

## VII. Een theoretisch model van de relatie van oestrogenen/progestagenen met prostaglandines, die ook een relatie hebben met pijn, gezien vanuit meet-en regeltechnisch standpunt (1981)

### Uitgangspunten/hypotheses:

Dit theoretische model heeft drie uitgangspunten. Ter wille van het begrip van het model worden ze eerst toegelicht. De aanpassing aan de stand van wetenschap anno 2012 volgt in de bespreking achteraf.

**No 1:** Horrobin en Manku (1,2,3) schreven:

- a. "It may be that it is a mistake to look for direct actions of prostaglandins themselves. What one should be looking for is a modulation of the action of another agent known to affect the system concerned" (1)
- b. The prostaglandins in de second group (bell shaped) may have powerful potentiating effects on a biological response at one concentration and powerful inhibiting effects at another"(2)

Om een functionele betekenis te hebben binnen een meet en regelsysteem voor stoffen, die alleen als cofactor effecten uitoefenen moet er een relatie zijn tussen de concentratie PG's en de concentratie van hun buddy. Hier wordt een één op één relatie verondersteld.

**No 2:** Er wordt een antagonistisch effect verondersteld tussen PGF en PGE, hoewel dit feitelijk alleen vastgesteld kan worden in een zuiver "Bell-shaped" vrij PG systeem.

De gevonden literatuur in 1981 geeft aan:

PGF: relatie met: oestrogenen, proliferatie, anti-atherosclerose

PGE: relatie met: progesteron, oedeem, antiproliferatief, atherosclerose, hyperthermie

De oestrogene hormoonvariaties worden in relatie gebracht met de PGF concentraties en de progesteronvariaties met PGE

**No 3:** PGE heeft een invloed op de centrale temperatuurregeling.

PGE wordt verband gebracht met hyperthermie

### Omzettingvormen:

In het model wordt de oestrogeen-progesteron concentratie omgezet in PGF-PGE concentratie.

Grafisch: in een tijd-concentratie grafiek.

Vervolgens wordt de "concentratie in de tijd" omgezet in "effect per tijd" op basis van de concentratie-effect curve van Horrobin en Manku.(3)

Grafisch: tijd-effect grafiek

Tenslotte worden de waarden van het effect van PGE verminderd met die van PGF: PGE-PGF.

Resultaat: een resultante van de prostaglandine effecten in de tijd. Deze wordt vergeleken met de lichaamstemperatuurcurve in de tijd, zoals bekend in 1981.

**Cave:** De top van de prostaglandine **CONCENTRATIE** is dus niet gelijk aan de top van het maximale Prostaglandine **EFFECT!**, zoals aangegeven in de Curve van Horrobin en Manku.

Het **maximale prostaglandine effect** ligt ongeveer halverwege het stijgende en dalende been van de concentratie-tijdscurve. Bij de maximale concentratie in de tijd snijdt de parabool van de concentratie-effect curve de basislijn. Het effect is daar **NUL. Hogere concentratie laat het effect omslaan naar het tegendeel.**

### Prostaglandines algemeen

Prostaglandines (PG's) zijn in het lichaam ubiquitair voorkomende stoffen, die gesynthetiseerd worden vanuit onverzadigde verzuren.(4,5) Ze worden gevormd onder invloed van diverse biologisch actieve stoffen.

In de loop van de tijd zijn er erg veel publicaties over prostaglandines verschenen

(januari 2012: Google:  $5.5 \cdot 10^6$  hits in 0.25 sec; Pubmed: 96797, waarvan 17787 beschikbaar als free full tekst.

Van deze pubmed publicaties zijn 77470 (80%) verschenen na 1982, dus na het concept van dit artikel.) Een evaluatie anno 2012 kan dan ook niet gemist worden.

PG's vervullen een mediërende en modulerende rol op bijna elk gebied van het (zoog)dierlijk functioneren(3,4) en hebben daardoor een sturend effect. PG's hebben als cofactor zelf geen biologisch effect .(1)

Alleen bij combinatie met een biologisch andere stof vertonen ze hun kunsten. Die andere stof volgt dan het dosis-effect patroon van de betreffende PG.

Deze sturende rol hebben de PG's bij pijn, maar ook op hormonaal gebied.(3,6,7,8,9,10,11)

Vanuit de eigenschap, dat de werking van bepaalde typen prostaglandines niet alleen afhankelijk is van de concentratie, maar ook van een agonistisch in een antagonistisch effect kan omslaan hebben deze typen stoffen biochemische schakelpotentie. Die kan van groot belang zijn in een organisme, dat vele cyclische processen bevat.

De menstruatiecyclus is zo'n voorbeeld waarbij functionaliteit periodiek omschakelt en er vaak ook sprake is van pijn. Prostaglandines komen in hoge mate voor in menstrueel bloed.

De vraagstelling doet zich dan ook voor, hoe deze cyclus wordt geschakeld en of prostaglandines daarin de schakelende rol kunnen vervullen.

Het is bekend, dat de hormonale cyclus gestuurd wordt door hypothalamische-hypofysaire systemen.

Rechtstreekse aansturing van de cyclus is niet waarschijnlijk, omdat PG's een te korte halfwaardetijd bezitten (vernietiging bij één longpassage (12,13)).

Daarenboven komen in een aantal weefsels systemen voor die PG's kunnen inactiveren.(14)

Dit wijst op een vooral lokaal voorkomende kortdurende sturing, die via het CZS op afstand effecten teweeg kan brengen. (Dat speelt ook bij CRPS een rol.)

Al in 1963 werd op deze mogelijkheid gewezen (15). PG's beïnvloeden ook de activiteit van het CZS, niet alleen perifeer, maar ook centraal.(15)

Het hypothalamusgebied is stimuleerbaar door hormonen in combinatie met prostaglandines.(6,7,8,10,15,16,17)

Het PGE , dat in verband wordt gebracht met het prolactine niveau heeft exsudatieve eigenschappen (6,7,8) en het vermogen via stimulatie van de hypothalamus een hyperthermie (18,19,20,21,22) op te wekken, hoewel daar niet geheel consensus over bestaat(23, 24).

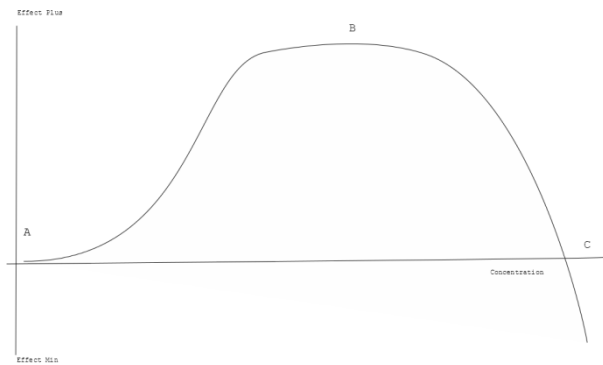
Beide eigenschappen zijn in het tweede deel van de menstruele cyclus terug te vinden.

