

## De zin van androgenen bij vrouwen zonder zin

Mirjam J.A. Apperloo, Jolande G. van der Stege, Annemieke Hoek,  
 Willibrord C.M. Weijmar Schultz

Academisch Ziekenhuis Groningen, Afdeling Obstetrie/Gynaecologie

### Samenvatting

Androgeenssubstitutie wordt in toenemende mate gepropageerd om het seksuele verlangen van vrouwen te verhogen. Deze behandeling is gebaseerd op de veronderstelling dat afname van androgenen leidt tot afname van seksueel verlangen.

Het seksuele functioneren bij vrouwen is complex en verminderde seksuele interesse kan verschillende oorzaken hebben. Tot op heden is er geen adequaat bio-psycho-sociaal model, inclusief de rol van androgenen, voor het vrouwelijke seksuele functioneren. Bovendien is de mate van seksueel verlangen, 'veel of weinig', geen maat voor seksuele satisfactie. Risicogroepen voor een androgeentekort zijn vrouwen waarbij de androgeenproductie van de ovaria en/of bijniere is aangetast. Een aantal studies toont dat androgeensubstitutie, met als gevolg suprafysiologische androgeenspiegels, bepaalde aspecten van het seksuele functioneren kan verbeteren, vooral bij vrouwen waarbij de ovaria zijn verwijderd. Wat dit betekent voor de vrouw in termen van seksuele tevredenheid is niet duidelijk. Gebaseerd op de beschikbare literatuur kan androgeensubstitutie worden gebruikt als adjuvans therapie bij seksuologische counseling bij vrouwen met een laag libido in combinatie met een laag biologisch beschikbaar testosteron en normale oestrogeenspiegels, als gevolg van een insufficiënte ovarium- of bijnierfunctie, en normale oestrogeenspiegels. Het routinematig voorschrijven van androgenen aan endocrinologisch gezonde vrouwen met verminderd seksueel verlangen is niet 'evidence based'. Placebo gecontroleerde trials met voldoende power zullen uiteindelijk inzicht moeten geven welke androgeen afhankelijke aspecten van het seksuele functioneren van vrouwen verbeteren bij androgeen-deficiëntie. Het veiligheidsprofiel van androgeensubstitutie zal moeten worden onderzocht.

**A**ndrogenen spelen een rol bij het seksuele functioneren van vrouwen. Een tekort aan androgenen kan in theorie seksuele problemen veroorzaken of onderhouden. In juni 2001 werd in Princeton, New Jersey, een consensusbijeenkomst gehouden over androgeendeficiëntie bij vrouwen. Deze consensusbijeenkomst leverde een definitie op voor het "Androgeeninsufficiëntie Syndroom bij Vrouwen": een patroon van klinische symptomen bij een verlaagd biologisch beschikbaar testosteron en een normale oestrogeenstatus (Bachmann, Bancroft, Braunstein, et al., 2002). De klinische symptomen van androgeendeficiëntie zijn onder andere: verminderd welbevinden,

stemmingsstoornissen, libidoverlies, moeheid, vitaliteit- en spierkrachtverlies. Androgeensubstitutie, met als doel het verbeteren van het libido, wordt steeds vaker beschreven in de Angelsaksische literatuur. De vraag is echter of het effect van androgeensubstitutie op het seksueel functioneren bij vrouwen voldoende is aangetoond.

Alvorens deze vraag te beantwoorden beschrijven wij de fysiologie en pathofysiologie van het libido, ofwel zin in vrijen, en van de androgeenhuishouding bij de vrouw.

### Zin in seks

Volgens de DSM-4 en ICD-10 is er sprake van een stoornis in het seksueel verlangen wanneer er een aanhoudend of herhaald tekort is aan seksuele fantasieën en verlangen naar seksuele activiteit, of wanneer dit geheel ontbreekt (American Psychiatric Association, 1994).

In deze definitie gaat het met name om een kwantitatieve benadering van seksueel verlangen: frequentie, duur en/of intensiteit. Kwalitatieve aspecten als object, doel en evaluatie van verlangen, met andere

Dit artikel is eerder verschenen in het Journal of Sex & Marital Therapy, 2003, 29 (2): 87-102 en is bewerkt voor publicatie in TvS.

M.J.A. Apperloo, gynaecoloog i.o.; J.G. van der Stege, gynaecoloog i.o.; A. Hoek, gynaecoloog; W.C.M. Weijmar Schultz, gynaecoloog - seksuoloog Nvvs.

Correspondentieadres: Prof. dr. W.C.M. Weijmar Schultz, Afdeling Obstetrie/Gynaecologie, Postbus 30001, 9700 RB Groningen, tel: 050 3613000; E-mail: w.c.m.weijmar.schultz@og.azg.nl

Ontvangen 21 oktober 2003; Geaccepteerd 9 december 2003

woorden de tevredenheid over het seksuele functioneren, blijven uit zicht (Van de Wiel & Weijmar Schultz, 2001). Dit is opmerkelijk daar Kaplan er eind jaren zeventig al op wees dat, zeker bij vrouwen, seksueel verlangen veel meer verwijst naar een evaluatief aspect, een gevoel of cognitie dan naar een 'fysieke capaciteit tot' (Kaplan, 1979). Een kwantitatieve benadering is niet alleen te reductionistisch, maar ook praktisch weinig zinvol. Vooral de laatste jaren werd duidelijk dat de bestaande definities betreffende het seksuele disfunctioneren van vrouwen wijziging behoeven (Basson, 2000). In juli j.l. werd op de 2nd International Consultation on Erectile and Sexual Dysfunctions in Parijs hier toe een voorstel gedaan (Basson et al., 2003). Afwezigheid van zin in seks (women's sexual interest/desire disorder) wordt in dit voorstel gedefinieerd als: afwezige of verminderde gevoelens van seksuele interesse of verlangen, afwezige seksuele gedachten of fantasie en verminderd responsief verlangen. De motivatie om opgewonden te geraken is gering tot afwezig. Dit gebrek aan interesse moet los worden gezien van het verminderde verlangen dat zich doorgaans voordoet met de leeftijd en met de duur van de relatie.

Naar de huidige inzichten voldoet ook de klassieke responscurve volgens Masters en Johnson en Kaplan niet meer. In dit model staat zin in vrijen aan de basis van de gehele seksuele respons, een te eenvoudige voorstelling van zaken (Masters & Johnson, 1966; Kaplan, 1979).

Het bio-psycho-sociale model van de seksuele respons volgens Bancroft lijkt daarom beter te voldoen (Bancroft, 1989). Bancroft laat met zijn schema zien dat de seksuele respons uit twee componenten bestaat: een somatische of lichamelijke en een psychische of cognitieve component. Zin in vrijen kan via elk van deze routes ontstaan. Enerzijds kunnen lichamelijke stimuli tot lichamelijke reacties leiden, zoals vaginale lubricatie, welke herkend worden als seksuele opwindings. Anderzijds kunnen centraal, in het brein, seksuele fantasieën, gedachten en verlangens ontstaan welke ook herkend kunnen worden als seksuele opwindings. Deze centrale gevoeligheid voor seksuele prikkels wordt door Bancroft 'central arousability' genoemd en is waarschijnlijk androgeenafhankelijk.

