

**Über die Bedeutung der Plazenta im Androgenstoffwechsel der
Perinatalperiode unter Berücksichtigung des fetalen Geschlechts und
möglicher Zusammenhänge zwischen fetalen Reifungsprozessen und
maternalen sowie fetalen Androgenserumkonzentrationen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen**

**vorgelegt von Michael Karl Georg Dressel
geboren in Göttingen**

Gießen 2001

Aus dem Medizinischen Zentrum für Kinderheilkunde des Klinikums der
Justus-Liebig-Universität Giessen
Abteilung für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Leiter: Prof. Dr. med. L. Gortner

Gutachter: Prof. Dr. med W. Kiess

Gutachter: PD Dr. med. M. Zygmunt

Tag der Disputation: 06. November 2002

Für meinen Vater (verstorben am 14.06.1990).

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
1.1 Zielsetzung und Fragestellung	1
1.2 Übersicht	2
2 MATERIAL UND METHODEN	7
2.1 Probanden und Untersuchungsmaterial.....	7
2.2 Material für die Radioimmunoassays	8
2.2.1 Androstendion (A)	8
2.2.2 Dehydroepiandrosteron (DHEA)	9
2.2.3 Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S)	9
2.2.4 Testosteron (T).....	9
2.2.5 Dihydrotestosteron (DHT)	10
2.2.6 Androstandiol- Glucuronid (3 α -diolG)	10
2.2.7 Weiteres Material und Zubehör	11
2.3 Methoden.....	11
2.3.1 Messung von Androstendion (A) und Androstandiol- Glucuronid (3 α -diolG) im Plasma unter Verwendung von Coated-Tubes	15
2.3.2 Messung von Dehydroepiandrosteron (DHEA), dessen sulfatierter Form (DHEA-S) und Testosteron (T) im Plasma	16
2.3.3 Messung von Dihydrotestosteron (DHT) im Plasma unter Verwendung von Coated- Tubes.....	18
2.4 Statistische Methoden	19
3 ERGEBNISSE.....	21
3.1 Serumkonzentrationen für Androstendion (A), Dehydroepiandrosteron (DHEA), Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S), Testosteron (T), Dihydrotestosteron (DHT) und 3 α -Androstandiol-Glucuronid (3 α -diolG).....	21
3.2 Prüfung auf signifikante Unterschiede der gemessenen Serumkonzentrationen in arteriellem und venösem Nabelschnurblut und mütterlichem venösen Blut in Bezug auf das Geschlecht der Neugeborenen.....	26
3.3 Vergleich von DHEA, DHEA-S, Androstendion, Testosteron, DHT und 3 α -diolG in jeweils arteriellem und venösem Nabelschnurblut und mütterlichem Venenblut	27
3.3.1 Vergleich zwischen dem umbilikalarteriellen und umbilikalvenösen Kompartiment	27

3.3.2 Vergleich zwischen dem umbilikalarteriellen und mütterlichen Kompartiment.....	28
3.3.3 Vergleich zwischen dem mütterlichen und umbilikalvenösen Kompartiment	28
3.4 Vergleich von DHEA, DHEA-S, Androstendion, Testosteron, DHT und 3 α -diolG innerhalb der drei Kompartimente in Bezug auf den Metabolismus der Androgene	29
3.5 Korrelationen zwischen dem Körpergewicht der Neugeborenen und den Androgen-Serumkonzentrationen im arteriellen und venösen Nabelschnurblut und im maternalen Blut zum Zeitpunkt der Geburt.....	31
4 DISKUSSION	36
4.1 Serumkonzentrationen für Dehydroepiandrosteron, Dehydroepiandrosteron-Sulfat, Androstendion, Testosteron, Dihydrotestosteron und 3 α -Androstandiol-Glucuronid in der Nabelschnurvene und -arterie von männlichen und weiblichen Neugeborenen und im Venenblut der Mutter.....	36
4.2 Die Funktion der Plazenta im Androgenstoffwechsel der Perinatalperiode unter Berücksichtigung möglicher geschlechtsspezifischer Differenzen.....	39
4.2.1 Dihydrotestosteron (DHT).....	39
4.2.2 Testosteron (T).....	41
4.2.3 Androstendion.....	43
4.2.4 Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S)...	45
4.2.5 Androstandiol-Glucuronid (3 α -diolG)	47
4.3 Zusammenhänge zwischen fetalen und maternalen Androgen-Serumkonzentrationen und den fetalen Reifungs- und Wachstumsprozessen.....	50
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	61
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	64
7 ANHANG.....	76
Abkürzungsverzeichnis	76
Abbildungsverzeichnis	77
Tabellenverzeichnis	78
Danksagung	79
Lebenslauf	80

1 EINLEITUNG

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die intrauterine Entwicklung des Menschen ist geprägt durch komplexe Differenzierungsvorgänge. In einem Zeitraum von etwa 14 bis 16 Wochen nach der Befruchtung der Eizelle werden sämtliche Organe des Embryos bzw. Feten in Struktur und Funktion angelegt. Daneben zeichnet sich die Reifung während der Embryonal- und vor allem der Fetalzeit durch ein phänomenales Dicken- und Längenwachstum mit einer vielfachen Gewichts- und Größenzunahme aus, wie es in dieser Form in keinem anderen Zeitraum des Menschenlebens mehr vorkommt.

In den Abschnitt der auslaufenden Embryonal- und beginnenden Fetalzeit fällt eine Periode hoher Androgenaktivität des männlichen Feten (JOST 1953, JOST et al. 1973). Etwa ab der 8. SSW kann eine Testosteronproduktion in den fetalen Leydigzellen nachgewiesen werden (SIITERI et al. 1974). Ungefähr ab dem gleichen Zeitpunkt wird in den fetalen Sertoli-Zellen das Anti-Müller-Hormon (AMH) synthetisiert. An die Gegenwart dieser beiden Substanzen ist letztlich die Ausdifferenzierung der männlichen Geschlechtsorgane gebunden. Bleibt der beschriebene Hormon-Produktionsschub aus, kommt es zur Ausprägung weiblicher Geschlechtsmerkmale. Die fetale Testosteronsynthese findet ihren Höhepunkt zwischen der 14. und 18. SSW, wobei Konzentrationen erreicht werden können, die fast den Testosteron-Serumspiegeln in der späten Pubertät und der Erwachsenen entsprechen (CARR 1995). Etwa ab der 26. SSW kann hinsichtlich des fetalen Androgenstoffwechsels kein geschlechtsspezifischer Unterschied mehr nachgewiesen werden. Unklar ist, ob sich dieses Phänomen bis zum Ende der Schwangerschaft fortsetzt, oder ob, wie etwa in den ersten Lebensmonaten des Säuglings, es auch in den letzten Wochen der Schwangerschaft und in der Perinatalzeit zu einem deutlichen Aktivitätsschub des Hodens und der Nebenniere und damit zu geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Androgen-Serumkonzentrationen kommt.

DICZFALUSY (1964, 1974) prägte den Begriff der fetoplazentaren Einheit und konnte die Bedeutung des fetalen und auch maternalen Androgenstoffwechsels für die plazentare Östrogensynthese aufzeigen. Die Frage stellt sich nun, ob den in späteren Schwangerschaftsabschnitten (nach der 26. SSW) produzierten Androgenen darüber hinaus noch weitere Bedeutungen zugeschrieben werden können. In der Pubertät beeinflussen die männlichen Sexualhormone neben der spezifischen Geschlechtsentwicklung auch - im Zusammenspiel mit anderen Faktoren (in erster Linie neben dem Wachstumshormon die

Insulin-like-Growth-Factors und deren Bindeproteine) - die für diesen Entwicklungsabschnitt typischen Wachstumsvorgänge, etwa den mit der Pubertät einsetzenden Wachstumsschub oder aber die geschlechtsspezifische Ausformung des Muskelreliefs. Auch für die Embryonal- und Fetalzeit ist eine das Wachstum modulierende Funktion der Androgene denkbar. Bisher existieren nur wenige Publikationen, die in ausreichend großen Stichproben mehrere, den Metabolismus der männlichen Sexualhormone widerspiegelnde, Androgenformen bei Neugeborenen gemessen haben. In der vorliegenden Arbeit bestimmten wir die Serumkonzentrationen von sechs Androgenen, nämlich neben den potentesten Wirkformen Testosteron (T) und Dihydrotestosteron (DHT) die beim Aufbau derselben entstehenden Metaboliten Dehydroepiandrosteron (DHEA), dessen sulfatierte Form Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) und Androstendion (A) sowie einen wichtigen Metaboliten des Androgenabbaus, Androstandiolglucuronid (3α -diolG). Gemessen wurde in der Nabelschnurarterie und -vene sowie im mütterlichen Venenblut, um dadurch den fetalen (Nabelschnurarterie), plazentaren (Nabelschnurvene) und mütterlichen Androgenstoffwechsel (mütterliche Cubitalvene) zu erfassen. Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe der dabei gewonnenen und durch statistische Berechnungen erweiterten Daten folgende Fragen zu beantworten:

1. Gibt es gegen Ende der Schwangerschaft Hinweise für geschlechtsspezifische Differenzen im maternalen, plazentaren und fetalen Androgenstoffwechsel?
2. Welche Bedeutung kann man der Plazenta im Androgenmetabolismus der Perinatalzeit beimessen?
3. Liegen in diesem Zeitraum Zusammenhänge zwischen dem fetalen Wachstum und den Androgen- Serumkonzentrationen vor?

1.2 Übersicht

Die Androgene gehören zur Gruppe der Steroidhormone. Sämtliche Steroide können auf einen gemeinsamen biochemischen Vorläufer, das Cholesterin, zurückgeführt werden, aus dem in den Gonaden und in der Nebennierenrinde die verschiedenen Wirkformen synthetisiert werden. Neben den Androgenen sind die Gestagene und Östrogene sowie die Glucocorticoide und Mineralocorticoide dieser Substanzgruppe zuzuordnen. In der Nebenniere werden in der Hauptsache Dehydroepiandrosteron (DHEA) und dessen sulfatierte Form (DHEA-S) sowie

Androstendion (A), daneben auch Testosteron (T) produziert. In den Leydigzellen des Hodens entsteht vor allem Testosteron, jedoch auch kleinere Mengen an Androstendion, DHEA und Dihydrotestosteron (DHT). Die Thecazellen des Ovars produzieren neben DHEA, DHEA-S und Testosteron in erster Linie Androstendion. Die genannten Androgene werden dann in den ovariellen Granulosazellen zu Östrogenen weiter verstoffwechselt. Alle genannten Organstrukturen sind zur de-novo-Synthese von Cholesterin aus Acetyl-Coenzym A fähig, der Großteil des benötigten Cholesterins wird jedoch aus dem Blutserum über Low-Density-Lipoproteine zugeführt und gelangt über rezeptorvermittelte Endozytose in die Androgen synthetisierenden Zellen. Abbildung 1 zeigt den Biosyntheseweg der Steroidhormone.

Der Transport der Androgene im Blut erfolgt zum größten Teil durch die spezifische oder unspezifische Bindung an in der Leber produzierte Proteinstrukturen. Testosteron etwa wird ähnlich dem Östradiol zum größten Teil (etwa 73%) spezifisch an das Sexual-Hormon-bindende-Globulin (SHBG) gekoppelt, zu ca. 25 % ist es an Albumin gebunden, und nur ein sehr kleiner Prozentsatz (bis 2 %) zirkuliert frei, ist also ungebunden. Für Androstendion und DHEA existieren keine spezifischen Bindeproteine. Androstendion wird in erster Linie schwach an Albumin gebunden, DHEA hingegen zirkuliert im Blut zum Großteil ohne ein Carrierprotein in seiner sulfatierten und damit stärker polaren Form. Zu einem kleinen Teil ist es ebenfalls an Albumin gebunden.

Die Wirkung entfalten die genannten Androgene ähnlich allen anderen Steroid- sowie Schilddrüsenhormonen über spezifische, zytosolisch gelegene, Rezeptorproteine. Nach Andocken des Hormons an die entsprechende Bindungsstelle des Rezeptorproteins wandert der so entstandene Komplex in den Zellkern. Neuere Untersuchungen postulieren, dass die Steroidrezeptoren mit Ausnahme der Glucocorticoidrezeptoren ausschließlich im Zellkern zu finden sind und erst dort ein Rezeptor-Hormon-Komplex entsteht. Dort bindet dieser Komplex an spezifische Akzeptorstellen der Chromatinstrukturen. Dieser Vorgang führt schliesslich zur Transskription einer steroid-spezifischen mRNA und damit zur Synthese androgentypischer Genprodukte. In manchen der Zielzellen der Androgene kann die Andockung der Hormon-Rezeptor-Komplexe an die DNA neben einer mRNA-vermittelten Proteinsynthese auch zu einer verstärkten DNA-Replikation und in der Folge zu einer erhöhten Zellteilungsrate führen.

Die Antwort der spezifischen Zielgewebe auf die Androgenaktivität ist einerseits abhängig von der Androgenkonzentration in den entsprechenden Gewebestrukturen, andererseits wird sie durch die Bindungsaffinität der einzelnen Androgene zu den intrazellulären Rezeptoren bestimmt. Die höchste Bindungsaffinität aller Androgene ist dem DHT zuzuschreiben, seine

androgene Potenz ist etwa zwei bis dreimal so hoch wie die des Testosterons. DHT entsteht durch die periphere und irreversible Umwandlung von DHEA, Androstendion und vor allem Testosteron. Das Schlüsselenzym für diesen Stoffwechselschritt ist die Steroid-5 α -Reductase, von der bisher drei Typen beschrieben sind: erstens die hepatische 5 α -Reductase, deren Aktivität durch hohe Androgenkonzentrationen inhibiert wird, zweitens eine androgenunabhängige Form, welche in den Geweben der externen Genitalien zu finden ist und drittens eine durch Androgene stimulierte Form, die in extragenitalen Organstrukturen (Haut, Haarfollikel, Talgdrüsen) vorkommt. Im Vergleich zu Testosteron und mehr noch DHT ist die androgene Potenz von Androstendion und DHEA als eher schwach einzustufen. Sie wird für Androstendion mit ungefähr 10%, für DHEA mit ca. 5% der androgenen Potenz des Testosterons beschrieben. Dies liegt möglicherweise an der im Vergleich zu T und DHT weniger stabilen Bindung, die die beiden Hormone mit den spezifischen Rezeptoren eingehen, eine direkte Wirkung von A und DHEA auf die Erfolgswelle scheint demnach von eher untergeordneter Bedeutung zu sein. Wahrscheinlicher ist eine Wirkungsentfaltung über die periphere Umwandlung zu Testosteron oder DHT.

Der Abbau der Androgene läuft über mehrere Stoffwechselwege. Androstendion kann über verschiedene Reduktions- und Hydroxilierungsschritte zu 5 β - und 5 α -Androstandiol verstoffwechselt werden. Eine besondere Bedeutung wird dem Metaboliten 3 α -Androstandiol und mehr noch dessen glucuronidierter Form 3 α -Androstandiol G (3 α -diol G) zugesprochen, da vor allem dieser als wichtiger Marker der Androgenaktivität in peripheren Gewebsstrukturen angesehen wird. 3 α -diolG entsteht zu weniger als 10% aus der direkten Konjugation des 3 α -diols. Die verbleibenden 90% rekrutieren sich aus der peripheren Umwandlung von DHT und DHT-G, aber auch durch die Konversion von Androstendion und Testosteron und in kleinen Anteilen sogar von DHEA. Die Ausscheidung der Abbauprodukte erfolgt zum größten Teil über die Nieren, nur etwa 5% werden über die Faeces ausgeschieden. Bemerkenswert ist, dass beim Menschen α - und β - Formen des Androstandiols existieren, wobei die β - Form sehr rasch in die α - Form konvertiert wird. Dementsprechend findet man in Urin und Serum fast ausschließlich das 3 α -Androstandiol und dessen glukuronidierte Form, die β -Formen sind dagegen kaum nachweisbar. Diese Tatsache führte uns dazu, die Serumspiegel der α - Form zu bestimmen.

Hinsichtlich der Bedeutung und Funktion der Androgene ist in erster Linie an die Geschlechtsentwicklung des Mannes zu denken. In der Embryonal- und Fetalzeit ist die Anlage der männlichen Genitalien an die Gegenwart des AMH (Anti-Müller-Hormon) sowie an hohe Testosteronspiegel und dessen periphere Umwandlung zu DHT gebunden. Auch das

endgültige Erreichen der Geschlechtsreife während der Pubertät und die Aufrechterhaltung der Fortpflanzungsfähigkeit in der Adulthood ist von entsprechend hohen Androgenkonzentrationen in den Zielgeweben abhängig.

Neben diesen direkten, unmittelbar geschlechtsdifferenzierenden Wirkungen sind weitere Effekte der Androgene erwähnenswert. Bedeutungsvoll ist der proteinanabole Effekt, welcher für das typische maskuline Muskelrelief verantwortlich ist. Bedingt wird dieser Mechanismus einerseits durch die Testosteron-abhängige verstärkte Retention von Stickstoff, Phosphor, Kalium und Chlor, andererseits durch den ebenfalls über das Testosteron vermittelten Konzentrationsanstieg der RNA und RNA-Polymerase im Zellkern sowie der Aminoacyl-Transferase in den Ribosomen, was letztlich zu einer höheren Proteinbiosynthese der so stimulierten Zellen führt. Auch andere Wachstums- und Differenzierungsvorgänge in nicht-reproduktiven Gewebestrukturen werden durch die Androgene beeinflusst. So wirken sie stimulierend auf das Knochenwachstum sowie auf die Erythropoese durch Induktion der Erythropoetin-Synthese. Sie modulieren den Funktionsgrad verschiedener Enzymsysteme, was etwa die unterschiedliche Verstoffwechslung verschiedener Pharmaka oder auch des Alkohols bei Mann und Frau erklärt. Ebenfalls werden den Androgenen modulierende Effekte auf das Immunsystem zugeschrieben. Sie erhöhen die Syntheserate für mitochondriale Membranen und steigern die Anzahl der Mitochondrien, was die Leistungsfähigkeit der so beeinflussten Organstrukturen heraufsetzt. Diese angeführten Effekte sind für den geschlechtlichen Dimorphismus in den nicht-reproduktiven Gewebestrukturen bedeutungsvoll. Wichtig bleibt zu betonen, dass die genannten Mechanismen auch im weiblichen Organismus zumindest in abgeschwächter Form zum Tragen kommen können. So ist etwa in der Pubertät die androgene Wachstumsstimulation bei beiden Geschlechtern von besonderer Bedeutung. (nach ATTIE & MILLER 1989, BROWN & MIGEON 1988, FOREST 1983, FOREST 1989, LONGCOPE 1986, MOWSZOWICS 1988, NEUMANN et al. 1996, PARDRIDGE 1986, PARKER 1991, RIVAROLA & BELGOROSKY 1989, VERMEULEN et al. 1991, WILSON 1996).

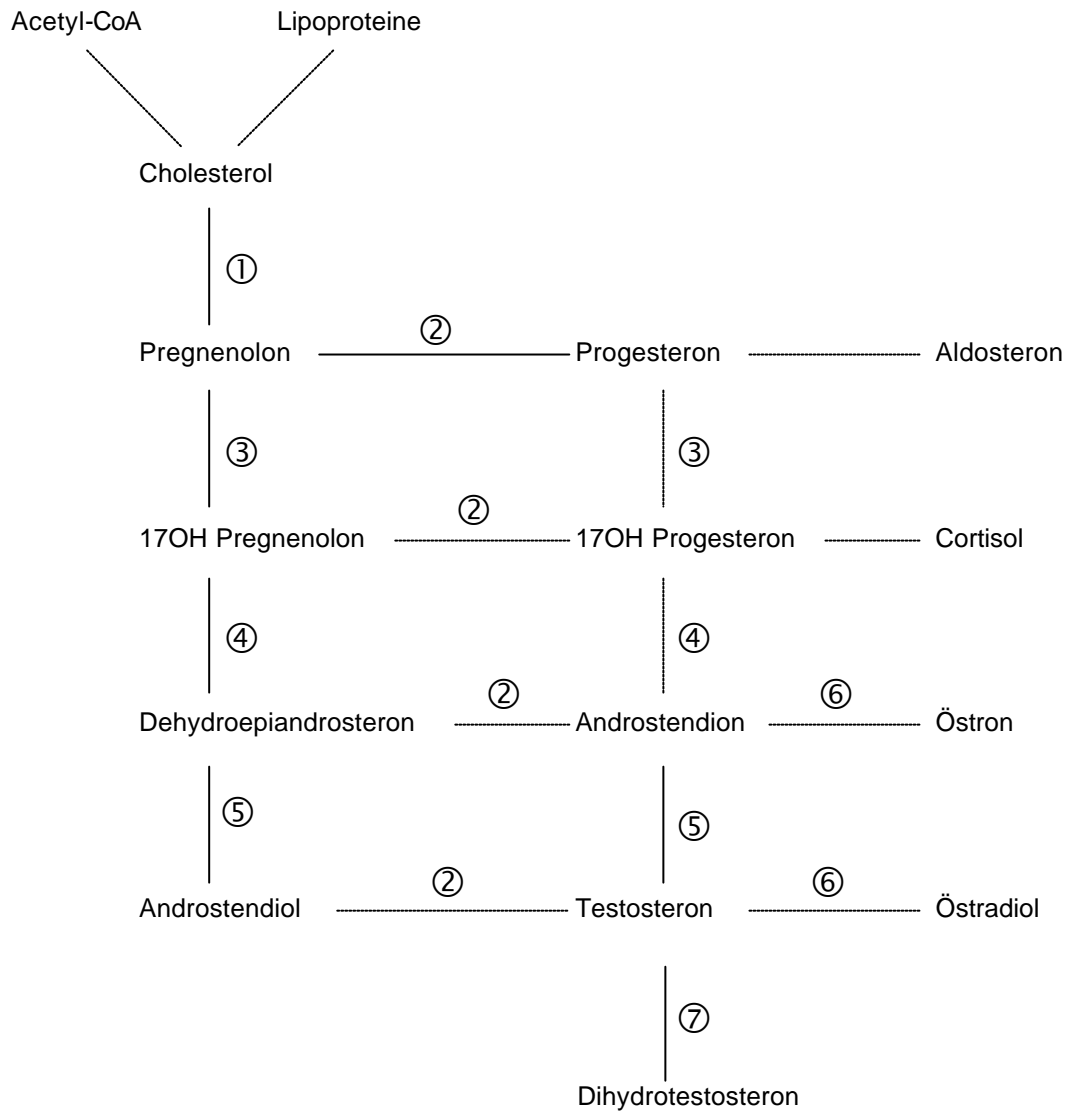


Abb. 1: Biosynthese der Sexualsteroiden (nach ATTIE & MILLER 1989, NEUMANN et al. 1996, WILSON 1996)

① 20,22- Desmolase ② 3 β - Hydroxysteroid- Dehydrogenase ③ Steroid- 17 α - Hydroxylase ④ 17, 20- Desmolase ⑤ 17 β - Hydroxysteroid- Dehydrogenase ⑥ Aromatase ⑦ 5 α - Reduktase

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probanden und Untersuchungsmaterial

Die Blutproben von 123 Neugeborenen wurden in drei Krankenhäusern, nämlich der Universitäts-Frauenklinik Gießen (78 Proben), dem Evangelischen Krankenhaus Gießen (17 Proben) und dem St. Elisabeth-Krankenhaus Essen (28 Proben) gewonnen. Dabei wurde unmittelbar nach der Durchtrennung der Nabelschnur 0,5 - 5,0 ml Blut aus dem plazentaren Anteil der Nabelschnurarterie und -vene entnommen. Zusätzlich gelang es bei 92 Müttern, im Rahmen von Routineblutabnahmen innerhalb eines Zeitfensters von 6 Stunden vor Geburt Blut aus der Vena cubitalis zu sammeln. Alle Blutproben wurden spätestens 6 Stunden nach Entnahme bei 2000 U/min zentrifugiert und bis zur Analyse bei -20°C tiefgefroren.

Es standen neben 92 vollständigen 29 aus umbilikalen Serumpaaren bestehende Probengruppen zur Verfügung, in zwei Fällen venöse Einzelproben.

35 Probengruppen wurden wegen Erkrankungen der Mutter, Geburtskomplikationen oder Frühgeburtslichkeit ausgesondert, in sieben weiteren Fällen geschah dies aufgrund von Erkrankungen oder Mißbildungen der Neugeborenen, so dass 88 Gruppen verblieben.

Bei diesen handelt es sich um Proben von bei der Erstuntersuchung gesunden, zwischen der 38. und 42. Schwangerschaftswoche geborenen Neugeborenen, sowie von ebenfalls gesunden Müttern mit komplikationslos verlaufenen Schwangerschaften.

Acht der Neugeborenen wurden per Sektio entbunden, alle übrigen waren Spontangeburt, unter den ausgewählten Proben befand sich keine Mehrlingsschwangerschaft. Die klinischen Daten wurden über die Auswertung der Geburtenbücher (Evangelisches Krankenhaus Gießen und St. Elisabeth Krankenhaus Essen) beziehungsweise des perinatologischen Erhebungsbogens der Universitätsfrauenklinik Gießen sowie ergänzend über direkte Befragung der Mütter erhoben. Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission der Universität Gießen geprüft.

Tab. 1: Klinische Daten der Neugeborenen

	männlich	weiblich
Schwangerschaftswoche	39,8 ± 1,1	40,0 ± 1,1
Körpergewicht [g]	3513 ± 454	3390 ± 425
Körpergröße [cm]	52,3 ± 2,2	51,9 ± 2,8
Gewicht der Plazenta [g]	573 ± 103	570 ± 88
Stichprobengröße	max. 37	max. 51

2.2 Material für die Radioimmunoassays

Für die Messung der Parameter wurden kommerzielle spezifische Radioimmunoassay (RIA)-Kits der Firma Diagnostic Systems Laboratories (DSL), Inc., Webster, Texas, USA verwendet, wobei diese über die Niederlassung DSL Deutschland GmbH in Sinsheim, Baden Württemberg bezogen wurden. Sämtliche Messungen sind im von der Firma Lilly Pharma getragenen Labor von Dr. med. W. Blum an der Universitäts-Kinderklinik Gießen durchgeführt worden.