De hypothese lijkt gerechtvaardigd, dat de lokaal vrijkomende oestrogenen en progestagenen onder invloed en door bemiddeling van PG's het perifere zenuwstelsel activeren. Op zijn beurt kan deze activering in centrale gebieden als de hypothalamus weer PG's vrijmaken, die bemiddelen bij de vrijmaking van releasing factors, die op hun beurt de hypofyse reguleren in activiteit.

De terugkoppeling kan dan plaats vinden via de "trophe" hormonen , het CZS en PG's, waardoor op lokaal niveau ook een feed-back mechanisme ontstaat.

Resteert de vraag, waarom er op diverse punten schakelmomenten optreden, zodanig, dat concentraties hormonen in vloeiende overgang worden gesynthetiseerd en tevens waarom deze productiegang een in tijd vrij vast bepaalde cyclus bezit.

Een ideale biologisch actieve "schakelstof" zou aan het volgende profiel moeten voldoen: Fig.1.

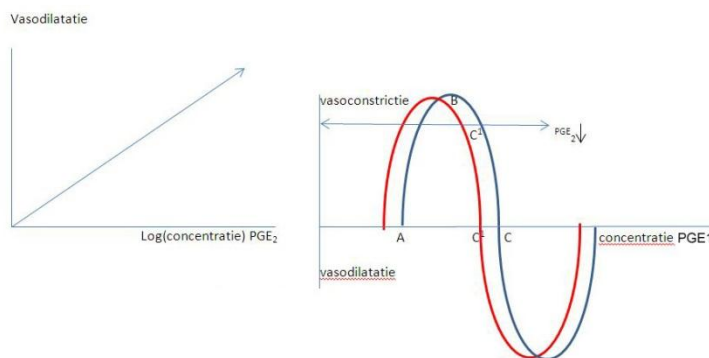


**Fig.1.**

Een lange stabiele fase voor homeostatische situaties. (B) . Een korte steile fase voor omschakelsituaties (B-C) en een lange aanloop en afloophase bij A. De laatste voorkomt "ongelukken" in de zin van functie uitval bij schaarste. Er zit als het ware een rem ingebouwd bij lage concentraties.

Een lange plateau fase bij B, waarbij "B" het punt is, waar het effect van de schakelstof afneemt in sterkte bij toenemende concentratie.

Horrobin en Manku (3) beschreven een intrigerende en opvallende bevinding betreffende de relatie PG concentratie en effect. Met name valt de "bell shaped" curve op van PGE<sub>1</sub> en de logaritmisches verloopende dosis-effect curve van PGE<sub>2</sub>. (in lineaire dosering: "plateau phased")



**Fig.2.**

Vanuit PGE<sub>2</sub> wordt enzymatisch PGF<sub>2α</sub> gesynthetiseerd met soortgelijke eigenschappen ten aanzien van de dosis-effect curve. Vanuit PGI wordt niet enzymatisch 6-keto PGF<sub>1α</sub> gevormd. PGI bevindt zich in een instabiele fase. Vanuit 6-keto PGF<sub>1α</sub> ontstaat langs enzymatische weg: 6-keto PGE<sub>1</sub>.

Vanuit de ontstaanswijze mag verwacht worden, dat zowel 6-keto PGE<sub>1</sub> als 6-keto PGF<sub>1α</sub> dezelfde dosis effect curve bezitten.

Vanuit de literatuur zijn een aantal effecten van oestrogenen en progestagenen bekend.(25)

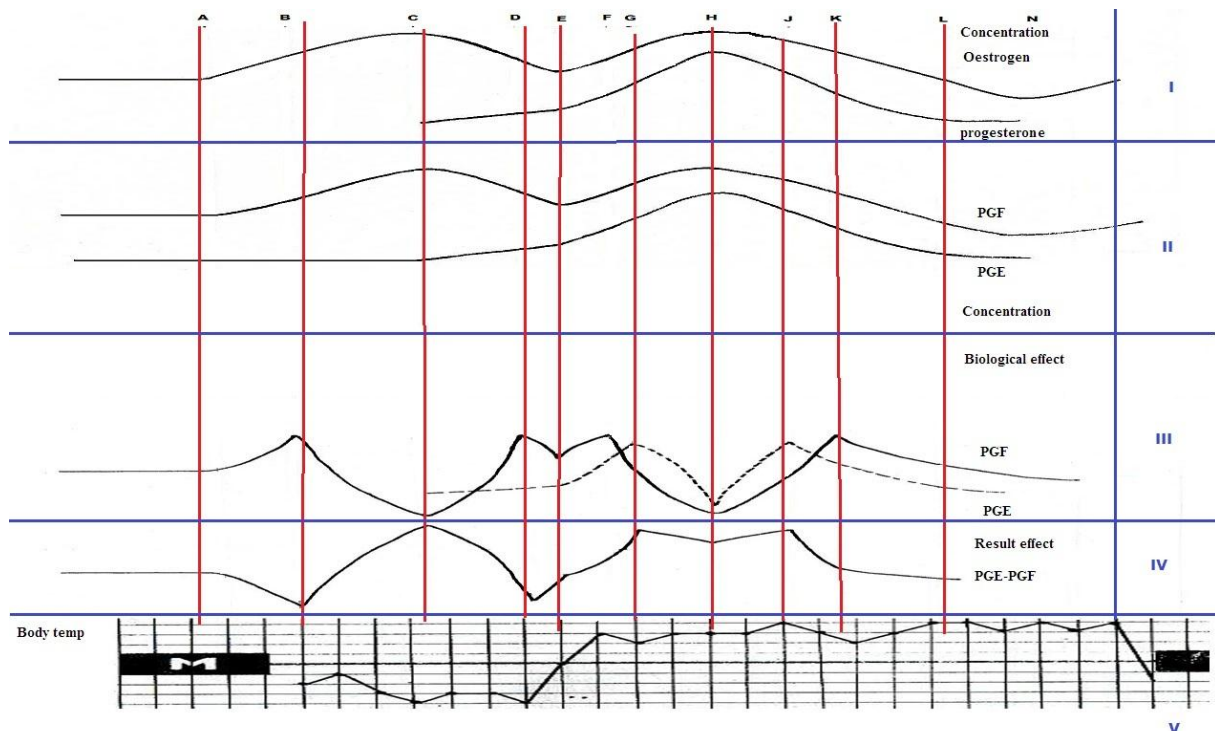
PGF heeft net als oestrogeen een proliferatief stimulerend effect op het endometrium evenals een anti-atherosclerotisch effect. PGE en progesteron hebben oedeem bevordering, antiproliferatie en atherosclerotische effecten gemeen. (De bijeffecten, die zich kunnen ontwikkelen gedurende het gebruik van orale anticonceptie worden niet als standaard aangehouden hiervoor, omdat deze toegeschreven kunnen worden aan een relatieve overdosis, gezien het schema van Horrobin en Manku)

Worden de effecten van PGF en PGE vergeleken met die van oestrogenen en progestagenen, dan is de gelijkenis treffend.

