

Testosteron en yohimbine als afrodisiaca^o

A. K. Slob*, M. W. de Jong** en E. J. Leentvaar**

In de zomer van 1984 verscheen er in alle nationale dagbladen een berichtje over een libido-verhogend middel dat bij ratten duidelijk de geslachtsdrift aanwakkerde. Proeven met mannen leken onderweg . . . Het nieuws kwam naar aanleiding van een artikel in het belangrijke blad 'Science', het had als titel 'Enhancement of sexual motivation in male rats by yohimbine' en was geschreven door Clark, Smith en Davidson uit Californië.

Kennelijk was dit onderwerp interessant voor het grote publiek. Misschien is het ook interessant voor mensen die werkzaam zijn in de seksuologische hulpverlening waar regelmatig de klacht 'geen zin' wordt gehoord. En een pilletje of injectie zou dan een oplossing kunnen zijn . . . ?

Vandaar nu een artikel over twee stoffen die al vrij lang genoemd worden vanwege hun libidineuze eigenschappen: testosteron en yohimbine.

Inleiding

Een afrodisiacum is volgens de nieuwe Van Dale (1984) 'een de geslachtsdrift prikkelend, stimulerend middel'. Historisch gezien kan een afrodisiacum (voor mannen) beschouwd worden als een stof die of (1) erectie van de penis veroorzaakt, of (2) het seksueel verlangen stimuleert, zonder enig andere seksuele stimulatie. Afrodisiaca zijn dus middelen die een mens aanzetten tot seksueel gedrag (in realiteit of in fantasie). Daarbij wordt er min of meer vanuit gegaan dat, op welk inert niveau ook, de libido (oftewel geslachtsdrift, seksueel verlangen, zin in vrijen) in principe aanwezig is. Een

* medisch fysioloog en ** studente geneeskunde Instituut Endocrinologie, Groei en Voortplanting, Fakulteit der Geneeskunde, Erasmus Universiteit, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.

^o geaccepteerd 8 januari 1987.

andere, wat ruimere definitie geeft Gawin: '...aphrodisiacs are ... substances which may augment or enhance sexual experience but which do not necessarily initiate the experience. It deals, not with the drive, but rather with how the drive and its concomitants are interpreted or subjectively experienced.' (Gawin, 1978). Eenvoudig gezegd: een afrodisiacum is een stof die de beleving van seksueel gedrag intensiveert.

In het dagelijks leven wordt met een afrodisiacum bedoeld een liefdesstof die een mens aanzet of ontvankelijk maakt voor de liefde, voor seksuele toenadering of seksueel gedrag. In de hedendaagse (medische) seksuologische praktijk komt de 'behoefte' aan een dergelijke stof misschien naar voren bij behandeling van patiënten die klagen over 'geen zin' of 'het gaat niet' (= bijvoorbeeld impotentie). In zulke situaties zou het wellicht handig zijn als er een pilletje of injectie kon worden geadviseerd waarmee de problemen zouden verdwijnen. Net zoiets als aspirine bij hoofdpijn. Maar zo is het (nog?) niet, al zijn er in de loop der eeuwen vele middelen gesuggereerd en gebruikt die een stimulerend effect zouden hebben op het seksueel functioneren van de mens (zie bv overzichtsartikelen van Carter en Davis, 1977; Gawin, 1978; Buffum, 1982). In dit verhaal willen we ons beperken tot twee stoffen die als afrodisiacum zijn (en worden) gepropageerd: testosteron en yohimbine.

Testosteron

Testosteron is een steroid hormoon dat geproduceerd wordt in de testes (Leydig cellen) bij de man, in de ovaria (thecacellen) bij de vrouw, alsmede in de bijnierschors van zowel man als vrouw. Testosteron gaat vanuit het bloed door de celwand en komt in het plasma van de doelwit-cellen. Daar wordt het omgezet òf in dihydrotestosteron òf in oestradiol. Deze metabolieten worden aan een specifiek receptor-eiwit gebonden, passeren de kernwand en beïnvloeden vervolgens de eiwitsynthese.

Voor de *man* is testosteron een belangrijk hormoon voor zijn seksualiteit in de meest brede zin (zie bv Van der Schoot en Slob, 1984). Vóór de geboorte heeft het zorggedragen voor de differentiatie van de genitalia in een mannelijke richting. Er wordt geopperd dat een dergelijke differentiatie wellicht ook optreedt voor (delen van) het centraal zenuwstelsel. In de puberteit zorgt testosteron ervoor dat de secundaire geslachtskenmerken ontstaan, welke in het verdere volwassen leven dankzij testosteron blijven bestaan.