Bei den RIA-Kits für Androstendion, Dihydrotestosteron und Androstandiol-Glucuronid handelt es sich um sogenannte Coated-Tube RIAs, d.h. dass bei diesen KITs mit Antikörper beschichtete Laborröhrchen verwendet werden. Dehydroepiandrosteron, Dehydroepiandrosteron-Sulfat sowie Testosteron wurden mit Hilfe von konventionellen RIAs, also mit in flüssiger Form vorhandenen Antikörpern, gemessen.

Im Folgenden werden die benötigten Kit-Bestandteile und Reagenzien für die untersuchten Hormone beschrieben:

2.2.1 Androstendion (A)

DSL ACTIVE™ Coated-Tube RIA-Kit, Katalog Nr. DSL-3800

- Standards A - F, lyophilisiert, Androstendion in steigenden Konzentrationen (0; 0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10,0; Einheit: [ng/ml]) in Humanserum, mit Natriumazid als Konservierungsmittel.
- Kontrollen I und II, lyophilisiert, Androstendion mit niedrigem und hohem Gehalt in Humanserum, mit Natriumazid als Konservierungsmittel.
- Tracer, 55 ml ¹²⁵J-Androstendion < 185 kBq, in Proteinpuffer (nicht näher bezeichnet), mit Natriumazid als Konservierungsmittel.
- Coated Tubes, 100 mit Kaninchen-Anti-Androstendion-Immunglobulin beschichtete Polypropylen-Röhrchen.

2.2.2 Dehydroepiandrosteron (DHEA)

DSL RIA, Katalog Nr. DSL-8900

- Standards A - F, DHEA in steigenden Konzentrationen (0; 0,2; 1,0; 2,5; 10,0; 30,0; Einheit: [ng/ml]) in Proteinpuffer (nicht näher bezeichnet), mit Natriumazid als Konservierungsmittel; A (Nullstandard): 2 ml, B - F: je 1 ml.
- Kontrollen I und II, je 1 ml, DHEA mit niedrigem und hohem Gehalt in Proteinpuffer (nicht näher bezeichnet), mit Natriumazid als Konservierungsmittel.
- Tracer, 55 ml ¹²⁵J- DHEA < 185 kBq, in Proteinpuffer (nicht näher bezeichnet), mit Natriumazid als Konservierungsmittel.
- DHEA-Antiserum, 11 ml Kaninchen-anti-DHEA-Serum in Proteinpuffer (nicht näher bezeichnet), Natriumazid als Konservierungsmittel.
- Präzipitierendes Reagenz, 110 ml Ziege-anti-Kaninchen-Gammaglobulin-Serum, Proteinpuffer (nicht näher bezeichnet), Polyethylenglykol (PEG), Natriumazid als Konservierungsmittel.

2.2.3 Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S)

DSL RIA, Katalog Nr. DSL-2700

- Standards A - F, DHEA-S in steigenden Konzentrationen (0; 50; 200; 1000; 4000; 8000; Einheit: [ng/ml]) in Humanserum, mit Natriumazid als Konservierungsmittel; A (Nullstandard): 2 ml, B - F: je 1 ml.
- Kontrollen I und II, je 0,5 ml, DHEA-S mit niedrigem und hohem Gehalt in Humanserum mit Natriumazid als Konservierungsmittel.
- Tracer, 100 ml ¹²⁵J-DHEA-S < 185 kBq, in Proteinpuffer (nicht näher bezeichnet), mit Natriumazid als Konservierungsmittel.
- DHEA-S-Antiserum-Komplex, 50 ml Kaninchen-anti-DHEA-S-Serum, vorbehandelt mit Ziege-anti-Kaninchen-Gammaglobulin in Proteinpuffer (nicht näher bezeichnet), Natriumazid als Konservierungsmittel.

2.2.4 Testosteron (T)

DSL RIA, Katalog Nr. DSL-4100

- Standards A - F, lyophilisiert, Testosteron in steigenden Konzentrationen (0; 0,1; 0,5; 2,5; 10,0; 25,0; Einheit: [ng/ml]) in Serum (nicht näher bezeichnet), mit Natriumazid als Konservierungsmittel.

- Kontrollen I und II, lyophilisiert, Testosteron mit niedrigem und hohem Gehalt in Serum (nicht näher bezeichnet), mit Natriumazid als Konservierungsmittel.
- Tracer, 50 ml ^{125}J -Testosteron $< 185\text{ kBq}$, in Proteinpuffer (nicht näher bezeichnet), mit Natriumbenzoat als Konservierungsmittel.
- Testosteron-Antiserum, 10 ml Kaninchen-anti-Testosteron-Serum in Proteinpuffer (nicht näher bezeichnet), Natriumazid als Konservierungsmittel.
- Präzipitierendes Reagenz, 100 ml Ziege-anti-Kaninchen-Gammaglobulin-Serum, Polyethylenglykol (PEG), Natriumazid als Konservierungsmittel.

2.2.5 Dihydrotestosteron (DHT)

DSL ACTIVE™ RIA, Katalog NR DSL-9600

- Standards A – H:
 - A: Diluent, 50 ml, mit 0 pg/ml DHT in Proteinpuffer (BSA) und Natriumazid als Konservierungsmittel.
 - B - H, lyophilisiert, DHT in steigenden Konzentrationen (25; 50; 100; 200; 500; 1000; 2500; Einheit [pg/ml]) in Proteinpuffer (BSA) und mit Natriumazid als Konservierungsmittel.
- Kontrollen I und II, lyophilisiert, DHT mit niedrigem und hohem Gehalt in Humanserum, mit Natriumazid als Konservierungsmittel.
- Tracer, lyophilisiert, ^{125}J markiertes DHT $< 185\text{ kBq}$, mit Proteinpuffer (BSA), Natriumazid als Konservierungsmittel.
- Coated Tubes, 100 mit Kaninchen-anti-DHT-Immunglobulin beschichtete Polypropylen-Röhrchen.
- Oxidationslösung, 50 ml Permanganat-Lösung in Puffer (nicht näher bezeichnet).
- 5,5 ml DHT-Puffer.

2.2.6 Androstandiol-Glucuronid (3 α -diolG)

DSL ACTIVE™ RIA, Katalog NR DSL-9200

- Standards A - F, 3 α -diolG in steigenden Konzentrationen (0; 0,5; 2,5; 10,0; 30,0; 100,0; Einheit: [ng/ml]) in Humanserum, mit Natriumazid als Konservierungsmittel, A (Nullstandard): 2 ml, B - F: je 1 ml.
- Kontrollen I und II, je 1 ml, 3 α -diolG mit niedrigem und hohem Gehalt in Humanserum, mit Natriumazid als Konservierungsmittel.

- Tracer, 55 ml ^{125}J -3 α -diolG < 185 kBq, in Proteinpuffer (nicht näher bezeichnet), mit Natriumazid als Konservierungsmittel.
- Coated Tubes, 100 mit Kaninchen-anti-3 α -diol-G-Immunglobulin beschichtete Polypropylen-Röhrchen.

2.2.7 Weiteres Material und Zubehör

- Schutzfolie, Glas- u. Kunststoffmaterial für RIA- Ansätze (Eppendorf, Greiner, Sarstedt)
- Pipetten (Eppendorf)
- Vortex-Gerät (Baxter)
- Inkubator (Eppendorf)
- Zentrifuge (Sorvall RC- 5B)
- Speed-Vac (Savant)
- Gamma Counter

2.3 Methoden

Alle durchgeführten Messungen beruhen auf dem Grundprinzip eines kompetitiven Radioimmunoassays. Bei diesem Verfahren konkurriert ein nicht markiertes (der zu bestimmende Parameter) mit einem radioaktiv markierten (^{125}J) Antigen um eine begrenzte Anzahl von Bindungsstellen hochspezifischer Antikörper, wobei die Menge des radioaktiven Antigens festgeschrieben ist und die Anzahl der Antikörper-Bindungsstellen übersteigt. Wieviel radioaktives Antigen mit dem Antikörper in Bindung geht ist somit abhängig von der Menge an nicht markiertem Antigen. Im Anschluß an eine je nach Test-Kit unterschiedliche Inkubationszeit erfolgt durch einen zweiten, gegen den ersten gerichteten, Antikörper (präzipitierendes Reagenz) die Ausfällung der Antigen-Antikörper-Komplexe und damit die Abtrennung von den freien Antigen-Komponenten. Nach Zentrifugieren und Dekantieren des Überstands wird die Radioaktivität des Präzipitats im Gammacounter gemessen. Radioaktivität und Serum-Antigenkonzentration verhalten sich hierbei umgekehrt proportional.

Bei der Verwendung von sogenannten Coated Tubes (beschichtete Röhrchen) wird der Arbeitsschritt der Ausfällung der Antigen-Antikörper-Komplexe durch Zugabe eines

präzipitierenden Reagenz dadurch umgangen, dass die Reagenzröhrchen mit einem hochspezifischen Antikörper beschichtet sind. Auf diese Weise wird nach Zugabe beider Antigene (markiert und nicht markiert) in die beschichteten Röhrchen und nach einer gewissen Inkubationszeit das gebundene Antigen durch einfaches Dekantieren von den freien Komponenten getrennt.

Um die gemessene Radioaktivität einer bestimmten Parameter-Konzentration zuordnen zu können, wird mit Hilfe von Proben, die definierte Mengen nicht radioaktiven Antigens in aufsteigenden Konzentrationen enthalten, (sogenannte Standards), eine Eichkurve beziehungsweise Standardkurve erstellt. In Abbildung 2 wird das Grundprinzip des Radioimmunoassays mit beschichteten und unbeschichteten Röhrchen noch einmal dargestellt.

Zur Prüfung der Genauigkeit des Assays sowie der durchführenden Person werden Kontrollen mit ebenfalls bekannten Konzentrationen nicht markierten Antigens bestimmt. Um die Variabilität der Werte innerhalb eines Testansatzes abschätzen zu können, wird in regelmäßigen Abständen eine bestimmte Probe mit einer feststehenden bekannten Antigenkonzentration wiederholt gemessen (Intraassay-Abweichung), eventuelle Abweichungen innerhalb mehrerer Testansätze werden durch Mitführung einer identischen Kontrollprobe ermittelt (Interassay- bzw. von-Tag-zu-Tag-Abweichung).



Abb. 2: Grundprinzip eines Radioimmunoassays

Versuchsablauf

Die Bestimmung jeder Probe, sowie aller Standards und Kontrollen wurde, als Doppelbestimmung durchgeführt und aus beiden Messungen der Mittelwert gebildet, so lange die Abweichung höchstens 5% betrug. Bei stärkeren Abweichungen wurde die Messung der betreffenden Proben in einem weiteren Ansatz wiederholt.

Zur Ermittlung der Intraassay-Abweichung wurden je nach Größe des Ansatzes 6-7 Wiederholungen einer Probenmessung in regelmässigen Abständen durchgeführt, die Interassay-Kontrolle erfolgte durch Mitführung der gleichen Kontrollproben. Die entsprechenden Daten gehen aus Tabelle 2 und 3 hervor.

Die Spezifität der in den Tests verwendeten Antiseren wird in Tabelle 5 anhand der Kreuzreaktivität dargestellt. Die aufgeführten Daten beruhen auf Herstellerangaben. Dabei wird die Reaktion des Steroids, für dessen Nachweis das Antiserum spezifisch ist, als 100% definiert.

Tab. 2: Variabilität innerhalb der Testserie (Intraassayabweichung)

	Anzahl der Messungen	mittlere Konzentration ([ng/ml], DHT: [pg/ml])	Variationskoeffizient (%)
Androstendion	6	0,85	3,5
DHEA	6	13,99	1,6
DHEA-S	6	4717,06	4,4
Testosteron	7	3,12	1,9
DHT	4	126,14	16
3 α -diolG	7	8,95	4,2

Tab. 3: Variabilität von Tag zu Tag (Interassayabweichung)

	Anzahl der Messungen	mittlere Konzentration ([ng/ml], DHT: [pg/ml])	Variationskoeffizient (%)
Androstendion	5	1,02	6,0
DHEA	4	14,05	3,6
DHEA-S	6	4808	1,4
Testosteron	3	3,02	3,3
DHT	3	93,8	9,5
3 α -diolG	4	10,16	4,4

Tab. 4: Spezifität der verwendeten Antiseren, Kreuzreaktionen in % für Androstendion, DHEA, DHEA-S, Testosteron, DHT und 3 α -diolG

	Androstendion	DHEA	DHEA-S	Testosteron	DHT	3 α -diolG
Pregnenolon	0,03		< 0,05			
Progesteron	0,07	0,045	0,22	n.n.	n.n.	n.n.
Androstendion	100,00	0,46	2,90	0,90	1,90	n.n.
DHEA	0,04	100,00	41,00	n.n.	n.n.	n.n.
DHEA-S	<0,01	0,02	100,00			
Testosteron		0,028	0,33	100,00	0,02	n.n.
DHT	0,05	0,011	0,84	6,60	100,00	n.n.
DHT-G						1,20
3 α -diol		0,008		n.n.		n.n.
3 α -diol G						100,00
Estron	0,08	n.n.		n.n.		n.n.
Estradiol	0,01		< 0,05	0,40	1,41	n.n.
Cortisol	0,03	n.n.	< 0,01		n.n.	n.n.

n. n. = nicht nachweisbar

Die Versuchsdurchführung erfolgte für die einzelnen Hormone wie in den folgenden Kapitel beschrieben:

2.3.1 Messung von Androstendion (A) und Androstandiol-Glucuronid (3 α -diolG) im Plasma unter Verwendung von Coated-Tubes

Die Durchführung dieser beiden RIAs war bei Verwendung von Coated Tubes prinzipiell gleich. Die Proben wurden zunächst auf Raumtemperatur gebracht und vor Beginn des Pipettiervorgangs vorsichtig, unter Vermeidung von Schaumbildung, in der Hand geschüttelt. Die lyophilisierten Standards und Kontrollen des A-RIAs wurden in destilliertem Wasser aufgelöst (Standard A: 1 ml, Standard B-F und Kontrolle I und II: 2 ml), beim 3 α -diolG-RIA lagen sie bereits in flüssiger Form vor (siehe Kapitel 2.2.).

Anschließend wurden Standards, Kontrollen und Proben entsprechend dem Pipettierschema (Tabelle 5 und 6) auf den Boden der mit Antikörper beschichteten Röhrchen pipettiert. Im nächsten Arbeitsschritt wurden jeweils 500 μ l Tracer in alle Röhrchen gegeben und vorsichtig mit Hilfe eines Vortex-Gerätes geschüttelt. Für die Bestimmung der Totalaktivität (TA) wurden unbeschichtete Röhrchen verwendet. Anschließend wurden die Röhrchen mit einer Schutzfolie überzogen und im Fall von Androstendion für 40 Minuten im 37°C warmen Wasserbad, im Fall von 3 α -diolG bei Raumtemperatur in einem Rüttler für 3 Stunden

inkubiert. Danach wurden alle Röhren, mit Ausnahme der Total-Count-Röhren (TA-Röhren, zur Messung der Totalaktivität), dekantiert und für 10 Minuten mit der Öffnung nach unten auf Fließpapier gestellt, sowie 5x aufgestoßen, um Flüssigkeitsrückstände aus den Röhren zu entfernen. Abschließend wurde die Aktivität des am Antikörper gebundenen Tracers 3 Minuten im Gammacounter gemessen und die Ergebnisse über den Computer ausgewertet und ausgedruckt.

Tab. 5: Pipettierschema für den Androstendion-RIA (alle Angaben in [ml])

Röhren	Standards, Kontrollen, Proben	¹²⁵ J-Androstendion
Totalaktivität	--	500
Standards A - F, je	50	500
Kontrollen I und II, je	50	500
Proben, je	50	500

Tab. 6: Pipettierschema für den 3 α -diolG-RIA (alle Angaben in [ml])

Röhren	Standards, Kontrollen, Proben	¹²⁵ J-3 α -diolG
Totalaktivität	--	500
Standards A-F (DHT: A-H), je	100	500
Kontrollen I und II, je	100	500
Proben, je	100	500

2.3.2 Messung von Dehydroepiandrosteron (DHEA), dessen sulfatierter Form (DHEA-S) und Testosteron (T) im Plasma

Die Durchführung der Tests von DHEA, DHEA-S und T war bei Verwendung von herkömmlichen RIAs prinzipiell gleich. Die Proben wurden zunächst auf Raumtemperatur gebracht und vor Beginn des Pipettiervorgangs vorsichtig, unter Vermeidung von Schaumbildung, in der Hand geschüttelt. Die lyophilisierten Standards und Kontrollen des T-RIAs wurden in destilliertem Wasser aufgelöst (Standard A: 1 ml, Standard B-F und Kontrolle I und II: 2 ml). Bei den Tests für DHEA und DHEA-S lagen sie bereits in flüssiger Form vor (vgl. Kapitel 2.2.).

Anschließend wurden Standards, Kontrollen und Proben entsprechend dem Pipettierschema (Tabelle 7, 8 und 9) auf den Boden der Laborröhren pipettiert. Im nächsten Arbeitsschritt wurde der Tracer nach dem Pipettierschema in alle Röhren gegeben, danach der entsprechende Antiserum-Komplex in alle Röhren hinzupipettiert (mit Ausnahme der TA-

Röhrchen) und vorsichtig mit Hilfe eines Vortex-Gerätes geschüttelt. Anschließend wurden die Röhrchen mit einer Schutzfolie überzogen und im Fall von DHEA-S 30 Minuten Wasserbad bei 37°C, im Fall von DHEA und T 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurden alle Röhrchen, mit Ausnahme der TA-Röhrchen, 20 Minuten, bei DHEA-S 10 Minuten bei 3000 U/min und 4°C zentrifugiert, im Anschluß daran dekantiert und 5 Minuten mit der Öffnung nach unten auf Fließpapier gestellt, um Flüssigkeitsrückstände aus den Röhrchen zu entfernen. Abschließend wurde die Aktivität des am Antikörper gebundenen Tracers 3 Minuten im Gammacounter gemessen und die Ergebnisse über den Computer ausgewertet und ausgedruckt.

Tab. 7: Pipettierschema für den DHEA-RIA (alle Angaben in [ml])

Röhrchen	Standards, Kontrollen, Proben	¹²⁵ J-DHEA	DHEA Antiserum	Präzipitierendes Reagenz
Totalaktivität	--	500	--	
NSB	200 (Nullstand.)	500	--	1000
Standards A-F, je	100	500	100	1000
Kontrollen I und II, je	100	500	100	1000
Proben, je	100	500	100	1000

NSB: nicht spezifische Bindung

Tab. 8: Pipettierschema für den DHEA-S-RIA (alle Angaben in [ml])

Röhrchen	Standards, Kontrollen, Proben	¹²⁵ J-DHEA-S	DHEA-S- Antiserum-Komplex
Totalaktivität	--	1000	--
Standards A-F	10	1000	500
Kontrollen I und II, je	10	1000	500
Proben, je	10	1000	500

Tab. 9: Pipettierschema für den Testosteron-RIA (alle Angaben in [ml])

Röhrchen	Standards, Kontrollen, Proben	¹²⁵ J- Testosteron	Testosteron Antiserum	Präzipitierendes Reagenz
Totalaktivität	--	500	--	
NSB	150(Nullstand.)	500	--	1000
Standards A-F, je	50	500	100	1000
Kontrollen I und II, je	50	500	100	1000
Proben, je	50	500	100	1000

2.3.3 Messung von Dihydrotestosteron (DHT) im Plasma unter Verwendung von Coated-Tubes

Extrahieren der Proben und Kontrollen:

Vor Beginn des Verfahrens wurde die Oxidationslösung (siehe Kapitel 2.2) auf Raumtemperatur gebracht. Die lyophilisierten Kontrollen wurden in destilliertem Wasser aufgelöst (Kontrollen I und II: jeweils 1 ml). 400 µl Proben- bzw. Kontrolllösung wurde dann in Glasröhrchen pipettiert und anschließend 500 µl Oxidationslösung dazugegeben. Mit Hilfe eines Schüttelgeräts wurden Proben bzw. Kontrollen und Oxidationslösung gemischt und 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Im nächsten Arbeitsschritt erfolgte die Extraktion der Proben durch Zugabe von 4 ml einer n-Hexan-Ethanol-Mischung (98% Hexan : 2% Ethanol). Jede Probe wurde 1 Minute mit Hilfe eines Vortex-Gerätes gemischt. Danach erfolgte die Zugabe von 50 µl DHT-Puffer, der nach Abdecken der Röhrchen durch 5-maliges Umdrehen untergemischt wurde. Als nächstes wurde der organische Überstand nach 15-minütigem Zentrifugieren bei 3000 U/min und 4°C abgetrennt. Nach Umfüllen von je 2,5 ml des organischen Überstands in hitzebeständige Glasröhrchen wurde dieser mit Hilfe eines "Speed-Vac" bis zum Eintrocknen unter Erhitzen evaporiert. Zur eigentlichen Messung wurde das eingetrocknete Material in 250 µl A-Standard unter kräftigem Schütteln aufgelöst. Alle Mengenangaben dieser Beschreibung beziehen sich auf jeweils eine Probe oder Kontrolle.

Durchführung des Assays:

Die lyophilisierten Standards (B-F) wurden in destilliertem Wasser aufgelöst (Standard B-H: 1 ml), ebenso der in lyophilisierter Form vorliegende Tracer (aufgelöst in 55 ml Aqua destillata).

Zur Behandlung der Kontrollen siehe oben.

Anschließend wurden Standards, Kontrollen und Proben entsprechend dem Pipettierschema (Tabelle 10) auf den Boden der mit Antikörper beschichteten Röhren pipettiert. Im nächsten Arbeitsschritt wurden jeweils 500 µl Tracer in die Röhren gegeben und vorsichtig mit Hilfe eines Vortex-Gerätes geschüttelt. Für die Bestimmung der Totalaktivität (TA) wurden unbeschichtete Röhren verwendet. Im Folgenden wurden alle Röhren mit einer Schutzfolie überzogen und bei Raumtemperatur in einem Rüttler für 2 Stunden inkubiert, danach, mit Ausnahme der Total-Count-Röhren (TA-Röhren), dekantiert und 10 Minuten mit der Öffnung nach unten auf Fließpapier gestellt, sowie 5x aufgestoßen, um Flüssigkeitsrückstände aus den Röhren zu entfernen. Nach Zugabe von je 3 ml destilliertem Wasser in alle Röhren mit Ausnahme der TA-Röhren wurde erneut dekantiert und entsprechend obiger Schilderung die Röhren von Flüssigkeitsrückstand befreit. Zum Abschluß wurde die Aktivität des am Antikörper gebundenen Tracers für 3 Minuten im Gammacounter gemessen und die Ergebnisse über den Computer ausgewertet und ausgedruckt.

Tab. 10: Pipettierschema für den DHT-RIA (alle Angaben in [ml])

Röhren	Standards, Kontrollen, Proben	¹²⁵ J-DHT
Totalaktivität	--	500
Standards A-F (DHT: A-H), je	100	500
Kontrollen I und II, je	100	500
Proben, je	100	500

2.4 Statistische Methoden

Da die ermittelten Daten der Serumkonzentrationen der gemessenen Steroidhormone in den meisten Fällen nicht normalverteilt waren (Prüfung auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov), wurden zur Charakterisierung der jeweiligen Stichproben Median und Bereich verwendet. Zusätzlich wurde als Vergleichsgröße für andere Arbeiten, welche von einer Normalverteilung der ermittelten Werte ausgehen, in den entsprechenden Tabellen zusätzlich Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

Statistische Vergleiche wurden mit Hilfe nicht-parametrischer Testverfahren (Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Ein-Weg-Varianzanalyse für ungepaarte Stichproben, Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest und Rangvarianzanalyse nach Friedman für gepaarte Stichproben) durchgeführt.

Zusammenhänge zwischen verschiedenen Vergleichsgrößen wurden mit Hilfe des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten sowie durch lineare Regressionsanalyse ermittelt.

P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Serumkonzentrationen für Androstendion (A), Dehydroepiandrosteron (DHEA), Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S), Testosteron (T), Dihydrotestosteron (DHT) und 3 α -Androstandiol-Glucuronid (3 α -diolG)

Die **Androstendion**-Serumkonzentrationen lagen im arteriellen Blut männlicher Neugeborener zwischen 2,5 und 6,9 ng/ml (Median (M): 4,0 ng/ml), im venösen Blut zwischen 1,9 und 6,3 ng/ml (M: 3,7 ng/ml) und im mütterlichen Blut zwischen 0,1 und 8,2 ng/ml (M: 3,9 ng/ml). Bei den Mädchen entsprechend 2,3 - 6,2 ng/ml (M: 3,9 ng/ml), 2,0 - 6,5 ng/ml (M: 3,6 ng/ml) und 1,2 - 9,1 ng/ml (M: 3,9 ng/ml). In der Gesamtpopulation ergaben sich folgende Serumkonzentrationen: arteriell 2,3 - 6,9 ng/ml (M: 4,0 ng/ml), venös 1,9 - 6,5 ng/ml (M: 3,6 ng/ml) und mütterlich 0,1 - 9,1 ng/ml (M: 3,9 ng/ml).