Als de oestrogenen en progestagenen hun werking ontplooiën met PG's als modulator en co-factor, dan dient er een relatie te bestaan met beider concentraties. Het concentratieverloop van oestrogenen en progestagenen in de 28 daagse cyclus is bekend: Bovenste twee curven Fig 3/I.

Er wordt een één op één relatie verondersteld tussen de concentratie hormonen en cofactoren (PG's):

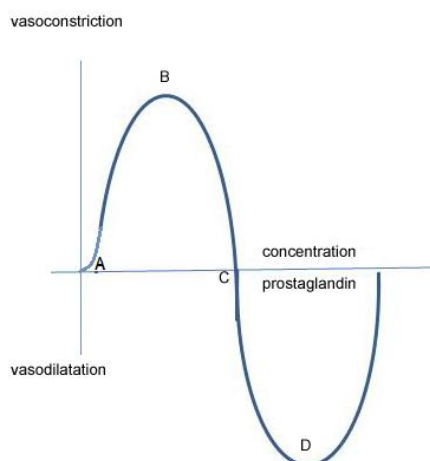
Fig 3/II. Daarom zijn deze identiek aan de hormoonconcentratie in de tijd.



**Fig.3.**

Fig. 3/III zijn de effectcurves van PGE en PGF, in dit geval in dit geval overeenkomend met de effecten van oestrogenen en progesteron in het beloop van de tijd.

Fig. 3/IV is de effect resultante van PGE-PGF.



**Fig.4.**

Dit vereist toelichting: Figuur twee is de weergave van de concentratie PG (X-as) tegen zijn effect (Y-as).

A, B en C in figuur 2 komen overeen met A, B en C in figuur 4.

Bij A is er een steady state overeenkomend met de horizontale lijn in de PGF grafiek ( fig. 3/III).

B is het punt van maximaal effect. Bij stijgende concentratie daalt het effect. In de PGF curve

(Fig.3/III) is het effect nul als de top C is bereikt.

(De dip in de curve).

Neemt de concentratie dan weer af, dan stijgt het effect tot punt B weer wordt bereikt. In fig.3/III is dat nu punt D. Van punt B tot Punt A in fig 2 daalt het effect. A is in de Fig.3/III punt E.

Daarna loopt de concentratie weer op en herhaalt zich het beschreven patroon. Aangezien PGF en PGE verondersteld worden een tegengesteld effect te hebben blijft bij subtractie een resultante over: Fig.3/IV. De ontstane prostaglandine effect resultante heeft een onverwacht opmerkelijke overeenkomst met de Basale Temperatuur Curve.(26)

Vanuit de literatuur is bekend (25), dat er een LH piek is rond de 11<sup>e</sup>-12<sup>e</sup> dag. Ook wordt er een verband verondersteld tussen PG's en LH (17,10), waarbij zowel PGF als PGE stimulerend werken.

### **Gevolg van het ontstaan van deze resulterende "Relatieve PGE activiteit curve":**

Tijdens de oestrogene fase neemt als gevolg van de dalende progesteron concentratie de PGE activiteit af en als gevolg van de stijgende oestrogeen concentratie de PGF activiteit toe tot respectievelijk min en max bij "B". Daarna bij stijgende concentratie van het oestrogeen slaat het effect van PGF om in het tegendeel. Het niveau van de PGF activiteit curve neemt af, alsof er minder PGF en/of meer van zijn antagonist PGE wordt geproduceerd. De "dip" van PGF activiteit (bij punt "C") kan beschouwd worden als een "virtuele piek" van PGE activiteit, gevolgd door een piek van PGF activiteit. Deze laatste valt samen met de ovulatie. (gelijktijdig is er een FSH piek in het serum (11)). Daarna ontstaat een toename van PGE activiteit als gevolg van de toename van de progesteron productie en een tweede periode van "virtuele PGE" activiteit door de tweede top van oestrogeenproductie. De resulterende PGE activiteit wordt tot aan de menstruatie gehandhaafd.

### **Functioneel model:**

Als gevolg van de gecombineerde activiteit van de regulerende en gereguleerde hormonen kan het volgende gebeuren:

Van "A" naar "B" neemt de PGF activiteit toe (Fig. 2,III), de FSH stimulatie stijgt. Samen met de aanwezige LH stijgt hierdoor de oestrogeenspiegel (Fig.3,I), waardoor de PGF activiteit verder toeneemt en de FSH productie stijgt. Bij "B" vindt omslag plaats van de PGF activiteit in PGE activiteit (Fig. 2,III), waardoor LH stimulatie ontstaat en de productie van oestrogeen nog toeneemt. Gelijktijdig wordt door verhoogde PGE activiteit de FSH productie geremd en hierdoor ook de stijging van de oestrogeen en PGF concentratie. Er ontstaat zo geleidelijk een evenwicht tussen PGE en PGF activiteit ("C"). Het PGE effect stimuleert de productie van progesteron (Fig. 2,I), dat op zijn beurt de productie van PGE bevordert. Bij toenemende concentratie PGF klapt het effect van PGF weer om tot een PGE effect. (Fig.4)

De stijging van PGE concentratie remt de productie van PFG en/of oestrogeen. De concentratie van PGF daalt weer en daarmee neemt het effect van PGF weer toe. De FSH productie stijgt. De LH stimulatie vermindert. Bij "D" klapt het effect weer om. (Dezelfde concentratie als "B"). De concentratie PGF neemt verder af evenals het effect. De LH concentratie is nu over het maximum. De FSH stimulatie maximaal. De top van de FSH productie valt samen met de ovulatie. De top van LH ligt een paar dagen eerder (11).

Bij "C" ontstaat door maximaal PGE effect en LH concentratie stimulatie van prolactine (LTH), waardoor de progesteron productie op gang komt. (17 hydroxyprogesteron piekt

op het moment van de LH piek (11)).(niet duidelijk is, waarom in deze tabel ook de FSH piek samenvalt met de LH piek, wat niet verwacht zou worden).

