

Das 5alpha-Reduktase-Inhibitor-Absetzsyndrom

Die Theorie des stummgeschalteten Androgenrezeptors: Eine Erklärung für die anhaltenden Nebenwirkungen eines 5alpha-Reduktase-Inhibitors

Originaltitel: The 5ARI Withdrawal Syndrome - The Silenced Androgen Receptor (AR) Theory: Explaining persistent side effects arising from 5alpha reductase inhibitor (5ARI) use, written by „Awor“ and „Mew“, Administrators of Propeciahelp.com (August 2010)¹

Übersetzung ins Deutsche: „Newton“ und „Lion99“ (Mitglieder bei Propeciahelp.com, solvepfs.com und post-finasterid-syndrom.forumprofi.de), Januar 2017²

1. Abstract

Es häufen sich die Beweise durch Ärzte, Wissenschaftler, Patientengruppen und Online-Diskussionsforen, dass die scheinbar nicht verwandten 5alpha-Reduktase-Inhibitor (nachfolgend: „5ARI“)-Substanzen Finasterid, Dutasterid, Isotretinoin und Sägepalmenextrakt (saw palmetto) die Verbraucher langfristig, irreversibel und ernsthaft schädigen. Der breiten Palette an anhaltenden sexuellen, mentalen und körperlichen Nebenwirkungen ist gemeinsam, dass sie sich alle auf androgenabhängige Funktionen beziehen.

Personen, die von diesem Syndrom betroffen sind, entwickeln neben hormonellen Störungen häufig eine erworbene Form des behandlungsresistenten tertiären Hypogonadismus, niedrige Vitamin D3 und niedrige Androstandiol-Glucunorid (nachfolgend: „3α-Diol-G“) -Werte. Der erworbene Hypogonadismus kann sich während der Einnahme des 5ARI manifestieren, tritt jedoch typischerweise innerhalb von Tagen oder Wochen nach dem Absetzen auf. Eine Erhöhung des Androgenspiegels durch verschiedene Medikamente führt gewöhnlich zu einer geringen oder keiner symptomatischen Verbesserung, häufig tritt sogar eine Verschlechterung auf. Diese Beobachtungen lassen eine Reihe von Ärzten und die Autoren dieser Arbeit vermuten, dass hier eine neue Form der chemisch induzierten Androgenresistenz vorliegt.

Wir vermuten, dass die Reduktion von Dihydrotestosteron (nachfolgend: „DHT“) um 32-94%, abhängig von dem verwendeten 5ARI, zu einer Androgenrezeptor-Hypersensitivität führt. Die Kombination aus dem hypersensiblen Androgenrezeptor und der Rückkehr der früheren DHT-Werte nach dem Absetzen des 5ARI führen zu einem stark überexprimierten Androgenrezeptor-Signal (sog. „overexpression“). Dies wiederum löst einen negativen Androgenrezeptor-Autoregulationsmechanismus aus, der das überexprimierte Androgenrezeptor-Signal stummschaltet (sog. „silencing“).

Da dieses Stummschalten persistent ist, vermuten wir eine epigenetische Veränderung, möglicherweise als DNA-Methylierung. In dieser Abhandlung zeigen wir, dass die Androgenrezeptor-Genexpression einen wichtigen Einfluss auf die 3α-Hydroxysteroid Dehydrogenase (engl.) (nachfolgend: „3α-HSD“) Induktion hat. Wir nehmen ferner an, dass eine Stummschaltung des Androgenre-

¹ Originaltext abrufbar unter http://www.protocol-online.org/forums/uploads/monthly_08_2010/msg-19273-027408800%201282061244.ipb, zuletzt abgerufen am 17.01.2017.

² Um die Übersichtlichkeit des Textes zu gewährleisten, haben wir auf die Einfügung und Übersetzung der Fußnoten aus dem Originaltext verzichtet. Zur Prüfung der wissenschaftlichen Belege einzelner Aussagen vgl. daher die Fußnoten im Originaltext.

zeptor-Signals neben den physischen und sexuellen androgenabhängigen Dysfunktionen einen starken Rückgang der 3α -HSD-metabolisierten Neurosteroiden Tetrahydrodeoxycorticosterone (nachfolgend: „**THDOC**“), Pregnanolon und Allopregnanolon verursacht. Eine Herabsetzung dieser entscheidenden Neurosteroiden kann zu Depressionen, Angstzuständen und weiteren neurologischen Problemen führen. Wir glauben, dass dieser Mechanismus eine große Rolle in den mit Isotretinoin und Finasterid zusammenhängenden Suiziden spielt.