Vrouwen beginnen een seksuele ervaring waarschijnlijk vaker in een seksueel neutrale staat. Om bepaalde redenen, bijvoorbeeld aan intimiteit gerelateerde redenen, zoekt een vrouw bewust naar, of ontvangt ze seksuele stimuli die haar kunnen leiden naar een staat van seksuele opwindings (Basson, 2002).

Everaerd en Laan (1996) omschrijven seksueel verlangen als een respons op een bepaalde situatie bedoeld om seksuele interactie met zichzelf dan wel een

ander mogelijk te maken. Hiervoor is een seksueel systeem nodig dat op verschillende niveaus goed functioneert: het fysiologische niveau ('willen maar ook kunnen'), het intrapsychische niveau ('ga ik er wel of niet in mee') en het interpsychische niveau (omgevingscondities zoals veiligheid, waardering, respect) moeten op orde zijn.

Verstoringen op het fysiologisch niveau, zoals een androgeendeficiëntie, komen voor en kunnen zeker leiden tot stoornissen. Het is echter de ervaring van hulpverleners dat het toch vooral intra- en interpersoonlijke factoren zijn die bepalen in welke mate activatie/inhibitie van seksueel verlangen plaatsvindt en vervolgens of dat wel of niet als problematisch wordt ervaren. Het in meer of mindere mate aanwezig zijn van zin in seks is namelijk geen maatstaf voor seksuele tevredenheid (Rotter, Chance & Phares, 1972; Simon & Gagnon, 1986).

Resultaten van onderzoek naar seksuele rehabilitatie bij vroege stadia van gynaecologische kanker zijn eensluidend: wanneer, in tijden van crisis, seksuele activiteit bijdraagt aan het verlangen van de vrouw naar intimiteit, zal zij de seksuele interactie met haar partner als bevredigend beoordelen, ondanks negatieve sensaties (Weijmar Schultz & Van de Wiel, 2002).

### **De fysiologie van de androgeenuitvoering**

Androgenen worden geproduceerd door de ovaria, de bijniere en uit precursors in perifere weefsels. Premenopauzaal wordt testosteron voor een kwart geproduceerd door de ovaria, een kwart door de bijniere en de resterende helft wordt in de perifere weefsels gevormd.

In de ovaria vindt androgeenproductie plaats in het stroma van de thecacellen. Hier worden androsteendion, testosteron en in geringe mate dehydroepiandrosteron (DHEA) gevormd.

De bijnierschors produceert DHEA, dehydroepiandrosteronsulfaat (DHEAS), androsteendion en testosteron. Dihydrotestosteron (DHT) wordt in de perifere weefsels geproduceerd uit testosteron door conversie middels het enzym 5-alfa-reductase.

Het grootste deel van testosteron is gebonden aan eiwitten: het sex hormone binding globuline (SHBG) (69%) en albumine (30%). Alleen het vrije testosteron, de zogenaamde vrije fractie, kan zich binden aan receptoren en is derhalve biologisch actief. Bij het meten van serumspiegels van testosteron wordt in het algemeen het totale testosteron gemeten, dus de vrije fractie en het gebonden deel tezamen. Voor het aantonen van een androgeendeficiëntie is echter informatie nodig over de hoeveelheid vrij of biologisch beschikbaar testosteron. De bestaande meetmethoden voor vrij

testosteron zijn niet erg sensitief voor de lage serumconcentraties testosteron bij vrouwen. De gouden standaard voor de bepaling van testosteron is de evenwichtsdiagnose (Bachmann et al., 2002) maar deze methode is complex en niet geschikt voor de dagelijkse praktijk. Een internationaal geaccepteerd betrouwbaar alternatief voor het bepalen van het vrije testosteron is het berekende vrije testosteron, of vrije testosteron index (FTI): het totaal testosteron per hoeveelheid SHBG (Vermeulen, Verdonck & Kaufman 1999). In de definitie van androgeeninsufficiëntie, opgesteld tijdens de consensusbijeenkomst in Princeton, wordt een tekort aan vrij testosteron vastgesteld als de waarde onder het 25e percentiel ligt van vrouwen tussen 20 en 40 jaar (Bachman et al, 2002). De normaalwaarden zullen dus per laboratorium, of per bepalingsmethode moeten worden vastgesteld.

Serumspiegels weerspiegelen echter niet de perifere productie van androgenen. Een groot deel van androgenen wordt in doelorganen gevormd, vooral uit DHEA, en daar ter plekke ook omgezet. Hierdoor wordt deze androgeenproductie niet zichtbaar in het serum. Alleen wanneer men de afbraakproducten van androgenen meet krijgt men een indruk over de totale hoeveelheid geproduceerde androgenen in het lichaam (Labrie, 1991).

De effecten van testosteron kunnen in de doelorganen via verschillende mechanismen tot stand komen. Doelorganen voor testosteron zijn: de centrale zenuwbanen in de hypothalamus en het limbisch systeem, bot- en borstweefsel, haar, talgklieren, skeletspieren, vetweefsel en het genitaalstelsel. Testosteron kan zijn effect hebben via binding aan intracellulaire androgeenreceptoren, via omzetting van androgenen in dihydrotestosteron (DHT) middels 5-alfa-reductase, bijvoorbeeld in de huid en de genitalia, en via omzetting in oestrogenen middels aromatase. Het is tot op heden niet bekend welk deel van de androgene effecten via dit laatste mechanisme tot stand komen en dus eigenlijk indirecte oestrogene effecten zijn.

Tenslotte zijn er aanwijzingen dat androgenen ook een indirect effect teweeg kunnen brengen middels SHBG-receptoren aan celmembranen. Hierbij wordt cAMP gevormd wat functioneert als second messenger voor diverse hormonen (Rosner, Hryb, Saeed Kahn et al., 1998).

### **Fysiologische veranderingen in de androgeenuishouding**

Met het stijgen van de leeftijd daalt de productie van androgenen (Burger, 2002). Bij 40-jarigen is al een daling van het serum testosteron opgetreden van 50% ten opzichte van 20-jarigen (Zumoff, Strain, Miller &

Rosner, 1995). Het percentage vrij testosteron blijft gelijk zodat er dus ook een sterke daling van het vrije testosteron optreedt. Deze leeftijdsgebonden daling van testosteron is voor een groot deel het gevolg van een verminderde productie van precursors voor testosteron.