Vanaf "D" vindt verdere PGF concentratiedaling plaats. De FSH stimulatie daalt. De oestrogeenconcentratie zakt. De PGE activiteit stijgt. De LTH concentratie neemt toe. De progesteronproductie neemt toe. Het netto PGE effect stijgt hierdoor versneld. Het PGE effect stimuleert ook de LH productie, waardoor de oestrogeenconcentratie zal stijgen. De FSH daling is aanvankelijk sterker dan de LH stijging, zodat de resultante een tijdelijke oestrogeendaling veroorzaakt.

De PGE en PGF concentraties zijn bij "E" in evenwicht, waarna de oestrogeenproductie weer toeneemt als gevolg van toenemende LH stimulatie als gevolg van verhoogde PGE activiteit als gevolg van de toenemende progesteronspiegel. Diezelfde PGE activiteit stimuleert de LTH productie ten behoeve van progesteron. Op identieke wijze als beschreven bij de oestrogenen in het eerste deel van de cyclus vindt een effectomslag plaats op respectievelijk "F" en "G" voor oestrogenen en progestagenen en vervolgens op "K" en "J". In dit geval slaat zowel het PGF- als het PGE-effect om.

De resultante is dan een verhoogd niveau van PGE activiteit met een "dip" bij "H".(Omdat de concentratie progesteron sneller stijgt respectievelijk daalt dan de oestrogeen concentratie). Dan valt door de verlaging van de PGE activiteit de LTH stimulatie weg, waardoor de progesteronconcentratie daalt en het verschil tussen PGF en PGE toeneemt ten gunste van PGF: de FSH stimulatie neemt daardoor toe.

Door de PGF toename wordt de contractie van de gladde spierweefsel rond de arteriolen gestimuleerd, waardoor de spiraal arteriën terugtrekken en ischaemie in de uteruswand ontstaat.

Conform dezelfde redenering neemt de concentratie oestrogeen en de concentratie PGF toe.

Het effect slaat weer om, zodat bij het begin van de menstruatie een "PGE effect" ontstaat.

De vaten verwijden zich en de bloeding begint. Het PGE-effect remt de productie van FSH en dus de productie van oestrogeen en daarmee de productie van PGF. De PGF concentratie daalt weer en dus neemt het PGE effect af tot het niveau van de omslag. Daarna is er weer een PGF effect en FSH stimulatie. De oestrogeen concentratie stijgt. De vaten trekken dicht en de bloeding neemt af, waarmee de cyclus is gesloten.

## **Evaluatie 2012**

In het model wordt oestrogeen gekoppeld aan PGF en progesteron aan PGE.

PGE en PGF hebben in veel opzichten tegengestelde effecten, ook op de temperatuur.

Gezien de koppeling aan de hormonen is dat logisch. Ook moderne literatuur wijst op een tegengesteld effect op de lichaamstemperatuur van oestrogeen en progesteron, alhoewel dat mechanisme bij de mens anno 2000 nog niet duidelijk is. (27)

In 2012 is er veel meer bekend over prostaglandines, hun werking als cofactor en de relaties van prostaglandines met hormonen dan in 1981, reden om dit theoretisch model te toetsen aan de hand van de verschenen publicaties tussen 1981 en 2012.

Google genereert ruim 250 figuren met hormoonconcentratieverloop. Alleen de Elsevier grafiek lijkt op het in 1982 gebruikte schema. Alle anderen hebben het profiel, zoals in de drie onderstaande figuren.

In de Wikipedia (2012) verscheen de volgende grafische weergave over de hormoonconcentraties in de menstruele periode (Fig.5): De weergave lijkt erg op Fig. 5.(28) en Fig.7.(29)

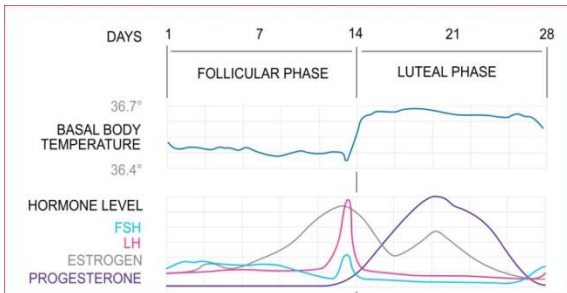


Fig.5.

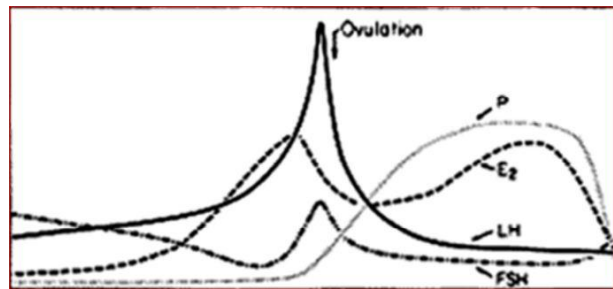


Fig.6.

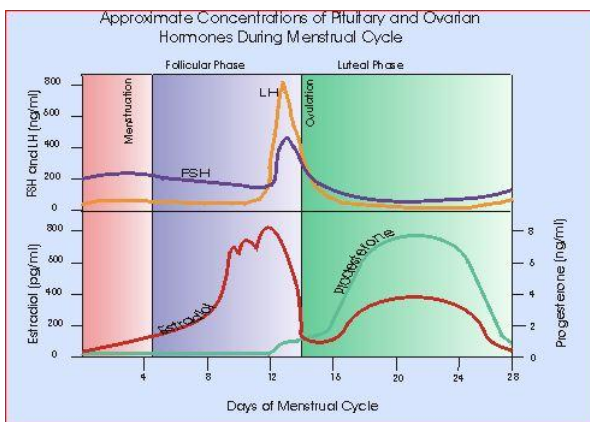


Fig.7.

Gemeenschappelijk is de correlatie tussen ovulatie en LH respectievelijk FSH piek. Gemeenschappelijk is ook het bifasische oestrogeen verloop met een tweede piek lager dan de eerste, een progesteron concentratie die gelijktijdig met het oestrogeen na de ovulatie een piek heeft en een concentratie progesteron groter dan de concentratie oestrogeen na de ovulatie. De piek van oestrogeen is bij wikipedia

symmetrisch klokvormig en in Fig 5 asymmetrisch, steil aflopend. De LH en FSH piek liggen bij Fig.5 bij de top in de oestrogeen concentratiecurve. Bij Fig.6. na de top. De ovulatie komt na de piek in oestrogeenconcentratie. Fig.7 geeft kwantitatieve concentratie informatie.

Dat roept vragen op: De progesteron top ligt boven die van de oestrogeen, maar de concentratie is 3 nanogram/ml=3000 picogram/ml en de oestrogeenconcentratie is bijna 400 pg/ml.

Er is ook nogal wat spreiding in gemeten piekwaarden:

Progesteron tussen 8000-20000 pg/ml en oestrogeen tussen 120 en 800 pg/ml

Daarmee kunnen de onderlinge verhoudingen nogal verschillen.

