

**Androgenwirkungen bei
Hypogonadismus und
Klinefelter-Syndrom:
Epigenetische und
pharmakogenetische
Aspekte**

Zitzmann M

Blickpunkt der Mann 2006; 4

(Sonderheft 1), 6-7

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

ANDROGENWIRKUNGEN BEI HYPOGONADISMUS UND KLINEFELTER-SYNDROM: EPIGENETISCHE UND PHARMAKOGENETISCHE ASPEKTE

Das Androgen Testosteron und sein Metabolit Dihydrotestosteron zeigen in vielen Zielorganen Wirkung: Dies reicht vom Lipidstoffwechsel über Gefäßfunktionen, psychische Effekte, Erythropoese, Knochenstoffwechsel, Haarwachstum bis hin zur Beeinflussung des Prostatagewebes und der Spermatogenese. Dosis-Wirkungsstudien bei androgendefizienten Männern zeigen eine Nicht-Linearität der Androgenwirkung, die von Gewebe zu Gewebe differiert. Die Assoziation ist logarithmisch; das heißt, die Androgenwirkung ist wesentlich stärker bei Spiegeländerungen im niedrigen Bereich der Testosteronkonzentrationen, wohingegen Erhöhungen der Testosteronkonzentration im hohen Normal- und supraphysiologischen Bereich nur noch geringe Effekte zeigen.

Tatsächlich ist es dieses Phänomen der nicht-linearen Androgenwirkung, das uns klinisch zwischen hypo- und eugonadalen Männern unterscheiden läßt. Wenn die Androgenwirkung linear wäre, könnte keine so deutliche Trennung zwischen hypogonadalen Patienten und eugonadalen Männern beobachtet werden, denn dann wären die gleichen Differenzen in der Androgenisierung auch zwischen eugonadalen Männern mit unterschiedlichen Testosteronwerten beobachtbar. Dennoch werden auch zwischen diesen eugonadalen Männern Unterschiede in der Androgenität beobachtet und gleichermaßen zeigen einige Patienten mit Hypogonadismus ein deutlicheres Ansprechen auf eine Testosteronsubstitution als andere. Diese Beobachtungen lassen sich nicht allein durch Testosteronspiegel erklären, sondern sind möglicherweise in den weiteren Schritten der Androgen-Signalkaskade begründet.

Testosteron und Dihydrotestosteron üben ihre Effekte auf die Genexpression, die schließlich in dem klinisch sichtbaren Androgen-Effekt resultiert,

über den Androgenrezeptor aus. Die Betrachtung von Faktoren, die dem Sexualsteroid in der Signalkaskade folgen, ist daher sinnvoll, wenn Fluktuationen der Androgenwirkung im eugonadalen Bereich untersucht werden sollen. Im hypogonadalen Bereich, in dem bereits das erste Glied der Kette, nämlich das Testosteron selbst, nicht ausreichend vorhanden ist und daher auch nicht für eine ausreichende Aktivierung der Androgenrezeptoren sorgen kann, sind solche Überlegungen von geringerer Aussagekraft.

Eine große Bandbreite von klinischen Bildern kann mit Mutationen im Androgenrezeptor korreliert werden; dies beginnt mit der kompletten Androgen-Insensitivität und partiellen Defiziten der Androgenwirkung wie dem Reifenstein-Syndrom. Feinere Abstufungen der androgeninduzierten Transkriptionsaktivität werden mit dem CAG-repeat-Polymorphismus des Androgenrezeptor-Gens, das auf dem X-Chromosom lokalisiert ist, verbunden. Dieser Polymorphismus kodiert eine Polyglutaminkette variabler Länge in der N-terminalen Region des Rezeptorproteins. Je länger diese Polyglutaminkette ist, desto schlechter erfolgt die Bindung von Androgen-Rezeptor-Koaktivatoren wie ARA24 oder p160. Dies resultiert in einer zunehmenden Abschwächung der Androgenwirkung mit zunehmender Länge der CAG-repeat oder Polyglutaminkette.