Für die **DHEA**-Spiegel fanden sich bei den Knaben arteriell 4,7 - 50,0 ng/ml (M: 10,5 ng/ml), venös 4,4 - 26,7 ng/ml (M: 8,6 ng/ml) und maternal 0,4 - 17,0 ng/ml (M: 7,3 ng/ml), bei den Mädchen entsprechend 6,4 - 34,9 ng/ml (M: 13,5 ng/ml), 3,6 - 24,0 ng/ml (M: 9,3 ng/ml) und 1,6 - 29,7 ng/ml (M: 8,1 ng/ml) und in der Gesamtpopulation arteriell 4,7 - 50,0 ng/ml (M: 12,8 ng/ml), venös 3,6 - 26,7 ng/ml (M: 9,2 ng/ml) und maternal 0,4 - 29,7 ng/ml (M: 7,7 ng/ml).

Die **DHEA-S**-Spiegel wiesen für die männlichen Neugeborenen folgende Werte auf: arteriell 207,0 – 6333,1 ng/ml (M: 2095,1 ng/ml), venös 247,0 – 6039,4 ng/ml (M: 2007,1 ng/ml) und maternal 97,4 – 3617,5 ng/ml (M: 1132,1 ng/ml), für die weiblichen Neugeborenen entsprechend 568,9 – 4655,9 ng/ml (M: 2278,0 ng/ml), 401,4 – 4009,7 ng/ml (M: 1802,1 ng/ml) und 240,2 – 3329,9 ng/ml (M: 1170,0 ng/ml), für die Gesamtstichproben arteriell 207,3 – 6333,1 ng/ml (M: 2262,4 ng/ml), venös 247,3 – 6039,4 ng/ml (M: 1835,8 ng/ml) und maternal 97,4 – 3617,5 ng/ml (M: 1170,0 ng/ml).

Die **Testosteron**-Konzentrationen bei den männlichen Neugeborenen lagen wiederum arteriell zwischen 1,2 und 3,8 ng/ml (M: 2,1 ng/ml), venös zwischen 1,3 und 3,9 ng/ml (M: 2,1 ng/ml) und maternal zwischen 0,4 und 1,5 ng/ml (M: 0,9 ng/ml), bei den weiblichen Neugeborenen zwischen 0,6 und 5,4 ng/ml (M: 1,9 ng/ml), zwischen 0,4 und 5,9 ng/ml (M:

2,1 ng/ml) und zwischen 0,2 und 2,1 ng/ml (M: 0,9 ng/ml); in den Gesamtstichproben schliesslich arteriell zwischen 0,6 und 5,4 ng/ml (M: 2,1 ng/ml), venös 0,4 und 5,9 ng/ml (M: 2,3 ng/ml) und maternal zwischen 0,2 und 2,1 ng/ml (M: 0,9 ng/ml).

Für **DHT** wurden bei den Jungen im arteriellen Nabelschnurblut Serumspiegel gemessen von 53,7 - 238,2 pg/ml (M: 010,3 pg/ml), im venösen Blut von 37,3 - 137,3 pg/ml (M: 70,4 pg/ml) und in den mütterlichen Proben 14,1 - 474,6 pg/ml (M: 125,9 pg/ml), bei den Mädchen 50,0 - 155,5 pg/ml (M: 89,5 pg/ml), 23,1 - 123,1 pg/ml (M: 49,7 pg/ml) und 28,5 - 534,0 pg/ml (M: 137,2 pg/ml); in den Gesamtstichproben lagen die Werte arteriell bei 50,0 - 238,2 pg/ml (M: 97,4 pg/ml), venös bei 23,1 - 137,3 pg/ml (M: 57,1 pg/ml) und maternal bei 14,1 - 534,0 pg/ml (M: 135,8 pg/ml).

Die **3a-diolG**-Konzentrationen beliefen sich wie folgt: bei den männlichen Neugeborenen arteriell 1,7 - 9,5 ng/ml (M: 3,4 ng/ml), venös 1,8 - 8,8 ng/ml (M: 3,6 ng/ml) und maternal 0,4 - 10,4 ng/ml (M: 4,4 ng/ml), bei den weiblichen Neugeborenen entsprechend 1,9 - 6,4 ng/ml (M: 3,5 ng/ml), 1,3 - 6,1 ng/ml (M: 3,7 ng/ml) und 0,3 - 14,3 ng/ml (M: 3,4 ng/ml) und für die Gesamtstichproben arteriell 1,7 - 9,5 ng/ml (M: 3,4 ng/ml), venös 1,3 - 8,8 ng/ml (M: 3,7 ng/ml), maternal 0,3 - 14,3 ng/ml (M: 3,9 ng/ml).

Die Tabellen 11, 12 und 13 zeigen Median und Bereich sowie zusätzlich Mittelwert und Standardabweichung der Serumkonzentrationen in Nabelschnurvene, Nabelschnurarterie und mütterlichem venösem Blut.

Tab. 11: Serumkonzentrationen in Nabelschnurarterie und -vene und im mütterlichen Blut (Cubitalvene) bei männlichen Neugeborenen

	A [ng/ml]	DHEA [ng/ml]	DHEA-S [ng/ml]	T [ng/ml]	DHT [pg/ml]	3a-diolG [ng/ml]
<i>arteriell</i>						
M	4,0	10,5	2095,1	2,1	101,3	3,4
Bereich	2,5-6,9	4,7-50,0	207,3-6333,1	1,2-3,8	53,7-238,2	1,7-9,5
Mw	4,1	13,3	2040,8	2,1	108,6	3,7
Stabw	1,3	8,4	1069,6	0,7	39,8	1,5
n	34	36	36	32	19	33
<i>venös</i>						
M	3,7	8,6	2007,1	2,1	70,4	3,6
Bereich	1,9-6,3	4,4-26,7	247,3-6039,4	1,3-3,9	37,3-137,3	1,8-8,8
Mw	3,8	9,3	1922,3	2,2	75,0	3,9
Stabw	1,1	4,1	1018,3	0,7	24,8	1,4
n	37	36	37	33	31	37
<i>maternal</i>						
M	3,9	7,3	1132,1	0,9	125,9	4,4
Bereich	0,1-8,2	0,4-17,0	97,4-3617,5	0,4-1,5	14,1-474,6	0,4-10,4
Mw	4,5	7,3	1226,5	0,9	145,7	4,8
Stabw	2,3	5,0	896,8	0,3	104,7	2,7
n	26	26	26	26	23	30

M: Median; Mw: Mittelwert; Stabw: Standartabweichung; n: Stichprobengröße

Tab. 12: Serumkonzentrationen in Nabelschnurarterie- und vene und im mütterlichen Blut (Cubitalvene) bei weiblichen Neugeborenen

	A [ng/ml]	DHEA [ng/ml]	DHEA-S [ng/ml]	T [ng/ml]	DHT [pg/ml]	3a-diolG [ng/ml]
<i>arteriell</i>						
M	3,9	13,5	2278,0	1,9	89,5	3,5
Bereich	2,3-6,2	6,4-34,9	568,1-4655,9	0,6-5,4	50,0-155,5	1,9-6,4
Mw	4,1	14,3	2302,0	2,2	91,5	3,7
Stabw	1,0	5,4	962,0	1,0	27,1	1,1
n	47	46	47	43	25	43
<i>venös</i>						
M	3,6	9,3	1802,1	2,1	49,7	3,7
Bereich	2,0-6,5	3,6-24,0	401,4-4009,7	0,4-5,9	23,1-123,1	1,3-6,1
Mw	3,7	11,0	1916,8	2,3	53,0	3,8
Stabw	1,0	4,8	799,9	1,1	20,7	1,0
n	50	51	51	49	46	51
<i>maternal</i>						
M	3,9	8,1	1170,0	0,9	137,2	3,4
Bereich	1,2-9,1	1,6-29,7	240,2-3329,9	0,2-2,1	28,5-534,0	0,3-14,3
Mw	4,4	9,1	1174,6	0,9	173,3	4,5
Stabw	2,2	6,8	699,7	0,5	114,2	3,0
n	42	41	43	42	37	44

M: Median; Mw: Mittelwert; Stabw: Standartabweichung; n: Stichprobengröße

Tab. 13: Serumkonzentrationen in Nabelschnurarterie- und vene und im mütterlichen Blut (Cubitalvene) bei weiblichen und männlichen Neugeborenen

	A [ng/ml]	DHEA [ng/ml]	DHEA-S [ng/ml]	T [ng/ml]	DHT [pg/ml]	3a-diolG [ng/ml]
arteriell						
M	4,0	12,8	2262,4	2,1	97,4	3,4
Bereich	2,3-6,9	4,7-50,0	207,3-6333,1	0,6-5,4	50,0-238,2	1,7-9,5
Mw	4,1	13,8	2188,7	2,2	98,9	3,7
Stabw	1,1	6,8	1012,2	0,8	33,9	1,3
n	81	82	83	75	44	76
venös						
M	3,6	9,2	1835,8	2,3	57,1	3,7
Bereich	1,9-6,5	3,6-26,7	247,3-6039,4	0,4-5,9	23,1-137,3	1,3-8,8
Mw	3,7	10,3	1916,1	2,3	61,9	3,8
Stabw	1,0	4,6	892,6	1,0	24,8	1,2
n	87	87	88	82	77	88
maternal						
M	3,9	7,7	1170,0	0,9	135,8	3,9
Bereich	0,1-9,1	0,4-29,7	97,4-3617,5	0,2-2,1	14,1-534,0	0,3-14,3
Mw	4,4	8,4	1194,1	1,0	162,7	4,6
Stabw	2,2	6,2	773,8	0,4	110,6	2,9
n	68	67	69	68	60	74

M: Median; Mw: Mittelwert; Stabw: Standardabweichung; n: Stichprobengröße

In der Abbildung 3 sind zur Veranschaulichung Bereich und Median graphisch dargestellt. Alle Werte sind nach dem Geschlecht der Neugeborenen aufgeteilt.

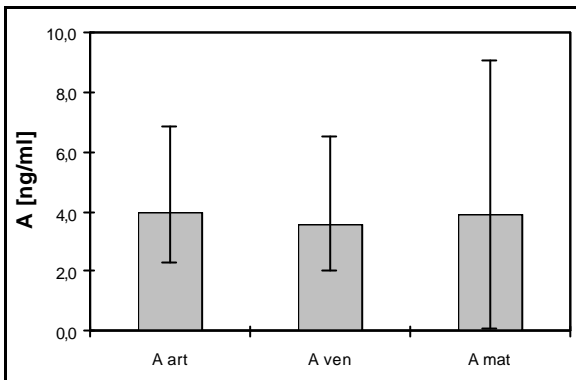


Abb. 3a

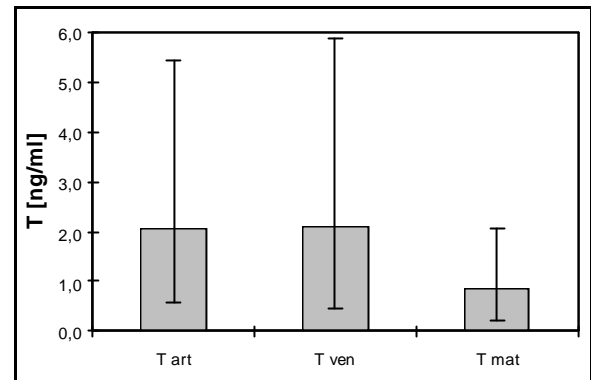


Abb. 3d

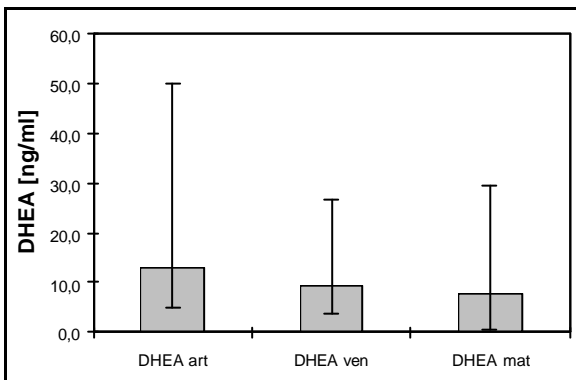


Abb. 3b

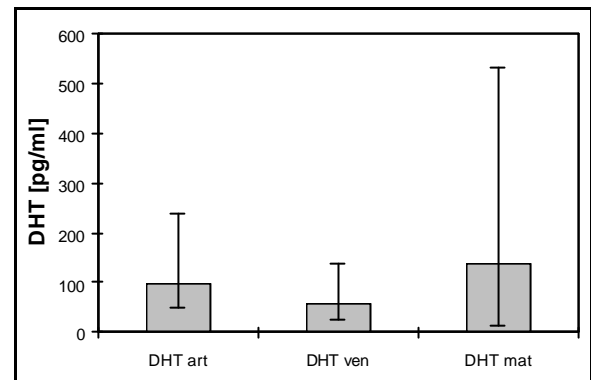


Abb. 3e

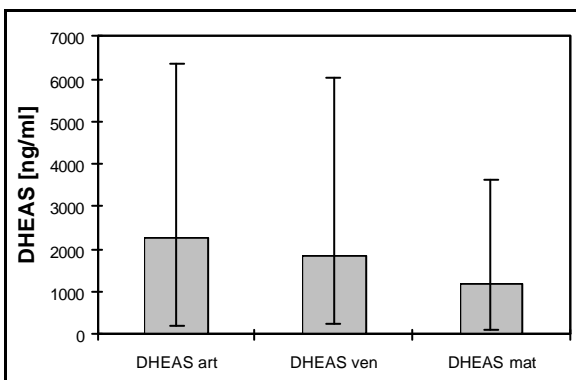


Abb. 3c

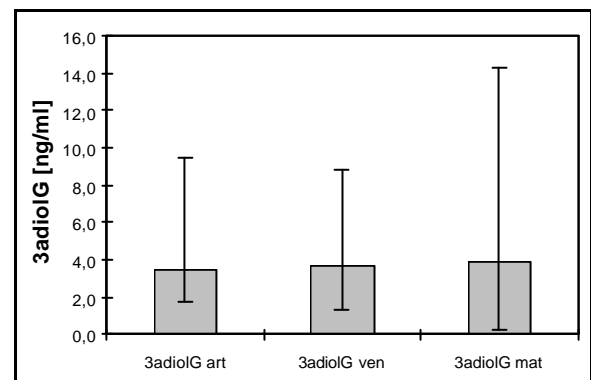


Abb. 3f

Abb. 3: Median und Bereich der Hormone Androstendion (A; Abb. 3a), Dehydroepiandrosteron (DHEA; Abb. 3b), Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS; Abb. 3c), Testosteron (T; Abb. 3d) Dihydrotestosteron (DHT; Abb. 3e), 3a-Androstadiol-Glucuronid (3a-diolG; Abb. 3f) in den drei Kompartimenten Nabelschnurarterie (art), Nabelschnurvene (ven) und mütterliche Cubitalvene (mat).

3.2 Prüfung auf signifikante Unterschiede der gemessenen Serumkonzentrationen in arteriellem und venösem Nabelschnurblut und mütterlichem venösen Blut in Bezug auf das Geschlecht der Neugeborenen

Für die Durchführung aller weiteren statistischen Untersuchungen war es zunächst wichtig, mögliche, vom Geschlecht des Feten unabhängige, Unterschiede der von uns gemessenen Serumkonzentrationen der einzelnen Androgene in den Kompartimenten Nabelschnurarterie und -vene und mütterliches Venenblut aufzudecken. Statistisch signifikante geschlechtsspezifische Abweichungen der Serumspiegel hätten auf eine unterschiedliche Funktionsweise des fetalen, plazentaren oder maternalen Androgenstoffwechsels hingewiesen.

Tabelle 14 zeigt die P-Werte aus dem Vergleich der Serumkonzentrationen der einzelnen Parameter. Davon ausgehend, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P < 0,05$ eine signifikante Differenz zwischen den jeweiligen Parametern anzunehmen, zeigte sich für DHT-venös die Tendenz für einen möglichen geschlechtsspezifischen Unterschied. Für alle anderen Parameter konnte in keinem der Kompartimente eine solche Tendenz nachgewiesen werden.

Tab. 14: Vergleich der Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Geschlecht des Neugeborenen

Parameter	Kompartiment	N 1 (männl.)	N 2 (weibl.)	Wahrscheinlichkeit P
DHEA	arteriell	36	46	0,07
	venös	36	51	0,10
	maternal	26	41	0,39
DHEA-S	arteriell	36	47	0,27
	venös	37	51	0,76
	maternal	26	43	0,97
Androstendion	arteriell	34	47	0,79
	venös	37	50	0,56
	maternal	26	42	0,72
Testosteron	arteriell	32	43	0,64
	venös	33	49	0,98
	maternal	26	42	0,41
DHT	arteriell	19	25	0,16
	venös	31	46	0,00
	maternal	23	37	0,37
3 α -diolG	arteriell	33	43	0,66
	venös	37	51	0,70
	maternal	30	44	0,46

Irrtumswahrscheinlichkeit P: ab $P < 0,05$ wird von einer statistisch signifikanten Differenz zwischen den verglichenen Gruppen ausgegangen; N1 / N2 : Stichprobengröße

3.3 Vergleich von DHEA, DHEA-S, Androstendion, Testosteron, DHT und 3 α -diolG in jeweils arteriellem und venösem Nabelschnurblut und mütterlichem Venenblut

In den statistischen Tests auf geschlechtsspezifische Unterschiede der Androgenkonzentrationen der Kompartimente zeigte sich bis auf eine Ausnahme weder im maternalen noch im fetalen Androgenstoffwechsel ein statistisch signifikanter Unterschied für einen vom Geschlecht abhängigen Androgenmetabolismus. So wurde bei allen weiteren Berechnungen mit den Gesamtstichproben gearbeitet, was aufgrund der höheren Stichprobenzahl die Wertigkeit der statistischen Tests erhöhte.

In der vorliegenden Arbeit stand neben der Bedeutung der Androgene in der Perinatalperiode die Frage nach der Funktion der Plazenta für den Androgenmetabolismus in dieser Zeit im Vordergrund. Dabei wurde einerseits nach Hinweisen für eine mögliche Trennung fetaler und maternaler Stoffwechselfvorgänge durch die Plazenta gesucht, andererseits betrachteten wir die gewonnenen Daten in Hinblick auf eine mögliche integrative Funktionsweise der Plazenta.

Im Folgenden stellen wir zunächst statistische Vergleiche zwischen den Serumspiegeln der einzelnen Kompartimente an, wobei einerseits mögliche Korrelationen, andererseits signifikante Differenzen zwischen den Konzentrationen von Nabelschnurarterie, -vene und mütterlichen Venenblut berücksichtigt wurden.

3.3.1 Vergleich zwischen dem umbilikalarteriellen und umbilikalvenösen Kompartiment

Zwischen den Serumspiegeln der gemessenen Parametern in Nabelschnurarterie und -vene fanden sich durchgehend hoch signifikante Korrelationen; zusätzlich konnten bei allen Metaboliten mit Ausnahme von 3 α -diolG signifikante Unterschiede zwischen den Konzentrationen beider Kompartimente nachgewiesen werden. Im Fall von DHEA, DHEA-S, Androstendion und DHT waren jeweils die arteriellen Werte signifikant höher, lediglich für das Testosteron zeigten sich umgekehrte Verhältnisse mit der Tendenz zu höheren Werten in der Nabelschnurvene.

3.3.2 Vergleich zwischen dem umbilikalarteriellen und mütterlichen Kompartiment

Beim Vergleich der arteriellen und maternalen Serumkonzentrationen zeigten sich für DHEA und 3α -diolG signifikante Korrelationen. DHEA, DHEA-S, Testosteron und DHT unterschieden sich signifikant mit höheren arteriellen Werten für DHEA, DHEA-S und Testosteron und umgekehrt höheren maternalen Werten für DHT. Für Androstendion und 3α -diolG waren keine statistisch signifikanten Konzentrationsdifferenzen der Kompartimente auszumachen.

3.3.3 Vergleich zwischen dem mütterlichen und umbilikalvenösen Kompartiment

Von den untersuchten Parametern konnte für 3α -diolG eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den mütterlichen und venösen Serumspiegeln ermittelt werden. Umgekehrt wurden nur für diesen Parameter keine statistisch signifikanten Konzentrationsdifferenzen gemessen, im Falle aller anderen Androgenmetaboliten unterschieden sich die mütterlichen und venösen Serumspiegeln signifikant mit höheren maternalen Werten für Androstendion und DHT und höheren venösen Werten für DHEA, DHEA-S und Testosteron.

In Tabelle 15 sind hier aufgeführte Ergebnisse zusammengefasst.

Tab.15: Korrelationen und Vergleich der Serumkonzentrationen der gemessenen Parameter zwischen den jeweiligen Kompartimenten

Parameter	Kompartimente	n	r	P
DHEA	art-ven	81	0,49***	0,00
	art-mat	62	-0,31*	0,00
	mat-ven	67	0,08	0,02
DHEA-S	art-ven	83	0,71***	0,00
	art-mat	65	-0,23	0,00
	mat-ven	69	-0,03	0,00
Androstendion	art-ven	80	0,66***	0,00
	art-mat	62	0,21	0,38
	mat-ven	67	0,28*	0,049
Testosteron	art-ven	70	0,89***	0,00
	art-mat	57	0,12	0,00
	mat-ven	64	0,07	0,00
DHT	art-ven	37	0,55***	0,00
	art-mat	30	0,18	0,00
	mat-ven	51	0,08	0,00
3 α -diolG	art-ven	76	0,89***	0,44
	art-mat	63	0,38**	0,07
	mat-ven	74	0,36**	0,06

Signifikanzniveaus der Korrelationskoeffizienten (r):
 * : P<0,05
 ** : P<0,01
 *** : P<0,001

Irrtumswahrscheinlichkeit (P): ab $P < 0,05$ wird von einer statistisch signifikanten Differenz zwischen den jeweiligen Gruppen ausgegangen.

Kompartimente: arteriell (art), venös (ven), maternal (mat); n: Stichprobengröße;

3.4 Vergleich von DHEA, DHEA-S, Androstendion, Testosteron, DHT und 3 α -diolG innerhalb der drei Kompartimente in Bezug auf den Metabolismus der Androgene

Zur Klärung der Frage nach der Bedeutung der Plazenta für den Androgenstoffwechsel in der Perinatalperiode wurden im vorliegenden Kapitel zunächst die jeweils gleichen Parameter der einzelnen Kompartimente auf statistisch signifikante Zusammenhänge und Differenzen untersucht.

Des Weiteren betrachteten wir den Auf- und Abbau der androgenen Wirkformen. Zu diesem Zweck suchten wir nach statistischen Zusammenhängen zwischen den im Stoffwechsel der Androgene aufeinander folgenden Metaboliten, wobei ein besonderes Augenmerk auf mögliche Interaktionen zwischen den drei Kompartimenten gerichtet wurde. Entsprechend dem im Kapitel 1.2. aufgeführten Biosyntheseweg der Androgene waren dabei besonders

mögliche Verbindungen zwischen DHEA/DHEA-S und A, DHEA/DHEA-S und T, A und T, T und DHT sowie T bzw. DHT und 3α -diolG von Bedeutung. Dabei fanden sich zwischen arteriellen und maternalen Serumkonzentrationen keine Hinweise für einen möglichen transplazentaren Syntheseweg (vom Feten zur Mutter). Im Gegensatz dazu konnten jedoch Anzeichen sowohl für feto-fetale (Umbilikalarterie - Umbilikalvene) als auch für materno-fetale (transplazentar von der Mutter zum Feten) Stoffwechselfvorgänge gefunden werden. Hervorzuheben sind dabei die Zusammenhänge zwischen den arteriellen Androstendion- und DHEA-S-Konzentrationen und den venösen Testosteron-Spiegeln sowie zwischen den arteriellen Testosteron- und Dihydrotestosteron-Spiegeln und den venösen 3α -diolG-Konzentrationen. Auch die Zusammenhänge zwischen den DHEA- und DHEA-S-Konzentrationen im maternalen Kompartiment mit den Androstendion-Spiegeln im umbilikalvenösen Kompartiment waren auffällig. Die Tabellen 16, 17, und 18 zeigen die Ergebnisse.

Tab. 16: Regression zwischen umbilikalarteriellen und umbilikalvenösen Parametern.

V abhängig	V unabhängig	R-square	F-Wert	Fehler- wahrscheinlichkeit
venös	arteriell			
A	DHEA	0,007	0,56	0,45
A	DHEA-S	0,02	2,06	0,15
T	DHEA	0,02	2,01	0,16
T	DHEA-S	0,05	4,21	0,04
T	A	0,12	10,1	0,00
DHT	T	0,01	1,00	0,32
3α -diolG	T	0,12	10,1	0,00
3α -diolG	DHT	0,21	11,1	0,00

V: Variable; R-square: Bestimmtheitsmaß; F-Wert: Teststatistik

Tab. 17: Regression zwischen umbilikalarteriellen und maternalen Parametern

V abhängig	V unabhängig	R-square	F-Wert	Fehler- wahrscheinlichkeit
maternal	arteriell			
A	DHEA	0,00	0,05	0,81
A	DHEA-S	0,02	0,02	0,88
T	DHEA	0,01	0,70	0,40
T	DHEA-S	0,00	0,29	0,59
T	A	0,05	3,57	0,06
DHT	T	0,00	0,08	0,78
3 α -diolG	T	0,00	0,00	0,97
3 α -diolG	DHT	0,04	1,5	0,22

V: Variable; R-square: Bestimmtheitsmaß; F-Wert: Teststatistik

Tab. 18: Regression zwischen maternalen und umbilikalvenösen Werten

V abhängig	V unabhängig	R-square	F-Wert	Fehler- wahrscheinlichkeit
venös	maternal			
A	DHEA	0,11	7,90	0,00
A	DHEA-S	0,10	7,88	0,00
T	DHEA	0,00	0,00	0,98
T	DHEA-S	0,00	0,00	0,96
T	A	0,00	0,08	0,78
DHT	T	0,09	5,66	0,02
3 α -diolG	T	0,00	0,12	0,73
3 α -diolG	DHT	0,01	0,41	0,52

V: Variable; R-square: Bestimmtheitsmaß; F-Wert: Teststatistik

3.5 Korrelationen zwischen dem Körpergewicht der Neugeborenen und den Androgen-Serumkonzentrationen im arteriellen und venösen Nabelschnurblut und im maternalen Blut zum Zeitpunkt der Geburt

Neben der Bedeutung der Plazenta im fetalen und maternalen Androgenmetabolismus der Perinatalperiode stand die Beantwortung der Frage nach Zusammenhängen zwischen den fetalen Reifungsprozessen und den feto-maternalen Androgenspiegeln im Vordergrund. Zu diesem Zweck suchten wir nach statistisch signifikanten Zusammenhängen zwischen dem Körpergewicht des Neugeborenen und den Androgenserumkonzentrationen in den jeweiligen

Kompartimenten. Unsere Daten zeigten hierbei keine statistisch signifikanten Korrelationen. In Tabelle 19 sind die Ergebnisse im Einzelnen aufgeführt.

