. Na deze ingreep trad een langdurige verbetering van de conditie van de patiënt op (fig. 6). Lichten-

Figuur 5 Steinach-operatie. Robert, Lichtenstern: Urologische Operationslehre. Mit 231 zum Teil mehrfarbigen Abbildungen im Text. Berlin und Wien: Urban & Schwarzenberg 1935. S. 271

Figuur 6 Het effect van de Steinach-operatie. Rejuvenation and the prolongation of human efficiency: experiences with the Steinach-operation on man and animals Paul Kammerer 1923. The National Library of Medicine

stern deed meestal een enkelzijdige vasectomie, maar vond voor oudere patiënten een dubbelzijdige vasectomie beter. In 1920 beschreef Steinach zijn resultaten in zijn boek *Verjüngung durch experimentelle Neubelebung der alternden Pubertätsdrüse* [9], Steinach werd wereldberoemd met zijn operatie. In april 1923 publiceerde hij in de *New York Times* een artikel over *the exodus to Vienna of doctors who hoped to learn the secret of the Steinach operation* (fig. 6; [9]). Wereldwijd werden duizenden ingrepen verricht [10]. Er werden lezingen gehouden, boeken geschreven en films gemaakt om over het succes van de operatie te vertellen. Er waren ook tegenslagen. Alfred Wilson die 700 pond had betaald voor de operatie, stierf op 12 mei 1921, de vooravond van zijn lezing *How I was Made Younger by the Method of Professor Steinach*, in de Londense *Albert Hall*. Ook beroemdheden, waaronder Sigmund Freud en W.B. Yeats werden behandeld [9]. Steinach werd zelfs zevenmaal genomineerd voor een Nobelprijs. De ingreep kende vele voorstanders, maar ook tegenstanders. Morris Fishbein, hoofdredacteur van de *JAMA*, twijfelde al in 1927 aan het nut van de ingreep. Fishbein, die zijn hele carrière kwakzalverij aan de kaak stelde, schreef in *The Medical Follies* een hoofdstuk over het placebo-effect van de Steinach-operatie. Als een vasectomie een verjongend effect zou hebben, waarom was die verjonging dan niet opgetreden bij de oudere mannen die een vasectomie hadden ondergaan om hun prostaat te doen slinken [11]. Ondanks de kritieken werd de ingreep echter tot het eind van de jaren veertig verricht [12]. Steinach was van joodse komaf en toen de nazi's aan de macht kwamen, verliet hij Wenen. Zijn vrouw pleegde in 1938 zelfmoord in Zürich en Steinach overleed in mei 1944 in de regio Montreux (Zwitserland) [13, 14].

In de Verenigde Staten transplanteerde de chirurg Leo L. Stanley de testes van geëxecuteerde gevangenen in het scrotum van oudere gevangenen in de San

Quentin State Prison in San Francisco om een verjongingseffect te krijgen. Bij gebrek aan testes begon hij ook testikels van geiten, beren, rammes en herten in de plexus pampiniformis te leggen. De meeste getransplanteerde testes werden echter atrofisch. Later injecteerde Stanley testisextract in het abdomen van proefpersonen. Klachten van acne, neurasthenie, melancholie en astma verbeterden volgens zijn observaties. De proefpersonen kregen meer energie, hun eetlust nam toe en ze kregen meer mentale energie. Mannen die al jaren geen erectie hadden gehad, zagen verrast dat hun penis weer stijf werd en merkten dat ze weer een orgasme konden krijgen. Ook werden criminele eigenschappen geremd door de injecties. Een waar wondermiddel, maar Stanley waarschuwde in zijn artikel wel dat de effecten van de injecties niet te verifiëren waren. In 1940 waren er in de gevangenis meer dan 1.000 testestransplantaties verricht [15, 16].

Stanley was niet de eerste medicus die dergelijke operaties uitvoerde. Hij werd geïnspireerd door G. Frank Lydston (1858–1923) en de van oorsprong Russische Serge Voronoff (1866–1951) die in Parijs apentestes in oudere mannen transplanteerde. In 1925 had Voronoff meer dan 300 operaties uitgevoerd. Lydston, een chirurg uit Chicago transplanteerde vanaf 1915 donortestes in het scrotum van patiënten en claimde hiermee aandoeningen zoals dementie, veroudering, hoge bloeddruk maar ook eczeem en psoriasis te kunnen genezen. Hij onderging overigens in 1914 zelf ook een testestransplantatie [17, 18]. Onduidelijk is welk effect deze ingreep op hem had.