Der Normalbereich für die Anzahl dieser Triplets liegt wahrscheinlich zwischen 9 und 37. Jenseits dieser Länge findet sich das klinische Bild des Kennedy-Syndroms, der spinobulbären Muskelatrophie. Die Patienten leiden an einer neuromuskulären Degeneration aufgrund einer irregulären Verarbeitung des pathologisch elongierten Androgen-Rezeptorproteins und weisen zusätzlich hypogonadale Stigmata wie Gynäkomastie, Libidoverlust, reduzierte

Spermatogenese und Insulinresistenz bis hin zum Diabetes mellitus auf.

Innerhalb des Normalbereiches der CAG-repeat-Länge gibt es deutliche ethnische Unterschiede mit kürzerer Kettenlänge bei Afrikanern, gefolgt von Kaukasiern und letztlich Asiaten mit deutlich längeren Triplet-Längen. Querschnittsstudien bei eugonadalen Männern zeigen eine deutliche Beeinflussung der Androgenwirkung in bezug auf die Prostata, die Knochendichte, das Haarwachstum, den Lipidstoffwechsel und die Gefäßfunktionen, psychische Faktoren und auch die Spermatogenese durch den CAG-repeat-Polymorphismus.

Erste pharmakogenetische Untersuchungen bei testosteronsubstituierten Männern zeigen eine deutliche Modifizierung der Testosteronwirkung durch den CAG-repeat-Polymorphismus. Das Prostatawachstum und -volumen ist besonders bei Männern mit weniger als 20 Triplets deutlich stärker bzw. höher nach 2 Jahren Therapie, als bei jenen mit längeren CAG-repeats. Besonders wird der Effekt bei älteren Patienten über 40 Jahre beobachtet.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch das Klinefelter-Syndrom. Lediglich 30 % aller Männer mit dem Karyotyp 47,XXY werden Zeit ihres Lebens diagnostiziert. Viele dieser Männer entwickeln schon in frühen Lebensjahren einen Hypogonadismus und zeigen klinische Aspekte einer Androgen-Resistenz. Da das Gen für den Androgen-Rezeptor auf dem X-Chromosom lokalisiert ist, sind mögliche pharmakogenetische Aspekte des CAG-repeat-Polymorphismus hier anders zu erfassen. Neben der Bestimmung der Triplet-Längen beider Allele muß eine epigenetische Inaktivierungsanalyse der Gen-Allele durchgeführt werden.

Es zeigt sich hierbei, daß bei Klinefelter-Patienten mit 2 X-Chromosomen präferentiell das längere,

schwächer wirksame AR-Allele aktiv ist. Für die Pharmakogenetik der Androgene muß anhand der epigenetischen Analyse ein X-gewichtetes Mittel der CAG-repeat-Länge herangezogen werden. Einflüsse des Rezeptor-Polymorphismus zeigen sich hier sowohl im Phänotyp (Längenwachstum und Gynäkomastie sind besonders bei Patienten mit längeren Allelen ausgeprägt) als auch in sozialen Charakteristika (Patienten mit schwächerer Androgenwirkung erzielen beruflich im Vergleich zu Vätern und Brüdern geringere Bildungsstufen) und bei der Testosteronbehandlung (Patienten mit längeren CAG-repeats zeigen ein geringeres Wachstum der Prostata, eine geringere Suppression der Gonadotropine und ein geringeres

Ansteigen der Hämoglobinkonzentrationen).

Es bleibt anhand prospektiver Studien abzuwarten, ob diese Ergebnisse klinische Relevanz besitzen und daher zu einer Grundlage der individualisierten Androgentherapie werden könnten. Insbesondere die Behandlung der Klinefelter-Patienten könnte sich hierdurch verändern.

Literatur:

Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter Syndrome: focus on reproductive functions and hormones. *Lancet* 2004; 364: 273–83.
Zitzmann M, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl* 2003; 26: 76–83.

Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. Prostate volume and growth in testosterone-substituted hypogonadal men are dependent on the CAG repeat polymorphism of the androgen receptor gene: a longitudinal pharmacogenetic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2049–54.
Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6208–17.

Korrespondenzadresse:

*PD Dr. med. Michael Zitzmann
Institut für Reproduktionsmedizin
der Universität Münster
D-48129 Münster,
Domagkstraße 11
E-mail:
Michael.Zitzmann@ukmuenster.de*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)