In het climacterium is er een sterke daling van de oestrogeenproductie. Deze kan gepaard gaan met overgangsklachten. Veranderingen in de androgeenuishouding verlopen langzamer en meer divers. Peri/postmenopauzaal stijgen FSH en LH waardoor het stroma van de ovaria proliferereert en de productie van androgenen versterkt wordt. Bovendien zal door de dalende oestrogeenspiegel de hoeveelheid SHBG afnemen waardoor er relatief meer vrij testosteron circuleert. Gedurende enkele jaren kan er dus een hogere testosteronspiegel zijn dan premenopauzaal (Laughlin, Barrett-Connor, Kritz-Silverstein & von Mühlen, 2000).

Het ovarium wordt gezien als een bron van androgeenproductie in de postmenopauze. Deze stelling is gebaseerd op studies waarbij androgenen werden gemeten bij postmenopauzale vrouwen in het serum en in veneus ovariëel bloed (Laughlin et al., 2000; Sluifmer, Heineman, de Jong & Evers, 1995). In een recent onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met complete bijnierinsufficiëntie bleek testosteron echter niet detecteerbaar in het perifere bloed (Couzinet, Meduri, Lecce, et al., 2001). Dit laatste onderzoek suggereert dat het postmenopauzale ovarium geen androgenen produceert. Vervolgonderzoek lijkt nodig voordat definitieve conclusies getrokken kunnen worden over de rol van het postmenopauzale ovarium als bron van androgeenproductie.

### **Pathofysiologische veranderingen in de androgeenuishouding**

Oorzaken voor androgeendeficiëntie bij vrouwen kunnen gelegen zijn in de ovaria, bijniereen of in een combinatie. Na een ovariëctomie daalt de androgeenproductie fors. Spiegels van totaal en vrij testosteron nemen 40-50% af (Laughlin et al., 2000). Bij vrouwen met prematuur ovariëel falen (POF) is verminderde androgeenproductie beschreven (Bermudez, Moran, Herrera et al., 1993; Doldi, Belvisi, Bassan et al., 1998; Elias, Pandian, & Rojas, 1997; Hartmann, Kirchengast, Albrecht et al., 1997). De daling van androgenen lijkt hier het gevolg van atrofie van de ovariële cortex (Elias et al., 1997). Er is weinig bekend over het seksuele functioneren van vrouwen met POF. Liao, Wood en Conway (2000) onderzochten de kwaliteit van leven van deze vrouwen en vonden significant lagere scores op een aantal subschalen van het seksuele

functioneren. Of er een relatie is met de verlaagde androgeenspiegels bij POF is niet bekend.

Iatrogene schade aan de ovaria kan ontstaan door chemotherapie of radiotherapie (Bines, Oleske & Cobleigh, 1996; Meirrow & Nugent, 2001). Van chemotherapie is bekend dat ze een negatief effect kan hebben op het seksuele functioneren (Berglund, Nystedt, Bolund et al., 2001; Ganz, Rowland, Meyero-witz & Desmond, 1998; Lindley, Vasa, Sawyer & Winer, 1998; Young-McCaughan, 1996). Bij vrouwen die door chemotherapie vroegtijdig in de overgang komen worden is dit negatieve effect het grootst (Ganz et al., 1998; Lindley et al., 1998). Hormoonwaarden bij deze vrouwen komen overeen met die van postmenopauzale vrouwen of vrouwen na een dubbelzijdige ovariëctomie (Delrio, De Placido, Pagliarulo et al., 1986; Dnistrian, Schwartz, Fracchia et al., 1983; Mehta, Beattie & Das Gupta, 1991; Rose & Davis, 1977). Dit suggereert dat hormonale factoren, in dit geval afgenomen oestrogeen- en androgeenproductie, verantwoordelijk zijn voor het seksuele disfunctioneren.

De mate van schade aan het ovarium na radiotherapie hangt af van de totale dosis, het bestraalde veld en de leeftijd van de vrouw. Bij vrouwen jonger dan 40 jaar kan een dosis van 20 Gray voortijdig ovariëel falen veroorzaken. Bij vrouwen ouder dan 40 jaar kan dit al optreden bij 6 Gray (Lushbaugh & Cassarett, 1976; Meirrow & Nugent, 2001).

Radiotherapie kan, naast schade aan de ovaria, ook directe schade toebrengen aan het genitale weefsel. Deze veranderingen kunnen het seksuele functioneren ook verstoren (Schover, Fife, & Gershenson, 1989; Weijmar Schultz, van de Wiel & Bouma, 1991).

Gonadale dysgenese komt voor bij vrouwen met het syndroom van Turner. Deze vrouwen hebben lagere androgeenspiegels dan gezonde controles (Gravholt, Svenstrup, Bennett & Christiansen, 1999). Er zijn ook aanwijzingen dat het seksuele functioneren bij vrouwen met het syndroom van Turner verstoord is. Zij ervaren minder seksueel verlangen, tonen een geringere seksuele activiteit en zijn minder in staat een orgasme te bereiken. Ook hebben zij minder vaak een seksuele relatie (Boman, Möller & Albertsson-Wikland, 1998; Pavlidis, McCauley & Sybert, 1996; Raboch, Kobilkova, Horesji et al., 1987). Aan de andere kant rapporteren vrouwen met het syndroom van Turner in een stabiele relatie, over het geheel genomen, een gemiddelde tot hoge seksuele tevredenheid (Pavlidis et al., 1996).

Vrouwen met panhypopituitarisme worden gekenmerkt door centraal hypogonadisme en hypoadrenalisme. Miller, Sesnilo, Schiller et al. (2001) toonden aan dat vrouwen met hypopituitarisme, vergeleken met

leeftijd gematchte controles, sterk verlaagde serumspiegels hebben van totaal en vrij testosteron, androsteendion en DHEAS. Bovendien bleken deze waarden, behoudens DHEAS, lager te zijn in vrouwen met gecombineerd centraal hypogonadisme en hypoadrenalisme dan in vrouwen met één van beide. De eventuele gevolgen van deze hormoonveranderingen hebben tot op heden weinig aandacht gekregen. In een placebogecontroleerde trial werd, na toediening van 20-30 mg DHEA per dag gedurende 6 maanden, een toename gezien van testosteron en androsteendion maar de spiegels bleven subnormaal (Johannsson, Burman, Wren et al., 2002). Volgens de partners van deze vrouwen verbeterde de seksuele relatie na de behandeling wat zich uitte in een toename van seksuele interesse en activiteit van de vrouwen.

Bij vrouwen met een bijnierinsufficiëntie is de productie van androgenen door de bijnier laag of afwezig en dit resulteert in lage spiegels van testosteron en DHEAS (Devogelaer, Crabbe & Nagant de Deuxchaisnes, 1987). De resultaten van substitutie van DHEA bij deze vrouwen ten aanzien van het seksuele functioneren, zijn niet eenduidig. Arlt (1999) vergeleek toediening van DHEA met placebo bij vrouwen met bijnierinsufficiëntie. In de DHEA groep werd een significante toename gezien van de frequentie van seksuele gedachten en fantasieën, seksuele interesse en bevrediging bij seksuele activiteit. Dit in tegenstelling tot de bevindingen van Hunt, Gurnell, Huppert et al. (2000) die vrouwen met dezelfde dosis DHEA behandelden maar geen veranderingen konden aantonen in het seksuele functioneren.