Da das beschriebene Syndrom, welches sich üblicherweise nach dem Absetzen manifestiert, grundsätzlich auf alle 5ARIs anwendbar ist, nennen wir dieses rätselhafte medizinische Phänomen das „**5ARI-Absetzsyndrom**“ (auch bekannt als **Post-Finasterid-Syndrom**). Diese Theorie des 5ARI-Absetzsyndroms beruht auf vier wissenschaftlich fundierten molekularen Mechanismen:

1. Androgenrezeptor-Überexpression (Hypersensitivität) als Folge der verringerten Androgene (DHT)
2. Stummschaltung des Androgenrezeptor-Signals durch einen negativen Autoregulationsmechanismus aufgrund des überexprimierten Androgenrezeptor-Signals
3. Fehlende Induktion des 3α -HSD-Enzyms als Ergebnis eines stummgeschalteten Androgenrezeptor-Signals
4. Epigenetische Veränderungen der Homöostase, die zu einer dauerhaft veränderten Genexpression führen

2. Einführung

Es mehren sich die Beweise durch Ärzte, Wissenschaftler, Patientengruppen und Online-Diskussionsforen, dass die scheinbar nicht verwandten 5ARI-Substanzen Finasterid, Dutasterid, Isotretinoin und Sägepalmenextrakt (saw palmetto) die Verbraucher langfristig, irreversibel und ernsthaft schädigen. Der breiten Palette an persistenten sexuellen, mentalen und körperlichen Nebenwirkungen ist gemeinsam, dass sie sich alle auf androgenabhängige Funktionen beziehen:

- Libidoverlust
- Wenig Energie, Fatigue
- Depression (mit Suizidgedanken)*
- Beeinträchtigte Denkprozesse*
- Gedächtnisstörungen*
- Erektile Dysfunktion
- Penisatrophie
- Beeinträchtigte Spermatogenese
- Muskelatrophie/-verlust
- Gynäkomastie
- Trockene Haut und trockene Augen
- Prostataprobleme
- Metabolisches Syndrom
- Osteoporose
- Angst- und Schlafstörungen, Muskelzuckungen/ Faszikulationen

* Indirekte Wirkung durch 3α -HSD, wie später in diesem Dokument beschrieben

Wichtig ist die Anmerkung, dass die meisten Nebenwirkungen in vollem Umfang in der Regel zwischen 1-14 Tage nach dem Absetzen der 5ARI-Substanz auftreten. Eine androgenabhängige Gewebeatrophie (Penis, Hodensack, Muskeln, Prostata) benötigt oft

Wochen oder Monate, bevor sie sichtbar wird, während sich Osteoporose typischerweise über Jahre entwickelt. Ebenso bedeutend ist, dass eine Androgensupplementation (Testosteron, DHT) die Symptome oftmals verschlimmert.

Zusätzlich zu den zuvor aufgeführten Symptomen wurden häufig die folgenden Blutwerte bei den betroffenen Patienten festgestellt:

- Niedrige LH/FSH und Testosteronwerte
- Niedrige 3 α -diol-G Werte
- Niedrige 25(OH) Vitamin D3 Werte

Aus pharmakologischer Sicht stellt die DHT-Reduzierung auf zellulärer Ebene als Folge der Hemmung der 5-alpha-Reduktase die Gemeinsamkeit aller betreffenden 5ARI-Substanzen dar. Tatsächlich üben Finasterid, Dutasterid, Isotretinoin sowie das Sägepalmenextrakt ihre Wirkung auf die benigne Prostatahyperplasie, auf Haarausfall sowie Akne dadurch aus, dass sie in sehr potenter Weise die 5-alpha-Reduktase-Enzyme blockieren.

Da das beschriebene Syndrom, welches sich üblicherweise nach dem Absetzen manifestiert, grundsätzlich auf alle 5ARIs anwendbar ist, nennen wir dieses rätselhafte medizinische Phänomen das **„5ARI-Absetzsyndrom“** (auch bekannt als **Post-Finasterid-Syndrom**).