De werkzame bestanddelen van testesextracten ontdekt

Intussen werd door vele onderzoeksgroepen in Europa en de Verenigde Staten gezocht naar het werkzame bestanddeel van de testesextracten. In Nederland werd dat onderzoek geïnitieerd en geleid door Ernst Laqueur (fig. 7). Laqueur werd in 1880 geboren in de Duitse stad Obernigk (tegenwoordig Oborniki Śląski, Polen) en studeerde geneeskunde in Heidelberg en Breslau. Laqueur werd in 1912 assistent van de Groningse fysioloog H.J. Hamburger. In de Eer-

Figuur 7 Ernst Laqueur. Algemeen Handelsblad 26 oktober 1923

ste Wereldoorlog meldde hij zich vrijwillig aan als arts in het Duitse leger. Hij deed onder andere onderzoek naar de behandeling van de gevolgen van oorlogsgassen. Na de oorlog werd Laqueur assistent bij de internist Isidore Snapper in Amsterdam die hem nog kende uit Groningen. Op 1 november 1920 werd hij door burgemeester en wethouders aan de Universiteit van Amsterdam benoemd tot gewoon hoogleraar in de Geneesmiddelenleer. Hij sprak zijn oratie *Over de beteekenis van de pharmacologie voor het medisch onderwijs en de wetenschap* uit op 29 november 1920. De leerstoel was nieuw en er moest dus ook een nieuw laboratorium voor practica en onderzoek komen. Op advies van de gemeentelijk inspecteur Jacques van Oss werd het gebouw voor droge zuivering van de buiten bedrijf gestelde Oostergasfabriek aan de Polderweg in Amsterdam omgebouwd tot wetenschappelijk laboratorium, inclusief een practicumzaal en een collegezaal, voor het aanzienlijke bedrag van 240.000 gulden. In oktober 1923 werd het Pharmacotherapeutisch laboratorium feestelijk geopend (fig. 8). Eind 1921 was insuline voor het eerst geïsoleerd door Canadezen Banting en Macleod. Laqueur zag de enorme waarde van deze ontdekking en besloot zijn wetenschappelijk onderzoek te richten op het isoleren van de werkzame stoffen uit orgaanpreparaten. Hij begon als eerste in Europa met de ijking en productie van insuline. Voor de productie van deze insuline, maar ook voor zijn wetenschappelijk onderzoek naar hormonen, had Laqueur klieren en organen van dieren nodig. Om die redenen bracht gemeentelijk inspecteur Jacques van Oss, tevens warendeskundige, leraar aan de Openbare Handelsschool en privatdocent aan de universiteit van Amsterdam, hem in contact met de directeur van de Firma Zwanenberg Slachterijen en Fabrieken, een firma waarvoor hij ook een adviseursfunctie vervulde. Van Oss had namelijk van Zwanenberg, met 25.000 gulden beloning bij goed resultaat, opdracht gekregen om de gebruiksmogelijkheden van slachtafval te onderzoeken. Met de uit-

komst van dit onderzoek heeft de nieuwe hoogleraar geneesmiddelenleer inmiddels geschiedenis geschreven. Zwanenberg vroeg Laqueur of hij ook commerciële mogelijkheden zag voor orgaanpreparaten, waarop deze antwoordde dat die er zeker waren, maar dat er dan nog veel onderzoek gedaan zou moeten worden. Met z'n drieën richtten ze op 9 juli 1923 de Naamloze Vennootschap Organon op ter bereiding van orgaanpreparaten op wetenschappelijke grondslag. Van Oss en Laqueur hadden ieder één aandeel en Zwanenberg kreeg er 18. Er werd vastgelegd dat tien procent van de winst van het nieuwe bedrijf aan wetenschappelijk onderzoek moest worden besteed. Laqueur nam als wetenschappelijk adviseur zitting in de raad van beheer en werd verantwoordelijk voor de vaststelling van de hoeveelheid werkzame stof in de orgaanpreparaten en voor het klinisch onderzoek. Hij bepaalde welke preparaten in de handel werden gebracht, welk wetenschappelijk personeel er werd aangenomen en had het recht om de resultaten van onderzoek te publiceren.