Het is de vraag of androgenen een absolute voorwaarde zijn voor normaal seksueel functioneren. Neem vrouwen met een compleet androgeenongevoelighedsyndroom (CAIS). Bij deze vrouwen zijn de eindorganen ongevoelig voor androgenen. Wisniewski, Migeon, Meyer-Bahlburg et al. (2000) onderzochten de lange termijn gevolgen van deze aandoening bij 14 vrouwen. Tien vrouwen (71%) waren in het algemeen tevreden met hun seksuele functioneren. Hetzelfde percentage beschreef hun libido als gemiddeld sterk of sterker en tien vrouwen waren in staat een orgasme te krijgen. Wanneer deze vrouwen hormoonsuppletie voorgeschreven krijgen blijken androgenen geen voorkeur te hebben boven oestrogenen, ten aanzien van het psychoseksuele functioneren (Slob, van der Werff ten Bosch, van Hall et al., 1993).

Vrouwen die de combinatiepil of oestrogeensubstitutie gebruiken beïnvloeden op deze wijze ook de werking van het testosteron. Door het toegediende oestrogeen stijgt het SHBG met als gevolg meer gebonden testosteron en minder vrij circulerend biolo-

gisch actief testosteron. Tevens dalen de gonadotrofines waardoor er minder ovariële stimulatie optreedt en dus minder productie van androgenen door de ovaria. Een afname van de hoeveelheid biologisch beschikbaar testosteron is het gevolg (Casson, 1997).

### Zin in seks en androgenen

Gedachten, verlangens en fantasieën zijn producten van het brein en dit geldt ook voor seksuele gedachten, verlangens en fantasieën. Deze centrale aspecten van seksuele opwindning lijken androgeenafhankelijk. Die relatie is bij mannen voldoende aangetoond. Hypogonadale mannen hebben verminderde seksuele gedachten en verlangens, minder intense seksuele gevoelens en uiten minder seksuele activiteit. Na testosteron-suppletie herstelt zich dit (Bancroft, 1980; Bancroft & Wu, 1983). Ook bij vrouwen lijkt de hoogte van het beschikbare androgeen effect te hebben op de zin in seks. Van Goozen, Wiegant, Enderet et al. (1997) onderzochten 21 premenopauzale vrouwen met regelmatige cycli. Zij vonden een testosteronpiek rondom de ovulatie en tevens een toename in de frequentie van seksuele interesse en seksueel gedrag (coïtus en masturbatie). Het initiatief tot seksuele interactie met de partner rondom de ovulatie werd sterk bepaald door de vrouw (in haar onderzoek alleen heteroseksuele relaties), terwijl dit in het eerste deel van de cyclus bepaald werd door de man en na de ovulatie meestal door beiden.

Tuiten, van Honk, Koppeschaar et al. (2000) vonden een relatie tussen plasma testosteronspiegels en seksuele opwindning bij vrouwen. Zij gaven eenmalig sublinguale testosteron en vergeleken dit met placebo. Vijftien minuten na de inname waren de spiegels van totaal testosteron minimaal vertienvoudigd en bereikten suprafysiologische waarden. In de 90 minuten daarna keerden de waarden terug naar de baseline. Na drie tot vier en een half uur bleek de genitale respons, gemeten met vaginale plethysmografie, significant gestegen. Daarnaast was er een sterke associatie tussen de toename in genitale respons en subjectieve rapportage van genitale sensaties en seksueel verlangen.

### Androgenen in het brein

Er is weinig bekend over directe effecten van androgenen in het brein. Bij muizen is wel aangetoond dat er een indirect effect is van androgenen door aromatisering naar oestrogenen. Bij muizen zijn twee oestrogeenreceptoren geïdentificeerd: alfa- en bèta-receptoren (ER-alfa, ER-beta). Vrouwtjes muizen waarbij de alfa receptor uitgeschakeld is, de zogenoemde ER-alfa knockout muizen, vertonen geen receptief lordosegedrag wanneer ze worden getest met normale man-

netjes. Dit in tegenstelling tot vrouwtjes waarbij de bètareceptor is uitgeschakeld (ER-beta knockout muizen) die geen verstoord seksueel gedrag vertonen. Dit suggereert dat normaal seksueel gedrag bij vrouwtjes muizen de aanwezigheid van alfa-oestrogeenreceptoren vereist (Ogawa, Eng, Taylor et al., 1998; Ogawa, Chan, Chester et al., 1999).

Het enzym aromatase is een product van het CYP19 gen. Mannetjesmuizen waarbij aromatase is uitgeschakeld (aromatase knockout muizen) vertonen geen copulatiegedrag wanneer ze getest worden met normale vrouwtjes. Hieruit concluderen Honda, Harada, Ito et al. (1998) dat copulatiegedrag bij mannetjesmuizen aromatase afhankelijk is. De lokale oestrogeenproductie in het brein, via aromatisatie van androgenen en het vervolgens binden van deze oestrogenen aan alfa-receptoren, speelt dus een belangrijke rol in het normale seksuele functioneren van mannetjes- en vrouwtjesmuizen.

Bij vrouwen zijn androgeen- en oestrogeenreceptoren aanwezig in het gehele brein. Het is niet duidelijk of androgenen een direct effect hebben op het brein of dat de effecten tot stand komen na aromatisatie van androgenen in oestrogenen (Bixo, Bäckström, Winblad & Andersson, 1995).

### Androgeensubstitutie na ovariëctomie

De basis voor androgeensubstitutie bij vrouwen na ovariëctomie werd gelegd door Sherwin eind jaren '80. Zij verrichtte onderzoek bij vrouwen na een abdominale uterusextirpatie en ovariëctomie op niet-maligne indicatie. Deze patiënten werden in 4 groepen ingedeeld en kregen androgenen, oestrogenen, een combinatie van deze twee, of een placebo. Seksueel functioneren werd gemeten m.b.v. de Daily Menopausal Rating Scale welke de frequentie meet van seksueel verlangen, seksuele opwindning, seksuele gedachten/fantasieën, orgasme en coïtus. Zij vond significant hogere scores op deze items in de groepen die testosteron toegediend kregen. Dit effect bleek spiegelafhankelijk. De frequentie van coïtus en orgasme bleef gelijk in alle groepen (Sherwin, Gelfand & Brender, 1985).