Bisher ist die große Mehrheit der Medizin und Wissenschaft nicht mit der Tatsache vertraut, dass 5ARI-Substanzen anhaltende gesundheitliche Schäden verursachen können. Gleichwohl erkennen immer mehr Medien sowie die Medizin Aspekte dieser ernsthaften Krankheit an. (Aktualisierte Liste der medialen Berichterstattungen über das Post-Finasterid-Syndrom, siehe <http://www.pfsfoundation.org/media>).

Der große Teil der klinischen Erfahrung und Daten, auf welchen diese Abhandlung beruht, beziehen sich auf Männer, die das Mittel Finasterid eingenommen haben. Aufgrund von zunehmenden Einzelberichten und Erzählungen von Besuchern in Online-Diskussionsforen, wie z.B. www.propeciahelp.com, sowie anderer Patientengruppen, wird jedoch immer deutlicher, dass auch andere 5ARI-Substanzen, wie Dutasteride, Isotretinoin and Sägepalmenextrakt ähnliche Nebenwirkungen hervorrufen können, welche ebenfalls lange Zeit anhalten.

Laut den Erfahrungen auf www.propeciahelp.com leiden über 1000 Männer, welche diese Medikamente abgesetzt haben, unter anhaltenden Nebenwirkungen und einer erworbenen Form des tertiären Hypogonadismus, der sich gegenüber jeder Behandlung resistent zeigt. Bei vielen der betroffenen Männer hat die Zuführung (Supplementierung) von Testosteron oder DHT – wenn überhaupt – nur einen geringen Einfluss im Hinblick auf eine langanhaltende Linderung der Symptome. Wie von einigen Ärzten beschrieben, existieren auch Männer, die nach dem Absetzen der Substanzen normale Testosteronwerte aufweisen und gleichwohl weiterhin unter einer Vielzahl von hypogonadal-ähnlichen Symptomen leiden. Mithin zeigen die vorhandenen Androgene offenbar häufig keine Wirkung. Hieraus leiten viele Betroffene und einige Ärzte die Hypothese ab, dass der Mechanismus dieser anhaltenden hypogonadalen Symptomen sowie der Verlust der androgenen Wirkung auf eine erworbene und neue Form der 5ARI-induzierten Androgenresistenz zurückzuführen ist.

Wir, die Autoren dieser Abhandlung, haben mehrere Monate damit verbracht, wissenschaftliche Publikationen zu studieren, Fallstudien zusammenzustellen und Berichte über Nebenwirkungen der 5ARI-Substanzen zu sichten. Unsere umfassende Metaanalyse des bestehenden wissenschaftlichen Materials ermöglichte es uns, die zeitliche Abfolge sowie das Nebenwirkungsprofil mit den bekann-

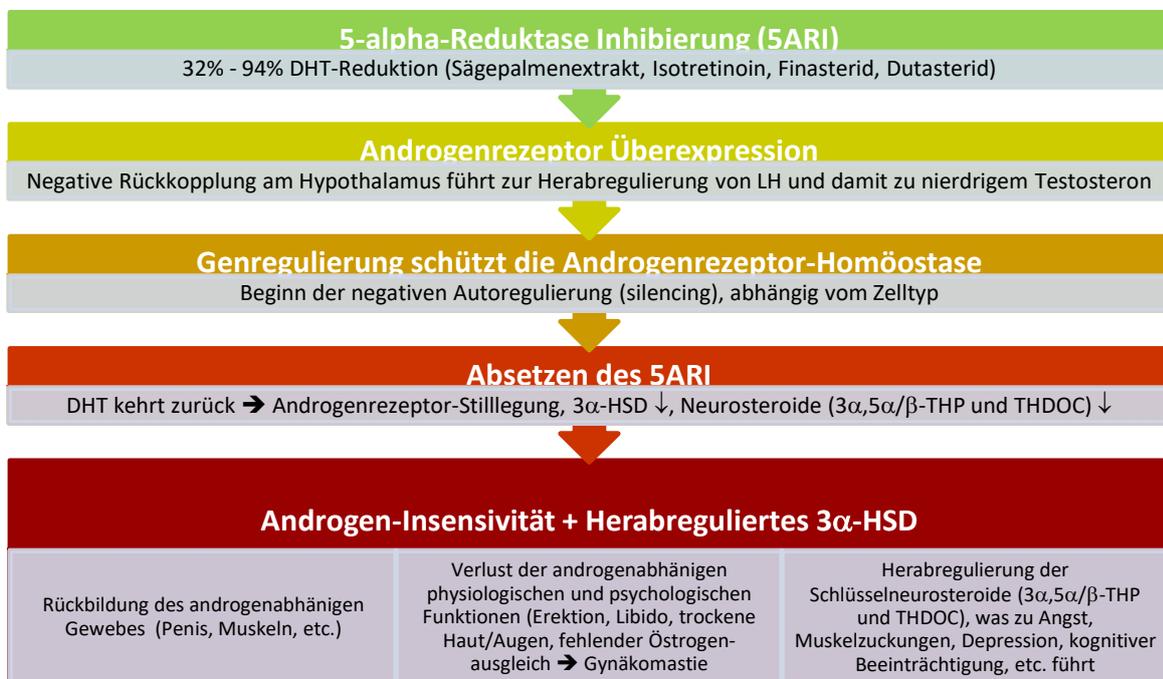
ten molekularen Mechanismen in Beziehung zu setzen, um die möglichen Ursachen der Problematik genauer erklären zu können.