Hoewel het in het Europa van het begin van de 20^e eeuw heel gebruikelijk was dat er banden tussen de industrie en universitaire laboratoria bestonden, was dat in Nederland niet gebruikelijk. De samenwerking met Zwanenberg leverde Laqueur, naast een scala aan mogelijkheden, ook veel jaloezie en wantrouwen op. Behalve insuline werden er bij Organon ook andere orgaanpreparaten zoals thyroxine, oestron en pregnyl gemaakt en bracht Organon vitaminepreparaten op de markt, zoals Davitamon® (Organon, Oss, Nederland), een combinatie van de vitamines A en D en Pernaemon® (Organon, Oss, Nederland), vitamine B₁₂. In 1929 gaf Laqueur zijn onderzoeker János Freud opdracht het mannelijk hormoon te isoleren. De Hongaarse Freud had in Wenen geneeskunde gestudeerd en in Londen als arts gewerkt. In 1929 solliciteerde hij bij Laqueur naar een baan als onderzoeker. Precies op het juiste moment, want Laqueur moest, omdat hij naar de Verenigde Staten zou gaan, gastcolleges in het Engels voorbereiden. Laqueur die de Engelse taal matig beheerste, liet Freud zijn teksten vertalen en vertrok naar de States. Freud bestelde vervolgens vijf kilo stierentestes bij het abattoir en ging aan de slag. Hij maakte een testesextract en spoot dit in bij een kapoen. Hierdoor begon de hanenkam, die was geatrofieerd na de castratie, weer te groeien, een idee dat hij had opgedaan bij Franse onderzoeker Albert Pézard, bij wie hij eerder werkzaam was geweest. Het experiment met de haan bracht Laqueur op het idee om Organon alle stierentestes te laten opkopen en zijn onderzoeksteam opdracht te geven om de werkzame stof in het extract te isoleren (fig. 9).

In 1931 vond Samuel Kober, een Duitse scheikundige die vanaf 1928 in het Pharmacotherapeutisch laboratorium werkte, een kristalachtige stof waarvan 0,008 milligram voldoende was om een kapoen zijn kam terug te geven. In 1928 had Siegfried Loewe, farmacoloog uit Tartu in Estland de vondst van een man-

Figuur 8 Het Pharmacotherapeutisch laboratorium. Stadsarchief Amsterdam

Figuur 9 Het nieuwe Pharmaco-therapeutisch laboratorium, Algemeen Handelsblad 26 oktober 1923

nelijk hormoon androkinin in de urine gepubliceerd. Daarop begon ook Laqueur met de extractie van androkinin uit urine. In Oss werd hiervoor een voorraad van 10.000 liter urine opgeslagen. Het college van regenten van de gevangenissen en de minister van Defensie werd om medewerking gevraagd om maar zoveel mogelijk urine beschikbaar te hebben. Organon bracht in januari 1931 Hombreol op de markt, een combinatie van het testesextract en androkinin. Klinisch onderzoek naar het preparaat was nauwelijks verricht. Het werd gebruikt tegen benigne prostaathyperplasie, erectiele disfunctie en melancholie. Erg succesvol was het nieuwe medicijn niet, volgens Laqueur omdat de zuiverheid van androkinin niet goed

