

Kai Neumann
Dr. med.

Untersuchung des Androgenstoffwechsels in der Brusthaut in-vitro

Geboren am 14.12.1965 in Mannheim
Reifeprüfung am 24.05.1985
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1986/87 bis WS 1993/94
Physikum am 14.3.1989 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Darmstadt
Staatsexamen am 12.10.1993 an der Universität Frankfurt

Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Rabe

Ziel dieser laborexperimentellen Arbeit war es mit Hilfe von in-vitro Inkubationsversuchen die Metabolisierung von Testosteron, Androstendion und DHEA in der Brusthaut zu untersuchen. Nach Festlegung der Inkubationsbedingungen und Zugabe von Kofaktoren im Überschuß erfolgte die Metabolisierung von Testosteron, Androstendion und DHEA in Brusthauthomogenaten. Es muß beachtet werden, daß die von uns ermittelten Ergebnisse sich auf die von uns festgelegten Inkubationsbedingungen beziehen.

Nach der Inkubation mit Testosteron fanden wir Androstendion als Hauptmetabolit. Die Konversionsrate war in etwa doppelt so hoch wie die von DHT. Dies läßt vermuten, daß die 17 β HSDH gegenüber der 5 α -Reduktase quantitativ überwiegt, bzw. unter den von uns gewählten Inkubationsbedingungen die optimalere Enzymaktivität aufweist. Die hohe Konversionsrate von Androstandiol zeigt bei gleichzeitiger geringerer Konversionsrate von Androstandion und fehlendem Nachweis von Androsteron, daß die 5 α -Reduktase eine deutlich höhere Affinität zu Testosteron als zu Androstendion hat. Trotz der hohen Konversionsrate von Androstendion via 17 β HSDH ist die androgene Wirkung durch die Bildung von DHT durch die 5 α -Reduktase determiniert. Der Nachweis von Androstendiol, bei hohen Substratkonzentrationen von Testosteron ist Ausdruck der enzymatischen Metabolisierung via Ketosteroidreduktase. Der von uns als Östron

postulierte radioaktive Spot ist Ausdruck der Metabolisierung von Testosteron durch die Aromatase.

Nach der Inkubation mit DHEA fanden wir Androstendion mit der höchsten Konversionsrate. Die Bildung von Testosteron lag im Verhältnis zur Inkubation mit Androstendion in etwa gleich hoch, wobei zu einem geringen Teil Testosteron aus Androstendiol via 3β HSDH gebildet wurde. Der fehlende Nachweis von DHT führen wir auf die relativ geringen Ausgangssubstrate von Androstendion und Testosteron und die geringe Sensitivität der Dünnschichtchromatographie zurück. Analog war Östron und Östradiol bei der geringen Konversionsrate von Testosteron nicht detektierbar. Durch den Nachweis von 19-Hydroxy 4-Androsten 3,17dion ist die Aromataseaktivität in der Brusthaut jedoch nachgewiesen worden.

Nach Inkubation mit Androstendion fand sich Androstendion vor Testosteron mit der höchsten Konversionsrate. Auf enzymatischer Ebene zeigt dies im Gegensatz zur Inkubation mit Testosteron eine höhere Affinität der 5α -Reduktase gegenüber der 17β HSDH. Ursächlich scheint, daß unter den von uns gewählten Inkubationsbedingungen die Reaktion Androstendion \rightarrow Testosteron via 17β HSDH langsamer verläuft als der umgekehrte Reaktionsschritt. Das entstandene DHT ist analog zur Inkubation mit Testosteron vorwiegend Produkt der 5α -Reduktase mit Testosteron als Substrat. Das gebildete Androsteron ist Produkt der Ketosteroid-Reduktase. Der fehlende Nachweis von Androstandiol zeigt, daß dies vorwiegend über DHT als Substrat via Ketosteroid-Reduktase entsteht. Auch nach Inkubation mit Androstendion konnte als Ausdruck einer Aromataseaktivität 19-Hydroxy 4-Androsten 3,17dion nachgewiesen werden.

Die Inkubationsversuche mit Testosteron, Androstendion und DHEA haben gezeigt, daß die Brusthaut in der Lage ist Androgene zu metabolisieren und auch potente Androgene wie DHT zu bilden. Die Bildung des potentesten Androgens DHT ist dabei abhängig von dem angebotenen Substrat. Desweiteren konnten wir zeigen, daß der Haut angebotene Androgene via Aromatase zu Östrogenen metabolisiert werden können.

Diese Arbeit soll durch die Charakterisierung des Androgenmetabolismus in der Brusthaut einen Beitrag zur Charakterisierung und zur Beeinflußung des Enzymsystems in der Brusthaut beitragen. Sie kann als Voruntersuchung von in-vitro Enzymcharakterisierungen und Regulationsuntersuchungen mit humanen Hautproben oder in-vivo Studien (lokale Applikation von Enzymhemmstoffen bei Hirsutismus) betrachtet werden.