Wir glauben, dass wir durch diese Arbeit zu einer neuen wegweisenden Erkenntnis gelangt sind. Dabei handelt es sich um die Tatsache, dass alle 5ARI-Substanzen anhaltende Nebenwirkungen hervorrufen können, welche auf deren gemeinsamen Wirkmechanismus, die Reduzierung von DHT, zurückzuführen sind. Als Teil unserer Arbeit zeigen wir außerdem einen möglichen molekularen Mechanismus auf, welcher erstmals plausibel Suizidfälle im Zusammenhang mit Accutane (Isotretinoin) erklären kann.

Leider wurden seit Juni 2010 keinerlei wissenschaftliche Publikationen veröffentlicht, welche sich mit anhaltenden 5ARI induzierten Nebenwirkungen oder dem 5ARI-Absetzsyndrom befassen. Bis dies geschieht, soll die folgende Theorie als richtungsweisende Quelle und Inspiration für die zukünftige Forschung dienen.

3. Die 5ARI-Absetzsyndrom Theorie

Die folgende Abbildung liefert einen Überblick zu der 5ARI-Absetz-Syndrom Theorie:



Nachfolgend wird jede der oben dargestellten Phasen genauer erklärt:

Schritt 1:



DHT wird durch die 5alpha-Reduktase-Enzyme aus Testosteron hergestellt. Es sind zwei Isoformen bekannt: Typ 1 und 2. Jüngst wurde ein weiterer Isoform Typ 3 entdeckt. Die hauptsächliche Wirkung und die Gemeinsamkeit aller 5ARI's bestehen darin, dass sie, je nach blockierter Isoform, die DHT-Menge auf zellulärer Ebene in verschiedenen Teilen des Körpers erniedrigen.

* Anmerkung: Neue Forschung stellt diesen Weg in Frage und verweist stattdessen darauf, dass die 5 α -Reduktion 4-Dion in 5 α -Androstan-3,17-dion katalysiert, das dann durch 17 β -HSDs eine 17keto-Reduktion zu DHT durchläuft.

Als anti-androgene und androgene Deprivationstherapeutika haben 5ARI's ein breites Spektrum von Mechanismen und daraus resultierenden sexuellen, physiologischen/neurologischen und hormonellen Effekten. Je nach Wirkstoff (Sägepalmenextrakt, Isotretinoin, Finasterid, Dutasterid) ergibt sich eine signifikante Reduktion von DHT und den Neurosteroiden THDOC, Pregnanolon und Allopregnanolone von 32% bis 94%.

Angesichts der obigen Konsequenzen der 5-alpha-Reduktase-Hemmung und der damit zusammenhängenden hormonellen Wirkungen können bei einigen Männern bereits während der Medikamenteneinnahme Nebenwirkungen auftreten, die sie dazu veranlassen, die 5-alpha-Reduktase hemmende Substanz abzusetzen. Während das gesamte Ausmaß der Symptome des 5ARI-Absetzsyndroms typischerweise zwischen 1 und 14 Tagen nach dem 5ARI-Entzug auftritt, ist es auch möglich, dass sich die beteiligten Mechanismen schon während der Einnahme der 5ARI-Substanz zeigen. Solche Beobachtungen wurden durch medizinische Fachleute bestätigt, die einen erworbenen Hypogonadismus entweder während der Einnahme oder kurz nach dem Absetzen der Medikation festgestellt haben.