genoeg was. Laqueurs team observeerde dat de effecten van hun testesextract en androkin verschillend waren en zochten naar een wetenschappelijke verklaring daarvoor. Toen kwam in 1932 het nieuws dat een scheikundige uit Göttingen, Adolf Butenandt, die samenwerkte met het Duitse Schering AG, uit 25.000 liter urine van jonge politieagenten uit Berlijn, 50 mg mannelijk hormoon in kristalvorm had bereid [19, 20]. Hij had ook de scheikundige samenstelling van het mannelijk hormoon gevonden en androkinin heette vanaf dat moment androsteron (3α -hydroxy- 5α -androstan-17-one). Dit is de belangrijkste metaboliet van testosteron in de urine en heeft een zevenmaal zwakker androgeen effect vergeleken met testosteron. Omdat Laqueur en zijn medewerkers dachten dat de extracten uit urine en testes identiek waren en dat Butenandt dus het mannelijk hormoon gevonden had, werd het onderzoek gestopt. Voor Laqueur waren het sowieso zorgelijke tijden. De opkomst van de nazi's in Duitsland en het daarmee groeiende antisemitisme hadden de joodse Laqueur doen besluiten zijn Duitse nationaliteit op te geven en zich te laten naturaliseren tot Nederlander. In de periode voor de oorlog zette hij zich vervolgens in voor het lot van joodse vluchtelingen uit Duitsland en Centraal-Europa. Hoewel het onderzoek officieel gestaakt was, bleef de onderzoeksgroep van Laqueur zich bezighouden met het mannelijk hormoon. In 1930 had Laqueur al geopperd dat de hormonen uit de testes en uit de urine mogelijk toch niet identiek waren. Dit idee kwam voort uit de observatie dat het effect van het testespreparaat leidde tot groei van de kammen van kapoenen en van zaadblazen van gecasteerde ratten, terwijl het

Figuur 10 Groepsfoto Second International Congress on the Standardization of Sex Hormones 1935. Wellcome Collection

effect van het urinepreparaat niet dezelfde uitwerking had [21]. Omdat Butenandts kristallen veel minder zuiver waren dan hij had beweerd en Kobers kristallen uit de testes wel zuiver waren, besloot Laqueur het onderzoek te hervatten. Misschien was Kobers bereidingswijze effectiever en dus toch de moeite waard om te onderzoeken. Laqueur publiceerde deze hypothese in een brief aan *Nature* [22]. Diverse onderzoeksgroepen probeerden als eerste het mannelijk hormoon uit de testis te isoleren (fig. 10). Het was de groep van Laqueur die begin 1935 uiteindelijk de race won [23]. Hetzelfde jaar publiceerden Butenandt en Van Leopold S. Ružička (1887–1976) uit Basel de moleculaire structuur van testosteron.

Laqueur besloot in de oorlog in Nederland te blijven en werd in 1941 ontslagen als hoogleraar, omdat hij joods was. Organon kwam onder beheer van Schering A.G. te staan en Laqueur werd onder druk gezet om zijn aandelen te verkopen. Hij deed dat met de belofte dat hij met zijn gezin zou mogen emigreren. Hij emigreerde uiteindelijk niet, maar hij overleefde de oorlog wel. Laqueur overleed in 1947 in het Zwitserse Gletsch, waar hij een slachtoffer van een auto-ongeluk wilde helpen, ernaartoe rende en aan een acute hartstilstand overleed. Niet geheel onverwacht, want Laqueur had een groot deel van zijn leven al hartklachten en werd meerdere malen door artsen geadviseerd rustig aan te doen [24].

Al heel snel kwam testosteron als pil of injectie (testosteronpropionaat) beschikbaar voor klinische doeleinden. Bij orale inname wordt testosteron door de lever omgezet in androsteron en is dan dus veel minder werkzaam. Ook 17α -methyltestosteron kwam in 1935 beschikbaar, maar dat bleek uiteindelijk toxisch voor de lever. De mogelijkheden van testosteron leken onbegrensd. Testosteron zou homoseksualiteit kunnen genezen en frigide vrouwen hun seksleven teruggeven, omdat ze door het testosteron meer zin in seks, een hogere gevoeligheid van de genitalia en weer een orgasme zouden krijgen. Ook de gevolgen van veroudering zouden met testosteron kunnen worden bestreden.