Tab. 19: Korrelationen zwischen dem Körpergewicht des Neugeborenen und den Androgen-Serumkonzentrationen in arteriellem und venösem Nabelschnurblut und im maternalem Blut

Parameter		arteriell	venös	maternal
DHEA	r	0,12	0,11	-0,23
	p	0,29	0,32	0,06
	n	82	87	67
DHEA-S	r	0,01	0,05	-0,21
	p	0,90	0,63	0,09
	n	83	88	69
A	r	0,04	0,04	-0,15
	p	0,70	0,72	0,23
	n	81	87	68
T	r	0,06	0,06	-0,16
	p	0,62	0,57	0,21
	n	75	82	68
DHT	r	-0,02	-0,14	0,01
	p	0,91	0,22	0,99
	n	44	77	60
3 α -diolG	r	-0,18	-0,05	-0,12
	p	0,11	0,64	0,31
	n	76	88	74

r: Korrelationskoeffizient
 p: Irrtumswahrscheinlichkeit
 n: Stichprobenumfang

In den folgenden Abbildungen (Abb. 4 – 9) werden Regressionsrechnungen zwischen einzelnen Parametern dargestellt.

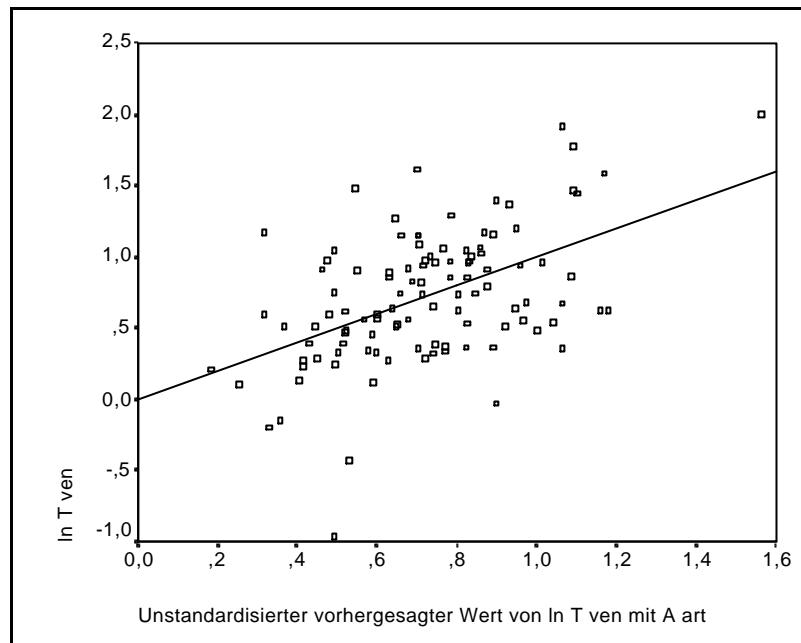


Abb.4: Zusammenhang zwischen arteriellen A und venösen T-Konzentrationen, dargestellt anhand einer mit natürlich logarithmierten Daten ermittelten Regressionsgerade, welche die bedingte Abhängigkeit der venösen T- von den arteriellen A-Konzentrationen dokumentiert.

In T ven: natürl. Logarithmus der venösen Testosteron-Konzentrationen [ng/ml], In A art: natürl. Logarithmus der arteriellen Androstendion-Konzentrationen [ng/ml].

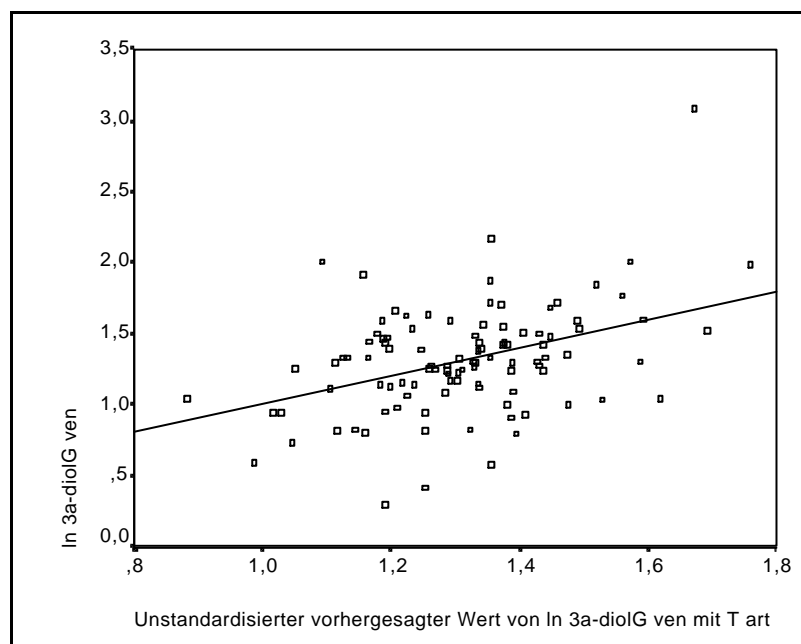


Abb.5: Zusammenhang zwischen arteriellen T- und venösen 3α-diolG-Konzentrationen, dargestellt anhand einer Regression, dargestellt anhand einer mit natürlich logarithmierten Daten ermittelten Regressionsgerade, welche die bedingte Abhängigkeit der venösen 3α-diolG von den arteriellen T-Konzentrationen dokumentiert.

In 3α-diolG ven: natürl. Logarithmus der venösen 3α-Androstandiol-Glucuronid-Konzentrationen [ng/ml], In T art: natürl. Logarithmus der arteriellen Testosteron-Konzentrationen [ng/ml].

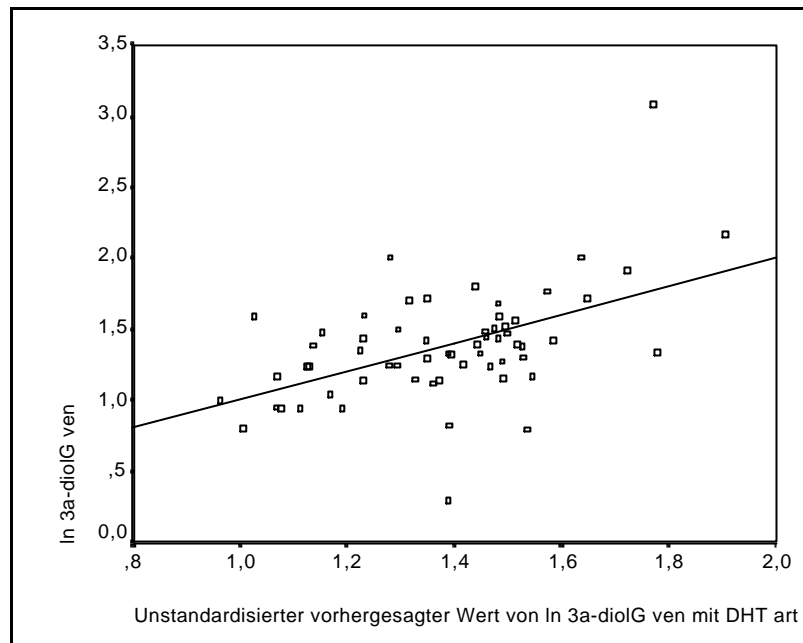


Abb.6: Zusammenhang zwischen arteriellen DHT- und venösen 3α-diolG-Konzentrationen, dargestellt anhand einer mit natürlich logarithmierten Daten ermittelten Regressionsgerade, welche die bedingte Abhängigkeit der venösen 3α-diolG- von den arteriellen DHT-Konzentrationen dokumentiert.

ln 3α-diolG ven: natürl. Logarithmus der venösen 3α-Androstandiol-Konzentrationen [ng/ml], ln DHT art: natürl. Logarithmus der arteriellen Dihydrotestosteron-Konzentrationen [pg/ml].

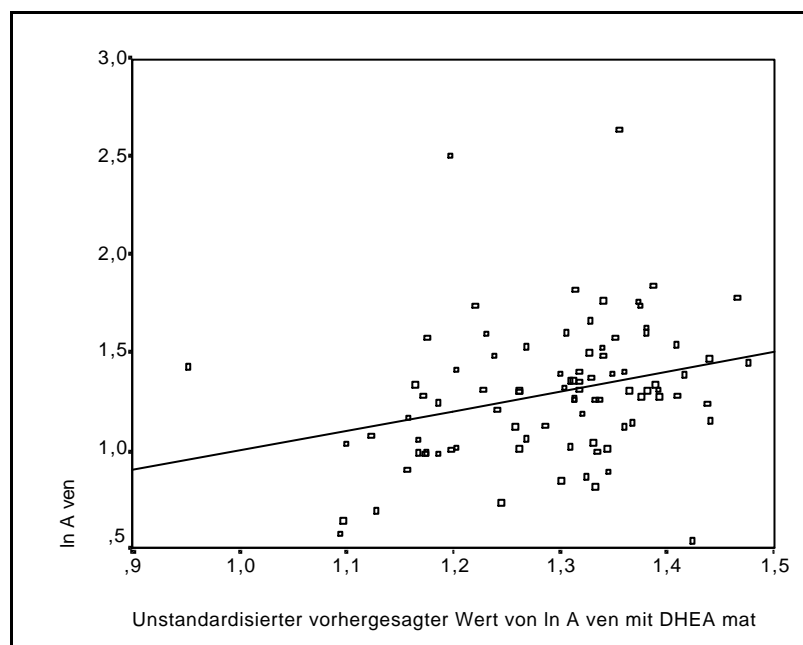


Abb.7: Zusammenhang zwischen maternalen DHEA- und venösen A-Konzentrationen, dargestellt anhand einer mit natürlich logarithmierten Daten ermittelten Regressionsgerade, welche die bedingte Abhängigkeit der venösen A- von den maternalen DHEA-Konzentrationen dokumentiert.

ln A ven: natürl. Logarithmus der venösen Androstendion-Konzentrationen [ng/ml], ln DHEA mat: natürl. Logarithmus der maternalen Dehydroepiandrosteron-Konzentrationen [ng/ml].

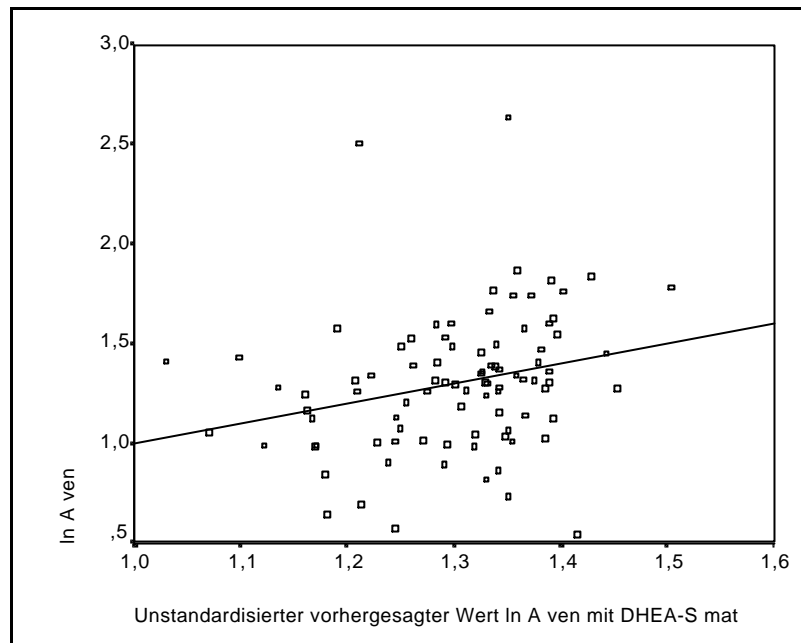


Abb.8: Zusammenhang zwischen maternalen DHEA-S- und venösen A-Konzentrationen, dargestellt anhand einer Regression, dargestellt anhand einer mit natürlich logarithmierten Daten ermittelten Regressionsgerade, welche die bedingte Abhängigkeit der venösen A von den maternalen DHEA-S-Konzentrationen dokumentiert.

In A ven: natürl. Logarithmus der venösen Androstendion-Konzentrationen [ng/ml], ln DHEA -S mat: natürl. Logarithmus der maternalen Dehydroepiandrosteron-Sulfat-Konzentrationen [ng/ml].

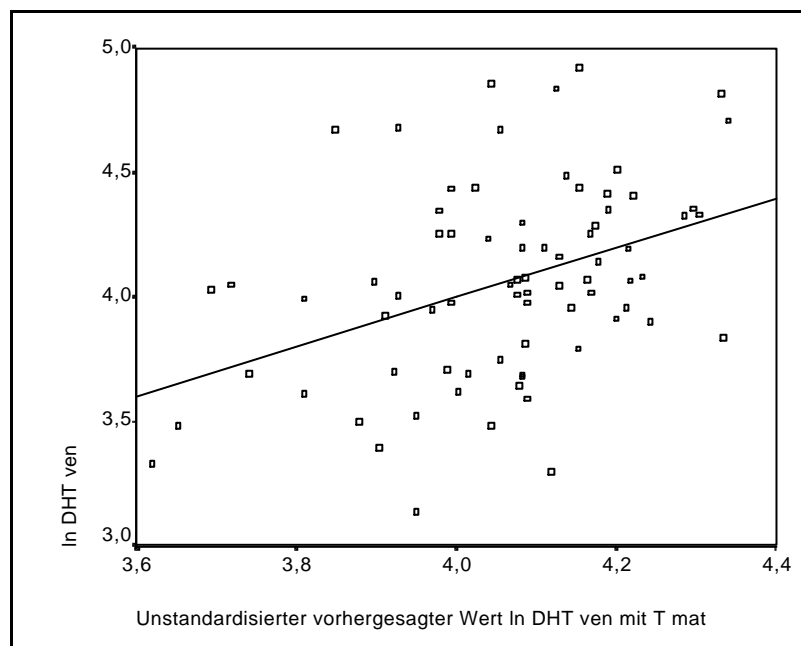


Abb.9: Zusammenhang zwischen maternalen T- und venösen DHT-Konzentrationen, dargestellt anhand einer Regression, dargestellt anhand einer mit natürlich logarithmierten Daten ermittelten Regressionsgerade, welche die bedingte Abhängigkeit der venösen DHT- von den maternalen T-Konzentrationen dokumentiert.

In DHT ven: natürl. Logarithmus der venösen Dihydrotestosteron-Konzentrationen [pg/ml], ln T mat: natürl. Logarithmus der maternalen Testosteron-Konzentrationen [ng/ml].

4 DISKUSSION

4.1 Serumkonzentrationen für Dehydroepiandrosteron, Dehydroepiandrosteron-Sulfat, Androstendion, Testosteron, Dihydrotestosteron und 3 α -Androstandiol-Glucuronid in der Nabelschnurvene und -arterie von männlichen und weiblichen Neugeborenen und im Venenblut der Mutter

Grundsätzlich ist zu bemerken, dass die Spannweite der in der Literatur beschriebenen Konzentrationen für die von uns gemessenen Androgene sehr weit ist. Weiterhin erwähnenswert ist die Tatsache, dass bis auf wenige Ausnahmen (DAWOOD et al. 1977, GIPS 1983) kaum Publikationen existieren, welche entsprechend unserer Arbeit gleichzeitig in den Kompartimenten Nabelschnurvene und -arterie und im mütterlichen Venenblut gemessen haben. Zudem ist uns bis jetzt keine Arbeit bekannt, welche sich mit einer vergleichbaren Auswahl von Androgenen beschäftigt. Viele Autoren untersuchten entweder arterielles (TAGAKI et al. 1977) oder venöses (FURUHASHI et al. 1982, GEMER et al. 1997, MIYAMOTO 1981, SIMMONS et al. 1994) oder gemischtes Nabelschnurblut (DEPERETTI et al. 1978, FOREST et al. 1975, MACCOBY et al. 1979, MATHUR et al. 1992, PARKER et al. 1982, TAPANAINEN 1983), bisweilen ergänzt durch Messung des mütterlichen Venenblutes (DAWOOD et al. 1977, FOREST 1979, GIPS 1983, MATHUR et al. 1992, TAGAKI et al. 1977). Des Weiteren existieren Arbeiten (CORBIER et al. 1990, FOREST 1979, FOREST et al. 1980), die Parameter aus dem peripheren Blut des Neugeborenen (Venen- oder Kapillarblut) bestimmt haben. Erwähnenswert ist zudem die Tatsache, dass im Gegensatz zur unserer Arbeit, in vielen der vorliegenden Publikationen die Spiegelbestimmungen in relativ kleinen Stichproben mit n zwischen 5 bis 10 gemessen wurden.

Für das Hormon DHEA in Nabelschnur- oder mütterlichem Blut existieren bisher nur sehr wenige Arbeiten, die meisten Autoren begnügen sich mit der Messung der sulfatierten Form DHEA-S. Die von den Autoren (DE PERETTI et al. 1978, GIPS 1983, PARKER et al. 1982, SIMMONS et al. 1994, TAPANAINEN 1983) angegebenen Konzentrationen differieren sehr stark, GIPS (1983) fand für DHEA im Vergleich zu unserer Arbeit signifikant höhere Konzentrationen im Blut der Nabelschnurarterie und der mütterlichen Vena cubitalis bei etwa gleichen Konzentrationen im Blut der Nabelschnurvene sowie etwa gleichen Werten für

DHEA-S in allen drei Kompartimenten. Die von PARKER et al. (1982) ermittelten DHEA-S-Spiegel in der Nabelschnurvene decken sich ebenfalls gut mit den von uns gemessenen Konzentrationen. Von verschiedenen Autoren wurden jedoch Messdaten ermittelt, die von unseren Ergebnissen abweichen (DE PERETTI et al. 1978, FOREST et al. 1980, SIMMONS et al. 1994). Die von FOREST et al. (1980) veröffentlichten Konzentrationen von DHEA und DHEA-S waren niedriger als in der vorliegenden Arbeit, allerdings wurden diese aus dem Kapillarblut (Punktion der Ferse) der Neugeborenen bestimmt, so dass ein direkter Vergleich aufgrund der differierenden Entnahmestelle nur bedingt möglich ist.

Die von uns ermittelten Konzentrationen für Androstendion und Testosteron liegen besonders in arteriellem und venösem Nabelschnurblut, aber auch im maternalen Blut bis auf wenige Ausnahmen etwas über den Spiegel anderer Autoren (BOLTON et al. 1989, CORBIER et al. FOREST et al. 1975, GIPS 1983, 1990, MACCOBY et al. 1979, SIMMONS et al. 1994, TAGAKI et al. 1977, TAPANAINEN 1983). Die in unseren Messungen für die Durchführung der Radioimmunoassays verwendeten Antikörper weisen laut Herstellerangaben eine sehr hohe Spezifität auf, überdies sprechen die sehr geringen Intra- und Interassay-Abweichungen der Testserien für eine hohe Messgenauigkeit der Assays. Allerdings wurde bei den Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit auf eine chromatographische Reinigung der Plasmaextrakte vor Durchführung der Radioimmunoassays verzichtet, was als mögliche Erklärung für die beschriebenen Abweichungen dienen könnte. Andererseits muss auch berücksichtigt werden, welche Testosteron-Fraktion gemessen wurde - freies Testosteron, an SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) – bzw. Albumin gebundenes oder aber, wie in der vorliegenden Arbeit, das Gesamt-Testosteron. Bei einigen Autoren, etwa, CORBIER et al. (1990), DAWOOD (1977) oder TAPANAINEN (1983) geht dies aus dem Text nicht eindeutig hervor, was einen direkten Vergleich der Daten in Bezug auf die Höhe der Serumspiegel nur bedingt zulässt. Andererseits finden sich auch Arbeiten mit etwa gleichen (FOREST et al. 1980, GEMER et al. 1997) oder im Vergleich zu unseren Ergebnissen höheren fetalen Testosteron-Konzentrationen (FURUHASHI et al. 1982, MIYAMOTO 1981), bzw. zwei Publikationen (FOREST 1979, GIPS 1983), welche im maternalen Kompartiment mit unseren Werten vergleichbare Androstendion-Spiegel vorweisen.

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Serum-Spiegel für DHT decken sich hinsichtlich der Werte im maternalen Kompartiment sehr gut mit den Messungen von DAWOOD & SAXENA (1977) und TAGAKI et al. (1977), ebenso wie mit den in letzterer Arbeit angegebenen

Konzentrationen in Nabelarterie und -vene. Im Vergleich zu unserer Arbeit ermittelten DAWOOD & SAXENA (1977) niedrigere Serumkonzentrationen in der Umbilicalarterie und -vene, PANG et al. (1979) hingegen deutlich höhere Konzentrationen. Insgesamt sind nur wenige Arbeiten bekannt, welche DHT-Konzentrationen beim menschlichen Feten zum Zeitpunkt der Geburt in der Nabelschnur (Vene und Arterie) oder dem mütterlichem Blut ermittelt haben.

Bei dem Metaboliten 3α -diolG verhält es sich ähnlich. Publikationen, welche auf Konzentrationen in der Fetal- und Neonatalzeit eingehen, sind rar; die meisten Autoren beschäftigen sich mit 3α -diolG als möglichem Marker für den Aktivitätszustand des Androgenstoffwechsels bei verschiedenen endokrinologischen Krankheitsbildern wie zum Beispiel die Kongenitale Adrenale Hyperplasie (HATUN et al. 1994) oder der Idiopathische Hirsutismus (KIRSCHNER et al. 1987) oder einfach als gut mess- und damit objektivierbaren Parameter zur Beurteilung einer physiologischen Entwicklung und Reifung des Endokriniums in Kindheit und Jugend (RIDDICK et al. 1991, RITTNER et al. 1997). Einzige Vergleichsmöglichkeit für die vorliegenden Daten ist die Arbeit von MATHUR et al. (1992), die die Konzentration von 3α -diolG sowohl in mütterlichem Venenblut als auch im männlichen und weiblichen Nabelschnurblut bestimmten, wobei im Vergleich zu unserer Arbeit in beiden Kompartimenten etwas niedrigere Werte gemessen wurden, allerdings waren die Stichprobenumfänge (n männlich = 4, n weiblich = 10) sehr klein. BRAUNSTEIN & HORTON (1985) verfolgten in einer anderen Arbeit die 3α -diolG-Spiegel während der Schwangerschaft, wobei die fetalen Spiegel in der Amnionflüssigkeit bestimmt wurden, was einen direkten Vergleich unmöglich macht.

4.2 Die Funktion der Plazenta im Androgenstoffwechsel der Perinatalperiode unter Berücksichtigung möglicher geschlechtsspezifischer Differenzen

Für alle in der vorliegenden Arbeit gemessenen Parameter wurden mit einer Ausnahme in keinem der Kompartimente statistisch signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede gefunden, so dass bei allen statistischen Untersuchungen ohne Ausnahme mit den Gesamtstichproben gearbeitet wurde, um durch die höheren Stichprobengröße die Wertigkeit der Tests zu erhöhen.

4.2.1 Dihydrotestosteron (DHT)

Im venösen Nabelschnurblut zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung eine Tendenz für höhere DHT-Konzentrationen bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Feten. Ebenfalls höhere DHT-Spiegel im Nabelschnurblut des männlichen Feten wurden von PANG et al. (1979) und TAGAKI et al. (1977) beschrieben, allerdings erfolgte bei PANG keine Differenzierung zwischen Nabelschnurarterie und -vene, TAGAKI et al bestimmten ausschließlich aus der Umbilikalarterie, wo wiederum in der vorliegenden Arbeit keine geschlechtsbezogenen Unterschiede nachzuweisen waren. Andere Autoren hingegen (DAWOOD et al. 1977, DIEZ D'AUX et al. 1974) wiesen keine Konzentrationsdifferenzen in den Seren von weiblichen oder männlichen Feten nach, wobei DAWOOD et al. (1977) ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit zwischen Nabelschnurvene und -arterie unterschieden.

Die Tatsache, im venösen Kompartiment geschlechtsspezifische Unterschiede der DHT-Konzentrationen anzutreffen, lässt zunächst an eine differente, vom Geschlecht des Feten abhängige Funktionsweise der Plazenta in Bezug auf den Androgenstoffwechsel denken. Gemeint ist die plazentare Synthese von DHT aus Testosteron oder einem der anderen Präkursoren Androstendion und DHEA (und DHEA-S).

In dieser Arbeit konnten, abgesehen von einer Ausnahme, bei beiden Geschlechtern keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den Serumkonzentrationen der DHT-Vorläufer im arteriellen bzw. mütterlichen Kompartiment und den DHT- Spiegeln im venösen Kompartiment nachgewiesen werden. Lediglich zwischen mütterlichem Testosteron und umbilikalvenösem DHT fand sich die Tendenz für einen allerdings schwachen statistischen Zusammenhang.