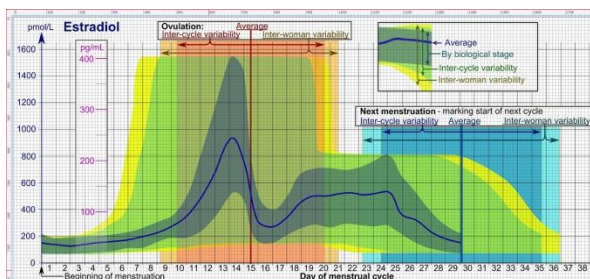


Fig.9.(30)

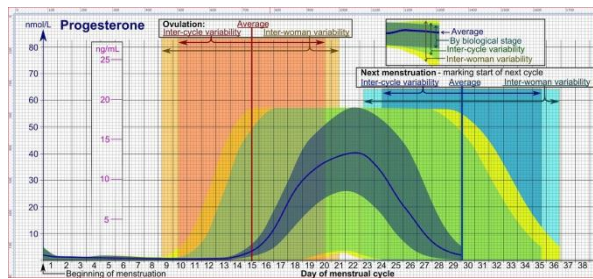


Fig.8. (30)

In elk geval wijken de gemiddelde concentraties en concentratie verlopen nogal af van het gebruikte model van 1981. Reden om de procedure te herhalen aan de hand van de gemiddelde waarden.

Het best bruikbaar zijn daarvoor de kwantitatieve gegevens uit Wikipedia:

Volgens de theoretische overwegingen van 1981 ontstaat dan de volgende curve:

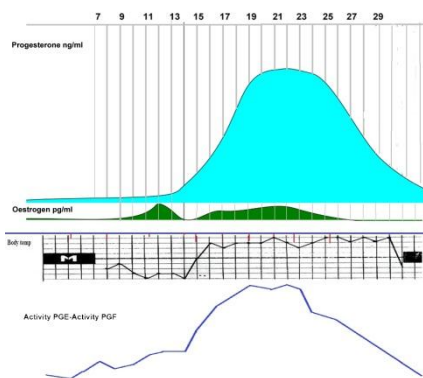


Fig.10.

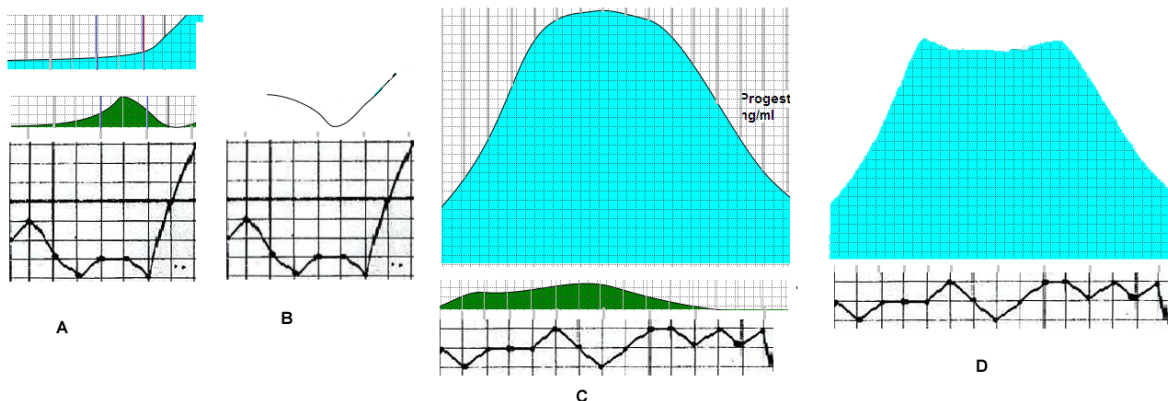
Aangezien het concentratieverloop van progestageen gemeten wordt in nanogrammen/ml en oestrogeen in picogrammen/ml liggen de beide curves boven elkaar. Het beloop van de activiteitscurve wordt daarmee in zeer hoge mate bepaald door de progesteronconcentratie en PGE activiteit. De resulterende curve heeft niet veel gemeen met de BTC curve, hetgeen aan de overheersende invloed van het progesteron kan worden geweten.

In een situatie, dat prostaglandine-effecten evenredig zijn met de concentratie zou het effect van prostaglandine E toenemen tot het duizendvoudige van dat van prostaglandine F. F heeft dan geen invloed meer op E.

In deze overweging wordt uitgegaan van een evenredig effect van de concentraties Progesteron en Oestrogeen.

Niet te verklaren is daarmee de consensus over het beloop van concentraties oestrogenen en progestagenen zoals blijkt uit figuren 4, 5 en 6. Daar snijden de curves van oestrogenen en progesteron elkaar en zijn de verschillen tussen de concentratie niet zodanig als in fig. 9.berekend.

Worden de verschillende onderdelen van de curve gezien en alleen uitgegaan van het progesteron-oestrogeen **concentratieverschil**, dan ontstaan de volgende curves: Fig.11.



- "A": Concentraties progesteron, oestrogeen preovulatoir. Daaronder de BTC curve.
- "B" : Substractiecurve van progesteron-oestrogeen concentratie preovulatoir en de BTC curve.
- "C" : Als bij "A", maar postovulatoir
- "D" : Als bij "B", maar postovulatoir

De curve bij "B" mist de convexe "ziel" van de BTC.

De curve bij "D" is concaaf in plaats van recht en is aanzienlijk korter dan de BTC.



## Conclusie

Er is dus geen overeenstemming van de BTC curve met de hormoonconcentraties als het effect van oestrogeen en progesteron concentraties aan elkaar tegengesteld en evenredig is met de concentratie.

De BTC curve kan dus niet verklaard worden uit de substractie van tegengesteld werkende progesteron-oestrogeen spiegels. Ook een additie van progesteron-oestrogeenspiegels kan de BTC curve niet verklaren. Het effect van de oestrogenen valt dan volledig weg in de hoeveelheid progesteron.

Vanuit de gedachte, dat de effecten van oestrogeen-progesteron alleen tot stand komen via hun cofactoren: prostaglandine E respectievelijk F kan dat dan evenmin, als een evenredig effect van hormoon-prostaglandine wordt verondersteld.

Dat kan alleen als het effect van progesteron boven een bepaald niveau als het ware wordt "afgekapt", zodat de effectbreedte van het prostaglandine E in de range komt van de effectbreedte van prostaglandine F.

In deze situatie is er sprake van verandering van het effect van progesteron. Progesteron wordt begeleid door zijn cofactor PGE. PGE verandert van effect richting bij concentratieniveau "B". Er is dan een plateaufase, waarbij het effect over een groot concentratieverloop nauwelijks verandert. (Fig.1. Aan het eind van de plateaufase daalt met toenemende concentratie het effect van de combinatie progesteron-PGE tot het schakelpunt "C". Daar keert het effect weer om.