In 1987 onderzocht zij het effect van langdurige hormoonbehandeling bij vrouwen na een abdominale uterusextirpatie met ovariëctomie (Sherwin & Gelfand, 1987). Zij vergeleek patiënten met minimaal 2 jaar oestrogeensuppletie met een groep die minimaal 2 jaar gecombineerde suppletie van oestrogenen en androgenen gebruikte en een groep zonder hormoonsuppletie. Ook in dit onderzoek werd het seksuele functioneren gemeten met de Daily Menopausal Rating Scale. En ook in dit onderzoek werden hogere scores gemeten voor seksueel verlangen, opwindning en seksuele ge-

dachten/fantasieën in de groep die testosteron gebruikte. Ongeacht de toevoeging van androgenen werd in beide groepen met hormonale therapie bovendien een hogere frequentie van coïtus en orgasme aangetroffen. Deze resultaten van Sherwin bevestigen de theorie van Bancroft waarin androgenen een rol spelen bij het ontstaan van centraal gegenereerde onderdelen van het seksuele functioneren. Ze hebben geen of minder effect op onderdelen van het seksueel functioneren die partnergericht zijn zoals de frequentie van coïtus en orgasme.

De totale testosteronspiegels in de onderzoeken van Sherwin waren hoog. Na twee maanden werden maximale testosteronspiegels gemeten van 4,6 nmol/l. Na minimaal 2 jaar testosteronsuppletie werden spiegels bereikt tot 8,8 nmol/l. Sherwin geeft geen normaalwaarden in haar studie maar in het algemeen ligt de bovengrens, afhankelijk van het laboratorium, tussen de 3,0 en 4,0 nmol/liter. Blijkbaar leiden intramusculaire injecties van testosteron tot cumulatie. De vraag is of het effect van testosteron ook zichtbaar zou zijn geweest bij fysiologische spiegels. Bijwerkingen worden slechts summier vermeld. In het lange termijn onderzoek had 15-20% van de androgeengebruiksters een milde vorm van hirsutisme ontwikkeld.

Urman, Pride en Ho Yuen (1991) beschreven 9 vrouwen met symptomen van hoge androgeenspiegels als gevolg van langdurig gebruik van gecombineerde androgeen-oestrogeen injecties. De totale testosteronspiegels lagen in dezelfde range als die in de studies van Sherwin waarbij Urman normaalwaarden hanteerde van 0,35 tot 2,43 nmol/liter. De belangrijkste klachten waren: hirsutisme, cliteromegalie, opvliegers, stemmingsstoornissen en seksueel disfunctioneren.

Met name de angst voor bijwerkingen en de hoge androgeenspiegels heeft geleid tot een tijdelijke stilstand in het onderzoek naar toediening van androgenen bij vrouwen.

Ruim tien jaar later verschijnt het artikel van Shifren, Braunstein, Simon et al. (2000). Zij onderzochten 75 vrouwen, minimaal 1 jaar na bilaterale ovariëctomie die als klacht een gestoord seksueel functioneren hadden. Alleen vrouwen met een lage testosteronspiegel (< 1,0 nmol/l) werden geïnccludeerd. Het betrof een dubbelblind cross-over onderzoek. Patiënten werden 3 maal een periode van 12 weken behandeld, in willekeurige volgorde, met een testosteronpleister van 150 microgram/24 uur, van 300 microgram/24 uur of met een placebo. Het seksuele functioneren werd gemeten m.b.v. de Brief Index of Sexual Functioning for Women (BISF-W). Alleen tijdens de behandeling met 300 mg testosteron traden significante verbeteringen op op onderdelen van het seksuele functioneren. Dit betrof

de totaalscore van de BISF-W, de frequentie van seksuele activiteit en het plezier bij vrijen en/of orgasme. Na onderverdeling naar leeftijd bleek dat dit effect alleen optrad bij vrouwen ouder dan 48 jaar. Bij de jonge vrouwen traden wel verbeteringen op maar deze waren niet significant ten opzichte van een placebo. Bijwerkingen werden nagenoeg niet gevonden, met name geen acne, hirsutisme en geen veranderingen van serumlipiden.

Castelo-Branco, Vicente, Figueras et al. (2000) behandelden vrouwen na ovariëctomie met oestrogenen, of een combinatie van oestrogenen met androgenen, of tibolon of een placebo. Tibolon is een synthetisch steroïde met een zwakke oestrogene, progestagene en androgene werking. Hij vergeleek de effecten op botdichtheid, serumlipiden en het seksuele functioneren. Alle drie de therapiegroepen scoorden significant beter op seksueel gebied dan de placebogroep. De groepen die behandeld werden met androgenen of tibolon scoorden het sterkst op de frequentie van seksuele interesse, orgasme en seksuele respons bij stimulatie. Maar de algehele tevredenheid over het seksueel functioneren was in alle 3 therapiegroepen gelijk.

### **Androgeensubstitutie postmenopauzaal**

Het merendeel van de studies naar de effecten van androgenen op het seksuele functioneren van postmenopauzale vrouwen werd verricht bij vrouwen die geen klachten op seksueel gebied hadden (Dow, Hart & Forrest, 1983; Myers, Dixen, Morrissette et al., 1990; Davis et al., 1995). Het is onduidelijk hoe de uitkomsten van deze studies geïnterpreteerd moeten worden.

Sarell, Dobay en Wiita (1998) onderzochten 20 vrouwen die ontevreden waren over het effect van oestrogeensuppletie op hun seksuele functioneren. Zij klaagden over libidoverlies, vaginale droogte of dyspareunie. Zij werden gerandomiseerd voor een behandeling met alleen oestrogenen of een combinatie van oestrogenen met testosteron. Hij vond een significante verbetering van het seksuele functioneren in de groep met oestrogenen en testosteron. Het betrof met name het seksuele verlangen en seksuele sensaties bij seksuele activiteit. Andere aspecten van seksueel functioneren, zoals de frequentie van coïtus, orgasme of seksuele fantasieën, veranderden niet.

Bij 60 perimenopauzale vrouwen met klachten van stemmingsveranderingen, verminderd algemeen welbevinden en/of libidoverlies werden door Barnhart, Freeman, Grisso et al. (1999) middels een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek de toediening van 50 mg DHEA per os per dag vergeleken met een placebo gedurende 3 maanden. DHEA is een precursor voor de productie van steroïden en wordt met name geprodu-

ceerd door de bijnierschors. Het is zelf niet actief maar bindt in de doelorganen aan de androgeenreceptoren en wordt omgezet in oestrogenen en androgenen. In de DHEA groep stegen de serumwaarden van androgenen significant, maar bleven binnen de normaalwaarden. Alle proefpersonen beschreven een afname van perimenopauzale klachten, inclusief seksuele stoornissen, maar er was geen verschil tussen de onderzoeksgroep en de placebogroep. Er traden geen veranderingen op in de lipidenspiegels.

Het effect van DHEA bij 280 mannen en vrouwen van 60 tot 79 jaar oud werd onderzocht door Baulieu, Thoma, Legrain, et al. (2000) bij gezonde vrijwilligers. Het seksuele disfunctioneren was geen inclusiecriteria. Het betrof een placebogecontroleerde dubbelblinde studie. Ook hier werd in de onderzoeksgroep dagelijks 50 mg DHEA per os toegediend, gedurende 1 jaar.