In den vorliegenden Messungen lagen die DHT-Konzentrationen in der Umbilikalarterie signifikant über denen der Umbilikalvene, was eher auf eine Weiterverstoffwechslung des aus der Umbilikalarterie stammenden DHT auf Ebene der Plazenta als auf eine Neusynthese hindeutet. In Betracht kommt dabei etwa die Bildung von Androstandiol und dessen glukuronidierter Form. So konnten wir Zusammenhänge zwischen dem umbilikal-arteriellen Testosteron und mehr noch Dihydrotestosteron und dem venösen 3α -diolG nachweisen. Die Metabolisierung zu 3α -Androstandiol bzw. 3α -Androstandiol-Glucuronid wird durch die 3α - bzw. 3β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase katalysiert, dessen Aktivität in der Plazenta durch LORENCE et al. (1990) nachgewiesen wurde, so dass die Synthese dieser Metaboliten in der Plazenta zumindest möglich erscheint.

Die mütterlichen DHT-Konzentrationen lagen in der vorliegenden Arbeit statistisch signifikant über den arteriellen und venösen Serumspiegeln und es ließen sich weder zwischen arteriellen und mütterlichen noch zwischen mütterlichen und venösen Serumkonzentrationen signifikante Korrelationen errechnen. Diese Konstellation spricht eher für eine separierende Funktion der Plazenta bezüglich des DHT-Stoffwechsels. Dafür spricht auch, dass sich die bereits angesprochenen Zusammenhänge zwischen dem arteriellen und venösen Kompartiment nicht auf das mütterliche Kompartiment übertragen ließen, sich also keine Verbindung zwischen mütterlichem Testosteron bzw. Dihydrotestosteron und venösem 3α -diolG aufzeigen ließ. Zwischen den arteriellen und venösen DHT-Konzentrationen dagegen fand sich bei uns eine wenn auch schwache positive Korrelation, ein Hinweis darauf, dass sich, unabhängig von der oben beschriebenen plazentaren Weiterverstoffwechslung (des fetalen DHTs), zumindest ein Teil des aus der Nabelschnurarterie kommenden DHT in der Nabelschnurvene wiederfindet.

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten sprechen gegen eine Synthese von DHT auf Ebene der Plazenta. Die fehlenden deutlichen Zusammenhänge zwischen den DHT-Vorläufern und dem umbilikal-venösen DHT in Verbindung mit dem oben beschriebenen Konzentrationsgefälle (die niedrigsten Serumkonzentrationen fanden sich in der Nabelschnurvene) machen eine solche plazentare DHT-Synthese unwahrscheinlich. In der Literatur existieren bisher keine Publikationen, welche Hinweise für eine vom Geschlecht des Feten abhängige Funktionsweise der Plazenta in Bezug auf den Androgenstoffwechsel geben. Die in der Embryonal- und Fetalzeit auftretenden Differenzen im kindlichen Sexualhormonstoffwechsel werden ausschließlich auf fetale Organstrukturen zurückgeführt (JIRSEK et al. 1977, JOSSO et al. 1986, WINTER et al. 1977). Überdies finden sich in der Literatur keine Arbeiten, welche eine 5α -Reduktase-Aktivität in der Plazenta nachgewiesen

hätten. Bemerkenswert ist zudem, dass für die unmittelbaren Vorläufer DHEA, DHEA-S und vor allem Androstendion und Testosteron signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen wurden. Dementsprechend ist die isolierte Synthese von DHT in der Plazenta des männlichen Feten unplausibel. Am naheliegendsten erscheint bei einem solch isolierten Ergebnis für einen einzelnen Parameter in einem einzigen Kompartiment und einer angenommenen Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% bei 18 durchgeführten Tests ein statistisches Phänomen.

4.2.2 Testosteron (T)

Bezüglich des Testosterons differieren die Angaben in der Literatur hinsichtlich der durch das fetale Geschlecht bedingten Konzentrationsdifferenzen. Die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Daten bestätigen die Ergebnisse zahlreicher anderer Autoren, welche keinen signifikanten Unterschied zwischen den Konzentrationen im Blut der Nabelschnurarterie und -vene sowie im mütterlichem Blut bei weiblichen und männlichen Feten (DIEZ D`AUX et al. 1974, FURUHASHI et al. 1982, MATHUR et al. 1980, MIZUNO et al. 1968, RIVAROLA et al. 1968, SIMMONS 1995, TAGAKI et al. 1977) aufgezeigt haben. Es finden sich jedoch auch Publikationen mit von unseren Ergebnissen abweichenden Daten (DAWOOD et al. 1977, FOREST et al. 1975, GIPS 1983, PANG et al. 1979, SIMMONS et al. 1994).

Als sicher gilt heute, dass die testikuläre Hormonproduktion im männlichen Fetus nach einem Testosteron-Peak in der 14. bis 18. Woche etwa ab der 20. Schwangerschaftswoche rückläufig ist (RABINOVICI et al. 1990, WINTER et al. 1977). BIDLINGMAIER et al. (1984) konnte durch die Bestimmung der Gewebekonzentrationen von Testosteron und Androstendion in Hoden und Nebenhoden und Messung der entsprechenden Plasmakonzentrationen bei Säuglingen und Kleinkindern (1. Woche bis 24 Monate) eine testikuläre Aktivität in den ersten 7 Lebensmonaten mit einem Peak etwa im 3. Monat nachweisen und damit die Ergebnisse anderer Autoren (FOREST et al. 1973) bestätigen. Der genaue Aktivitätszustand der Hoden in den letzten Wochen der Schwangerschaft bis einschließlich zum Zeitpunkt der Geburt lässt sich jedoch bis heute noch nicht eindeutig festschreiben.

In dem von uns beobachteten Kollektiv wurden die höchsten Testosteron-Konzentrationen im umbilikalvenösen Kompartiment gemessen, sie lagen gering über den umbilikalarteriellen Werten, was durch mehrere Publikationen (DAWOOD et al. 1977, DIEZ D`AUX et al. 1974) bestätigt wird. Andere Autoren beschreiben demgegenüber entweder eine fehlende arteriovenöse Differenz (GIPS 1983, MATHUR et al. 1980, MIZUNO et al. 1968) oder sogar

höhere Spiegel in der Nabelschnurarterie (BOLTON et al. 1989, TAPANAINEN 1983) als in der Nabelschnurvene.

Deutlich niedrigere Serumspiegel als im Nabelschnurblut fanden sich in der vorliegenden Arbeit im maternalen Kompartiment, GIPS (1983) oder auch RIVAROLA et al. (1968) dagegen berichten von höheren mütterlichen im Vergleich zu den fetalen Serumkonzentrationen.

Die in dieser Arbeit aufgezeigten Ergebnisse mit einer fehlenden geschlechtsspezifischen Differenz und leicht erhöhten Testosteron-Spiegeln im Blut der Nabelschnurvene im Vergleich zur Nabelschnurarterie können als Hinweis für eine eingeschränkte oder tatsächlich ruhende Aktivität der fetalen Hoden zum Zeitpunkt der Geburt verstanden werden, zumindest scheint in der Perinatalzeit die testikuläre die ovarielle und adrenale Testosteronsynthese des weiblichen Feten nicht zu überwiegen. Bei einem postulierten hohen Aktivitätszustand der fetalen Hoden in der Perinatalzeit würde man demgegenüber einerseits höhere umbilikalarterielle im Vergleich zu den umbilikalvenösen Konzentrationen erwarten, andererseits wäre dann auch eine entsprechende geschlechtsspezifische Differenz mit einem Überwiegen der männlichen fetalen Testosteron-Serumspiegel im Vergleich zu den weiblichen zu erwarten. Möglicherweise wird die testikuläre Hormonproduktion auch durch die ausgeprägte Stresssituation während der Entbindung negativ beeinflusst. Es gibt frühe Arbeiten, die eine Suppression der testikulären Steroid-Produktion durch Stresshormone wie Cortison oder Adrenalin beim Erwachsenen beschreiben (LEVIN et al. 1967), ein ähnlicher Mechanismus wäre auch während der Perinatalzeit, ausgelöst durch den Geburtsstress, denkbar.

Der negative arteriovenöse Testosteron-Konzentrationsgradient deutet auf eine zentrale Funktion der Plazenta im Steroidstoffwechsel hin. Wir konnten einen Zusammenhang zwischen der sulfatierten Form des DHEA und mehr noch dem Androstendion in der Nabelschnurarterie und dem umbilikalvenösen Testosteron aufzeigen, was für die plazentare Synthese des Testosterons aus seinen im Feten gebildeten Vorstufen spricht. Dies wird durch andere Arbeiten, welche diese Fähigkeit der Plazenta beschreiben (BLOCH et al. 1966), bestätigt. Allerdings weist die deutliche Korrelation zwischen den Testosteron-Serumspiegeln in der Nabelschnurarterie und -vene darauf hin, dass ein nicht unerheblicher Teil des aus dem fetalen Kompartiment stammenden Testosterons die Plazenta unverstoffwechselt passiert und in den fetalen Kreislauf zurückflutet.

Schon lange ist die Fähigkeit der Plazenta zur Aromatisierung der Androgene bekannt (DICZFALUSY 1964, DICZFALUSY et al. 1974). Neben DHEA, DHEA-S und Androstendion erfüllt auch Testosteron die Funktion als plazentares Substratsteroid in der

Östrogenbiosynthese (CARR 1995). Die im Vergleich zu den umbilikalarteriellen erhöhten umbilikalvenösen Testosteron-Konzentrationen könnten allerdings ein Hinweis dafür sein, dass das in der Plazenta synthetisierte Testosteron nicht ausschließlich via Aromatisierung in den Östrogenstoffwechsel eingeht, sondern zumindest partiell in den fetalen Kreislauf abgegeben wird.

Ein transplazentarer Austausch des Testosterons vom kindlichen in das mütterliche Kompartiment oder umgekehrt scheint nach der vorliegenden Datenlage von eher untergeordneter Bedeutung zu sein. Darauf weist die deutliche Differenz zwischen den arteriellen bzw. venösen (Nabelschnur) und den mütterlichen Testosteron-Konzentrationen mit niedrigeren maternalen Testosteron-Serumspiegeln bei fehlenden Korrelationen zwischen dem mütterlichen und fetalen Kompartiment hin.

4.2.3 Androstendion

Androstendion zeigt in der vorliegenden Untersuchung weder im Nabelschnurblut (Arterie und Vene) noch im mütterlichen Venenblut einen durch das Geschlecht des Feten bedingten Unterschied der Serumkonzentrationen, ein Ergebnis, was in der vorliegenden Literatur allgemein bestätigt wird (FOREST et al. 1975, GIPS 1983, MACCOBY et al. 1979, MATHUR et al. 1980, TAGAKI et al. 1977). Bemerkenswert ist, dass manche der genannten Veröffentlichungen bei vergleichbaren Ergebnissen für Androstendion im Gegensatz zu unserer Arbeit erhöhte Testosteron-Konzentrationen bei männlichen Feten beschreiben (FOREST et al. 1975, GIPS 1983). MIZUNO et al. (1968) dagegen zeigen für Androstendion eine deutliche geschlechtsspezifische Differenz mit höheren Konzentrationen beim männlichen Feten auf.

In unserer Arbeit lagen die Androstendion-Konzentrationen in der Nabelschnurarterie deutlich über denen der Nabelschnurvene, die Serumspiegel in Nabelschnurarterie und im mütterlichen Venenblut waren in etwa gleich hoch; dementsprechend lagen die mütterlichen Spiegel ebenfalls deutlich über den venösen. Eine ähnliche Konstellation mit niedrigeren Konzentrationen in der Nabelschnurvene im Vergleich zur Nabelschnurarterie konnten MATHUR et al. (1980) nachweisen, andere Autoren dagegen beschreiben das Fehlen arteriovenöser Differenzen (GIPS 1983, TAPANAINEN 1983). Höhere mütterliche als fetale (umbilikale) Androstendion-Konzentrationen werden von GIPS (1983) oder RIVAROLA et al. (1968) beschrieben, in der vorliegenden Arbeit gilt dies, wie oben angeführt, lediglich für den Vergleich von mütterlichen mit den umbilikalvenösen Spiegeln. Interessanterweise findet sich in unserer Arbeit eine relativ hohe Korrelation zwischen den arteriellen und venösen

Androstendion-Konzentrationen sowie ein, wenn auch schwächerer, Zusammenhang zwischen mütterlichen und venösen Serumspiegeln, hingegen konnte zwischen dem umbilikalarteriellen und dem maternalen Kompartiment keine Korrelation nachgewiesen werden.

Die dargestellten Ergebnisse sprechen zunächst einmal dafür, dass sich in der Nabelschnurvene sowohl Anteile des maternalen als auch des umbilikalarteriellen Androstendions wiederfinden. Darüber hinaus scheint mit dem Androstendion aus dem mütterlichen und fetalen Kompartiment (Umbilikalarterie) in nicht unerheblichem Ausmaß auch der plazentare Steroidstoffwechsel gespeist zu werden, worauf der Umstand hinweist, dass die niedrigsten Androstendion-Konzentrationen im umbilikalvenösen Kompartiment gemessen wurden. Androstendion wird einerseits, wie weiter oben bereits beschrieben, neben Testosteron und vor allem DHEA bzw. DHEA-S als ein wichtiges Substratsteroid für die plazentare Östrogenbiosynthese angesehen (CARR 1995), andererseits spricht der aus unseren Daten ermittelte statistisch signifikante Zusammenhang zwischen den Androstendion-Spiegeln der Nabelschnurarterie und den Testosteron-Spiegeln der Nabelschnurvene dafür, dass ein Teil des vom Feten in die Plazenta fließenden Androstendions bereits nach der Reduktion zu Testosteron in den fetalen Kreislauf ausgeschleust wird. Das in der Nabelschnurvene nachgewiesene Androstendion wiederum kann nicht ausschließlich auf die arteriellen und maternalen Androstendion-Konzentrationen zurückgeführt werden: nach den Ergebnissen der in dieser Arbeit durchgeführten statistischen Berechnungen gibt es auch zwischen den maternalen DHEA- und DHEA-S-Konzentrationen und den venösen Androstendion-Spiegeln einen, wenn auch schwachen, statistisch signifikanten Zusammenhang: das maternale DHEA und DHEA-S erklären korrigiert immerhin 11% bzw. 10% der Varianz des umbilikalvenösen Androstendions. Offensichtlich gehen die im maternalen Kompartiment synthetisierten Androgene DHEA und dessen sulfatierte Form nicht ausschließlich in die plazentare Östrogensynthese ein, vielmehr wird wohl ein Teil des plazentar synthetisierten Androstendions an den fetalen Kreislauf abgegeben. Dieser Vorgang erscheint plausibel, wenn man die Tatsache berücksichtigt, dass die Fähigkeit der fetalen Nebenniere zur Bildung von Androstendion aus DHEA aufgrund der erniedrigten Aktivität der β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (DOODY et al. 1990) eingeschränkt ist und für die Plazenta die Aktivität dieses Enzyms nachgewiesen werden (LORENCE et al. 1990) konnte. Dem muss allerdings gegenübergestellt werden, dass in der vorliegenden Arbeit die Androstendion-Konzentrationen der Nabelschnurarterie über den umbilikalvenösen lagen, was letztlich als Hinweis für eine fetale Androstendionsynthese gedeutet werden kann; bei

fehlenden geschlechtsspezifischen Konzentrationsdifferenzen für Androstendion scheint die Androstendionsynthese in männlichen und weiblichen Feten gleichermaßen stattzufinden.

4.2.4 Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S)

In der vorliegenden Arbeit wurden für DHEA und dessen sulfatierte Form DHEA-S keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede der Serumkonzentrationen in der Nabelschnurarterie und -vene sowie im mütterlichen Venenblut gefunden. Diese Konstellation der Serumspiegel wird in der Literatur durch zahlreiche Autoren (DE PERETTI et al. 1978, FOREST 1989, GIPS 1983, RIVAROLA et al. 1968, SIMMONS 1995, SIMMONS et al. 1994) bestätigt. Für beide Androgene lagen die Serumkonzentrationen in der Nabelschnurarterie deutlich über denen der Nabelschnurvene, was durch andere Autoren (CHANG et al. 1976, GIPS 1983, LAATIKAINEN et al. 1980, MATHUR et al. 1980,) ebenfalls bestätigt wird. Die im mütterlichen Kompartiment gemessenen Serumspiegel wiesen für beide Parameter deutlich niedrigere Konzentrationen im Vergleich zu den fetalen Konzentrationen auf. GIPS et al. (1983) zeigt für DHEA-S eine ähnliche Konstellation, für DHEA waren bei dem gleichen Autor umbilikalarterielle und mütterliche Konzentrationen etwa gleich hoch. Zwischen den mütterlichen und den fetalen (Nabelschnurarterie und -vene) DHEA-S-Konzentrationen sowie zwischen mütterlichen und umbilikalvenösen DHEA-Konzentrationen ließen sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge nachweisen, es fand sich allerdings für DHEA eine schwach negative Korrelation zwischen dem arteriellen und dem mütterlichen Kompartiment. Dagegen korrelierten die arteriellen Konzentrationen beider Parameter jeweils deutlich mit den venösen Spiegeln.

Eine der zentralen endokrinen Funktionen der Plazenta stellt die Progesteron- und Östrogensynthese dar, welche etwa ab der achten Schwangerschaftswoche fast ausschließlich durch die Plazenta bewerkstelligt wird und für eine Aufrechterhaltung der Schwangerschaft obligat ist (CARR 1995). Die Plazenta besitzt keine 17α -Hydroxylase- und Sulfokinase-Aktivität (DICZFALUSY 1974), die direkte Synthese der Östrogene aus Progesteron ist somit nicht möglich. Dies bedeutet, dass die Plazenta auf die Zuführung entsprechender Substrate, nämlich DHEA und DHEA-S aus dem fetalen bzw. mütterlichen Kompartiment angewiesen ist. Diese beiden Androgene stellen die wichtigsten Substratsteroiden für die plazentare Östrogenbiosynthese dar (DICZFALUSY 1974, GOODYER et al. 1981, SIITERI et al. 1963). Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, dass die Plazenta eine hohe Aktivität der 3β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase aufweist (LORENCE et al. 1990), ein Enzym,

welches unter anderem die Synthese von Androstendion aus DHEA katalysiert und, wie weiter oben bereits erwähnt, in der fetalen Nebennierenrinde nur in geminderter Aktivität nachzuweisen ist (DOODY et al. 1990). Die plazentare Östrogenbiosynthese spiegelt sich in deutlich höheren umbilikalvenösen im Vergleich zu umbilikalarteriellen Östrogenkonzentrationen wider (OSZCZYGIEL 1976), der in der vorliegenden Arbeit ausgeprägte arteriovenöse Konzentrationsgradient für DHEA und DHEA-S wiederum spiegelt die plazentare Utilisation dieser beiden Androgene wider. Da die Östrogen-Serumkonzentrationen im Nabelschnurblut (Arterie und Vene) unabhängig vom Geschlecht des Feten zu sein scheinen (FURUHASHI et al. 1982, MACCOBY et al. 1979, SIMMONS 1995, SHUTT 1974), ist dementsprechend eine fehlende geschlechtsspezifische Differenz der genannten Substratsteroiden in Nabelschnurarterie und -vene naheliegend. Bei den angesprochenen signifikanten Korrelationen jeweils zwischen den arteriellen und venösen Serumkonzentrationen von DHEA und DHEA-S kann jedoch auch davon ausgegangen werden, dass sich ein Teil des arteriellen DHEA bzw. DHEA-S - ähnlich den bereits genannten Androgenen, Androstendion, Testosteron und DHT - in der Nabelschnurvene wiederfindet. Überdies lassen sich zwischen arteriellem DHEA-S und venösem Testosteron und mehr noch zwischen mütterlichem DHEA und DHEA-S und venösem Androstendion deutliche Zusammenhänge aufzeigen, was darauf hindeutet, dass beide Parameter nach ihrer Umwandlung zu Androstendion keinesfalls ausschließlich aromatisiert und damit dem Östrogenstoffwechsel zugeführt werden, sondern zumindest partiell als Androgene in den fetalen Kreislauf abgegeben werden.

Die Zuführung von DHEA und DHEA-S in die Plazenta zur Östrogen- und Östradiolsynthese wird zu etwa 60 % auf die fetale und zu 40 % auf die mütterliche adrenale Androgensynthese zurückgeführt, die plazentare Östradiolsynthese greift zu etwa 90 % auf in der fetalen Leber hydroxyliertes DHEA-S zurück (CARR 1995). Diese Zahlen zeigen, wie wichtig der fetale Androgenstoffwechsel, ganz unabhängig vom Geschlecht des Feten, ist; die Plazenta ist im Hinblick auf ihre Östrogensynthese auf einen funktionierenden fetalen Androgenstoffwechsel angewiesen. Die während der Schwangerschaft stetig steigende plazentare Östrogenproduktion und der damit verbundene erhöhte Substratbedarf der Plazenta spiegelt sich in einem entsprechenden Wachstumsschub der fetalen Nebenniere wieder (JOST 1975). Die in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zum mütterlichen Kompartiment deutlich höheren umbilikalarteriellen DHEA- und DHEA-S-Spiegel können als möglicher Hinweis für den hohen Aktivitätszustand des fetoadrenalen Androgenstoffwechsels gedeutet werden. Die weiter oben bereits angesprochene schwach negative Korrelation zwischen den arteriellen und

mütterlichen DHEA-Konzentrationen spiegelt möglicherweise ein an den Bedarf der Plazenta angepasstes Substratangebot wieder: bei hohen fetalen DHEA-Konzentrationen reduziert sich das mütterliche Angebot und umgekehrt.

4.2.5 Androstandiol-Glucuronid (3 α -diolG)

Wie bereits unter Kapitel 4.1 angesprochen, sind existieren bis dato kaum Publikationen, welche sich mit den Serumkonzentrationen von 3 α -diol-Glucuronid im fetalen und maternalen Kompartiment in der Perinatalzeit beschäftigen. Ähnlich der vorliegenden Arbeit werden auch von MATHUR et al. (1992) keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der fetalen und mütterlichen Serumkonzentrationen beschrieben, wobei diese Arbeitsgruppe neben dem cubitalvenösen mütterlichen Blut lediglich in gemischtem Nabelschnurblut gemessen hat. Indirekt bestätigt werden unsere Ergebnisse auch durch BRAUNSTEIN et al. (1985), die in der Amnionflüssigkeit ebenfalls keine vom Geschlecht des Feten abhängigen Konzentrationsunterschiede gefunden haben.

Die höchsten Konzentrationen wurden in der vorliegenden Arbeit im mütterlichen Kompartiment gemessen, allerdings war die Differenz zu den 3 α -diolG-Spiegeln in Nabelschnurarterie und -vene statistisch nicht signifikant. Die Konzentrationen in Nabelschnurarterie und -vene waren in etwa gleich hoch. Zwischen allen drei Kompartimenten ließen sich Zusammenhänge nachweisen, wobei zwischen den umbilikalarteriellen und umbilikalvenösen Konzentrationen hohe Korrelationen gefunden wurden, die Korrelationen zwischen umbilikalarteriellen und mütterlichen sowie mütterlichen und umbilikalvenösen Serumspiegeln waren etwas schwächer.

Aus Untersuchungen, welche bei Erwachsenen durchgeführt wurden, ist bekannt, dass Androstandiol-Glucuronid (3 α -diolG) aus der peripheren Reduktion der Androgene entsteht. Als wichtigste Präkursoren im weiblichen Steroidstoffwechsel gelten DHEA-S und Androstendion (GIAGULLI et al. 1989, VERMEULEN et al. 1991), beim Mann neben den adrenalen Androgenen und DHT in der Hauptsache Testosteron (MOGHISSI et al. 1984, VERMEULEN et al. 1991). Bemerkenswerterweise entstehen weniger als 10% des 3 α -diolG aus der direkten Glucuronidierung von 3 α -diol (MORIMOTO et al. 1981). Die genauen Lokalisationen dieses Stoffwechselschrittes sind noch nicht eindeutig geklärt, die Hautareale im Bereich der Genitalien, die Prostata und vor allem die Leber scheinen jedoch eine zentrale Bedeutung in der Synthese von 3 α -diolG einzunehmen (CHUNG et al. 1978, LOBO et al. 1987, RITTMASER et al. 1993). Inwieweit diese Erkenntnisse auf den Androgenstoffwechsel des

Feten übertragbar sind, lässt sich schwer beurteilen, ebenso die Frage, in welchem Ausmaß die Plazenta zur Synthese von 3α -diolG aus den androgenen Vorstufen fähig ist. Wir konnten anhand unserer Daten Zusammenhänge zwischen den Testosteron- und mehr noch DHT-Spiegeln in der Nabelschnurarterie und den 3α -diolG-Konzentrationen in der Nabelschnurvene aufzeigen, was auf die Plazenta als einen möglichen Synthesort hinweist. Zwischen DHEA, DHEA-S und Androstendion in der Nabelarterie und dem 3α -diolG in der Nabelschnurvene fanden sich jedoch, ebenso wie zwischen den maternalen Androgen-Vorstufen und dem umbilikalarteriellen 3α -diolG bzw. den Androgenvorstufen in der Nabelschnurarterie und dem maternalen 3α -diolG, keine Zusammenhänge. Diese Konstellation könnte auf einen getrennten Androgen-Abbau mit eigenen Stoffwechselwegen jeweils im mütterlichen und fetalen Kompartiment hindeuten, andererseits sprechen die Korrelationen der 3α -diolG-Konzentrationen zwischen den drei Kompartimenten dafür, dass zumindest ein Teil der jeweiligen 3α -diolG-Fraktionen durch die Plazenta in die anderen Kompartimente übertritt und also keine strikte Trennung im Androgen-Metabolismus vorliegt.