(Fig.1., fig.2., fig.4.)

Punt "B" is het punt van maximaal effect. Dat is dus niet hetzelfde als maximale concentratie. Het effect van de maximale concentratie komt overeen met punt "C" in Fig.2.

Zoals de voorgaande curvevormen al lieten zien is het lastig op theoretische gronden te bepalen op welk moment in de tijd punt "B" wordt bereikt.

Gezien de grote concentratieverschillen van oestrogenen en progesteron is het onwaarschijnlijk, dat punt "B" bij beide hetzelfde punt is in de tijd. Het is logischer, als de gevoeligheid (sensitiviteit) van oestrogeen versus Prostaglandine op een ander niveau ligt dan die van progesteron en prostaglandine.

Enig houvast lijkt een publicatie van 1980 te geven(31).

Gemeten werd in de vroeg-luteale fase: 16<sup>e</sup> -19<sup>e</sup> dag, de mid-luteale fase: 20<sup>e</sup>-22<sup>e</sup> en de laat-luteale fase: 23<sup>e</sup>-26<sup>e</sup> dag . De fase, waarin punt "B" van de progesteroncurve en het spiegelbeeld van punt "B" van de eerste piek van de estradiol curve ("BB") zou moeten liggen, is de vroeg luteale fase.

Het spiegelbeeld van punt "B" van de progesteroncurve moet liggen in de laat luteale fase. Ook het spiegelbeeld van punt B van de tweede estradiol curve moet in deze fase liggen.

Gezien het symmetrische concentratieverloop van progesteron in fig.9. moet de gemiddelde concentratie van de vroeg- en laat-luteale fase ongeveer gelijk zijn.

In het betreffende artikel is echter de progesteron concentratie van de vroeg luteale fase 16 microgram/gram weefsel en in de luteale fase 7 microgram/gram weefsel.

Dit grote verschil maakt het moeilijk om conclusies te trekken.

Volgens Fig.9. is er een grote "inter woman" variabiliteit. Dat kan het verschil verklaren.

Maar ook de bijbehorende prostaglandine spiegel moet daarmee veranderen. Voor de groep van de vroeg-luteale fase is de prostaglandine/progesteronverhouding: 1/12400. Voor de laat-luteale fase is deze verhouding 1:1727, terwijl deze in dezelfde orde van

grootte zouden moeten liggen. Er is dus meer aan de hand met de uitkomsten van deze publicatie dan alleen een verschil in "inter woman " variabiliteit. De vraag is nu welke waarden juist zijn, dan wel het dicht in de buurt van die waarheid komen.

Beschouwen we alle gemeten waarden en de verhoudingen, dan wijkt de vroeg luteale fase sterk af van de mid- en laat-luteale fase, zowel in concentraties van hormonen, prostaglandines als de verhoudingsgetallen.

De weefselconcentratie van de laat-luteale fase en de mid-luteale fase respectievelijk 7 microgram/g en 22 microgram/g zijn redelijk met elkaar in overeenstemming ondanks de grote verschillen in serum concentratie van progesteron in deze fase: van 1.5 ng/ml oplopend tot 13 ng/ml (Fig.9.).

Ook de prostaglandine/hormoon verhouding ligt in dezelfde orde van grootte (voor progesteron respectievelijk 1:1727 en 1:1083 ; voor estradiol 1:18 en 1: 14)

De gemeten verschillen kunnen worden toegeschreven aan een combinatie van gevoeligheid van hormoon voor prostaglandine: die loopt terug bij hoge concentratie hormoon (32) en "inter-woman" variabiliteit.

Een verhouding van 1: 13 voor PGF/oestrogeen levert bij 130 pg/ml estradiol 10 pg/ml PGF op. Dat is de beschreven omslagconcentratie (32). Deze uitkomst lijkt verrassend, omdat hij gebaseerd is op gevonden waarden in de mid-luteale fase en de omslagpunten verwacht kunnen worden in de vroeg-luteale en laat-luteale fase. Echter de oestradiol curve in de luteale fase als geheel kent een vrij vlak verloop met geringe concentratieverschillen. Sensitiviteitsverschuiving als gevolg van het concentratieverschil treedt daarom waarschijnlijk nauwelijks op.

Dat is anders bij het progesteron. De verhouding progesteron/estradiol neemt toe van een factor 30 tot een factor 70 in luteaal weefsel en 50 tot 100 in serum. De toenames van de gevonden weefselwaarden en de in de literatuur beschreven serumwaarden komen redelijk in orde van grootte overeen.

Dat levert waarschijnlijk wel een sensitiviteitsverschuiving op bij de hoge concentraties progesteron.

Daardoor zal in de praktijk de omslag waarschijnlijk in de lage concentraties van progesteron plaats vinden met een gevoeligheid groter dan 1:1000 in de verhouding PGE/progesteron.

Voor het omslagpunt van progesteron heeft het onderzoek van Patwardhan ea.(31) dus maar geringe waarde, omdat de lage concentraties liggen voor de 17<sup>e</sup> respectievelijk na de 25<sup>e</sup> dag van de cyclus, waar deze metingen op zijn gebaseerd en er geen omslagpunten zijn in het traject vroeg-luteaal tot en met laat-luteaal:

Volgens de gemeten gevoeligheid in de midluteale en laat-luteale fase zou het omslagpunt moeten liggen tussen 10830 pg/ml en 17270 pg/ml. Deze waarden liggen dicht bij de top van 20000 pg/ml

Volgens het uitgangspunt (Fig.2.) ligt daar echter punt "C". In deze situatie is er geen punt "B".

Dus zouden omslagpunten voor de vroeg-luteale en na de laat-luteale fase moeten liggen. Dat betekent dus voor de 16<sup>e</sup> en na de 26<sup>e</sup> dag.

Voor de uitwerking van deze theoretisch gestoelde hypothese wordt daarom uitgegaan van de voor estradiol gevonden omslagpunten en de veronderstelde progesteron omslagpunten:

Het oestrogeenverloop heeft in de (pre)ovulatoire piek tweemaal een concentratie van 140 pg/ml: eenmaal op het opstijgende been en eenmaal op het afdalende been. De

concentratie op het opstijgende been wordt bij dag 11 bereikt. Op het afdalende been tussen dag 14 en dag 15 pal voor de ovulatie (Fig.8.)

Ook in de mid-luteale fase kent twee punten van 140 pg/ml voor estradiol: bij de 19<sup>e</sup> en 25<sup>e</sup> dag.

Voor progesteron worden dag 16 en symmetrisch dag 29 aangehouden. Voor de keuze speelt het begrip "sensitiviteit" een belangrijke rol

### **Sensitiviteit**

Het woord "Sensitiviteit" is al een paar maal ter sprake geweest.