In de groep van vrouwen die een placebo gebruikten traden geen veranderingen op. In de DHEA groep stegen de serumspiegels van DHEAS, testosteron en oestradiol na 12 maanden tot waarden passend bij jonge, menstruerende vrouwen. De spiegels van DHEAS lagen na 6 maanden gebruik hoger dan normaal: 1.6-21.5 micromol/l (normaal: 1.0-7.3 micromol/l). Vier van de 70 vrouwen toonden na 12 maanden testosteronwaarden die hoger lagen dan normaal. Het seksuele functioneren werd gemeten middels vragen betreffende 4 items: attitude ten aanzien van seks bij ouderen, libido, frequentie van masturbatie en coïtus, satisfactie ten aanzien van kwaliteit en kwantiteit van seksuele relatie. In de leeftijdsgroep van 60-69 jaar werden geen significante veranderingen gezien. Echter bij de vrouwen van 70 tot 79 jaar oud was er na 6 maanden DHEA een significante stijging van de score voor libido en na 12 maanden ook voor de scores voor seksuele activiteit en satisfactie.

In de boven beschreven studies naar androgeenssubstitutie werd het effect van kortdurende androgeenssubstitutie op het lipidenprofiel vaak niet beschreven of bleken de effecten hierop niet eenduidig. Diverse studies noemen andere bijwerkingen zoals huidveranderingen (acne) en toename van beharing op het gelaat en de rest van het lichaam. Aangezien er geen gepubliceerde data zijn over de lange termijn effecten van androgeenssubstitutie bij vrouwen, is de veiligheid van deze behandeling nog niet bekend. Patiënten die androgeenssubstitutie krijgen moeten dan ook zorgvuldig gevolgd worden.

In de meeste studies naar androgeenssubstitutie kregen vrouwen ook oestrogenen toegediend. De met oestrogeenssubstitutie geassocieerde risico's zijn bekend (Collaborative group on hormonal factors in

breast cancer, 1997; Hulley, Grady, Bush et al., 1998; Shapiro, Kelly, Rosenberg, Kaufman, Helmrich et al., 1985; Beral et al., 2003) en kunnen derhalve met vrouwen, die oestrogeenssubstitutie krijgen, besproken worden. Oestrogeenssubstitutie beïnvloedt ook het seksuele functioneren en de kwaliteit van leven (Nathorst-Boos, Wiklund et al., 1993). Het lijkt dan ook zinvol alleen androgeenssubstitutie te starten bij vrouwen met normale oestrogeenspiegels (Bachmann et al., 2002).

## Conclusies

Androgenen vormen één van de basisvoorwaarden voor een normaal seksueel functioneren bij vrouwen. Ze lijken een rol te spelen bij het libido en bij seksueel verlangen. Bij een tekort aan androgenen kunnen, tenminste in theorie, seksuele stoornissen optreden. De androgeenuishouding bij vrouwen is complex. Het is niet duidelijk waar de kritieke "androgeendrempel" ligt en wanneer we kunnen spreken van een tekort. Ook is er nog weinig bekend over het werkingsmechanisme van androgenen zowel in het brein als elders in het lichaam. Bij vrouwen zijn seksueel verlangen en libido complexe mechanismen en veranderingen hierin kunnen verschillende oorzaken hebben. De aanwezigheid of afwezigheid, of de mate van seksueel verlangen, is niet een maat voor seksuele tevredenheid en hangt mede samen met de leeftijd en de duur van de relatie. Veel bewijs voor het aandeel van androgenen bij de seksuele respons betreft indirect bewijs uit onderzoek waarbij het effect van androgeentoediening wordt gemeten. Vaak was hierbij sprake van supra-fysiologische androgeenspiegels. Er is tot op heden weinig gepubliceerd over de lange termijn effecten van androgeenssubstitutie bij vrouwen en dus is de veiligheid van deze behandeling nog niet aangetoond.

Interventiestudies waarbij androgenen worden toegediend laten veranderingen zien in verschillende aspecten van de seksuele respons. Het doel van de meeste van deze studies was te bepalen of er hogere scores behaald zouden worden voor seksueel verlangen alhoewel hierbij volstrekt niet duidelijk was wat dit betekende voor de betreffende patiënten. Er is met name weinig geschreven over de seksuele tevredenheid van de patiënt voor, na en tijdens de behandeling. Zolang het seksueel functioneren niet binnen een adequaat seksuologisch denkmodel wordt geplaatst moeten de resultaten met de nodige scepsis worden bekeken.

Vooralsnog dient substitutie met testosteron in de kliniek, ons inziens, alleen te worden toegepast als adjuvans therapie naast seksuologische counseling bij vrouwen met lage androgeen- en normale oestrogeenstatus en waarbij sprake is van een klachtenpatroon

passend bij androgeendeficiëntie met daarbij tevens een duidelijke verklaring voor het androgeentekort.