Schritt 2:

Androgenrezeptor Überexpression

Negative Rückkopplung am Hypothalamus führt zur Herabregulierung von LH und damit zu niedrigem Testosteron

Betroffene Männer zeigen oft niedrige LH, FSH und Testosteron-Werte nach dem Absetzen der 5ARI-Medikamente. Obwohl nur in wenigen Fällen den Männern ihre hormonellen Werte vor der Einnahme der Medikamente vorliegen, muss davon ausgegangen werden, dass die Meisten zuvor keine medizinischen Auffälligkeiten zeigten und nicht hypogonadal waren. Diese Aussage wird durch die niedrige statistische Wahrscheinlichkeit gestützt, wonach lediglich 2,5% der Männer in ihren 20ern Jahren hypogonadal sind.

Diese niedrigen LH-, FSH- und Testosteron-Werte wurden bei solchen Patienten als tertiärer hypothalamischer Hypogonadismus diagnostiziert, was auf ein Hypothalamusversagen hindeutet. Dies ist bemerkenswert, da normalerweise niedriges Testosteron zu einer positiven Gonadotropin-Releasing-Hormon (nachfolgend: „GnRH“)-Antwort als Folge einer negativen Rückkopplung am Hypothalamus führen würde, was wiederum die LH- und Testosteron-Produktion stimulieren würde. Bei den meisten Betroffenen ist dies indessen nicht der Fall.

Angesichts der Tatsache, dass Androgene die GnRH-Produktion negativ regulieren, nehmen wir an, dass der erworbene hypogonadale Zustand dieser Männer darauf zurückzuführen ist, dass der Körper irrtümlicherweise einen hohen Androgenspiegel im Hypothalamus wahrnimmt. Weiter glauben wir, dass es eine bestimmte Form der „Androgenverstärkung (sog. „androgen amplifikation“) ist, welche dem Körper einen Überschuss an Androgenen „vortäuscht“, obwohl niedrige Testosteron-Werte vorhanden sind. Was könnte der Mechanismus einer solchen „Androgenverstärkung“ sein, welche den Körper dazu veranlasst, trotz eines niedrigen Androgenspiegels einen Überschuss an Androgenen zu empfinden?

Eine **Androgenrezeptor-Hypersensitivität** kann möglicherweise die Antwort auf diese Frage liefern. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verringerung der Aktivität des Androgenrezeptors (entwe-

der durch eine Reduzierung des DHT mittels 5alpha-Reduktase-Hemmung oder durch einen Androgenrezeptor-Antagonismus mittels eines Antiandrogens wie Bicalutamid) zu einer Hypersensitivität des Androgenrezeptors führen kann. Ein Zustand der Androgenrezeptor-Hypersensitivität würde eine Verstärkung des Androgenrezeptor-Signals, vor allem durch die HSP90-Acetylierung, bewirken. Wir nehmen daher an, dass eine solche Verstärkung des Androgenrezeptor-Signals sich auch auf den Hypothalamus auswirkt. Dies wiederum ruft eine übermäßig negative Regulierung der GnRH-Produktion hervor.

Folglich sind wir der Ansicht, dass ein hypersensitiver Androgenrezeptor dem Hypothalamus fälschlicherweise einen Überschuss an Androgenen „vortäuscht“ und dies die Hypophyse dazu veranlasst, die LH-Ausschüttung zu verringern und damit die Gesamt-Testosteronproduktion auf die hypogonadalen Werte zu senken. Dies führt sodann zu den hypogonadalen Werten, die viele Betroffene des 5ARI-Absetzsyndroms klinisch aufzeigen.

Schritt 3:

Genregulierung schützt die Androgenrezeptor-Homöostase

Beginn der negativen Autoregulierung (silencing), abhängig vom Zelltyp

Wie trägt die Androgenrezeptor-Hypersensitivität dazu bei, das Androgenrezeptor-Signal stumm zu schalten, was wiederum zu der von uns angenommenen erworbenen Androgenresistenz führt?

Wir vertreten folgende Ansicht: Nachdem das DHT nach dem Absetzen des 5ARI im Körper zurückkehrt und an den hypersensiblen Androgenrezeptor bindet, führt das überexprimierte Signal zu einer starken negativen autoregulatorischen Antwort des Androgenrezeptors. Im Folgenden werden wir versuchen, die komplexen molekularen Mechanismen aufzuzeigen, die an einer solchen Reaktion beteiligt sind.