In hun onderzoek (32) hebben Manku ea. beschreven, dat een hoge dosis van een effectorstof de gevoeligheid voor prostaglandine cofactoren kan verminderen. (noradrenaline 10 ng/ml met 10 pg/ml PGE geeft een hoger effect dan noradrenaline 100 ng/ml met 10 pg/ml PGE. Het omslagpunt verschuift met een factor 1000)

Aangezien de estradiol concentratie evenals de prostaglandineconcentratie zich in de orde van grootte van pg/ ml bevinden, zal dat effect zich hier nauwelijks voordoen.

Progesteron ligt echter met een concentratie van 13 ng/ml ongeveer 50 maal zo hoog als het maximum van estradiol (250 pg/ml) . De concentratie PGE kan vanuit de verhouding 1:1083 geschat worden op 13 pg/ml (31).

10 pg/ml ligt dan rond dag 18. Echter volgens de bevindingen van Manku ea. (31) zal de gevoeligheid bij deze concentraties progesteron lager kunnen liggen. En gemakkelijk een verschil van  $10^3$  kunnen bedragen. Met andere woorden bij deze hoge concentraties kan het zo zijn, dat de omslag pas bij 100 picogram/ml of zelfs 10 nanogram/ml wordt bereikt.

De berekende waarde op dag 18 is 10 pg/ml, wat in dat geval te laag is voor een omslagpunt.

De 10 pg/ml serumwaarde van PGE moet dus in een eerder stadium van de curve worden bereikt. Het is duidelijk, dat de bijbehorende gevoeligheid dan hoger moet zijn dan 1/1083.

Bij een gevoeligheid van 1/300 wordt de grens van 10 pg/ml bereikt bij een progesteronconcentratie van 3000 pg/ml =3 nanogram/ml. Dat niveau ligt bij dag 16 van de cyclus (Fig.9.)

Uitgaande van dezelfde redenering als gevolgd in 1981 en de concentratiecurves van Wikipedia (Fig.8,9) ontstaat dan de volgende curvereeks: Fig.12.

De bovenste curve is het gemiddelde progesteronbeloop in de tijd. Elke verticale streep is een dag in de cyclus.

Daaronder in groen (proportioneel) de gemiddelde estradiol concentratie in de tijd.

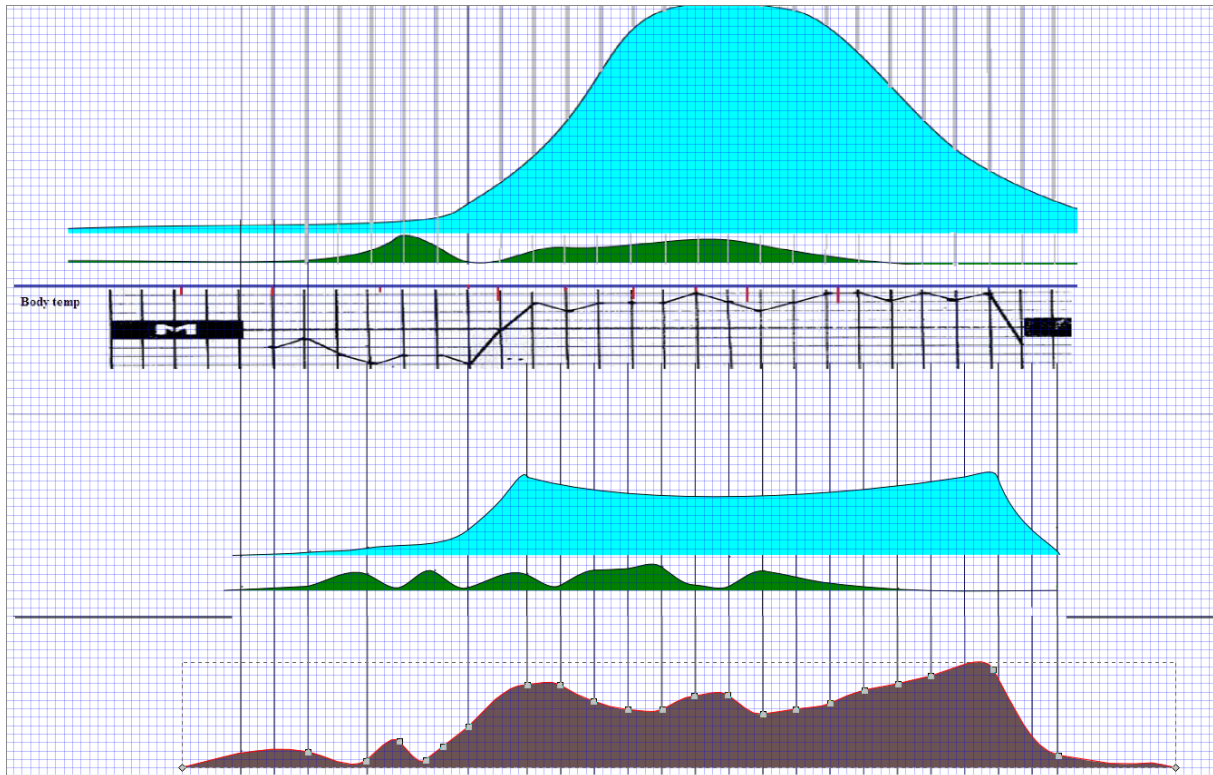
Daaronder de ideale BTC (Basale Temperatuur Curve)

Daaronder het theoretische effect van PGE in de tijd (blauw)

Daaronder het theoretische effect van estradiol in de tijd. (groen)

Als laatste de subtractiegrafiek " effect PGE- effect PGF".

Fig. 12.



Er zijn duidelijke overeenkomsten met de BTC curve:

1. Preovulatoir een dip met een piek in dezelfde tijdsspanne
2. Een snelle stijging van de curve peri-ovulatoir
3. Een piek bij de 16e dag en bij de 30<sup>e</sup> dag
4. Een tamelijk gelijkmatig verloop tussen de 16<sup>e</sup> en 30<sup>e</sup> dag
5. Een dip rond de 23<sup>e</sup> dag
6. Een steile daling na de 30<sup>e</sup> dag

De verkregen curve is het resultaat van theoretische overwegingen betreffende de farmacologische schakeleffecten van de beschreven prostaglandines. Die overwegingen zijn als illustratie van de theoretische achtergrond van de meet- en regeltechnische eigenschappen van prostaglandines toegepast op een natuurlijke geregelde cyclus met vaste schakelmomenten.

Dezelfde meet- en regeltechniek kan op dezelfde theoretische gronden ontregelingen teweeg brengen op plaatsen van chronische pijn met een acute exacerbatie als CRPS als gevolg.

