

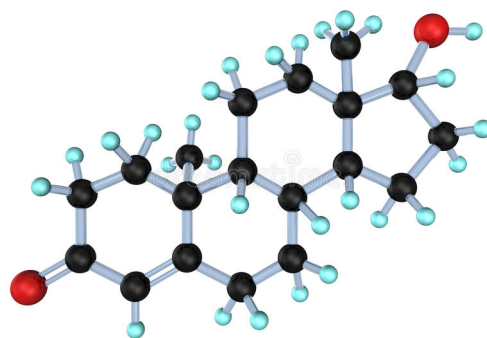
de
Evocircadian Code

MEER INZICHT
IN GEZONDHEID EN ZIEKTE



*De Evocircadian is een E-letter welke meerdere keren per jaar verschijnt.
Het geeft informatie als aanvulling op de opleiding en boeken van de Evocircadian Code.*

de
Evocircadian Code
MEER INZICHT
IN GEZONDHEID EN ZIEKTE



HORMONEN, INZICHT EN PRAKTIJK

deel 3

Testosteron

Energie, vitaliteit, viriliteit, criminaliteit, kaalheid, agressie, obsessie, lichaamsgeur en focus zijn enkele van de vele factoren welke een duidelijke verbintenis hebben met het hormoon testosteron in het menselijke lichaam en in het bijzonder in het mannelijk lichaam.

In deze en de volgende ECC Letter gaan we testosteron wat nader aan de tand voelen en kijken wat de uitwerking van Testosteron en zijn metaboliet DHT (Dihydrotestosteron) op het menselijke lichaam is. We maken een onderscheid tussen de werking op de man, de vrouw en op het brein.

Testosteron heeft zijn werking via 3 hormonen:

- Testosteron
- DHT, via de omzetting met het enzym 5-alfa-reductase
- Oestradiol, via de omzetting met het enzym aromatase

We besteden vooral aandacht aan de eerste 2.

Zonder Testosteron waren onze soort en vele andere diersoorten al lang geleden uitgestorven.



Foetaal Testosteron, het organisatorische traject

De effecten van Testosteron, vooral in het 2^e trimester van de zwangerschap, zijn organisatorisch. Dit betekent dat dit gebeurt in het begin van de ontwikkeling van de foetus en dat deze permanent zijn.

Testosteron speelt een uitermate belangrijke rol in de organisatie en seksuele differentiatie van het brein gedurende het 2^e trimester (week 18 -24) van de zwangerschap. Blootstaan aan hoge niveaus van testosteron in deze kritische periode promoot de vermannelijking van het vrouwbrein in de mens en alle andere zoogdieren. Lage waarden van Testosteron vervrouwelijken daarentegen het manbrein.

De eerste 6-8 weken na conceptie ben je een hermafrodiet, met andere woorden het is nog niet duidelijk of je een jongen of meisje bent. De standaard sekse is vrouw. Bij de afwezigheid van hoge niveaus Testosteron en het Anti-Muller-hormoon* ontwikkelen zich vrouwelijke structuren.

De differentiatie van de geslachtsklieren vindt eerder plaats dan van het brein, namelijk tussen week 6 en week 8. Dit betekent dat er verschillen kunnen ontstaan tussen enerzijds geslacht en anderzijds gevoelens en gedrag.

Moeders Testosteron stijgt tijdens de zwangerschap naar 70% hoger dan normaal. Jongere moeders hebben een hoger Testosteron. Ongebonden (vrij) Testosteron passeert de placenta. De placenta is normaal rijk aan het enzym aromatase welke Testosteron omzet naar Oestrogeen. Dit beschermt de foetus tegen moeders Testosteron en vice versa. Echter als er een tekort aan placenta-aromatase is door bijvoorbeeld een mutatie in het CYP 19 gen, dan worden zowel moeder als foetus blootgesteld aan meer Testosteron.

Oestrogenen van moeder of van de placenta bereiken de cel van de foetus niet, doordat deze gebonden worden aan de bindingseiwitten alfa-feto-proteïnen.

De hoeveelheid Testosteron in het vruchtwater is gecorreleerd met:

- Leeftijd moeder
- Gewicht of gewichtstoename moeder in zwangerschap
- Foetale cortisolniveau (deze kan gerelateerd zijn aan de stress van moeder).

Ingeprente genen van pa kunnen voor meer Testosteron aanmaak zorgen en genen van zowel pa als ma kunnen invloed hebben op de hoeveelheid Testosteron.

De 2 belangrijkste metingen voor het foetale Testosteron zijn de 2D-4D-ratio meting van de vingers, oftewel de verhouding tussen de lengte van de wijsvinger (2D) en de ringvinger (4D). Een langere ringvinger t.o.v. wijsvinger wijst naar een hoger foetaal Testosteron. Zo is een langere ringvinger t.o.v. wijsvinger een onafhankelijke risicofactor voor criminaliteit en krijgen vrouwen met een langere ringvinger meer jongens. De vingerlengtes worden gevormd tussen week 8 en week 14.