Übersicht über die Regulationsmechanismen und Funktion des Androgenrezeptors

Der Androgenrezeptor vermittelt die physiologischen Wirkungen der Androgene (Testosteron, DHT), indem er sich an die Androgen Response Elements (nachfolgend: „AREs“) bindet, welche die Transkription von Androgenrezeptor-Zielgenen beeinflussen. In dem Prozess der Transkription wird die Zielgen-DNA-Sequenz in ein vermittelndes Molekül, das als RNA bezeichnet wird, kopiert. Die Transkription wird durch andere DNA-Sequenzen gesteuert, sog. Transkriptionsfaktoren. Diese zeigen einer Zelle, wo sich die Gene befinden, und kontrollieren, wie oft sie kopiert werden.

Die aus einem Gen hergestellte RNA-Kopie wird dann durch eine Struktur namens Ribosom geleitet, welche die Sequenz von Nukleotiden in der RNA in Proteine umsetzt. In einigen Fällen müssen die Proteine einer weiteren Transformation, der posttranslationalen Modifikation, unterzogen werden, um ein funktionelles Genprodukt (typischerweise ein Protein) zu werden. Das funktionelle Genprodukt (Genexpression) ist letztlich das, was eine Androgenreaktion im Körper ausübt. Wenn dieses Genprodukt nicht normal exprimiert wird, fallen die androgenabhängigen Funktionen aus.

Nach dem Absetzen des 5ARI und der Wiederherstellung des DHT-Spiegels führt ein hypersensitiver Androgenrezeptor, wahrscheinlich durch eine Verstärkung auf der Transkriptionsstufe, zu einem überexprimierten Genprodukt, wenn es nicht durch andere Regulationsmechanismen ausgeglichen wird. Mehrere Studien haben gezeigt, dass der Androgenrezeptor anspruchsvolle Mechanismen besitzt, um sein eigenes Genexpressionsniveau durch negative und positive autoregulatorische Rück-

kopplungsschleifen zu regulieren. Eine Rückkopplungsschleife bedeutet, dass der Rezeptor durch sein eigenes Genprodukt reguliert wird. Diese Autoregulationsmechanismen stellen normalerweise sicher, dass die Androgenrezeptor-Genexpression innerhalb präzise festgelegter Bereiche bleibt. Wäre dies nicht der Fall, könnten Krebs, unkontrolliertes Muskelwachstum oder Blutgerinnung auftreten, was letztendlich zum Tod führen würde.

Die vom 5ARI-Absetz-Syndrom Betroffenen weisen eine Reihe von gemeinsamen hypogonadal-ähnlichen Symptomen auf. Es treten jedoch nicht alle Symptome bei allen Betroffenen im gleichen Maße auf. Diese Unterschiede lassen sich wahrscheinlich mit dem einzigartigen genetischen Profil jedes Betroffenen erklären. Bisher wurden über 200 Androgenrezeptor-Zielgene (Androgen Responsive Genes - „ARGs“) identifiziert, was zeigt, dass es unzählige androgen-vermittelte Prozesse im Körper gibt, die in individuellem Maße durch Genregulationsmechanismen beeinflusst werden können. Alternatives RNA-splicing kann ferner die Anzahl der von den Zielgenen translatierten Proteine erhöhen.

Wie zuvor beschrieben, sind Transkriptionsfaktoren komplexe molekulare Maschinen, welche die Expression von Zielgenen steuern. Zu jedem Zeitpunkt beeinflusst ein Transkriptionsfaktor je nach Kontext und zellulären Reizen nur einen Teilbereich seiner Zielgene. Proteine, welche die Aktivität von Transkriptionsfaktoren modulieren (oft als Modulatoren bezeichnet), spielen eine entscheidende Rolle dabei, gewebe- und kontextspezifische Genexpressionsreaktionen als Antwort auf die von den Zellen empfangenen Signale hervorzurufen. Gegenwärtig sind nahezu 300 Modulatoren der Androgenrezeptor-Genexpression bekannt. Diese Modulatoren arbeiten zusammen, um die Genexpression zu verstärken oder abzuschwächen.