Daar wordt in een afzonderlijk artikel verder op ingegaan.

## Literatuur bij Hoofdstuk VII

1. Horrobin DF, Manku MS. Roles of prostaglandins suggested by the prostaglandin agonist/antagonist actions of local anaesthetic, anti-arrythmic, anti-malarial, tricyclic antidepressant and methyl xanthine compounds: Effects on membranes and on nucleic acid function. *Med.Hypoth.*1977; 3/2 : 74
2. Horrobin DF, Manku MS. Roles of prostaglandins suggested by the prostaglandin agonist/antagonist actions of local anaesthetic, anti-arrythmic, anti-malarial, tricyclic antidepressant and methyl xanthine compounds: Effects on membranes and on nucleic acid function. *Med.Hypoth.*1977; 3/2 : 75
3. Horrobin DF, Manku MS. Roles of prostaglandins suggested by the prostaglandin agonist/antagonist actions of local anaesthetic, anti-arrythmic, anti-malarial, tricyclic antidepressant and methyl xanthine compounds: Effects on membranes and on nucleic acid function. *Med.Hypoth.*1977; 3/2 : 71-86
4. Lewis GP. Pharmacology of Prostaglandins. *Pharmaceutisch Weekblad.*1980;115:648-54
5. Maier R. Biochemistry of Prostaglandins. *Pharmaceutisch Weekblad.*1980;115:642-47
6. Costa G, Pasquale R D, Abate F, e.a. Effetti di alcune prostaglandine sui livelli plasmatici di prolattina nel ratto. *Boll.Soc.Ital.Biol.Sper.*1979;15:1485-91
7. Costa G, Trovato A, Abate F, e.a. Ruolo del sistema prostaglandinico nel controllo monoaminergico della liberazione di prolattina nel ratto. *Boll.Soc.Ital.Biol.Sper.*1979;15:1492-97
8. Costa G, Frisina N, Forestieri AM,ea. Effetti inibitori dell'indometacina sulla liberazione di prolattina indotta con peptidi oppioidi. *Boll.Soc.Ital.Biol.Sper.*1979;23:2425-30
9. Merkus JMWM, Sorge van AA. Prostaglandines in de gynaecologie en obstetrie. *Pharmaceutisch weekblad.* 1980;115:668-676
10. Perrin DG. Studies on the effects of some prostaglandins and luteinizing hormone releasing hormone on luteinizing hormone levels in the female rabbit and rhesus monkey. *Dissertation Abstr.Intern.B40.*1980;9:4153
11. Ufer J. Hormoontherapie in de gynaecologie: grondslagen en praktisch toepassing. *Library of congress catalog nr 72-171799.* 1973; 4 ed: fig 20-24
12. Brenninkmeyer VJ, Prostaglandines en de longen. *Pharmaceutisch Weekblad.*1980;115:679-82
13. Brouwers JRBJ, Bakker JH. Prostaglandines bloedstolling en vaatziekten. *Pharmaceutisch Weekblad.*1980;115:655-59
14. Harting JW. Prostaglandines en het maag-darmkanaal. *Pharmaceutisch weekblad.* 1980; 115: 660-4
15. Moore WW. Endocrinology of reproduction. In: Selkurt F, editor. *Physiology.* Boston: Little, Brown and Company; 1963. p. 704-11
16. Brown & Barker. *Basic Endocrinology.* 2 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications.1966; 8-9,39-46
17. Warberg J,Larsen E. Effect of 7 oxa-13-prostynoic acid on prostaglandin induced LH release in male rats. *Acta Physiol.Scand.*1980;108(2):25
18. Bernheim HA, Gilbert TM, Stitt JT. Prostaglandin E levels in third ventricular cerebrospinal fluid of rabbits during fever and changes in body temperature. *J Physiol.*1980;301:69-78
19. Dascombe MJ, Milton AS. Study on the possible entry of bacterial endotoxin and prostaglandin E<sub>2</sub> into the central nervous system from the blood. *Brit.J.Pharmacol.*1979;66(4):565-72

20. Komaroni I. Effect of prostaglandin $E_1$  on oxygen consumption and colonic temperature in the neonatal guinea pig. *Acta Physiol.Acad.Scie. Hüng.* 1978;52(2):230
21. Szekely M. Endotoxin fever in the newborn kitten: the role of prostaglandins and monoamines. *Acta Physiol.Acad.Scie. Hüng.*1979;54(3):265-76
22. Tse J, Coceani F. Does 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase contribute to prostaglandin inactivation in brain. *Prostaglandins.*1979;17(1):71-77
23. Karppanen H, Siren AL, Eskeli Kaivosoja A. Central cardiovascular and thermal effects of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  in rats. *Prostaglandins.*1979;17(3):385-94
24. Lin MT, Chandra A, Sun R, ea. The catecholamine mechanisms of prostaglandin  $E_1$  induced hypothermia in rats . *J Pharm Pharmacol.* 1980 Jul;32(7):489-92
25. Ufer J. Hormoontherapie in de gynaecologie: grondslagen en praktisch toepassing. Library of congress catalog nr 72-171799. 1973; 4 ed: 65-66
26. Bouwdijk Bastiaanse, MA, Berge BS ten, Holmer M, Plate WP, Rom FMP de, Stolte LAM. *Leerboek der vrouwenziekten.* 2<sup>e</sup> ed. Amsterdam: Scheltema en Holkema.1965;514
27. STACHENFELD NS, SILVA C, KEEFE DL. Estrogen modifies the temperature effects of progesterone. *J Appl Physiol.* 2000; 88: 1643–1649
28. Carr BR, Wilson JD. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 11th ed. New York: McGraw-Hill, 1987: 1818-1837.
29. The Endocrine Cycle and the Physiology of the Menstrual Cycle. [Internet] 2004 maandag 24 mei . Available from: <http://sprojects.mmi.mcgill.ca/menstrualcycle/physiology.html>
30. Hormones\_estradiol,\_progesterone,\_LH\_and\_FSH\_during\_menstrual\_cycle.svg. [Internet]. 2012 januari 15. Available from [http://en.wikipedia.org/wiki/Menstrual\\_cycle](http://en.wikipedia.org/wiki/Menstrual_cycle)
31. Patwardhan VV, Lanthier A. Concentration of prostaglandins PGE and PGF, estrone, estradiol and progesterone in human corpora lutea. *Prostaglandins.* 1980 december; 20(6):963-69
32. Manku MS, Mtabaji JP, Horrobin DF. Effects of prostaglandins on baseline pressure and responses to noradrenaline in a perfused rat mesenteric artery preparation: PGE $_1$  as an antagonist of PGE $_2$ . *Prostaglandins.*1977 april;13(4):701-9.