De andere meting is het meten van Testosteron in het vruchtwater.

Dus in de baarmoeder is er niet alleen de chromosomenverdeling XX=meisje XY=jongen, maar ook de sekshormoonverdeling meer of minder Testosteron of Oestrogenen. **Deze basis is in het leven moeilijk te veranderen.**

Prenataal en neonataal Testosteron zijn sterke voorspellers van de seksuele verschillen in menselijk gedrag inclusief sociale ontwikkeling.

De verschillende factoren welke belangrijk zijn voor de uiteindelijke werking van Testosteron

✓ **Productie**

Man: 95% in de testes 5% in de bijniere
Vrouw: 50% in de bijniere 50% in de eierstokken
Met het ouder worden vinden hier veranderingen in plaats.

✓ **Aansturing**

Hypothalamus: GnRH (Gonadotropinen Releasing Hormone)
Hypofyse: LH (Luteïniserend hormoon) FSH (Follikel Stimulerend Hormoon)

✓ **Vervoer en binding in het bloed**

SHBG (Steroïd Hormone Binding Globulin)

Veruit het grootste deel van Testosteron in het bloed is gebonden, dit betekent dat het vervoerd kan worden en dat het niet kan worden afgebroken. De eiwitten waar Testosteron en DHT zich aan binden zijn SHBG en albumine. Ongeveer 65% van Testosteron bindt zich aan SHBG (sterke binding) en 32% aan albumine (zwakke binding). De overige 2-3% is vrij. Het vrije Testosteron kan alleen in de cel zijn werking doen. Dit zelfde geldt voor DHT.

Dit is ook de reden dat men het vrije Testosteron in het bloed moet meten, het totaal Testosteron in het bloed is geen goede maat voor de werking van Testosteron. Het is wel zo dat de binding van Testosteron aan albumine zwak is en de cellen er snel over kunnen beschikken. Dit is ook de reden dat de ratio SHBG-Testosteron in het bloed wordt gemeten om de werking van Testosteron te bepalen.

SHBG is een bindingseiwit welke de sekshormonen DHT-Testosteron en Oestradiol bindt en vervoert. De hoeveelheid SHBG in het bloed wordt beïnvloed door meerdere factoren. Ook is SHBG hoger in vrouwen dan mannen.

Elementen welke SHBG verhogen (dus minder vrij Testosteron) zijn o.a.:

- Veroudering
- Oestrogenen (b.v. de pil)
- Schildklierhormonen

Elementen welke SHBG verlagen zijn o.a.:

- Testosteron
- Cortisol
- Insuline
- Groeihormoon (IGF 1)

Dus *laag* Oestradiol vermindert de productie van SHBG en verhoogt hierdoor het vrije Testosteron en DHT. Vrouwen die de pil slikken hebben het tegengestelde en juist meer SHBG.

Met het ouder worden neemt de werking van Testosteron op de cellen op 2 manieren af. Vanaf ongeveer 35 jaar neemt de productie van Testosteron af en neemt de hoeveelheid SHBG in het bloed toe, waardoor meer Testosteron gebonden blijft en dientengevolge minder Testosteron de cel bereikt.

✓ **Receptoren**

Chromosoomgewijs zijn mannen XY. De productie van Testosteron bevindt zich op het Y-chromosoom, deze is altijd afkomstig van pa. Echter het gen voor de Testosteron-receptor (Androgeen-receptor) bevindt zich op het X-chromosoom, welke afkomstig is van ma.

Het is dus heel ironisch dat een gen welke Testosteron laat werken en het belangrijkste is voor de viriliteit van de man juist afkomstig is van ma. Afwijkingen in chromosomen laten zien dat het Y-chromosoom wat Testosteron produceert verantwoordelijk is voor o.a. agressie en groei. Mannen met het afwijkende chromosoom XYY zijn meer agressief, impulsief en crimineel. Ze zijn ook langer. We zien dus dat groei zich ook bevindt op het Y-chromosoom.

Het tegengestelde zien we bij mannen met de chromosoomafwijking XXY beter bekend als het Klinefelter-syndroom.

Gevoeligheid

Het aminozuur glutamine wordt in grote hoeveelheden aangemaakt in een bepaald gedeelte van de Testosteron-receptor. De lengte van deze glutamineketen speelt een belangrijke rol bij de gevoeligheid van Testosteron. Het gemiddeld aantal glutamine-herhalingen ligt in de receptor tussen 16 en 28 of meer, met een gemiddelde van 21. De werking van Testosteron is omgekeerd evenredig aan het aantal glutamine-herhalingen. Dus minder herhalingen geeft een sterkere werking van Testosteron, terwijl men bij 30 redelijk ongevoelig voor Testosteron begint te worden. Bij 40 is er, ondanks dat er genoeg Testosteron in het bloed aanwezig is, geen merkbare werking van Testosteron.

Het is dus niet alleen het aantal receptoren maar ook de gevoeligheid van deze receptoren, welke de werking van Testosteron bepaalt.