Beim Erwachsenen werden die Plasmaspiegel von Androstandiol-Glucuronid als Marker für die periphere Androgen-Produktion bzw. für den Aktivitätszustand der Androgensynthese angesehen (HORTON et al. 1982, LOBO et al. 1983, MOGHISSI et al. 1984), wobei hohe 3α -diolG-Spiegel zumindest beim weiblichen Geschlecht vor allem die adrenale Androgensynthese widerzuspiegeln scheinen, da sie gut mit einer erhöhten Androgenproduktion der Nebennierenrinde, etwa bei einem durch eine kongenitale adrenale Hyperplasie bedingten Virilismus korrelieren, jedoch kaum mit einer ovarialen Androgen-Überproduktion, zum Beispiel im Rahmen eines polyzystischen Ovarial-Syndroms (PANG et al. 1992). Mit der Pubertät beginnen die 3α -diolG-Spiegel zu steigen (RIDDICK et al. 1991), und ab einem Tanner-Stadium von III oder höher kann ein vom Geschlecht abhängiger Unterschied mit höheren Serumkonzentrationen bei männlichen Jugendlichen entsprechend der dann vorliegenden höheren Androgenspiegel nachgewiesen werden (RITTNER et al. 1997). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen dementsprechend bei fehlenden geschlechtsspezifischen Differenzen der androgenen Wirkformen keine vom Geschlecht des Feten abhängenden Konzentrationsunterschiede des Androgen-Metaboliten 3α -diolG auf.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen auf eine zentrale Bedeutung der Plazenta im Steroidstoffwechsel des Feten und der Mutter während der Perinatalzeit hin. Dabei scheint die Plazenta einerseits eine trennende Funktion zwischen fetalem und maternalem Kompartiment

zu erfüllen, worauf zum Beispiel die oben beschriebene Konstellation der DHT- oder Testosteron-Konzentrationen in den drei Kompartimenten hindeutet. Andererseits scheint auch eine mehr oder weniger ungehinderte Passage der Plazenta, wie etwa im Falle des 3α -diolG, möglich. Besonderes Augenmerk muss jedoch auf die plazentare Stoffwechselfunktion im Steroidmetabolismus gerichtet werden. Die zentrale Rolle der Plazenta in der Östrogenbiosynthese mit einer Substratrekrutierung aus dem mütterlichen und fetalen Kreislauf ist bekannt, sie wurde unter anderem von DICZFALUSY (1964 & 1974) als Konzept der sogenannten fetoplazentaren Einheit in den 60er und 70er Jahren entwickelt. Die in unseren Untersuchungen erhobenen Daten deuten darauf hin, dass auch im Androgenstoffwechsel auf Ebene der Plazenta integrative Vorgänge stattfinden. So scheint mütterliches DHEA und DHEA-S nach plazentarer Hydroxylierung zu Androstendion zumindest partiell über die Nabelschnurvene in den Feten ausgeschleust zu werden. Ähnliche Zusammenhänge lassen sich auch für DHEA, DHEA-S, Androstendion und Testosteron zwischen dem umbilikalarteriellen und umbilikalvenösen Kompartiment nachweisen.

Nach unseren Messungen und deren statistischer Auswertung besteht für die von uns bestimmten Androgene zum Zeitpunkt der Geburt im Gegensatz zur Embryonal- und frühen Fetalzeit keine geschlechtsspezifische Differenz. Die in der Nabelschnurvene des männlichen im Vergleich zum weiblichen Feten etwas erhöhten DHT-Konzentrationen müssen, betrachtet man unsere Ergebnisse in ihrer Gesamtheit, wohl als statistisches Phänomen gedeutet werden, was bei einem derart isolierten Ergebnis für einen einzelnen Parameter in einem einzigen Kompartiment und einer angenommenen Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% bei 18 durchgeführten Tests naheliegend erscheint.

Geht man nun im letzten Drittel der Schwangerschaft von einem vom Geschlecht des Feten unabhängigen Androgenstoffwechsel aus, drängt sich die Frage auf, ob den Androgenen, neben ihrer Substratfunktion für die plazentare Östrogenbiosynthese, in diesem Schwangerschaftsabschnitt eine weitere Bedeutung zukommt. Im folgenden Kapitel soll dieser Frage nachgegangen werden.

4.3 Zusammenhänge zwischen fetalen und maternalen Androgen-Serumkonzentrationen und den fetalen Reifungs- und Wachstumsprozessen

Beim Menschen sind im Lauf der männlichen Geschlechtsentwicklung drei Perioden hoher Androgenaktivität bekannt: im ersten Schwangerschaftstrimenon, in der frühen Kindheit, das heißt in den ersten sechs Lebensmonaten, sowie die längste der drei Phasen, welche mit der Pubertät beginnt und bis ins hohe Alter reicht.

In der ersten der genannten Perioden sind die hohen Testosteron-Spiegel für die Geschlechtsdifferenzierung des Feten von entscheidender Bedeutung. Etwa ab der 7. Schwangerschaftswoche ist fetales Hodengewebe nachweisbar (JIRSEK 1977). In der 8. Woche beginnen die fetalen Leydigzellen mit der Testosteronsynthese, in den noch unreifen Sertoli-Zellen wird etwa ab diesem Zeitpunkt ein Glykoprotein, das Anti-Müller-Hormon (AMH), synthetisiert (JOSSO et al. 1986). Die Gegenwart dieser beiden Hormone in der Frühschwangerschaft - mit einem im männlichen Feten auftretenden Testosteron-Peak etwa in der 14.-18. Gestationswoche - ist für die Ausprägung der männlichen Geschlechtsorgane unabdingbar (OST 1953). Sie bewirken in dieser kritischen Entwicklungsphase neben der Regression der Müller-Gänge die Entwicklung der Wolffschen Gänge zum Ductus epididymidis, Vas deferens, Ductus ejaculatorius und zur Vesicula seminalis. Auch die Ausprägung der äußeren Genitalien (Penis, Skrotum) einschließlich der Prostata läuft Testosteron-vermittelt ab, allerdings erst nach lokaler Reduktion des Testosterons zu DHT durch die 5α -Reduktase (LEE et al. 1995). Das Testosteron beeinflusst, wie Versuche an Nagetieren und Affen vermuten lassen, in diesem Entwicklungsabschnitt neben der Ausprägung der inneren und äußeren Genitalien auch die neuronale Entwicklung im zentralen Nervensystem. Dies geschieht bemerkenswerterweise nach Aromatisierung des Testosterons zu Östrogenen (HUTCHISON 1997), was sich unter anderem in unterschiedlichen Gonadotropin-Sekretionsmustern, aber auch in geschlechtsspezifischen Verhaltensmustern in späteren Lebensabschnitten zu äußern scheint (GALATZER et al. 1989). Ein Fehlen von AMH oder Testosteron oder eine Störung der entsprechenden Rezeptoren bzw. ein Defizit der 5α -Reduktase hat unweigerlich eine gestörte männliche Geschlechtsentwicklung zur Folge (MOWSZOWICZ 1989). Obwohl in den fetalen Ovarien die Östrogensynthese aus Testosteron möglich zu sein scheint, zumindest ist diese Fähigkeit *in vitro* nachgewiesen (GEORGE et al. 1978), ist ihre Funktion während der Fetalzeit unklar, zumal die fetalen Ovarien im Gegensatz zu den fetalen Hoden in der frühen Schwangerschaft keine HCG-Rezeptoren zu besitzen scheinen (MOLSBERRY et al. 1982), die frühe Aktivität des Hodengewebes dagegen wohl von

HCG abhängig ist. Vieles deutet darauf hin, dass die weibliche fetale Geschlechtsausprägung eine passive ist und in erster Linie von der Abwesenheit der genannten Hormone (AMH, Testosteron, DHT) bestimmt zu sein scheint, d.h. also nicht an die Gegenwart weiblicher Geschlechtshormone gebunden ist.

Die zweite Phase hoher Serum-Androgenspiegel liegt in der frühen Kindheit (1. bis 6. Lebensmonat). Sie blieb, da sie nicht von nach außen hin sichtbaren Veränderungen begleitet ist, lange im Verborgenen. FOREST et al. (1973) beschrieben erstmals einen deutlichen Anstieg der Testosteronspiegel bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Neugeborenen in den ersten Lebensmonaten, was BIDLINGMAIER et al. (1984) durch ihre Untersuchungen bestätigten. Durch Messung von Testosteron- und Androgenkonzentrationen im Serum sowie im Hoden- und Nebennierengewebe wurde auf die Herkunft der genannten Androgene in der Neonatalzeit geschlossen. Demnach soll das Testosteron vornehmlich im Hoden, Androstendion dagegen vor allem in der Nebennierenrinde produziert werden. Die Androstendionspiegel lagen zwischen der 2. bis 4. Lebenswoche am höchsten, die Testosteronspiegel hatten ihren Peak etwa zwischen der 4. bis 8. Lebenswoche mit konstant niedrigen Werten nach dem 6. Lebensmonat.

Die Bedeutung sowie die Ursache dieser Erhöhung von Testosteron und Androstendion in den ersten Lebensmonaten ist nicht eindeutig geklärt. Der weitere Verlauf der Androstendionkonzentrationen bei männlichen und weiblichen Neugeborenen mit einem steten Abfall bis etwa zum sechsten Lebensmonat kann durch die Involution der fetalen Zone der Nebennierenrinde und die Entwicklung der definitiven Zone in der Neonatal- und Säuglingsperiode erklärt werden, jedoch bleibt die Ursache für den kurzzeitigen Syntheseschub der männlichen Nebennierenrinde und den damit verbundenem Konzentrationsanstieg des Androstendions im Dunkeln. Für die im männlichen Säugling deutlich erhöhten Testosteronspiegel vermuteten BIDLINGMAIER et al. (1984) in erster Linie einen lokalen Effekt mit Stimulierung von Wachstums- und Reifungsprozessen im germinativen Gewebe von Hoden und Nebenhoden. Die Untersuchungen von SINGH et al. (1996) weisen in eine ähnliche Richtung. Sie konnten durch Versuche an hypogonadalen Mäusen zeigen, dass die Zuführung von dem Follikel-stimulierendem-Hormon (FSH) in der Neonatalperiode die Anzahl der Sertolizellen und damit die endgültige Grösse des Hodens bei erwachsenen Tieren positiv beeinflusste. Überdies übt die Gabe von Testosteron an neugeborene Mäuse zum einen einen stimulierenden Einfluss auf die Ausprägung der Vesiculae seminalis aus, zum anderen setzt das zu diesem Zeitpunkt gegebene Testosteron die

Empfindlichkeit des germinativen Gewebes für spätere, in der Adult-Periode stattfindende Testosteron-Applikationen herauf. Diesen Ergebnissen stehen die Untersuchungen von LUNN et al. (1997) gegenüber, die, ebenfalls im Tierversuch, keinen Effekt auf das männliche Fortpflanzungssystem bei Blockade des neonatalen Testosteron-Peaks aufzeigen konnten. Von besonderer Bedeutung scheinen die hohen Androgen-Konzentrationen der ersten Lebensmonate für eine geschlechtsspezifische Differenzierung bestimmter Areale des Zentralnervensystems zu sein. So fördern diese bei Ratten die Entwicklung und Ausprägung noradrenerger und dopaminerger Systeme in den Corpora amygdaloidei und in bestimmten Regionen des Hypothalamus (SIDDIQUI et al. 1997) und führen ebenfalls bei Ratten umgekehrt zu einem reduzierten hypothalamischen Serotonin-Gehalt bzw. allgemein zu einer Abnahme der Aktivität des serotoninergeren Systems in dieser Hirnregion (BORISOVA et al. 1996). Erwähnenswert sind auch die Untersuchungen von KAROLCZAK et al. (1998), die, ebenfalls bei Nagetieren, eine höhere Aromatase mRNA-Expression im ZNS männlicher Neugeborener feststellten und diese erhöhte Expression auf die im Vergleich zu weiblichen Neugeborenen höheren Androgenspiegel zurückführten. Bemerkenswert erscheinen ebenfalls die Untersuchungen von JANSSON et al. (1985), die mit Hilfe von Versuchen an Nagetieren zeigen konnten, dass die geschlechtsspezifischen Sekretionsmuster des Wachstumshormons (GH) bei adulten Ratten mit hohen Amplituden und niedrigen Basalwerten bei männlichen und kleinen Amplituden mit relativ hohen Basalwerten bei weiblichen Tieren unter anderem von hohen neonatalen Testosteron-Konzentrationen abhängen; das Fehlen dieses frühen Testosteron-Peaks bewirkt demnach die Entwicklung des femininen GH-Sekretionsmusters bei erwachsenen Ratten. Die geschlechtsabhängige Reifung vor allem neuronaler Strukturen mit den daraus resultierenden geschlechtsspezifischen Verhaltens- und Wachstumsmustern scheint also bei Säugetieren in den ersten Lebensmonaten in nicht unerheblichem Ausmaß von den je nach Geschlecht unterschiedlich hohen Androgen-Serumkonzentrationen in diesem Zeitabschnitt geprägt zu werden. Andererseits gibt es, wie oben angeführt, Hinweise für einen direkten bzw. lokalen Effekt der testikulär produzierten Hormone am germinativen Gewebe. Natürlich können diese Ergebnisse nicht einfach auf die Verhältnisse des sich entwickelnden Menschen übertragen werden, denn es lässt sich keineswegs eindeutig bemessen, welche Faktoren letztlich für die Verhaltensmuster von Mann und Frau verantwortlich sind. Sicherlich spielen dabei unterschiedliche, geschlechtsspezifische Hormon- und Neurotransmitter-Konzentrationen auf zellulärer Ebene eine wichtige Rolle, jedoch müssen auch andere Aspekte wie etwa soziale, psychologische, pädagogische oder soziologische Einflussgrößen ebenso berücksichtigt werden. Beim Menschen muss demnach von einer

multifaktoriellen Genese der geschlechtsspezifischen Verhaltensmuster ausgegangen werden, wobei es fraglich ist, inwieweit man zumindest in der westlichen Welt noch typische weibliche bzw. männliche Verhaltensmuster zuordnen kann.

Die dritte Periode hoher Androgenaktivität, welche mit der Pubertät beginnt, ist wohl die am längsten bekannte und am ausgiebigsten untersuchte. Diese Phase ist mit der Ausreifung des Fortpflanzungssystems und der Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale entscheidend für die endgültige Geschlechtsentwicklung des Menschen und daneben verantwortlich für den dritten großen, im Leben eines Menschen auftretenden Wachstumsschub. Eingeleitet wird die Pubertät nicht etwa durch eine gesteigerte gonadale Aktivität, sondern durch die im Rahmen der Adrenarche auftretende vermehrte adrenale Androgenproduktion, welche sich in ansteigenden Androstendion- und mehr noch DHEA-S-Spiegeln äußert. Die Adrenarche scheint unabhängig von der Gonadarche einzusetzen und ist nicht mit einer erhöhten Gonadotropin-Releasing-Hormon- [GnRH] oder Gonadotropin-Sekretion assoziiert (LEE et al. 1995), gleichwohl besitzen die im Rahmen der Adrenarche auftretenden erhöhten Androstendion- und DHEA/ DHEA-S-Konzentrationen möglicherweise einen stimulierenden Effekt auf die später einsetzende erhöhte GnRH- und Gonadotropinsekretion (PARKER 1991). Bei bekanntlich hohen individuellen Schwankungen hinsichtlich Beginn und Verlauf der Pubertät setzt die erhöhte Nebennierenrinden-Aktivität etwa im achten Lebensjahr ein. Sie ist allerdings auf eine erhöhte Androgenproduktion bei etwa gleichbleibenden Glucocorticoid-Spiegeln beschränkt (PARKER 1991) und manifestiert sich in der beginnenden Pubarche, die bei Mädchen fast ausschließlich durch die Nebennierenrinden-Androgene bedingt ist, im männlichen Geschlecht dagegen vorwiegend durch die später einsetzende testikuläre Androgenproduktion unterhalten wird.

Im Zuge der Gonadarche kommt es zu einem deutlichen Anstieg der weiblichen und männlichen Sexualhormone. Beim männlichen Jugendlichen belaufen sich im Tanner-Stadium 4 die Serumkonzentrationen für Testosteron auf etwa 425 ng/dl, Androstendion 99 ng/dl, DHEA 415 ng/dl und DHEA-S 199 µg/dl, beim weiblichen Geschlecht liegen die Konzentrationen für Testosteron etwa bei 38 ng/dl, Androstendion 150 ng/dl, DHEA 394 ng/dl, DHEA-S 150 µg/dl (nach LEE et al. 1995). Auslöser für diesen Produktions- und Sekretionsschub der Hoden bzw. Eierstöcke ist die Änderung des GnRH-Sekretionsmusters mit einer Zunahme der Puls-Amplitude, was einen entsprechenden Effekt auf die Sezernierung der hypophysären Gonadotropine LH und FSH mit einer ebenfalls stattfindenden Zunahme ihrer Puls-Amplituden hat. Dies wiederum führt dann zu der

beschriebenen Aktivitätssteigerung der Gonaden. Was letztlich die Veränderung des GnRH-Sekretionsmusters verursacht, ist bis heute unklar. Möglicherweise gibt es, wie weiter oben angesprochen, eine kausale Verbindung zu den in der Adrenarche stattfindenden Androgenspiegel-Veränderungen (PARKER 1991). Diskutiert wird auch das Modell einer sich vermindernenden Empfindlichkeit entsprechender Steroidrezeptoren im Zentralnervensystem und eine dadurch abgeschwächte negative Feedback-Regulation, der eine erhöhte Gonadotropinproduktion und -ausschüttung mit konsekutiver Steigerung der gonadalen Aktivität (FOREST 1983, WILSON 1996) folgt.

Bemerkenswert ist, dass es im Zuge der hormonellen Veränderungen in der Pubertät auch zu einem Anstieg der GH (Growth Hormone)- und IGF I (Insulin-Like-Growth-Factor)-Produktion kommt, und es finden sich Hinweise für ein zumindest partielles Zusammenwirken dieser beiden Hormonsysteme. So führt der Anstieg der Androgen- und Östrogen-Spiegel zu einer Steigerung der hypophysären GH-Synthese und -Sekretion (PARKER et al. 1984, MANSFIELD et al. 1988) und in der Folge zu erhöhten IGF-I-Serumspiegeln (MAURAS et al. 1996). Andere Autoren beschreiben Zusammenhänge zwischen den DHEA-S- und IGF-I-Serum-Konzentrationen in den späteren Abschnitten der Pubertät (ab Tannerstadium 2), welche durch die Insulin-Serumspiegel vermittelt sein sollen (SMITH et al. 1989). KEENAN et al. (1993) konnten aufzeigen, dass es durch die Gabe von Testosteron bei entwicklungsretardierten männlichen Jugendlichen zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von GH und IGF-I kommt und in der Folge zu einer signifikanten Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit. Dieser Effekt der Testosteron-Gabe auf die IGF-I-Spiegel wurde auch an anderer Stelle beschrieben (HOBBS 1993). Die Applikation von DHT führte in der Untersuchung von KEENAN et al. (1993) ebenfalls zu beschleunigtem Wachstum, allerdings in einem etwas geringeren Ausmaß und ohne einen Anstieg der GH- und IGF-I-Konzentrationen. Diese fehlende Beeinflussung der GH-IGF-Achse bei Gabe von DHT ist darauf zurückzuführen, dass die Wirkung der Androgene auf das Neuroendokrinum in erster Linie über die Aromatisierung derselben läuft, die Modulation der GH-Sekretion also letztlich durch Östrogene erfolgt (MAURAS et al. 1996), DHT jedoch nicht aromatisierbar ist. DHT nimmt demnach möglicherweise direkt, also über lokale Rezeptoren, Einfluss auf die Wachstumsvorgänge; bereits in fetalem Knorpelgewebe konnten DHT-Rezeptoren nachgewiesen werden (AUDI et al. 1984, CARRASCOSA et al. 1990). Bei weiblichen Adoleszenten wurden ebenfalls Zusammenhänge zwischen dem Wachstum und den Sexualsteroiden aufgezeigt, so ließen sich in den Tanner-Stadien 2 und 3 positive

Korrelationen von Androstendion und auch Östradiol mit dem Wachstum aufzeigen (ROTTEVEEL et al. 1997).

Die angeführten Untersuchungen weisen darauf hin, dass der pubertäre Wachstumsschub unter anderem durch Interaktionen zwischen den beiden beschriebenen Hormon-Achsen bedingt zu sein scheint, jedoch spielt wohl auch ein direkter Effekt der Sexualsteroiden auf das Wachstum eine nicht unerhebliche Rolle. So konnte etwa der knochenbauende Effekt der Androgene nachgewiesen werden (VANDERSCHUEREN 1996), was offensichtlich über die direkte Stimulation der Osteoblasten abzulaufen scheint (VANDERSCHUEREN et al. 1995). Klinische Beobachtungen an erwachsenen männlichen Patienten mit Hypogonadismus, welche schwere Osteopenien entwickeln (HOLMES et al. 1996), bestätigen dies. Daneben wirken Androgene zusätzlich stimulierend auf den Proteinmetabolismus mit Schwerpunkt auf den anabolen Stoffwechselfvorgängen, einmal durch Aktivierung der RNA-Polymerase im Zellkern und der Aminoacyl-Transferase in den Ribosomen, zum anderen durch die verstärkte Retention von Stickstoff, Phosphat, Kalium und Natrium. Diese proteinanabole Wirkung ist letztlich für die unterschiedliche Ausprägung des männlichen und weiblichen Muskelreliefs verantwortlich und abhängig von der Existenz spezifischer Rezeptoren in den Muskelzellen (MAURAS et al. 1996, MOWSZOWICZ 1989, WILSON 1996). In die Prozesse der Knochenreifung und -mineralisation scheinen auch die Östrogene eingebunden zu sein (CLARK et al. 1996). Männliche Adoleszenten, welche unter einem Östrogenmangel, etwa bei Defizienz der Aromatase, leiden, weisen einen deutlich geminderten pubertären Wachstumsschub mit Störung des Längenwachstums bei allerdings ungestörter sexueller Differenzierung auf. Auch ein modulatorischer Effekt auf den Knochenstoffwechsel muss den Östrogenen zugeschrieben werden, ein Mangel an Hormonen dieser Stoffgruppe führt langfristig zu Osteoporose (MACGILLIVRAY et al. 1998).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Sexualsteroiden in der Pubertät nicht nur für die geschlechtliche Differenzierung verantwortlich sind, sie spielen auch eine sehr wichtige Rolle in der Induktion und Kontrolle des Wachstums in diesem Zeitabschnitt, wobei sich diese Wirkung sowohl direkt im Knochen- und Muskelgewebe als auch indirekt über die GH-IGF-Achse entfaltet.

In der ersten Schwangerschaftshälfte und der Neugeborenenperiode (bis etwa zum Ende des 6. Lebensmonat) liegen wie oben ausgeführt, geschlechtsspezifische Differenzen hinsichtlich der Konzentration und damit auch der Funktion der Androgene vor. Was das letzte Trimenon der Schwangerschaft und die Perinatalperiode betrifft, werden mögliche vom Geschlecht des

Feten abhängende Unterschiede der Serum-Androgenspiegel und ihre Bedeutung kontrovers diskutiert. Eine zentrale Funktion der Androgene in diesem Zeitraum ist die Speisung des plazentaren Östrogenstoffwechsels. Fraglich ist, inwieweit und ob überhaupt die fetal, maternal und in der Plazenta synthetisierten Androgene darüberhinaus in die Vorgänge der fetalen Reifung und des fetalen Wachstums eingreifen. Lassen sich in diesem Zeitraum ähnliche Verbindungen zur GH-IGF-Achse herstellen wie in der Pubertät? Sind die Androgene möglicherweise bislang unbekannte Determinanten des fetalen Wachstums in den späten Abschnitten der Schwangerschaft?

Die Entwicklung und das Wachstum des Feten ist im letzten Schwangerschaftsdrittel vor allem vom mütterlichen Sauer- und Nährstoffangebot und vom plazentaren Transport dieser Nährstoffe und des Sauerstoffs zum Feten abhängig. An der Regulation dieser Vorgänge und der Steuerung des intrauterinen Wachstums sind mehrere Hormone in unterschiedlicher Gewichtung beteiligt. Die grösste Bedeutung scheint dabei neben dem Insulin den Insulinlike-Growth-Factors (IGFs) und deren Bindeproteinen (IGFBPs) zuzukommen. Das in der postnatalen Entwicklung bei der Regulation des kindlichen Wachstums so wichtige hypophysär produzierte Wachstumshormon (GH) spielt intrauterin wohl eine nur untergeordnete Rolle (GLUCKMANN 1995, OWENS 1991,). Auch die Funktion des Human-Placental-Lactogens (hPL), welches von der Plazenta synthetisiert und dem ein wachstumshormonähnliches Wirkspektrum zugeschrieben wird, ist nicht eindeutig geklärt, da es zwar in der Lage zu sein scheint, in fetale Stoffwechselforgänge einzugreifen, es korreliert mit den fetalen IGF-I-Konzentrationen, ein Mangel an hPL aber keine Störungen des fetalen Wachstums hervorruft (GLUCKMANN 1995, KUBOTA et al. 1991, OWENS 1991).

In der vorliegenden Arbeit wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede des Geburtsgewichtes und der von uns gemessenen Androgen-Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt der Geburt nachgewiesen. Darüber hinaus ließen sich weder positive noch negative Korrelationen zwischen den Androgenen und dem Geburtsgewicht der Neugeborenen nachweisen. Diese Ergebnisse werden durch verschiedene Untersuchungen bestätigt. So verglich SIMMONS (1995) bei normalen und durch Gestationsdiabetes komplizierten Schwangerschaften unter anderem neben der Größe und dem Geburtsgewicht der Neugeborenen die Nabelschnurkonzentrationen von DHEA-S, Testosteron, Insulin und IGF-I. Die Säuglinge der Diabetesgruppe zeigten bei höherem Geburtsgewicht (größere Mengen an Subcutanfett) höhere IGF-I- und Insulinspiegel als die gesunde Vergleichsgruppe, die Androgenkonzentrationen dagegen waren in beiden Gruppen etwa gleich, also unabhängig vom Gewicht bzw den IGF-I-Konzentrationen im Nabelschnurblut. Auch GEMER et al.