Eugen Steinach was een van de eersten die testosteronbehandeling met succes toepaste [25]. Uiteindelijk vielen de klinische effecten van testosteron in de praktijk tegen. Dus begon de farmaceutische industrie nieuwe androgenen te ontwikkelen. In 1976 waren dat er meer dan 1.000. Uiteindelijk vielen de klinische effecten van deze nieuwe androgenen ook tegen en werden ze steeds minder vaak voorgeschreven. Wel werden deze middelen op grote schaal illegaal gebruikt als doping in de sport. In 1970 kwam het orale preparaat testosteron-undecanoaat beschikbaar dat vanuit de darm wordt opgenomen in de lymfebanen om zo het *first-passeffect* in de lever te omzeilen [26, 27]. Het bleek lastig om met dit preparaat een betrouwbare en voldoende hoge spiegel van testosteron op te bouwen om klinisch effectief te zijn. Een intramusculaire injectie om de drie weken diep in-

tramusculair met een mengsel van testosteronpropionaat, -fenylpropionaat, -isocaproaat en -decanoaat onder de naam Sustanon® bleek de enige oplossing. Nadeel van dit preparaat is wel dat vlak na de injectie de testosteronspiegel te hoog is en vlak voor een nieuwe injectie te laag. Rond het jaar 2000 kwamen testosteronpleisters, zoals Androderm®, Andropatch® en Testopatch® beschikbaar. De pleisters moesten op het scrotum worden geplakt en gaven gelijkmatig testosteron af. Nadeel van de pleisters was dat het scrotum geschoren moest worden. Op zich niet erg bezwaarlijk omdat een toenemend aantal mannen dit toch al uit zichzelf deed. Helaas lieten de pleisters makkelijk los en veroorzaakten ze ook veel jeuk en irritatie en daarom werden testosteronpleisters geen succes. Al snel hierna kwam testosteronring beschikbaar die op de buik of schouder kon worden aangebracht. Gel verving al heel snel Sustanon®-injecties als eerste keus van behandeling. In 2004 werd Striant® geïntroduceerd, een tablet dat op het mondslijmvlies moest worden aangebracht. Voordeel van deze toegangsweg was het omzeilen van het *first-passeffect* in de lever, maar nadelen waren irritatie van het tandvlees en verandering van smaak [28]. De voordelen bleken niet op te wegen tegen de nadelen; slechts weinig patiënten wilden Striant® gebruiken en dus werd het geen commercieel succes. In 2008 werden subcutane testosteronpellets geïntroduceerd die elke drie tot vier maanden moesten worden vervangen. De *Food and Drug Administration* (FDA) had deze pellets overigens in 1972 al goedgekeurd. Ook dit werd geen commercieel succes. Een werkelijke uitbreiding van de behandelingsmogelijkheden was de introductie in 2012 van een driemaands depotpreparaat van testosteron-undecanoaat, Nebido®. Omdat tot op heden ziektekostenverzekeraars dit product maar gedeeltelijk vergoeden, wordt het nog niet op grote schaal toegepast. Recent keurde de FDA gelatinecapsules gevuld met testosteron-undecanoaat (Jatenzo®) goed voor klinisch gebruik. Volgens de fabrikant zou met deze orale capsules wel een adequate testosteronspiegel kunnen worden opgebouwd. De laatste twintig jaar is er in toenemende mate aandacht voor de gevolgen van hypogonadisme en de mogelijke behandeling met testosteronsuppletie geweest, maar er zijn nog veel vragen onbeantwoord. De zoektocht naar testosteron is afgerond, maar de zoektocht rond hypogonadisme en testosteronsuppletie is nog maar pas begonnen.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatuur

- Bertholdt A. Transplantation der hoden. *Arch Anat Physiol Wiss Med.* 1849;16:42–6.
- Wagner R. Mitteilung einer einfachen Methode zu Versuchen über die Veränderungen tierischer Gewebe in morphologischer und chemischer Beziehung. *Nachrichten von der Königl Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen.* 1852. pag. 97–109.
- Medvei VC, Medvei VC. The history of clinical endocrinology: a comprehensive account of endocrinology from earliest times to the present day. *Carnforth, Lancs., UK; Pearl River, N.Y., USA: Parthenon;* 1993.
- Starling EH. The Croonian lectures on the chemical correlation of the functions of the body. *Lancet.* 1905;166(4275):339–41.
- Murray GR. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. *BMJ.* 1891;2(1606):796–7.
- Carmichael SW. Rochester null. The history of the adrenal medulla. *Rev Neurosci.* 1989;2(2):83–100.
- Brown-Séquard. Note on the effects produced on man by subcutaneous injections of a liquid obtained from the testicles of animals. *Lancet.* 1889;134(3438):105–7.
- Herzer M. Magnus Hirschfeld und seine Zeit. *Berlijn/ Boston: De Gruyter/ Oldenbourg;* 2017.
- Steinach E. Verjüngung durch experimentelle neubelebung der alternden pubertätsdrüse. *Arch Entwicklungsmech Org.* 1920;46:557–610.
- Haire N, Steinach E, Voronoff S. Rejuvenation. The Work of Steinach, Voronoff, and others. 1925. <https://books.google.nl/books?id=RNA3AAAAMAAJ>. Geraadpleegd op: 1 nov 2021.
- Fishbein M. The new medical follies. 1927. <https://books.google.nl/books?id=EWseAAAAIAAJ>. Geraadpleegd op: 1 nov 2021, an encyclopedia of cultism and quackery in these united states, with essays on the cult of beauty, the craze for reduction, rejuvenation, eclecticism, bread and dietary fads, physical therapy, and a forecast as to the physician of the future.
- Benjamin H. Eugen Steinach, 1861–1944: a life of research. *Sci Mon.* 1945;61(6):427–42.
- Södersten P, Crews D, Logan C, Soukup RW. Eugen Steinach: the first neuroendocrinologist. *Endocrinology.* 2014;155(3):688–95.
- Stoff H. Ewige Jugend: Konzepte der Verjüngung vom späten 19. Jahrhundert bis ins Dritte Reich. *Köln: Böhlau;* 2004.
- Stanley LL. Testicular substance implantation. *Endocrinology.* 1921;5(6):708–14.
- Stanley LL. Testicular substance implantation: comments on some six thousand implantations. *Cal West Med.* 1931;35(6):411–5.
- Lydston GF. Sex gland implantation. *JAMA.* 1916;LXVI(20):1540.
- Schultheiss D, Engel RM. G. Frank Lydston (1858?–1923) revisited: androgen therapy by testicular implantation in the early twentieth century. *World J Urol.* 2003;21(5):356–63.
- Loewe S, Woss HE, Lung E, Wöhner A. Sexualhormonbefunde im männlichen harn. *Wien Klin Wochenschr.* 1928;7:1376–7.
- Loewe S, Voss HE. Der stand der erfassung des männlichen Sexualhormons (Androkinins). *Klin Wochenschr.* 1930;9(11):481–7.
- Freud J, Laqueur E. Unterschied zwischen männlichen hormon aus dem harn und testis. *Acta Brevia Neerl.* 1934;4:100–11.
- Dingemanse E, Freud J, Laqueur E. Differences between male hormone extracts from urine and from testes. *Nature.* 1935;135(3405):184.
- David K, Dingemanse E, Freud J, Laqueur E. Über kristallinisches männliches hormon aus hoden (Testosteron), wirksamer als aus Harn oder aus cholesterin bereitetes androsteron. *Hoppe-seyler's Z Physiol Chem.* 1935;233:281.
- Knegtmans PJ. Geld, ijdelheid en hormonen: Ernst Laqueur, hoogleraar en ondernemer. *Amsterdam: Boom;* 2014.
- Steinach E, Kun H, Peczenik O. Beiträge zur analyse der sexualhormonwirkung. tierexperimentelle und klinische untersuchungen. *Wien Klin Wochenschr.* 1936;49:899–903.
- Nieschlag E, Mauss J, Coert A, Kićović P. Plasma androgen levels in men after oral administration of testosterone or testosterone undecanoate. *Acta Endocrinol.* 1975;79(2):366–74.
- Coert A, Geelen J, Visser J de, Vies J van der. The pharmacology and metabolism of testosterone undecanoate (TU), a new orally active androgen. *Acta Endocrinol.* 1975;79(4):789–800.
- Dinsmore WW, Wyllie MG. The long-term efficacy and safety of a testosterone mucoadhesive buccal tablet in testosterone-deficient men: efficacy and safety of testosterone mucoadhesive buccal tablet in testosterone-deficient men. *BJU Int.* 2012;110(2):162–9.

Drs. R.A. Schipper, uroloog