## Literatuur

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC: APA.
- Arlt, W., Callies, F., van Vlijmen, J.C., Koehler, I., Reincke, M., Bidlingmaier, M., Huebler, D., Oettel, M., Ernst, M., Schulte, H.M., & Allolio, B. (1999). Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *The New England Journal of Medicine*, *341*, 1013-1020.
- Bachmann, G., Bancroft, J., Braunstein, G., Burger, H., Davis, S., Dennerstein, I., Goldstein, I., Guay, A., Leiblum, S., Lobo, G., Notelovitz, M., Rosen, R., Sarrel, P., Sherwin, B., Simon, J., Simpson, E., Shifren, J., Spark, R., & Traish, A. (2002). Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertility and Sterility*, *77*, 660-665.
- Bancroft, J. (1980). Endocrinology of sexual function. *Clinics in Obstetrics and Gynaecology*, *7*, 253-278.
- Bancroft, J., & Wu, F.C.W. (1983). Changes in erectile responsiveness during androgen replacement therapy. *Archives of Sexual Behavior*, *12*, 59-66.
- Bancroft, J. (1989). *Human sexuality and its problems*. Edinburgh: Churchill Livingstone (2nd edition).
- Barnhart, K.T., Freeman, E., Grisso, J.A., Rader, D.J., Sammel, M., Kapoor, S., & Nestler, J.E. (1999). The effect of dehydroepiandrosterone supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health related quality of life. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *84*, 3896-3902.
- Basson, R. (2002). Rethinking low sexual desire in women. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *109*, 357-363.
- Basson, R., Leiblum, S., Brotto, L., Derogatis, L., Fourcroy, J., Fugl-Meyer, K., Graziottin, K., Heiman, J., Laan, E., Meston, C., van Lankveld, J., & Weijmar Schultz, W (2003). Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: Advocating expansion and revision. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, *24*, 221-229.
- Baulieu, E.E., Thoma, G., Legrain, S., Lahlou, N., Roger, M., Debuire, B., Faucounau, V., Girard, L., Hervy, M., Latour, F., Leaud, M., Mokrane, A., Pitti-Ferrandi, H., Trivalle, C., de Lacharriere, O., Nouveau, S., Rakoto-Arison, B., Souberbielle, J., Raison, J., Le Bouc, Y., Raynaud, A., Girerd, X., & Forette, F. (2000). Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution to the DHEAge study to a sociobiomedical issue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*, 4279-4284.
- Berglund, G., Nystedt, M., Bolund, C., Sjöden, P.O., & Rutquist, L.E. (2001). Effect of endocrine treatment on sexuality in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study. *Journal of Clinical Oncology*, *9*, 2788-2796.
- Bermudez, J.A., Moran, C., Herrera, J., Barahona, E., Perez, M., & Zarate, A. (1993). Determination of the steroidogenic capacity in premature ovarian failure. *Fertility and Sterility*, *60*, 668-671.
- Bines, J., Oleske, D.M., & Cobleigh, M.A. (1996). Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *14*, 1718-1729.
- Bixo, M., Bäckström, T., Winblad, B., & Andersson, A. (1995). Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *55*, 297-303.
- Boman, U.W., Möller, A., & Albertsson-Wikland, K. (1998). Psychological aspects of Turner syndrome. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, *19*, 1-18.
- Burger, H.G. (2002). Androgen production in women. *Fertility and Sterility*, *77*, S3-5.
- Casson, P.R., Elkind-Hirsch, K.E., Buster, J.E., Hornsby, P.J., Carson, S.A., & Snabes, M.C. (1997). Effect of postmenopausal estrogen replacement on circulating androgens. *Obstetrics and Gynecology*, *90*, 995-998.
- Castelo-Branco, C., Vicente, J.J., Figueras, F., Sanjuan, A., Martinez de Osaba, M.J., Casals, E., Pons, F., Balasch, J., & Vanrell, J.A. (2000). Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas*, *34*, 161-168.
- Collaborative group on hormonal factors in breast cancer (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*, *350*, 1047-1059.
- Couzinet, B., Meduri, G., Lecce, M.G., Young, J., Brailly, S., Loosfelt, H., Milgrom, E., & Schaison, G. (2001). The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *86*, 5060-5066.
- Davis, S.R., McCloud, P., Strauss, B.J.G., & Burger, H.G. (1995). Testosterone enhances estradiol's effect on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas*, *21*, 227-236.
- Delrio, G., De Placido, S., Pagliarulo, C., d'Istria, M., Fasano, S., Marinelli, A., Citarella, F., De Sio, L., Contegiacomo, A., & Iaffaioli, R.V. (1986). Hypothalamic-pituitary-ovarian axis in women with operable breast cancer treated with adjuvant CMF and tamoxifen. *Tumori*, *72*, 53-61.
- Devogelaer, J.P., Crabbe J., & Nagant de Deuxchaisnes, C. (1987). Bone mineral density in Addison's disease: Evidence for an effect of adrenal androgens on bone mass. *British Medical Journal*, *294*, 798-800.
- Dnistrian, A.M., Schwartz, M.K., Fracchia, A.A., Kaufman, R.J., Hakes, T.B., & Currie, V.E. (1983). Endocrine consequences of CMF adjuvant therapy in premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Cancer*, *51*, 803-807.



- Doldi, N., Belvisi, L., Bassan, M., Fusi, F.M., & Ferrari, A. (1998). Premature ovarian failure: steroid synthesis and autoimmunity. *Gynecological Endocrinology*, *12*, 23-28.
- Dow, M.G.T., Hart, D.M., & Forrest, C.A. (1983). Hormonal treatment of sexual unresponsiveness in postmenopausal women: a comparative study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *90*, 361-366.
- Elias, A.N., Pandian, M.R., & Rojas, F.J. (1997). Serum levels of androstenedione, testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients with premature ovarian failure to age-matched menstruating controls. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, *43*, 47-48.
- Everaerd, W., & Laan, E. (1996). Seksuele passie: Volgens Gianotten en Blaas-de Regt komt 'echte zin' voor het gemak 'uit de ballen'. *Tijdschrift voor Seksuologie*, *20*, 59-63.
- Ganz, P.A., Rowland, J.H., Meyerowitz, B.E., & Desmond, K.A. (1998). Impact of different adjuvant therapy strategies on quality of life in breast cancer survivors. *Recent Research in Cancer Care*, *52*, 396-411.
- Van Goozen, S.H., Wiegant, V.M., Endert, E., Helmond, F.A., & Van de Poll, N.E. (1997). Psychoendocrinological assessment of the menstrual cycle: the relationship between hormones, sexuality and mood. *Archives of Sexual Behavior*, *26*, 359-382.
- Gravholt, C.H., Svenstrup, B., Bennett, P., & Christiansen, J.S. (1999). Reduced androgen levels in adult Turner syndrome: influence of female sex steroids and growth hormone status. *Clinical Endocrinology*, *50*, 791-800.
- Hartmann, B.W., Kirchengast, S., Albrecht, A., Laml, T., Soregi, G., & Huber, J.O. (1997). Androgen serum levels in women with premature ovarian failure compared to fertile and menopausal controls. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, *44*, 127-131.
- Honda, S., Harada, N., Ito, S., Takagi, Y., & Maeda, S. (1998). Disruption of sexual behavior in male aromatase-deficient mice lacking exons 1 and 2 of the *cyp19* gene. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, *252*, 445-459.
- Hulley, S., Grady, D., Bush, T., Furberg, C., Herrington, D.B., & Vittinghoff, E., for the heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group (1998). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Journal of the American Medical Association*, *280*, 605-613.
- Hunt, P.J., Gurnell, E.M., Huppert, C.R., Prevost, A.T., Wass, J.A.H., Herbert, J., & Chatterjee, V.K.K. (2000). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *85*, 4650-4656.
- Johannsson, G., Burman, P., Wiren, L., Engstrom, B.E., Nilsson, A.G., Ottosson, M., Jonsson, B., Bengtsson, B.A., & Karlsson, F.A. (2002). Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *87*, 2046-2052.
- Kaplan, H.S. (1979). Disorders of sexual desire. New York: Brunner/Mazel.
- Labrie, F. (1991). Intracrinology. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *78*, C113-115.
- Laughlin, G.A., Barrett-Connor, E., Kritz-Silverstein, D., & von Mühlen, D. (2000). Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the rancho bernardo study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *85*, 645-651.
- Liao, K.L.M., Wood, N., & Conway, G.S. (2000). Premature menopause and psychological well being. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, *21*, 167-174.
- Lindley, C., Vasa, S., Sawyer, W.T., & Winer, E.P. (1998). Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *16*, 1380-1387.
- Lushbaugh, C.C., & Cassarett, G.W. (1976). The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: A review. *Cancer*, *37*, 1111-1125.
- Masters, W.H., & Johnson, V.E. (1966). *Human sexual response*. Boston, Little Brown.
- Mehta, R.R., Beattie, C.W., & Das Gupta, T.K. (1991). Endocrine profile in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, *20*, 125-132.
- Meirow, D., & Nugent, D. (2001). The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Human Reproductive Update*, *7*, 535-543.
- Miller, K.K., Seshimo, G., Schiller, A., Schoenfeld, D., Burton, S., & Klibanski, A. (2001). Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *86*, 561-567.
- Million Women Study Collaborators (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, *362*, 419-427.
- Myers, L.S., Dixen, J., Morrissette, D., Carmichael, M., & Davidson, J.M. (1990). Effects of estrogen, androgen and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *70*, 1124-1131.
- Nathorst-Boos, J., Wiklund, I., Mattsson, L., Sandin, K., & von Schoultz, B. (1993). Is sexual life influenced by transdermal estrogen therapy? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *72*, 656-660.
- Ogawa, S., Eng, V., Taylor, J., Lubahn, D.B., Korach, K.S., & Pfaff, D.W. (1998). Roles of estrogen receptor- $\alpha$  gene expression in reproduction-related behaviors in female mice. *Endocrinology*, *139*, 5070-5081.
- Ogawa, S., Chan, J., Chester, A.E., Gustafsson, J., Korach, K.S., & Pfaff, D.W. (1999). Survival of reproductive behaviors in estrogen receptor  $\beta$  gene-deficient (BERKO) male and female mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*, 12887-12892.
- Pavlidis, K., McCauley, E., & Sybert, V.P. (1995). Psychosocial and sexual functioning in women with Turner syndrome. *Clinical Genetics*, *47*, 85-89.