(1997), die ebenfalls Vergleiche zwischen diabetischen und nichtdiabetischen Schwangerschaften anstellten, fanden keine Zusammenhänge zwischen dem Gewicht der Mütter bzw. der Neugeborenen und den Androgenkonzentrationen (Androstendion, Testosteron) in der Nabelschnurvene. Geburtsgewicht und mütterliches Gewicht waren allerdings bei den Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes deutlich höher. Auch die Untersuchungen von FURUHASHI et al. (1982) an gesunden Neugeborenen zeigten neben fehlenden Korrelationen zwischen den umbilikalvenösen Testosteron-Konzentrationen und dem Körpergewicht des Neugeborenen entsprechend der vorliegenden Arbeit keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des Geburtsgewichts auf. Diesen Ergebnissen ist die Publikation von DE-ZEGHER et al. (1998) gegenüber zu stellen, die von einem höheren Geburtsgewicht der männlichen Neugeborenen ausgehen und diesen geschlechtsspezifischen Unterschied auf eine erhöhte Androgenaktivität im Steroidstoffwechsel des männlichen Feten zurückführen, wobei nach unserer Datenlage ein erhöhtes Geburtsgewicht der Knaben im Vergleich zu den Mädchen nicht vorliegt. Auch im Tierversuch lassen sich Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Androgenstoffwechsel finden. GILL et al. (1995) applizierten trächtigen Schafen pränatal Testosteron, was unter anderem zu einer signifikanten Zunahme des Geburtsgewichtes der Lämmer führte. Bei der beschriebenen Versuchsanordnung muss jedoch auch eine im mütterlichen Organismus durch die Testosterongabe ausgelöste anabole Stoffwechsellage mit einem dadurch erhöhten Nährstoffangebot an den Feten als mögliche Erklärung für das erhöhte Geburtsgewicht in Erwägung gezogen werden, da mit der Androgensubstitution an die Mutterschafe nicht direkt der fetale Androgenstoffwechsel beleuchtet wird.

In den ersten 12 bis 16 Wochen der Schwangerschaft liegt der Schwerpunkt der embryonalen bzw. fetalen Entwicklung auf der Differenzierung der einzelnen Organsysteme. In diese Zeit fällt auch der oben beschriebene Testosteron-Peak des männlichen Feten, der mit ausschlaggebend ist für die geschlechtsspezifische Entwicklung der männlichen Genitalorgane. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft gehen die Serum-Testosteronkonzentrationen des männlichen Feten deutlich zurück (ABRAMOVICH et al. 1973). Etwa ab der 16. Schwangerschaftswoche verlagert sich der Schwerpunkt der Entwicklung von den Differenzierungsvorgängen- die einzelnen Organsysteme sind nun angelegt- hin zum Wachstum und zur Ausdifferenzierung der Organe und vor allem hin zum Dicken- und Längenwachstum des Feten mit einer enormen, fast exponentiell verlaufenden Zunahme von Körpergewicht und -größe. Diese Konstellation mit einem gegenläufigen Verlauf der Testosteronkonzentrationen im Vergleich zum fetalen Wachstum kann als Hinweis darauf

gewertet werden, dass der Einfluss der Androgene und speziell des Testosterons auf das fetale Dicken- und Längenwachstum in dieser Phase eher marginal zu sein scheint. Unsere Ergebnisse mit fehlenden Korrelationen zwischen dem Geburtsgewicht und den Androgen-Serumkonzentrationen aller drei Kompartimente bestätigen dies. Bemerkenswert ist, dass diese Beobachtungen im Gegensatz zu den oben beschriebenen Vorgängen in der Pubertät stehen, da in diesem Entwicklungsabschnitt erhöhte Sexualhormonspiegel mit einer deutlichen Zunahme des Wachstums verbunden sind und wohl ein enger Zusammenhang zwischen den Sexualsteroiden und der GH-IGF-IGFBP-Achse besteht.

Auch wenn die Beeinflussung des fetalen Wachstums in den späteren Abschnitten der Schwangerschaft durch die Androgene eher gering zu sein scheint, gibt es doch Hinweise für ein mögliches regulierendes Eingreifen der männlichen Sexualsteroiden. So konnten AUDI et al. (1984) in fetalen Chondrozyten des Epiphysenfugenknorpels 5α -Reduktase-Aktivität nachweisen, wobei diese bezeichnenderweise unabhängig vom Geschlecht des Feten und dem Gestationsalter war. Die gleiche Arbeitsgruppe zeigte auch, dass durch DHT in den fetalen Chondrozyten der Epiphysenfuge eine vom Geschlecht unabhängige deutliche Stimulation der DNS-Synthese ausgelöst werden konnte und zusätzlich bei Chondrozyten männlicher Feten ein, wenn auch schwächerer Effekt durch Testosteron erzielt wurde (CARRASCOSA et al. 1990), was für eine mögliche lokale Beeinflussung des fetalen Knorpelwachstums durch die Androgene spricht.

Zu berücksichtigen ist überdies, dass durch die Betrachtung der Serumkonzentrationen einzelner Hormone ausschließlich endokrine Vorgänge nachvollziehbar werden, auto- oder parakrine Regulationsmechanismen bleiben dabei im Verborgenen. Diese können am ehesten durch den lokalen Nachweis entsprechender Erbinformationen, gemeint ist die Gen-Expression der Faktoren, für die man eine parakrine Wirkung in den Zellen des untersuchten Organs vermutet, nachvollzogen werden. Auch die Messung von Enzymaktivitäten und Gewebekonzentrationen der verschiedenen Hormone in Verbindung mit dem Nachweis spezifischer Rezeptoren kann dabei hilfreich sein. In der Literatur der letzten Jahre finden sich Hinweise für mögliche bereits in der Fetalzeit bestehende auto- bzw. parakrine Interaktionen zwischen dem Sexualsteroid-Stoffwechsel und der GH-IGF-I-IGFBP-Achse. So konnten HAN et al. (1992) in den Steroid produzierenden Zellen der fetalen Nebenniere den Nachweis von IGF-II-messenger RNA erbringen und schlossen daraus auf eine mögliche auto- bzw. parakrine Beeinflussung der Entwicklung dieser Zellen durch die IGFs. In einer weiteren Publikation wies HAN (1996) darauf hin, dass zwar das Wachstumshormon (GH) keinen oder lediglich einen geringen direkten Einfluss auf die fetale Entwicklung der Sexualorgane und

des Steroid-Biosynthese-Systems zu haben scheint, dass aber das IGF- und IGFBP-System wiederum wohl durchaus eine wichtige Position in der Geschlechtsentwicklung einnimmt: bei IGF-I-Nullmutationen kommt es zu einer ausgeprägten Retardierung der primären und sekundären Geschlechtorgane. Zusätzlich vermutete HAN (1996) auch eine umgekehrte Beeinflussung der Expression von IGF- und IGFBP-Genen durch Steroidhormone. Auch andere Autoren befassten sich mit der Entwicklung der fetalen Nebenniere. So zeigten MESIANO et al. (1997), dass die Entwicklung und das Wachstum des Organs primär durch das endokrin wirkende, hypophysär produzierte Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) angestoßen und reguliert wird. Die Autoren gingen jedoch von einer indirekten Wirkung des ACTH aus, die direkte Wirkung an den Zellen der Nebennierenrinde führten sie auf lokal synthetisierte Faktoren zurück, wobei nicht nur die ACTH-Serumkonzentrationen die Aktivierung dieser lokal wirksamen Substanzen induzierten, sondern diese umgekehrt die Empfindlichkeit der Erfolgszellen auf die ACTH-Konzentrationen zu modulieren schienen. In Kulturen humaner fetaler Nebennierenrindenzellen konnten die Autoren unter anderem dem Epidermal Growth Factor (EGF) und auch den Wachstumsfaktoren IGF I und II mitogene Eigenschaften nachweisen, Activin und der Transforming Growth Faktor alpha ($TGF-\alpha$) zeigten eher proliferationshemmende Eigenschaften. $TGF-\beta$ und IGF-II schienen einen modulierenden Einfluss auf die ACTH-Funktion zu besitzen. Bei einer bestehenden Gen-Expression der fetalen Nebennierenrindenzellen für IGF-II und die Activin-/Inhibin-Untereinheiten und unter Berücksichtigung der genannten Untersuchungsergebnisse schlossen die Autoren auf eine Umsetzung der ACTH vermittelten Information durch lokale, also para- und autokrin wirkende Modulatoren.

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, so scheint es gegen Ende der Schwangerschaft und zum Zeitpunkt der Geburt keinen direkten Zusammenhang zwischen den Androgenserumspiegeln (fetal und maternal) und dem Körpergewicht des Neugeborenen zu geben. Eine umfassende Beeinflussung der fetalen Wachstumsvorgänge durch die männlichen Sexualsteroiden auf endokrinem Weg erscheint damit eher unwahrscheinlich. Wie die Ausführungen im letzten Abschnitt zeigen, gibt es jedoch Hinweise dafür, dass es auch in der Fetalzeit zu Interaktionen zwischen dem Sexualsteroid-Stoffwechsel einerseits und der GH-IGF-IGFBP-Achse andererseits kommt, allerdings scheinen dabei eher lokal wirksame Mechanismen, gemeint sind auto- und parakrine Regulationsvorgänge im Vordergrund zu stehen. Welche Bedeutung man solchen lokalen Wechselwirkungen zuschreiben muss, ist anhand der momentanen Datenlage schwer zu beurteilen. Sicher sind jedoch absolute Rückschlüsse in Bezug auf eine mögliche determinierende Funktion der Androgene im fetalen

Wachstum bei alleiniger Betrachtung und Berücksichtigung der endokrinen Stoffwechselfvorgänge nicht möglich, da sie eben nur einen -wenn auch sehr wichtigen- Teil der sehr komplexen Mechanismen des menschlichen Hormonhaushaltes beleuchten. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch eine Tendenz bezüglich der Regulation der fetalen Wachstumsvorgänge in den späten Abschnitten der Schwangerschaft auf und weisen auf eine, im Gegensatz zur Pubertät eher untergeordnete Bedeutung der Androgene im Sinne von das Wachstum regulierende endokrine Faktoren hin. Für zukünftige Arbeiten werden neben den endokrinen Vorgängen die Mechanismen, welche sich auf zellulärer Ebene abspielen, mehr und mehr Ziel der Forschung sein. Die Bedeutung ekkriner und parakriner Vorgänge für den Steroidstoffwechsel der Embryonal- und Fetalzeit und die möglichen Interaktionen mit anderen Hormonsystemen, wie zum Beispiel der GH-IGF-IGFBP-Achse können bisher nur unzureichend erfasst werden- hier scheint sich ein weites Feld für nachfolgende Untersuchungen aufzutun.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Rolle der Plazenta als endokrines Organ beschäftigt die Forschung seit über 40 Jahren. In Hinblick auf den Steroidstoffwechsel stellt das Konzept der fetoplazentaren Einheit, das DICFALUSY in den 1960er und 1970er Jahren geprägt hat, einen Meilenstein dar. DICFALUSY konnte zeigen, dass die Plazenta sich zur Östrogenbiosynthese der dafür benötigten Substrate aus dem fetalen wie maternalen Steroidstoffwechsel bedient und so das plazentare Enzymsystem entlastet bzw. die reduzierte Aktivität verschiedener in der Plazenta befindlicher Enzyme kompensiert wird. Analog zu diesem Phänomen kann man ähnliche Integrationsvorgänge auch für den plazentaren Androgenstoffwechsel postulieren, insbesondere da eine systematische Trennung des Gestagen/Östrogen- und Androgenstoffwechsels nicht sinnvoll erscheint. Zum einen läuft die Androgenbiosynthese über die Weiterverstoffwechslung gestagener Vorstufen ab, zum anderen ist wiederum die Östrogenbiosynthese an die Aromatisierung androgener Vorstufen gebunden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Serumkonzentrationen verschiedener Androgenmetaboliten in der Nabelschnurarterie und Nabelschnurvene sowie im mütterlichen Venenblut gemessen. Die Auswahl der Androgene wurde dabei so getroffen, dass der Stoffwechsel vom Aufbau über die Wirkform zum Abbau nachvollziehbar wurde und mittels statistischer Methoden Interaktionen zwischen dem fetalen (Nabelschnurarterie), plazentaren (Nabelschnurvene) und maternalen (mütterliches Venenblut) Kompartiment ermittelt werden konnten. Hierbei stand die Funktion der Plazenta im Vordergrund.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erhärten die Hypothese der zentralen Bedeutung der Plazenta im Androgenstoffwechsel des Feten und der Mutter während der Perinatalzeit. Dabei scheint die Plazenta einerseits eine trennende Funktion zwischen fetalem und maternalem Kompartiment zu erfüllen, was sich in der Konstellation der DHT- und Testosteron-Serumkonzentrationen in den drei Kompartimenten zeigt. Es finden sich andererseits auch Hinweise für einen ungehinderten Durchfluss der Androgenmetaboliten durch die Plazenta, wie etwa bei 3α -diolG. Unser besonderes Interesse galt der Rolle der Plazenta als aktiv in den Androgenstoffwechsel eingreifendes Organ. Unsere Daten deuten darauf hin, dass auch im Androgenstoffwechsel auf Ebene der Plazenta integrative Vorgänge stattfinden. So scheinen mütterliches DHEA und DHEA-S, nach plazentarer Hydroxylierung zu A, partiell über die Nabelschnurvene in den Feten ausgeschleust zu werden. Zusätzlich fanden sich Hinweise für ein ergänzendes Ineinandergreifen fetaler und plazentarer Enzymaktivität. Wir konnten statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den DHEA-S- und A-Konzentrationen in

der Nabelschnurarterie und den umbilikalvenösen T-Serumspiegeln aufzeigen, was für eine plazentare T-Synthese aus den im Feten gebildeten Vorstufen und die Ausschleusung des Testosterons in den fetalen Kreislauf spricht. Analoge Zusammenhänge fanden sich zwischen den umbilikalarteriellen T- und DHT-Spiegeln und den umbilikalvenösen 3α -diolG-Konzentrationen. Dies ist insofern bemerkenswert, da die Plazenta als möglicher Syntheseort für die glukuronidierte Form des 3α -diol ausgewiesen wird. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die These der bedeutsamen Rolle der Plazenta im gesamten Sexualhormonstoffwechsel.

Über den Androgenstoffwechsel hinaus stellte sich die Frage nach geschlechtsspezifischen Differenzen der Androgenserumkonzentrationen. Es ist bekannt, dass sich im ersten Schwangerschaftstrimenon deutlich höhere Androgenserumkonzentrationen im männlichen Embryo bzw. Fötus finden, die unter anderem für die Ausdifferenzierung des männlichen Geschlechts unabdingbar sind. Es lag daher nahe zu prüfen, inwieweit sich diese geschlechtsspezifischen Unterschiede zum Zeitpunkt der Geburt noch nachvollziehen lassen. Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen für die von uns bestimmten Androgene zum Zeitpunkt der Geburt im Gegensatz zur Embryonal- und frühen Fetalzeit keine geschlechtsspezifische Differenz. Wir gehen deshalb davon aus, dass mit dem Abschluss der vorläufigen Ausdifferenzierung von äußeren und inneren Geschlechtsmerkmalen etwa in der 20. Schwangerschaftswoche bis zum Ende der Schwangerschaft kein geschlechtsspezifischer fetaler oder plazentarer Androgenstoffwechsel existiert. Die in der Nabelschnurvene des männlichen im Vergleich zum weiblichen Feten etwas erhöhten DHT-Konzentrationen deuten wir als statistisches Phänomen.

Ausgehend von einem geschlechtsunabhängigen Androgenstoffwechsel im letzten Drittel der Schwangerschaft prüften wir in der vorliegenden Arbeit, ob den Androgenen in diesem Schwangerschaftsabschnitt neben ihrer Substratfunktion für die plazentare Östrogenbiosynthese eine weitere Bedeutung zukommt. Dabei stand die Frage im Vordergrund, ob den Androgenen in der Fetalzeit eine das Wachstum beeinflussende Funktion zugeschrieben werden kann, wie man es für die Pubertät nachgewiesen hat. Nach den Daten dieser Arbeit kann zum Zeitpunkt der Geburt kein direkter Zusammenhang zwischen den fetalen und maternalen Androgenserumspiegeln und dem Körpergewicht des Neugeborenen hergestellt werden. Eine Beeinflussung des fetalen Wachstums auf dem endokrinen Weg erscheint somit unwahrscheinlich.

In der jüngeren Literatur existieren Hinweise dafür, dass es auf para- und autokrinen Weg zu Interaktionen zwischen den Androgenen und das Wachstum modulierenden Faktoren, etwa

der GH-IGF-IGFBP-Achse, kommt. Zukünftige Arbeiten werden sich neben den endokrinen Vorgängen insbesondere mit den auf zellulärer Ebene stattfindenden Regulationsmechanismen auseinandersetzen, um so die komplexen Zusammenhänge des fetalen, plazentaren und maternalen Androgenstoffwechsels und seine Funktion bzw. seine Interaktion mit anderen Hormonsystemen zu erhellen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

ABRAMOVICH R. R., ROW P.: Foetal Plasma Testosterone Levels At Mid-Pregnancy And At Term: Relationship To Foetal Sex. J Endocrinology 1973; 621-622.

AUDI L., CARRASCOSA A., BALLABRIGA A.: Androgen Metabolism by Human Fetal Epiphyseal Cartilage and its Chondrocytes in Primary Culture. J Clin Endocrinol Metabol 1984; 819- 825.

ATTIE K.M., MILLER W. L.: Biosynthesis of Androgens.- Aus: FOREST M. G. [Hrsg.]: Androgens in Childhood. Karger, Basel, 1989.

BIDLINGMAIER F.: Zur Herkunft und zur Bedeutung von Testosteron und Androstendion bei männlichen Säuglingen und Kleinkindern. Dissertation LMU München 1984.

BLOCH, E., NEWMAN E: Comparative Placental Steroid Synthesis. I. Conversion of (7-3H)-Dehydroepiandrosterone to (3H)-Androst-4-ene3,17-dione. Endocrinol 1966; 79: 524- 530.

BOLTON N. J., TAPANAINEN J., KOIVISTO M., VIHKO R.: Circulating Sex Hormone-Binding Globulin and Testosterone in Newborns and Infants. Clin Endocrinol 1989; 31: 201-207.

BORISOVA N. A., PROSHLYAKOVA E. V., SAPRONOVA A. Y., UGRUMOV M. V.: Androgen Dependent Sex Difference in the Hypothalamic Serotonergic System. Eur J Endocrinol. 1996. 134: 232- 235.

BRAUNSTEIN G.D., HORTON R.: Increased Maternal Serum 3α , 17β - Androstanediol Glucuronide Concentrations During Pregnancy. Fertil Steril; 1985; 44, 210- 213.

BROWN T. R., MIGEON C. J.: Mechanism of Action of Androgens: Androgen Receptors. Aus: FOREST M. G. [Hrsg.]: Androgens in Childhood. Karger, Basel, 1989.

CARR B. R.: The Maternal- Fetal- Placental- Unit. Aus: K. L. Becker (Hrsg.), Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 2. Auflage, J. B. Lippincott Company. Philadelphia. 1995.

CARRASCOSA A., AUDI L., FERRANDEZ M.A., BALLABRIGA A.: Biological Effects of Androgens and Identification of Specific Dihydrotestosterone- Binding Sites in Cultured Human Fetal Epiphyseal Chondrocytes. *J Clin Endocrinol and Metabol* 1990; 134- 140.

CHANG R. J., BUSTER J. E., BLAKELEY J. L., OKADA D. M., HOBEL C. J., ABRAHAM G. E., MARSHALL J. R.: Simultaneous Comparison of Delta5- 3beta- Hydroxysteroid Levels in the Fetoplacental Circulation of Normal pregnancy in Labour and not in Labour. *J Clin Endocrinol Metabol* 1976; 42: 744-751.

CHUNG L., COFFEY D.: Androgen Glucuronide. I. Differences in its Formation by Human Normal and Benign Hyperplastic Prostates. *Invest Urol* 1978; 385- 388.

CLARK P. A., ROGOL A. D.: Growth Hormones and Sex Steroid Interactions at Puberty. *Endocr Metab Clin North Americ* 1996; 25: 665-667.

CORBIER P., DEHENNIN L., CASTANIER M., MEBAZAA A., EDWAARDS D. A., ROFFI J.: Sex Differences in Serum Luteinizing Hormone and Testosterone in the Human Neonate During the First Few Hours after Birth. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1990; 71 (5): 1344-1348.

DAWOOD M. Y., SAXENA B. B.: Testosterone and dihydrotestosterone in maternal and cord blood and in amniotic fluid. *Am J Obst. Gynecol* 1977; 129 (1): 37-42.

DE PERETTI E., FOREST M. G.: Pattern of Plasma Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels in Humans from Birth to Adulthood: Evidence for Testicular Production. *J Clin Endocrinol and Metabol.* 1978; 47 (3): 572-577.

DE ZHEGER F., FRANCOIS I., BOEHMER A.L., SAGGESE S., MULLER J., HIORT O., SULTAN C., CLAYTON P., BRAUNER R., CACCIARI E., IBANEZ L., VAN VLIET G., TIULPAKOV A., SAKA N., RITZEN M., SIPPELL W. G.: Androgens and Fetal Growth. *Horm Res* 1998; 50: 243-244.

DICZFALUSY, E.: Endocrine Function of the Human Fetal Placental Unit. *Fed. Prod.* 1964; 23: 791-798.

DICZFALUSY, E.: Endocrine Function of the Human Fetus and Placenta. Am J Obstet Gynecol 1974; 119: 419 – 433.

DIEZ D'ÀUX R. C., PEARSON MURPHY B. E.: Androgens in the Human Fetus. J. Steroid Biochemistry 1974; 5: 207-210.

DOODY K. M., CARR B.C., RAINEY W. E., BYRD W., MURRY B. A., STRICKLER R. C., THOMAS J. L., MASON J. I.: 3β -Hydroxysteroid Dehydrogenase/Isomerase in the Fetal Zone and Neocortex of the Human Fetal Adrenal Gland. J Clin Endocrinol Metabol 1990; 126: 2487 - 492.

FOREST M. G., CATHIARD A. M., BERTRAND J. A.: Evidence of Testicular Activity in Early Infancy; J Clin Endocrinol Metab 1973; 37 148-151.

FOREST M. G., CATHIARD A. M.: Pattern of Plasma Testosterone and Δ^4 -Androstenedione in Normal Newborns: Evidence for Testicular Activity at Birth. J Clin Endocrinol and Metabol 1975; 41: 977-980.

FOREST M. G.: Plasma Androgens (Testosterone and 4-Androstenedione) and 17-Hydroxyprogesterone in the Neonatal, Prepubertal and Peripubertal Periods in the Human and the Rat: Differences Between Species. J. Steroid Biochemistry 1979; 11: 543-548.

FOREST M. G., DE PERETTI E., BERTRAND J.: Testicular and Adrenal Androgens and Their Binding to Plasma Proteins in the Perinatal Period: Developmental Patterns of Plasma Testosterone, 4- Androstenedione, Dehydroepiandrosterone and its Sulfate in Premature and Small for Date Infants as Compared with That of Full-Term Infants. J Ster Biochem 1980; 12: 25-36.

FOREST M. G.: Role of Androgens in Fetal and Pubertal Development. Hormone Res. 1983; 18: 69-83.

FOREST M. G.: Physiological Changes in Circulating Androgens.- Aus: FOREST M. G. [Hrsg.]: Androgens in Childhood. Karger, Basel, 1989.

FURUHASHI N., FUKAYA T., KONO H., TACHIBANA Y., SHINKAWA O., TAKAHASHI T.: Correlation of Birth Weights with Umbilical Cord Serum LH-hCG, FSH, Estradiol, Cortisol and Testosterone Levels. *Gynecol Obstet Invest* 1982; 13: 241-248.

GALATZER A., LARON Z.: The Effects of Prenatal Androgens on Behavior and Cognitive Functions. M. G. Forest (Ed). *Androgens in Childhood. Pediatr Adolesc Endocrinol.* Basel, Karger, 1989, 19: 98-103.

GEMER O., SEVILLA J., ZALIS J., SEGAL S.: Umbilical cord androgens in infants of diabetic mothers. *Arch Gynecology and Obstetrics* 1997; 259: 139-141.

GEORGE F. W., WILSON J. D.: Conversion of Androgen to Estrogen by the Human Fetal Ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 550-555.

GIAGULLI V. A., VERDONCK L., GIORGINO R., VERMEULEN A.: Precursors of Plasma Androstanediol- and Androgen. Glucuronides in Women. *J Steroid Biochemistry* 1989; 33: 935-940.

GILL J. W., HOSKING B. J.: Acute Prenatal Androgen Treatment Increases Birth Weights and Growth Rates in Lambs. *J Anim Sci* 1995; 73: 2600-2608.

GIPS H.: Die Funktion der mütterlichen Nebennierenrinde in der Schwangerschaft und im Wochenbett. Habilitation JLU Gießen 1983.

GLUCKMAN P. D.: The Endocrine Regulation of Fetal Growth in Late Gestation: The Role of Insulin-Like Growth Factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1047-1050.

GOODYER C. G., BRANCHAUD L.: Regulation of Hormone Production in the Human Feto-Placental Unit. *Ciba Found Symp.* Pitman, London. 1981; 86: 89-123.

HAN V. K. M.: The Ontogeny of Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors and Sex Steroids: Molecular Aspects. *Hormone Res.* 1996; 45: 61-66.

HAN V. K. M., LU F., BASSET N., YANG K. P. Y., DELHANTY P. J. D., CHALLIS J. R. G.: Insulin-Like Growth Factor II (IGF-2) mRNA Is Expressed in Steroidogenic Cells of the Developing Ovine Adrenal Gland: Evidence of an Autocrine/Paracrine Role for IGF-2. *Endocrinol.* 1992; 131: 3100- 109.