Genen bepalen de lengte van de glutamineketen. Glutamine wordt gecodeerd in onze genen met de letters CAG (Cytosine-Adenosine-Guanine) dit wordt een codon genoemd. Het aantal keren dat CAG (glutamine) herhaald wordt in de receptor is bepalend voor de sterkte van de werking van Testosteron, dit wordt ook wel CAG-herhaling genoemd.

Onderzoeken onder moordenaars en verkrachters laat zien dat er geen of weinig verschil is in het niveau van Testosteron met de niet agressieve man. Echter waar de gemiddelde glutamine-herhalingen bij de niet agressieve mannen tussen 20 en 22 ligt was dit bij verkrachters 18.4, bij moordenaars 17.59 en bij de combinatie verkrachter-moordenaar 17.31.

De gevoeligheid voor Testosteron is hierbij dus belangrijker dan de hoeveelheid Testosteron.

Het meten van Testosteron in het lichaam (b.v. bloed) heeft dus een weinig voorspellende waarde.

✓ **Andere hormonen**

De uiteindelijke werking van Testosteron is naast alle vorige factoren ook afhankelijk van andere hormonen. De voornaamste daarvan zijn: Insuline, Oestradiol, Progesteron, Cortisol, T3/T4, Melatonine, Vitamine A/D.

DHT (Dihydrotestosteron)

DHT is biologisch vooral belangrijk bij de man voor:

- Een goede ontwikkeling van de mannelijke genitaliën gedurende het embryonale/foetale leven in de baarmoeder.
- De volgroeïing van de penis, en het scrotum in de puberteit
- Groei van gezicht, lichaam en schaamhaar
- Onderhoud van de prostaat

-DHT wordt uit Testosteron gemaakt door het enzym 5-alfa-reductase

-DHT komt beduidend meer voor in mannen dan in vrouwen.

-DHT in het bloed is maar 5 tot 10 % van Testosteron, echter lokaal in bijvoorbeeld prostaat of huid kan de concentratie DHT tot 10x groter zijn dan van Testosteron.

-5-7% van Testosteron wordt omgezet naar DHT, 200-300mcg/dag.

-Ook DHT wordt aan SHBG en albumine gebonden en vervoerd in het lichaam.

-De halfwaarde tijd van DHT is 53 minuten en van Testosteron 34 minuten. Dit betekent dat DHT langzamer het lichaam verlaat dan Testosteron.

-DHT is meer een intracrien en paracrien hormoon dan een endocrien hormoon. Dit betekent het lokaal werkt en zich niet over grotere afstanden verplaatst zoals endocriene hormonen

-In tegenstelling tot Testosteron kan DHT niet gearomatiseerd worden, met andere woorden het kan niet omgezet worden naar Oestradiol.

-DHT speelt een belangrijke rol bij aandoeningen als hirsutisme (teveel gezichts- en lichaamshaar), Alopecia androgenica (kaalheidpatroon) en Prostaataandoeningen (goedaardige prostaatvergroting, prostaatkanker).

-DHT is als medicatie te verkrijgen in bijvoorbeeld een gel-vorm onder de naam androstanolon (andractim). In de meeste gevallen wordt het gebruikt voor de aandoening hypogonadisme.

Mannen welke een genetische afwijking hebben waardoor ze geen 5-alfa-reductase(5AR) produceren worden geboren met onder-virilisatie. Hun genitaliën zijn meer vrouwelijk met een micropenis of grotere clitoris, een niet volledig ontwikkeld scrotum en het begin van een ondiepe vagina.

Baby's en kinderen met deze afwijking van 5AR worden vaak als meisje opgevoed. Wanneer echter in de pubertijd Testosteron zijn werk begint te doen, de genitaliën vergroten, de stem lager wordt, er geen borstontwikkeling en menstruatie ontstaat, zich een libido en peniserectie ontwikkelt en er een interesse ontstaat voor meisjes in plaats van jongens, dan wordt het duidelijk dat het meisje in werkelijkheid een jongen is.

5-alfa-reductase remmers (b.v. Finasteride) zijn medicijnen welke onder andere bij mannen worden gebruikt tegen haaruitval. Echter het enzym 5-alfa-reductase werkt ook in andere gedeelten van het lichaam en heeft daar eerder een positieve werking. Het is bijvoorbeeld in het brein betrokken bij de aanmaak van dopamine, welke een belangrijke rol speelt bij het beloningssysteem. Als bijwerkingen van het medicijn kunnen dus verminderde seksuele gevoeligheid en zelfmoordgedachten ontstaan.

*Het Anti-Muller Hormoon(AMH): De primaire functie van het Anti-Müller-Hormoon is de degeneratie van de gangen van Müller tijdens de ontwikkeling van de primaire geslachtsorganen in het mannelijke embryo. AMH wordt tijdens de embryonale ontwikkeling geproduceerd door de Sertoli-cellen

Deel 2 over Testosteron in ECC Letter nummer 4.