



Berechnung der metabolischen Flussraten von Androgenen im peripheren und hepatischen Metabolismus mittels $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Messung

Hintergrund

Synthetisches Testosteron (T) gehört zu den am meisten missbrauchten Substanzen im Sport. Der Nachweis des T-Dopings erfolgt schlussendlich mittels $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Analyse von T und seiner Metaboliten im Urin. Das $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis von endogenem und synthetischem T weist üblicherweise deutliche Unterschiede auf. Allerdings kann z. B. die wiederholte Gabe kleiner Dosen in uneindeutigen Ergebnissen resultieren. Möglicherweise existiert auch ein Schwarzmarkt für T mit näherungsweise natürlichen $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnissen.

Aus diesen Gründen ist die Entwicklung innovativer, zuverlässiger und nachhaltiger Kriterien für den Nachweis einer T-Administration stark wünschenswert.

Ziel des Projekts ist es, die metabolischen Flussraten von Androgenen zu untersuchen und zu charakterisieren, um mögliche Störungen des Steady States durch Zuführung von synthetischem T identifizieren zu können. Darüber hinaus ist die physiologische Modulation von Androgenflüssen in verschiedenen Geweben aus endokrinologischer, biomedizinischer und sportwissenschaftlicher Sicht hochinteressant.

Rationale

Androgene, und insbesondere T werden in den Gonaden, jedoch gleichfalls in peripheren Geweben, wie Haut und Muskel produziert. Die Gonaden sezernieren T in den Blutkreislauf. Insofern wirkt dieser T-Anteil grundsätzlich systemisch. Dieser hormonelle Wirkmechanismus wird konventionell als "endokrin" bezeichnet.

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei T und seinem aktiven Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) im peripheren Gewebe eher um kurzlebige Verbindungen. In den Zielzellen werden diese bei Bedarf schnell aus einem inaktiven Präkursor (Dehydroepiandrosteron, DHEA) gebildet. Dieser Mechanismus wird als "intrakrin" bezeichnet

Die mengenmäßig bedeutsamsten Metaboliten von T sind Androsteron (AND) und Etiocholanolon (ETIO). AND wird im peripheren Gewebe und in der Leber gebildet. Im Gegensatz dazu entsteht ETIO ausschließlich in der Leber, wobei die Substrate in beiden Fällen identisch sind. Somit ist der



hepatische Weg verzweigt. Gleichzeitig gibt es deutliche Hinweise auf eine Isotopenfraktionierung, d. h. eine ^{13}C -Abreicherung bei der Bildung von ETIO. Damit muss AND zwangsläufig ^{13}C -angereichert werden. Das jeweilige Ausmaß dieser Fraktionierung hängt zwingend vom Flussratenverhältnis (*“fractional yield”*) der beiden Metaboliten ab. Da der periphere Stoffwechselweg unverzweigt ist, kann es dort zu keinerlei Isotopenfraktionierung kommen.

Im Umkehrschluss sollten es die $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnisse von AND und ETIO erlauben, die relativen Anteile des hepatischen und peripheren Androgenmetabolismus abzuschätzen.

In der Regel wird T entweder oral oder transdermal verabreicht. Aufgrund des First-Pass-Effekts, wird eine orale Applikation zu einer abnormalen Erhöhung des hepatischen Stoffwechsels führen. Dagegen muss die transdermale Aufnahme durch den intrakrinen Metabolismus von T in der Haut zu abnormal erhöhten peripheren Flussraten führen. Die Kenntnis der physiologisch normalen Flussraten sollte daher den Nachweis eines T-Missbrauchs ermöglichen. Zusätzlich kann gegebenenfalls die Art der Applikation erschlossen werden.

Studienziele

1. Definition physiologischer Referenzbereiche und Referenzlimits für die metabolischen Flussraten von Androgenen (*“androgen metabolic fluxes,”* AMF) in verschiedenen Kompartimenten (Peripherie, Leber).
2. Identifikation von physiologischen Faktoren, die AMF.

Methoden

Studiendesign

1. Explorative Beobachtungsstudie. Keine Intervention.
2. Querschnittsdesign
3. Parameterschätzung

Probanden

1. Studierende der Deutschen Sporthochschule Köln ($n > 50$).
2. Willkürlich ausgewählte Probanden entsprechend den vermuteten oder bereits gefundenen Einflussgrößen auf AMF (Alter, körperliche Aktivität, etc.).



Erhobene Daten und analytische Verfahren

1. Urinäre Steroidkonzentrationen
2. Isotopenverhältnisse ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, evtl $^2\text{H}/^1\text{H}$) von urinären Steroiden
3. Körperzusammensetzung mittels Bioimpedanzanalyse
4. Lebensstil, insbesondere körperliche Aktivität und subjektive körperliche Verfassung mittels Fragebogen.