HATUN S., YORDAM N., CALIKOGLU K. S.: Serum 3α -Androstanediol-Glucuronide Measurements in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 504-508.

HOBBS C. J., PLYMATE S. R., ROSEN C.J., ADLER R. A.: Testosterone Administration Increases Insulin-Like Growth Factor-I Levels in Normal Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 776-779.

HOLMES S. J., SHALET S. M.: Role of Growth Hormones and Sex Steroids in Achieving and Maintaining Normal Bone Mass. *Hormone Research.* 1996; 45: 86-93.

HORTON R., HAWKS D., LOBO R.: 3α - 17β -Androstanediol-Glucuronide in Plasma. A Marker of Androgen Action in Idiopathic Hirsutism. *J Clinical Invest.* 1982; 69: 1203-1206.

HUTCHISON J. B.: Gender-Specific Steroid Metabolism in Neural Differentiation. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1997; 17: 603-626.

JANSSON J. O., EDEN S., ISAKSSON O.: Sexual Dimorphism in the Control of Growth Hormone Secretion. *Endocrine Reviews.* 1985; 6: 128-150.

JIRSEK J. E.: Morphogenesis of the Genital in the Human. Aus: BLANDAU R. J., BERGSMAN D. (Hrsg): *Morphogenesis and Malformations of the Genital System.* New York, A., Liss. 1977; 13-39.

JOSSO N., PICARD J. Y.: Anti-müllerian Hormone. *Physiol Rev* 1986; 66: 1038-1090.

JOST A.: The Fetal Adrenal Cortex. Aus: *Handbook of Physiology. Endocrinology. Vol. VI: Adrenal Gland.* American Physiological Society. Washington D. C. 1975.

JOST A.: Problems of Fetal Endocrinology: The Gonadal and Hypophyseal Hormones. *Recent Progr. Horm. Res.* 1953; 8: 379-413.

JOST. A., VIGIER B., PREPIN J., PERCHELLET J. P: Studies on Sex Differentiation in Mammals. *Recent Progr. Horm. Res.* 1973; 29: 1-35.

KAROLCZAK M., KUPPERS E., BEYER C.: Developmental Expression and Regulation of Aromatase- and 5 α - Reductase Type I mRNA in the Male and Female Mouse Hypothalamus. *J Neuroendocrinol.* 1998; 10: 267-274.

KEENAN B. S., RICHARDS G. E., PONDER S. W., DALLAS J. S., NAGAMANI M., SMITH E. R.: Androgen-Stimulated Pubertal Growth: The Effects of Testosterone and Dihydrotestosterone on Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Treatment of Short Stature and Delayed Puberty. *J. Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 76: 996-1001.

KIRSCHNER M. A., SAMOJLIK E., SZMAL E.: Clinical Usefulness of Plasma Androstanediol Glucuronide Measurements in Women with Idiopathic Hirsutism. *J. Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987; 65: 597-601.

KUBOTA T., TAKESHI A.: Influence of Insulin-Like Growth Factors on Human Fetoplacental Function. Aus: SOMA H. (Hrsg): *Placenta: Basic Research for Clinical Application. Int Conf on Placenta.* Karger, Basel 1991; 115-125.

LAATIKAINEN T., PELKONEN J., APTER D., RANTA T.: Fetal and Maternal Serum Levels of Steroid Sulfates, Unconjugated Steroids, and Prolactin at Term Pregnancy and in Early Spontaneous Labour. *J. Clinical Endocrinology and Metabolism* 1980; 50: 489-494.

LEE P. A., SIEGEL S. W.: Androgens in Infancy, Childhood, and Adolescence. Aus: REDMOND G. P. (Hrsg): *Adrogenic Disorders.* Raven Press New York, 1995: 59-77.

LEVIN J., LLOYD C. W. LOBOTSKY J., FRIEDRICH E. H.: The Effect of Epinephrine on Testosterone Production. *Acta Endocrinologica* 1967; 55: 184-192.

LOBO R. A., GOEBELSMANN U., HORTON R.: Evidence for the Importance of Peripheral Tissue Events in the Development of Hirsutism in the Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; 57: 393-397.

LOBO R. A., PAUL W. L., GENTZSCHEIN E., SERAFINI P. C., CATALINO J. A., PAULSON R. J., HORTON R.: Production of 3α -Androstanediol-Glucuronide in Human Genital Skin. *J. Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987; 65: 711-714.

LONGCOPE C.: Adrenal and Gonadal Androgen Secretion in Normal Females. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1986; 15 (2): 213-288.

LORENCE M. C., MURRY B. A., TRANT J. M., MASON J. I.: Human 3β -Hydroxysteroid Dehydrogenase/Delta-5-4-Isomerase from Placenta: Expression in Nonsteroidogenic Cells of a Protein that Catalyzes the Dehydrogenation/Isomerization of C21 and C19 Steroids; *Endocrinology* 1990; 126: 2493-2498.

LUNN S. F., COWEN G. M., FRASER N., M.: Blockade of the Neonatal Increase in Testosterone by a GnRH Antagonist: the Free Androgen Index, Reproductive Capacity and the Postmortem Findings in the Male Marmoset Monkey. *J Endocrinology* 1997; 154: 125-131.

MACCOBY E. E., DOERING C. H., JACKLIN C. N., KRAEMER H.: Concentrations of Sex Hormons in Umbilical-Cord Blood: Their Relation to Sex and Birth Order of Infants. *Child Devolpment* 1979; 50: 632-642.

MACGILLIVRAY M. H., MORISHIMA A., CONTE F., GRUMBACH M., SMITH E. P.: Pediatric Endocrinology Update: an Overview. The Essential Roles of Estrogens in Pubertal Growth, Epiphyseal Fusion and Bone Turnover: Lessons from Mutations in the Genes for Aromatase and the Estrogen receptor. *Horm Res.* 1998; 49: 2-8.

MANSFIELD M. J., RUDLIN C. R., CRIGLER J. F., KAROL K. A., CRAWFORD J. D., BOEPPLE P. A., CROWLEY W. F.: Changes in Growth and Serum Growth Hormones and Plasma Somatomedin-C Levels During Suppression of Gonadal Sex Steroid Secretion in Girls with Central Precocious Puberty. *J. Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988; 66: 3-9.

MATHUR R. S., KATIKANENI L. D. P., GARZA D., MOODY L. O.: 3 α -Androstanediol and 3 α -Androstanediol-Glucuronide: Maternal and Umbilical Cord Plasma Concentrations in Normal Pregnancy. *J. Reproductiv Medicin* 1992; 37: 721-724.

MATHUR, R. S., LANDGREBE S., MOODY L.O., POWELL S., WILLIAMSON H. O.: Plasma steroid concentrations in maternal and umbilical circulation after spontaneous onset of labour. *J. Clinical Endocrinology and Metabolism* 1980; 51: 1235-38.

MAURAS N., ROGOL A. D., HAYMOND M. W., VELDHUIS J. D.: Sex Steroids, Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-I: Neuroendocrine and Metabolic Regulation in Puberty. *Hormone Research* 1996; 45: 74-80.

MESIANO S., JAFFE R.B.: Role of Growth Factors in the Developmental Regulation of the Human Fetal Adrenal Cortex. *Steroids*. 1997; 62: 62-72.

MIYAMOTO U.: A Sex Difference of the Concentrations of Gonadotropins, Its Subunits and Sex Steroids in Cord Veins. *Acta Obst. Gynaec. Jpn* 1981; 55 (5): 711-715.

MIZUNO M., LOBOTSKY J., LLOYD C.W., KOBAYASHI T., MURASAWA Y.: Plasma Androstendione and Testosterone During Pregnancy and in the Newborn. *J. Clin. Endocrinology* 1968; 28: 1133-1142.

MOGHISSI E., ABLAN F., HORTON R.: Origin of Plasma Androstanediol Glucuronide in Men. *J. Clin. Endocrinology* 1984; 59: 417-421.

MOLSBERRY R. L., CARR B. R., MENDELSON C. R., SIMPSON E. R.: Human Chorionic Gonadotropin Binding to Fetal Testes as a Function of Gestational Age. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 791-794.

MORIMOTO I., EDMISTON A., HAWKS D., HORTON R.: Studies on the Origin of Androstanediol and Androstanediol Glucuronide in Young and Elderly Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 772-778.

MOWSZOWICZ I.: Physiological Role of Androgens. Aus: FOREST M. G. [Hrsg.]: Androgens in Childhood. Karger, Basel, 1989.

NEUMANN F., SCHENCK B., SCHLEUSENER H., SCHWEIKERT H. U.: Endokrinpharmakologie.- Aus.: FORTH W., HENSCHLER D., RUMMEL W., STARKE K. [Hrsg.]: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 7. Auflage 1997.

OSZCZYGIEL A.: Total Estrogen Level in Umbilical Cord Blood During Physiological Labor. Zentralbl. Gynäkol. 1976; 98: 1553-1555.

OWENS J. A.: Endocrine and Substrate Control of Fetal Growth: Placental and Maternal Influences and Insulin-Like Growth Factors. Reprod Fertil Dev 1991; 3: 501-517.

PANG S., LEVINE L. S., CHOW D., SAGIANI F., SAENGER P., NEW M. I.: Dihydrotestosterone and Its Relationship to Testosterone in Infancy and Childhood. J. Clin. Endocrinology and Metabolism 1979; 48 (5): 821-826.

PANG S., WANG M., JEFFRIES S., RIDDICK L., CLARK A., ESTRADA E.: Normal and Elevated 3α -Androstanediol Glucuronide Concentrations in Women with various Causes of Hirsutism and its Correlation with Degree of Hirsutism and Androgen Levels. J. Clin. Endocrinology and Metabolism 1992; 75: 243-248.

PARDRIDGE W. M.: Serum Bioavailability of Sex Steroid Hormones. Clinics in Endocrinology and Metabolism 1986; 15 (2): 259-278.

PARKER C. R., LEVENO K., CARR B. R., HAUTH J., MAC DONALD P. C.: Umbilical Cord Plasma Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate during Human Gestation. J. Clin. Endocrinology and Metabolism 1982; 54 (8): 1216-1220.

PARKER L. N.: Adrenarche. Puberty and its Disorders. Endocr and Metab Clin of North Americ. 1991, 20: 71-83.

PARKER M. W., JOHANSON A. J., ROGOL A. D., KAISER D. L., BLIZZARD R. M.: Effect of Testosterone on Somatomedin-C Concentrations in Prepubertal Boys. *J. Clin. Endocrinology and Metabolism* 1984; 58: 87- 0.

RABINOVICI J., JAFFE R. B.: Development and Regulation of Growth and Differentiated Function in Human and Subhuman Primate Fetal Gonads. *Endocrine Reviews* 1990; 11: 532-556.

RIDDICK L. M., GARIBALDI L. R., WANG M. E., SENNE A. E., KLIMAH P. E., CLARK A., T., LEVINE L., S., OBERFIELD S. E., PANG S.: 3α -Androstanediol Glucuronide in Premature and Normal Pubarche. *J. Clin. Endocrinology and Metabolism* 1991; 72: 46-50.

RITTMASER R. S.: Androgen Conjugates: Physiology and Clinical Significance. *Endocr Rev.* 1993; 14: 121-132.

RITTMASER R. S., ZWICKER H., THOMPSON D. L., KONOK G., NORMAN R. W.: Androstanediol Glucuronide Production in Human Liver, Prostate and Skin. Evidence for the Importance of the Liver in 5α -Reduced Androgen Metabolism. *J. Clin. Endocrinology and Metabolism* 1993; 76: 977-982.

RITTNER H. L., LEE P. D. K., BLUM W. F., DOERR H. G., STEISS J., KREUDER J., RASCHER W., KIESS W.: Developmental patterns of serum 3α -androstanediol glucuronide. *J. Endocrinol. Invest.* 1997; 20: 245-250.

RIVAROLA M. A., BELGOROSKY A.: Metabolism, Interconversion and Protein Transport of Androgen. Aus: FOREST M. G. [Hrsg.]: *Androgens in Childhood*. Karger, Basel, 1989.

RIVAROLA M. A., FOREST M. G., MIGEON C. J.: Testosterone, Androstenedione and Dehydroepiandrosterone in Plasma During Pregnancy and at Delivery: Concentration and Protein Binding. *J. Clin. Endocrinology* 1968; 28: 34-40.

ROTTEVEEL J., DE RIDDER C., SCHOUTE E., DELEMARRE-VAN DE WAAL H. A.: Androstenedione, Dehydroepiandrosterone Sulfate, and Estradiol Levels throughout Female Puberty: Relation to Height Velocity. *Horm Res* 1997; 48: 263-267.

SHUTT D. A., SMITH L. D., SHEARMAN R. P.: Oestrone, Oestradiol-17 β and Oestriol Levels in Human Fetal Plasma During Gestation and at Term. *J Endocrinology* 1974; 60: 333-341.

SIDDIQUI A., SHAH B. H.: Neonatal Androgen Manipulation Differentially Affects the Development of Monoamine Systems in Rat Cerebral Cortex, Amygdala and Hypothalamus. *Brain Res. Dev. Brain. Res.* 1997; 98: 247-252.

SIITERI P. K., MACDONALD P. C.: The Utilization of circulating Dehydroisoandrosterone Sulfate for Estrogen Synthesis During Human Pregnancy. *Steroids*, 1963, 2: 713-730.

SIITERI P. K., WILSON J. D.: Testosterone Formation and Metabolism During Male Sexual Differentiation in the Human Embryo. *J Clin Endocrinol Metabol* 1974; 38: 113-125.

SIMMONS D., FRANCE J. T., KEELAN J. A., SONG L., KNOX B. S.: Sex Differences in Umbilical Cord Serum Levels of Inhibin, Testosterone, Oestradiol, Dehydroepiandrosterone Sulphate, and Sex Hormon-Binding Globulin in Human Term Neonates. *Biol Neonate* 1994; 65: 287-294.

SIMMONS D.: Interrelation between Umbilical Cord Serum Sex Hormones, Sex Hormone-Binding Globulin, Insulin-Like Growth Faktor I, and Insulin in Neonates from Normal Pregnancies and Pregnancies Complicated by Diabetes. *J. Clin. Endocrinology and Metabolism* 1995; 80: 2217-2221.

SINGH J., HANDELSMAN D. J.: Neonatal Administration of FSH Increases Sertoli Cell Numbers and Spermatogenesis in Gonadotropin-Deficient (HPG) Mice. *J Endocrinology*. 1996; 151: 37-48.

SMITH C. P., DUNGER D. B., WILLIAMS A. J. K., TAYLOR A. M., PERRY L. A., GALE E. A. M., PREECE M. A., SAVAGE M. O.: Relationship between Insulin, Insulin Like Growth Factor I, and Dehydroepiandrosterone Sulfate concentrations During Childhood, Puberty and Adult Life. *J. Clin. Endocrinology and Metabolism* 1989; 68: 932-937.

TAKAGI S., YOSHIDA T., TSUBATA K., OZAKI H., FUJII T. K., NOMURA Y., SAWADA M.: Sex Differences in Fetal Gonadotropins and Androgens. *J. Steriod Biochemistry* 1977; 8: 609-620.

TAPANAINEN J.: Hormonal Changes During the Perinatal Period: Serum Testosterone, Some of Its Precursors and FSH and Prolactin in Preterm and Fullterm Male Infants cord Blood and During the First Week of Life. *J. Steroid Biochemistry* 1983; 18: 13-18.

VANDERSCHUEREN D.: Androgens and Their Role in Skeletal Homeostasis; *Hormone Research* 1996; 46: 95-98.

VANDERSCHUEREN D., BOUILLON R.: Androgens and Bone. *Calcif Tissue Int.* 1995; 56: 341-346.

VERMEULEN A., GIAGULLI V. A.: Physiopathology of Plasma Androstanediol-Glucuronide. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 1991; 39: 829-833.

WILSON J. D.: Androgens. Aus.: HARDMAN J. G., LIMBIRD L., RALL T. R. [Hrsg.]: Goodman & Gilman`s, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill Health Professions Division London, 9. Auflage, 1996.

WINTER J. S. D., FAIMAN C., REYES F. I.: Sex Steroid Production by the Human Fetus: its Role in Morphogenesis and Control by Gonadotropins. Aus BLANDAU R. J., BERGSMA D. [Hrsg]: *Morphogenesis and Malformations of the Genital System*. New York, A., Liss. 1977. 42-58.

7 ANHANG

Abkürzungsverzeichnis

3 α -diolG	3 α -Androstandiol-Glucuronid
A	Androstendion
Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AMH	Anti-Müller-Hormon
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DHT	Dihydrotestosteron
DHT-G	Dihydrotestosteron-Glucuronid
DNS	Desoxyribonucleinsäure
DSL	Diagnostic Systems Laboratories
EGF	Endothelium-Growth-Factor
FSH	Follikel-Stimulierendes Hormon
GH	Growth Hormone
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
HPL	Human Placental Lactogen
IGF	Insulin-Like-Growth-Factor
IGFBP	Insulin-Like-Growth-Factor-Binding-Protein
kBq	kilo Becquerel
mRNA	Messenger- Ribonucleinsäure
NSB	nicht spezifische Bindung
PEG	Polyethylenglykol
RIA	Radioimmunoassay
RNA	Ribonucleinsäure
SHBG	Sexual-Hormon-bindendes Globulin
T	Testosteron
TA	Totalaktivität
TGF	Transforming-Growth-Factor

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Biosynthese der Sexualsteroiden (nach ATTIE & MILLER 1989, NEUMANN et al. 1996, WILSON 1996).....	6
Abb. 2: Grundprinzip eines Radioimmunoassays	13
Abb. 3: Median und Bereich der Hormone Androstendion (A; Abb. 3a), Dehydroepiandrosteron (DHEA; Abb. 3b), Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS; Abb. 3c), Testosteron (T; Abb. 3d) Dihydrotestosteron (DHT; Abb. 3e), 3 α -Androstandiol-Glucuronid (3 α -diolG; Abb. 3f) in den drei Kompartimenten Nabelschnurarterie (art), Nabelschnurvene (ven) und mütterliche Cubitalvene (mat).....	25
Abb.4: Zusammenhang zwischen arteriellen A- und venösen T-Konzentrationen, dargestellt anhand einer mit natürlich logarithmierten Daten ermittelten Regressionsgerade, welche die bedingte Abhängigkeit der venösen T- von den arteriellen A-Konzentrationen dokumentiert.	33
Abb.5: Zusammenhang zwischen arteriellen T- und venösen 3 α -diolG-Konzentrationen, dargestellt anhand einer Regression, dargestellt anhand einer mit natürlich logarithmierten Daten ermittelten Regressionsgerade, welche die bedingte Abhängigkeit der venösen 3 α -diolG- von den arteriellen T-Konzentrationen dokumentiert.	33
Abb.6: Zusammenhang zwischen arteriellen DHT- und venösen 3 α -diolG-Konzentrationen, dargestellt anhand einer mit natürlich logarithmierten Daten ermittelten Regressionsgerade, welche die bedingte Abhängigkeit der venösen 3 α -diolG- von den arteriellen DHT-Konzentrationen dokumentiert.....	34
Abb.7: Zusammenhang zwischen maternalen DHEA- und venösen A-Konzentrationen, dargestellt anhand einer mit natürlich logarithmierten Daten ermittelten Regressionsgerade, welche die bedingte Abhängigkeit der venösen A- von den maternalen DHEA-Konzentrationen dokumentiert.	34
Abb.8: Zusammenhang zwischen maternalen DHEA-S- und venösen A-Konzentrationen, dargestellt anhand einer Regression, dargestellt anhand einer mit natürlich logarithmierten Daten ermittelten Regressionsgerade, welche die bedingte Abhängigkeit der venösen A- von den maternalen DHEA-S-Konzentrationen dokumentiert.	35
Abb.9: Zusammenhang zwischen maternalen T- und venösen DHT-Konzentrationen, dargestellt anhand einer Regression, dargestellt anhand einer mit natürlich logarithmierten Daten ermittelten Regressionsgerade, welche die bedingte Abhängigkeit der venösen DHT- von den maternalen T-Konzentrationen dokumentiert.	35

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klinische Daten der Neugeborenen.	7
Tab. 2: Variabilität innerhalb der Testserie (Intraassayabweichung).....	14
Tab. 3: Variabilität von Tag zu Tag (Interassayabweichung)	14
Tab. 4: Spezifität der verwendeten Antiseren, Kreuzreaktionen in % für Androstendion, DHEA, DHEA-S, Testosteron, DHT und 3 α -diolG.....	15
Tab. 5: Pipettierschema für den Androstendion-RIA (alle Angaben in [μ l]).....	16
Tab. 6: Pipettierschema für den 3 α -diolG-RIA (alle Angaben in [μ l])	16
Tab. 7: Pipettierschema für den DHEA-RIA (alle Angaben in [μ l])	17
Tab. 8: Pipettierschema für den DHEA-S-RIA (alle Angaben in [μ l]).....	17
Tab. 9: Pipettierschema für den Testosteron-RIA (alle Angaben in [μ l]).....	18
Tab. 10: Pipettierschema für den DHT-RIA (alle Angaben in [μ l])	19
Tab. 11: Serumkonzentrationen in Nabelschnurarterie und -vene und im mütterlichen Blut (Cubitalvene) bei männlichen Neugeborenen	23
Tab. 12: Serumkonzentrationen in Nabelschnurarterie- und vene und im mütterlichen Blut (Cubitalvene) bei weiblichen Neugeborenen.....	23
Tab. 13: Serumkonzentrationen in Nabelschnurarterie- und vene und im mütterlichen Blut (Cubitalvene) bei weiblichen und männlichen Neugeborenen.....	24
Tab. 14: Vergleich der Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Geschlecht des Neugeborenen.....	26
Tab.15: Korrelationen und Vergleich der Serumkonzentrationen der gemessenen Parameter zwischen den jeweiligen Kompartimenten.....	29
Tab. 16: Regression zwischen umbilikalarteriellen und umbilikalvenösen Parametern.	30
Tab. 17: Regression zwischen umbilikalarteriellen und maternalen Parametern.....	31
Tab. 18: Regression zwischen maternalen und umbilikalvenösen Werten.....	31
Tab. 19: Korrelationen zwischen dem Körpergewicht des Neugeborenen und den Androgen- Serumkonzentrationen in arteriellem und venösem Nabelschnurblut und im maternalem Blut	32

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med W. Kiess für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit und für die Anregungen, Diskussionen und nicht zuletzt für die Geduld, mit der er diese Arbeit begleitet hat.

Weiter möchte ich mich bei den Hebammen, Schwestern und Mitarbeitern der verschiedenen geburtshilflichen Kliniken bedanken, die mir wesentliche Arbeit abgenommen haben. In diesem Zusammenhang geht mein besonderer Dank an Herrn PD Dr. C. Schubring, gynäkologischer Belegarzt am Evangelischen Krankenhaus Gießen sowie an PD Dr. M. Hermsteiner, Gynäkologische Klinik der Universität Gießen.

Frau S. Hanitsch und Frau A. Minker danke ich für die umfassende und hilfreiche Einarbeitung in die Methodik und für die angenehme und humorvolle Arbeitsatmosphäre im Labor.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. R.-H. Bödecker, Institut für Medizinische Informatik und ganz ausdrücklich bei Herrn M. Mader, die mich in das Themengebiet der Statistik eingeführt haben und ohne deren Hilfe die Auswertung der erfassten Daten sicherlich ein weit mühevolleres Unterfangen geworden wäre.

Dank auch an Dr. Phil Lee, vormals DSL, Webster, USA für die großzügige Überlassung der RIA-Kits sowie an PD Dr. W. F. Blum, Lilly Pharma, Deutschland, für die Bereitstellung des benötigten Laborgeräts.

Für die vielfältige konstruktive Kritik möchte ich ganz herzlich Herrn Dr. F. Legner danken, der einen wichtigen Teil meiner Arbeit mitgetragen hat und außerdem Herrn Dr. F. Söhn und Herrn K. Schürzinger für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Herrn H. Tietze und ganz besonders meiner Mutter danke ich für die moralische und sonstige Unterstützung während meines Studiums und beim Verfassen dieser Arbeit.

Mein größter Dank gilt meiner Frau Stephanie, die mich bei dieser Arbeit mit zahlreichen Anregungen, viel Hilfe und vor allem schier unermesslicher Geduld unterstützt und begleitet hat.

Lebenslauf

Name: Dressel
 Vorname: Michael Karl Georg
 Geburtsdatum/ -ort: 18.09.1969 in Göttingen
 Anschrift: Brixener Straße 8
 94036 Passau
 Familienstand: verheiratet

Schulbildung

1975 – 1980 Volksschule Großmehring
 1980 – 1983 Christoph-Scheiner-Gymnasium Ingolstadt
 1983 – 1984 Lion-Feuchtwanger-Gymnasium München
 1984 – 1989 Adalbert-Stifter-Gymnasium Passau

Zivildienst

1989 – 1990 Ambulante Krankenpflege beim Bayrischen Roten Kreuz in Passau

Hochschulbildung

1991 – 1997 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen
 1994 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 1996 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 1996 – 1997 Praktisches Jahr, dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

1998 Arzt im Praktikum an der Neurologischen Klinik der Universität Carl Gustav Carus in Dresden
 1998 - 1999 Arzt im Praktikum in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Vilshofen
 1999 - 2002 Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Vilshofen
 seit 2002 Assistenzarzt in der Allgemeinchirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Vilshofen

Approbation

1999 Approbation als Arzt

Publikation

1997

Poster: „Relation between androgens and the insulin-like growth factors and their binding proteins at term“, auf dem 5. Joint-Meeting der European Society For Pediatric Endocrinology in Stockholm sowie auf dem 79. Jahrestreffen „Endo 1997“ der American Endocrine Society in Minneapolis, Minnesota, USA.