Es wird angenommen, dass die Androgenrezeptor-Hypersensitivität das Ergebnis einer Reihe von Modulatoren ist, welche die Androgenrezeptor-Transkription verbessern (sog. enhancer, promoters, activators). Wenn das entstehende Expressionslevel zu hoch wird, werden Autoregulationsmechanismen wirksam, um diese zu kompensieren, zum Beispiel:

- Modulatoren und Chromatin-Umbau (sog. „chromatin remodeling“) auf der Transkriptionsebene
- DNA-Methylierung auf der Transkriptionsebene
- RNA-splicing auf posttranskriptioneller Ebene
- RNA-sequestration auf translationaler Ebene
- Posttranslationale Modifikationen wie Phosphorylierung, Acetylierung, Sumoylierung etc.

Autoregulatorische Mechanismen können somit auf der Transkriptions-, Post-Transkriptions-, Translations- und Posttranslationsebene auftreten und das Ergebnis einer solchen (negativen) Autoregulation kann eine teilweise oder vollständige Stummschaltung des Androgenrezeptor-Signals sein. Wie oben erwähnt, beeinflussen Transkriptionsfaktoren nur einen Teil der Zielgene. Aufgrund dieser Tatsache wird deutlich, dass die Genregulation des Androgenrezeptors ein sehr anspruchsvoller und sensibler Mechanismus ist, der eine individuelle Regulation der Expression von Zielgenen ermöglicht.

Die Wirkung dieser Modulatoren oder deren Gleichgewicht kann vorübergehend durch epigenetische Regulationsprozesse wie Phosphorylierung oder dauerhaft durch DNA-Methylierung modifiziert werden. Man glaubt, solche Modifikationen seien für mehr oder weniger permanente Änderungen der Genexpressionsniveaus verantwortlich. Es wird zudem vermutet, dass epigenetische Veränderungen in der Genexpression die Grundlage für anhaltende Nebenwirkungen von Medikamenten sind. Dies schließt dauerhafte Nebenwirkungen der 5ARI, wie Isotretinoin und vermutlich andere 5ARIs, wie Finasterid, Dutasterid und sogar Sägepalmenextrakt ein.

Wissenschaftliche Untersuchungen haben gezeigt, dass die Methylierung der Androgenrezeptor-Promotor-CpG-Inseln mit dem Verlust der Androgenrezeptor-Expression in Prostata- und Leukämie-krebszellen in Verbindung steht. Die Demethylierungssubstanz 5-Aza-2'desoxycytidin induzierte eine Re-Expression der Androgenrezeptor-RNA. Dies ist ein weiterer Beweis dafür, dass eine DNA-Methylierung an der anhaltenden Stummschaltung des Androgenrezeptor-Signals beteiligt sein könnte.

Interessanterweise hat eine kleine Anzahl von betroffenen Männern berichtet, dass sie nach der Verabreichung von Ciprofloxacin oder anderen Antibiotika eine kurze Genesungsphase erfahren haben. Es ist bekannt, dass Ciprofloxacin das Proteinniveau durch Veränderung der Genexpression vieler Zielgene in beide Richtungen signifikant verändert. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine Veränderung der Proteine, die das Androgenrezeptor-Expressionslevel regulieren, eine kurz andauernde Genesungsphase zulässt. Dies spricht ebenfalls für die Hypothese, dass eine Art fehlerhafter negativer Androgen Response Elements -Autoregulationsmechanismus die Grundlage des Problems darstellt.

Theorie im Zusammenhang mit der Androgenrezeptor-Regulation

Zusammenfassend lautet die Theorie der Genregulation in Bezug auf das 5ARI-Absetzsyndrom wie folgt:

- Auf Grundlage des derzeitigen Stands der Forschung erscheint es plausibel, dass die androgenreduktionsbedingte Androgenrezeptor-Hypersensitivität durch eine Verstärkung auf der Transkriptionsstufe erfolgt.
- Angesichts der Komplexität der Androgenrezeptor-Autoregulationsmechanismen scheint es ferner nachvollziehbar, dass ein fehlerhafter, überexprimierter Androgenrezeptor auf der Transkriptionsstufe zu einer negativen Autoregulation, z.B. auf posttranskriptionaler, translationaler oder posttranslationaler Ebene führen kann. Solche Genregulationsmechanismen können als Reaktion auf ein überexprimiertes Androgenrezeptor-Signal teilweise oder vollständig stumm schalten.
- Aufgrund der zellspezifischen Expression von 5alpha-Reduktase-Isoformen und den sensiblen Androgenrezeptor-Autoregulationsmechanismen, die je nach zellulärem Kontext und Genotyp der betroffenen Person variieren, scheint es außerdem plausibel, dass nicht jede androgenrezeptor-abhängige Körperfunktion gleichermaßen betroffen ist. Daher leiden auch nicht alle Männer an den gleichen Symptomen.
- Angesichts der Rolle der epigenetischer Prozesse, wie z.B. den Chromatin-Umbau und die DNA-Methylierung in der anhaltenden Veränderung der Homöostase, scheint es schließlich plausibel, dass das Zusammenspiel dieser Elemente zur anhaltenden Herabregulierung der Androgenrezeptor-Genexpression beitragen könnte.