- Raboch, J., Kobilkova, J., Horesji, J., Starka, L., & Raboch, J. (1987). Sexual development and life of women with gonadal dysgenesis. *Journal of Sex & Marital Therapy, 13*, 117-127.
- Rose, D.P., & Davis, T.E. (1977). Ovarian function in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *The Lancet, 4*, 1174-1176.
- Rosner, W., Hryb, D.J., Saeed Kahn, M., Nakhla, A.M., & Romas, N.A. (1998). Androgens, estrogens and second messengers. *Steroids, 63*, 278-281.
- Rotter, J.B., Chance, J.E., & Phares E.J. (1972). *Applications of a social learning theory of personality*. New York: Holt, Rhinehart & Winston.
- Sarell, P., Dobay, B., & Wiita, B. (1998). Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen only therapy. *Journal of Reproductive Medicine, 43*, 847-856
- Schover, L.R., Fife, M., & Gershenson, D.M. (1989). Sexual dysfunction and treatment for early stage cervical cancer. *Cancer, 63*, 204-212.
- Shapiro, S., Kelly, J.P., Rosenberg, L., Kaufman, D.W., Helmrich, S.P., Rosenshein, N.B., Lewis Jr, J.L., Knapp, R.C., Stolley, P.D., & Schottenfeld, D. (1985). Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *New England Journal of Medicine, 313*, 969-972.
- Sherwin, B.B., Gelfand, M.M., & Brender, W. (1985). Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosomatic Medicine, 47*, 339-351.
- Sherwin, B.B., & Gelfand, M.M., (1987). The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosomatic Medicine, 49*, 397-409.
- Shifren, J.L., Braunstein, G.D., Simon, J.A., Casson, P.R., Buster, J.E., Redmond, G.P., Burki, R.E., Ginsburg, E.S., Rosen, R.C., Leiblum, S.R., Caramelli, K.E., & Mazer, N.A. (2000). Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *New England Journal of Medicine, 343*, 682-688.
- Simon, W., & Cagnon, J.H. (1986). Sexual scripts: permanence and change. *Archives of Sexual Behavior, 15*, 97-120.
- Slob, A.K., van der Werff ten Bosch, J.J., van Hall, E.V., de Jong, F.H., Weijmar Schultz, W.C.M., & Eikelboom, F.A. (1993). Psychosexual functioning in women with complete testicular feminization: Is androgen replacement therapy preferable to estrogen? *Journal of Sex and Marital Therapy, 19*, 201-209.
- Sluijmer, A.V., Heineman, M.J., de Jong, F.H., & Evers, J.L.H. (1995). Endocrine activity of the menopausal ovary: The effect of pituitary down-regulation and oophorectomy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 80*, 2163-2167.
- Tuiten, A., van Honk, J., Koppeschaar, H., Bernaards, C., Thijssen, J., & Verbaten, R. (2000). Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women. *Archives of General Psychiatry, 57*, 149-153.
- Urman, B., Pride, S.M., & Ho Yuen, B. (1991). Elevated serum testosterone, hirsutism, and virilism associated with combined androgen-estrogen hormone replacement therapy. *Obstetrics and Gynecology, 77*, 595-598.
- Vermeulen, A., Verdonck, L., & Kaufman, J.M. (1999). A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 84*, 3666-3672.
- Weijmar Schultz, W.C.M., van de Wiel, H.B.M., & Bouma, J. (1991). Psychosexual functioning after treatment for cancer of the cervix, a comparative and longitudinal study. *International Journal of Gynaecological Cancer 1*, 37-46.
- Weijmar Schultz, W.C.M., & van de Wiel, H.B.M. (2002). *Journal of Sexual and Marital Therapy*, in press.
- Van de Wiel, H.B.M., & Weijmar Schultz, W.C.M. (2001). Verminderd seksueel verlangen bij de vrouw. In M.W. Hengeveld & A. Brewaeys (Eds.), *Behandelingsstrategieën bij seksueel disfunctioneren* (pp. 25-39). Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Wisniewski, A.B., Migeon, C.J., Meyer-Bahlburg, H.F.L., Gearhart, J.P., Berkovitz, G.D., Brown, T.R., & Money, J. (2000). Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 85*, 2664-2669.
- Young-McCaughan, S. (1996). Sexual functioning in women with breast cancer after treatment with adjuvant therapy. *Cancer Nursing, 19*, 308-319.
- Zumoff, B., Strain, G.W., Miller, L.K., & Rosner, W. (1995). Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 80*, 1429-1430.

---

## Abstract

### In the mood for sex, the value of androgens

With increasing extent androgen substitution is being employed to enhance sexual desire in women based on the assumption that low androgen levels cause low sexual desire. Sexual functioning in women is complex, thus decreased sexual interest can have various causes. An adequate female sexual bio-psycho-social model including the role of androgens has not yet been developed. Moreover, a higher or lower degree of sexual desire does not form a measure for sexual satisfaction. Risk groups for androgen deficiency are women with pathophysiological problems that affect androgen production in the ovaries and/or adrenal glands. The available literature indicates that androgen substitution, despite leading to suprphysiological androgen levels, improves some aspects of sexual functioning, especially in women who have undergone oophorectomy. What this means in terms of satisfaction with sexual functioning in these women is not

clear. From an evidence-based point of view, testosterone substitution should only be administered as adjuvant treatment to sexological counselling in women with low libido in combination with low bio-available androgen levels due to insufficiency of ovarian and/or adrenal function and normal estrogen levels. The routine administration of androgens to endocrinologically healthy women who have complaints of decreased sexual interest is not evidence based.

---