Is de betekenis voor de lichamelijke ontwikkeling van testosteron vrij goed bekend, anders is het gesteld met de betekenis van testosteron voor mannelijk seksueel gedrag. Het is pas sinds de laatste 10 à 15 jaar dat hiernaar redelijk tot goed gecontroleerde klinische (laboratorium)onderzoeken worden verricht. Dergelijke onderzoeken gebeuren dan met hypogonadale mannen, gecastreerde mannen en transeksuelen. Ook wordt de betekenis van testosteron voor seksueel gedrag (indirect) bestudeerd bij mannen die om welke reden dan ook anti-androgenen gebruiken. Vooral mannen waarbij de testikels geen of zeer weinig testosteron maken (hypogonadisme), vormen een groep die zich goed leent voor onderzoek. Deze mannen worden meestal gesubstitueerd met testosteron. Wanneer hiermee wordt gestopt gaan vrij snel, na enkele weken, de frequenties van erectie, seksuele fantasieën en seksuele activiteit naar beneden. Genitale respons op visuele, erotische beelden is óf niet veranderd (Bancroft, 1983), óf is verminderd (Davidson, Kwan en Grenleaf, 1982) in vergelijking met controles of met zichzelf tijdens testosteron-substitutie. Wanneer testosteron weer gegeven wordt aan deze proefpersonen zijn binnen enkele weken alle reacties weer als vanouds. Momenteel zijn de belangrijkste onderzoekers op dit gebied John Bancroft in Schotland en Julian Davidson in Californië. Het is interessant deze onderzoekers zelf aan het woord te laten. Bancroft schrijft in zijn boek 'Human sexuality and its problems' (1983): Voor de man is de noodzaak van androgenen voor 'normale' seksualiteit duidelijk. Centrale mechanismen welke aan de basis liggen van seksuele interesse of 'appetite' lijken androgeen-afhankelijk te zijn. De aard van deze mechanismen, of dat nu cognitieve processen zijn als opwindbaarheid ('arousability') van hersenstamcentra of andere processen, blijft onzeker. Op dit moment lijken bepaalde aspecten van de seksuele respons, bijvoorbeeld erectie, androgeen-onafhankelijk te zijn. Een relatief normaal patroon van seksuele respons, met uitzondering van ejaculatie van semen, kan blijven doorgaan bij afwezigheid van androgenen. Het verschil dat veroorzaakt wordt door androgenen zou kunnen liggen in de motivatie voor het opzoeken van eigen optimale stimulatie of in de daarmee samenhangende seksuele honger ('appetite') (Bancroft, 1983, p. 103). Davidson, in een uitgebreid overzichtsartikel, komt tot een ietwat andere conclusie. Terwijl testosteron blijkbaar de frequentie van alle typen van mannelijke seksuele activiteiten stimuleert, zijn recente gegevens in tegenspraak met het geloof dat het direct het erectiemechanisme faciliteert, ondanks dat de erectiefrequentie belangrijk verminderd is bij onbehandelde hypogonadale mannen . . . Wij stellen voor dat androgenen werken door de stimulatie van genitale sensaties en/of andere plezierige bewustwording van de seksuele respons en niet direct via cogni-

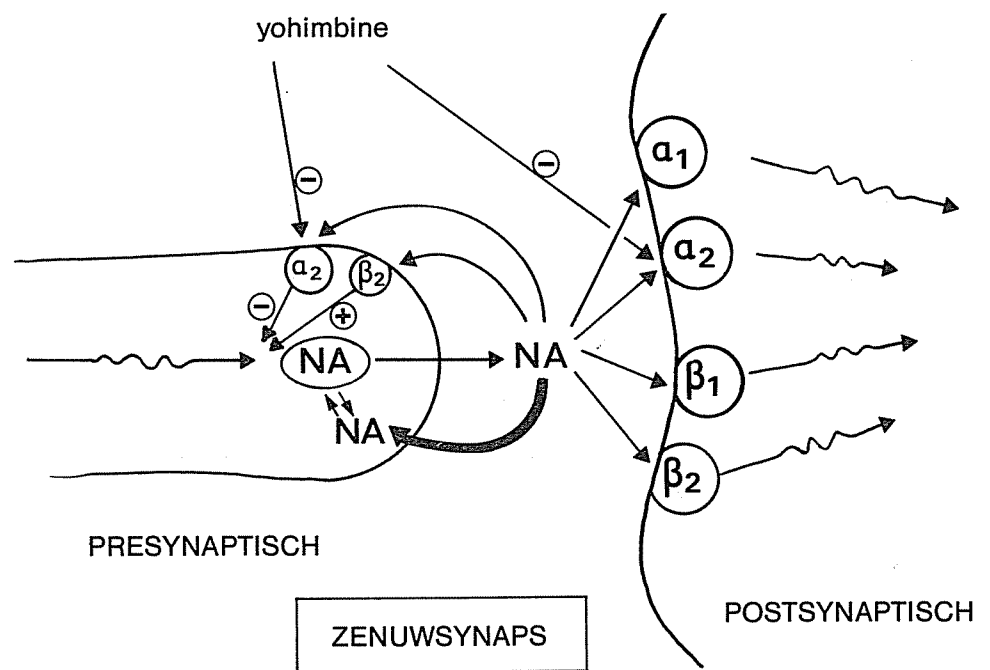
tieve processen als seksuele fantasie (Davidson, Kwan en Greenleaf, 1982, p. 620).

Hoe het ook zij, beide onderzoekers schrijven een belangrijke rol toe aan testosteron voor het tot stand komen van seksueel gedrag bij de man. Bij te lage concentraties testosteron in het bloed (minder dan 3 ng/ml) kan seksueel gedrag en fantasie geremd zijn en kan toedienen van testosteron stimulerend werken (voor verschillende androgeenpreparaten plus indicaties en doses zij verwezen naar Gooren, 1986, 1987). Zo gezien, is testosteron voor mannen als een afrodisiacum te beschouwen. Overigens, verreweg de meeste mannen produceren daar dagelijks meer dan voldoende van!

Bij de *vrouw* lijken voor lichaamsbouw en secundaire geslachtskenmerken androgenen slechts een ondergeschikte rol te spelen. Goed opgezet en uitgevoerd onderzoek naar de rol van androgenen voor vrouwelijke seksualiteit begint pas de laatste jaren op gang te komen. Dergelijk onderzoek kan gebeuren met peri- en postmenopausale vrouwen, met vrouwen na wegnemen van eierstokken en baarmoeder, en met vrouwen die regelmatig menstrueren. Al sinds vele jaren wordt testosteron beschouwd als het 'libido hormoon' voor vrouwen, alhoewel de aanwijzingen uiterst anekdotisch zijn of berusten op zeer on-fysiologische data. Heel recent is aangetoond dat bij vrouwen na wegnemen van eierstokken plus baarmoeder substitutie met testosteron alleen of samen met oestradiol de intensiteit van seksueel verlangen en opwinding, alsmede de frequentie van seksuele fantasieën deed toenemen, in vergelijking met placebo of oestradiol alleen. Seksuele activiteit met de partner nam niet toe. Testosteron zou dus voornamelijk op de 'seksuele motivatie' een stimulerend effect hebben (Sherwin, Gelfand en Brender, 1985). Ook nu, evenals bij de man, hebben onderzoeksresultaten van de onderzoekers rond Bancroft enig licht geworpen op deze materie, al is het nog verre van duidelijk. Bancroft schrijft: De betekenis van androgenen bij vrouwen blijft raadselachtig. Het lijkt erop dat ze gedragseffecten hebben, tenminste bij sommige vrouwen, maar het is zeer twijfelachtig of ze nodig zijn voor de vrouwelijke respons. Evenals bij de man, stimuleren ze misschien seksuele honger ('appetite'), of enkele onderdelen van seksuele honger die niet een noodzakelijk onderdeel zijn van vrouwelijke seksualiteit. Er zijn aanwijzingen dat vrouwen meer variabel zijn in hun niveau van spontaan seksueel verlangen dan mannen. Misschien hangt deze variabiliteit samen met variabiliteit in testosteronlevels, het bewijs hiervoor is (nog?) niet geleverd (Bancroft, 1983). Substitutie met testosteron bij vrouwen dient zeer zorgvuldig begeleid te worden vanwege de mogelijke viriliserende (= vermannelijkende) werking.

Yohimbine

Al vrij lang is yohimbine een middel dat een zekere reputatie heeft een afrodisiacum voor mannen te zijn: het zou in eerste instantie de erectie stimuleren, zonder een stimulering van het seksueel verlangen. Dit is overigens moeilijk te geloven als we ons bedenken hoe geest en lichaam samengaan, zeker op het terrein van de seksualiteit. Yohimbine is een plantaardig alkaloid met voornamelijk α -2 adrenerge antagonistische eigenschappen. Voor prikkelgeleiding in het sympatisch zenuwstelsel is noradrenaline is een bekende neurotransmitter. Stimulatie van de α -2 adrenerge receptor remt de noradrenaline afgifte in de synapsspleet en veroorzaakt een afname in sympatische outflow van het centraal zenuwstelsel. Yohimbine blokkeert de α -2 receptor waardoor de afgifte van noradrenaline in de synapsspleet blijft doorgaan (zie figuur 1).



Figuur 1.

Schematische voorstelling van de werking van yohimbine op de prikkeloverdracht in een zenuwsynaps. NA = noradrenaline, de neurotransmitter welke vrij komt in de zenuwspleet en de postsynaptische receptoren (α -1, α -2, β -1, β -2) prikkelt. Met de prikkeling van de presynaptische receptoren zorgt NA er zelf voor dat het niet blijft afgegeven worden. Yohimbine blokkeert de α -2 receptor waardoor afgifte van NA in de synapsspleet blijft doorgaan. NA speelt een rol bij vasoconstrictie.

Het exacte mechanisme waarmee yohimbine op de erectie werkt is onbekend. Er wordt verondersteld dat het de bloedaanvoer naar de zwellichamen doet toenemen, en/of de veneuze afvoer uit de corpora vermindert. Het is een middel dat vooral bij mannen lijkt te werken, al zijn er ook casuïstische gegevens dat vrouwen het 'gebruiken' (Linden, Vellman en Rummack, 1985).

Yohimbine bleek experimenteel bij ratten de seksuele motivatie te stimuleren (2 mg/kg, 20 min vóór gedragstest; Clark, Smith en Davidson, 1984). Deze onderzoekers opperden toen dat yohimbine mogelijk een echt afrodisiacum is aangezien het (1) de 'arousal' doet toenemen in seksueel ervaren ratten, (2) het copulatiegedrag (inclusief ejaculatie) stimuleert in seksueel onervaren ratten en (3) het seksueel gedrag induceert in aanvankelijk seksueel inactieve ratten (Clark e.a., 1984). Ook bij langdurig gecastreerde ratten heeft het toedienen van yohimbine een stimulerend effect op seksueel gedrag (Clark, Smith en Davidson, 1985).

Voor wat betreft mensenstudies zijn er de onderzoeken van Morales en medewerkers. In een eerste (pilot) onderzoek bij 23 patiënten met 'organische' impotentie waren de resultaten niet onverdeeld overtuigend: een positieve respons bij 43%, en slechts bij 6 (26%) een volledig succes met erecties en het hervatten van bevredigende seksuele activiteit (Morales, SurrIDGE, Marshall en Fenemore 1982). In een heel recente gecontroleerde studie (dubbel blind/gedeeltelijk crossover) bij 80 mannen werden soortgelijke getallen gevonden (Morales, Condra, Owen, SurrIDGE, Fenemore en Harris, 1987). Vrij voorzichtig formuleren deze onderzoekers dat de resultaten van dit onderzoek laten zien dat yohimbine beschouwd kan worden als een mogelijke behandeling voor organisch impotente mannen.

Zijn er slechts een paar onderzoeken naar de effecten van yohimbine alleen, meer studies zijn gepubliceerd naar de effecten van 'Afrodex', een combinatie van yohimbine, methyltestosteron en strychnine (bv. Margolis, Prieto, Stein en Chinn, 1971; Cooper, Smith, Ismail en Loraine, 1973; Hamonnai, Peled en Paz, 1978). Hoewel positieve resultaten worden geclaimd, lijkt de algemene conclusie te moeten zijn dat er geen overtuigend bewijs is geleverd dat het een beter dan placebo effect heeft.

De literatuur betreffende yohimbine en menselijk seksueel gedrag samenvattend lijkt het erop dat circa 20% van de mannen die yohimbine gebruiken erecties krijgen. Het is onduidelijk waarom deze mannen reageren en de andere mannen niet. Een respons van 20% is onvoldoende om yohimbine een afrodisiacum te noemen, maar het is wel reden genoeg om verder onderzoek te rechtvaardigen (Buffin, 1985). Voorlopig is yohimbine dus niet als een afrodisiacum te beschouwen. Dat het middel weer in de belang-

stelling begint te komen moge blijken uit een recent editorial in het november-nummer van de Lancet (1986).

Samenvatting

SB 3.80
Uit onderzoek bij mensen, mannen zowel als vrouwen, met zeer lage bloedconcentraties van testosteron blijkt substitutie met dit hormoon de libido, = de zin in vrijen, duidelijk te kunnen doen toenemen. Testosteron is dus als een afrodisiacum te beschouwen en kan onder bepaalde omstandigheden binnen de seksuologische hulpverlening therapeutisch overwogen en gebruikt worden.

Yohimbine stimuleert en motiveert mannelijke ratten tot seksueel gedrag. Hoewel yohimbine voor een aantal mensen libido-verhogend lijkt te werken, is meer goed opgezet onderzoek nodig om uit te maken of het als een afrodisiacum kan worden beschouwd. Vooral snog lijken er geen indicaties te zijn binnen de seksuologische hulpverlening om yohimbine 'voor te schrijven'.

Literatuur

- Bancroft, J. (1983). *Human sexuality and its problems*. Churchill Livingstone, London.
- Buffum, J. (1982). Pharmacosexology: the effects of drug on sexual function. A review. *Journal of Psychoactive Drugs*, 14: 5-44.
- Buffum, J. (1985). Pharmacosexology update: yohimbine and sexual function. *Journal of Psychoactive Drugs*, 17: 131-132.
- Carter, C. S. en J. M. Davis (1977). Effects of drugs on sexual arousal and performance. In: J. K. Meyer (ed) *Clinical management of sexual disorders*. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Clark, J. T., E. R. Smith en J. M. Davidson (1984). Enhancement of sexual motivation in male rats by yohimbine. *Science*, 225: 847-849.
- Clark, J. T., E. R. Smith en J. M. Davidson (1985). Testosterone is not required for the enhancement of sexual motivation by yohimbine. *Physiology & Behavior*, 35: 517-521.
- Cooper, A. J., C. G. Smith, A. A. A. Ismail en J. A. Loraine (1973). A controlled trial of potentan forte ('Aphrodisiac' and testosterone combined) in impotence. *Irish Journal of Medical Science*, 142: 155-161.
- Davidson, J. M., M. Kwan en W. J. Greenleaf (1982). Hormonal replacement and sexuality in men. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 11: 599-623.
- Editorial (1986). Yohimbine: time for resurrection? *Lancet*, II: 1194-1195.
- Gawin, F. H. (1978). Drugs and eros: reflections on aphrodisiacs. *Journal of Psychodelic Drugs*, 10: 227-236.
- Gooren, L. J. G. (1986). Therapie met androgenen. *Organorama*, 50: 18-20.
- Gooren, L. J. G. (1987). Peripheral sex steroid levels and sexual functions in androgen-treated males. *Archives of Sexual Behavior*, in druk.
- Homonnai, Z. T., M. Peled en G. F. Paz (1978). Changes in serum quality and fertility in response to endocrine treatment of subfertile men. *Gynecological and obstetric Investigation*, 9: 244-255.
- Linden, C. H., W. P. Vellman en B. Rumack (1985). Yohimbine: a new street drug. *Annals of Emergency Medicine*, 14: 115-117.

- Margolis, R., P. Prieto, L. Stein en S. Chinn (1971). Statistical summary of 10,000 male cases using afrodex in treatment of impotence. *Current Therapeutic Research*, 13: 616-622.
- Morales, A., D. H. C. Surrige, P. G. Marshall en J. Fenemore (1982). Nonhormonal pharmacological treatment of organic impotence. *The Journal of Urology*, 128: 45-47.
- Morales, A., Condra, M., Owen, J. A., Surrige, D. H., J. Fenemore, en C. Harris (1987). The effectiveness of yohimbine in the treatment of organic impotence: a controlled trial. *The Journal of Urology*, in druk.
- Schoot, P. van der en A. K. Slob (1984). Menselijke seksualiteit en biologie. In: K. Slob, A. Meulenbelt en J. Frenken (red): *Facetten van seksualiteit. Een inleiding tot de seksuologie*, Van Loghum Slaterus, Deventer.
- Sherwin, B. B., M. M. Gelfand en W. Brender (1985). Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroids administration in the surgical menopause. *Psychosomatic Medicine*, 47: 339-351.

Summary

Testosterone and yohimbine as aphrodisiacs

In the human very low blood levels of testosterone are usually associated with low or absent 'sex drive'. Substitution with testosterone increases 'libido' and sexual performance, in males as well as females. Testosterone can be considered a true aphrodisiac. In specific situations testosterone can be regarded as a useful drug in sex therapy.

Yohimbine has a reputation as an aphrodisiac. In recent experiments yohimbine stimulated sexual motivation and sexual behavior in male rats. From recent investigations in human males with erectile impotence, yohimbine did not improve the performance of these patients significantly. Therefore, yohimbine is no drug (yet?) to be prescribed in sex therapy.