Schritt 4:

Absetzen des 5ARI

DHT kehrt zurück → Androgenrezeptor-Stilllegung, 3α-HSD ↓, Neurosteroid (3α,5α/β-THP und THDOC) ↓

Personen, die Nebenwirkungen der 5ARI erleben, werden typischerweise das Medikament absetzen, um die Nebenwirkungen loszuwerden, so wie es der Hersteller behauptet.

Innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der 5ARI-Medikation, wenn das vermutlich funktionelle 5alpha-Reduktase-Enzym zurückkehrt, wird das ursprüngliche DHT-Level wiederhergestellt. Nach der

Unterdrückung von DHT von über 70% während der Medikation (Finasterid) stellt die Rückkehr der basalen DHT-Spiegel einen raschen Anstieg der DHT-Konzentrationen auf zellulärer Ebene um mehr als 333% (von 30% auf 100%, was $1/0,3 = 3,33 = 333\%$ entspricht) dar. Je nachdem, wo der Körper den Referenzpunkt für „normale“ Androgenlevel sieht (30% oder 100%) und unter der Annahme, dass der Körper sich auf ein signifikant reduziertes DHT-Level (und damit auf diese Form der Genexpression) während der Medikamenteneinnahme „gewöhnt“ hat, nehmen wir, dass ein solcher rascher Wiederanstieg auf die ursprünglichen DHT-Levels nach dem Androgenentzug vom Körper als übertrieben wahrgenommen wird.

Vorausgesetzt, dass diese DHT-Flut nun an einen bereits überexprimierten und hypersensiblen Androgenrezeptor bindet, glauben wir, dass das stark überexprimierte Androgenrezeptor-Signal in Kombination mit der Gewöhnung des Körpers an ein viel niedrigeres „normales“ Genexpressionsniveau zu einer negativen und anhaltenden autoregulatorischen Reaktion führt. Hierbei nehmen wir an, dass diese Reaktion das Androgenrezeptor-Signal effektiv stummschaltet und dass alle davon abhängigen Prozesse (z. B. Induktion des 3α -HSD-Enzyms) herunterreguliert werden. Weiter nehmen wir an, dass eine Methylierung an dieser negativen autoregulatorischen Reaktion beteiligt ist, welche zu einer anhaltenden Stummschaltung des Androgenrezeptor-Signals führt.

4. Evaluation der Hypothese

Nachweis der Androgenrezeptor-Stummschaltung: Herabregulierung von 3α -HSD und niedrige 3α -Diol-G-Werte

Die meisten getesteten 5ARI-Absetzsyndrom-Patienten zeigten geringe Mengen an 3α -Diol-G auf. Was sagt uns das? Um diese Frage zu beantworten, müssen wir genau verstehen, was die Produktion von 3α -Ddiol-G reguliert.

5α -DHT wird durch das Enzym 3α -HSD in das inaktive Androgen 3α -Diol-G reduziert. 3α -Ddiol-G ist ein inaktives Androgen, da es nicht an den Androgenrezeptor bindet. Durch eine Deaktivierung von Androgenen bestimmt 3α -HSD die Menge und Art der für den Androgenrezeptor verfügbaren Androgene und beeinflusst somit die Transkription von Genen.

3α -Diol-G wird als Marker des Androgenmetabolismus angesehen. Studien haben dargelegt, dass 3α -Diol-G ein Marker der 5α lpg-Reduktase-Aktivität sowie der Androgen-Insensitivität ist. Allerdings wurde wenig darüber veröffentlicht, wie Androgene (DHT, Testosteron) 3α -HSD induzieren, um diese hormonellen Vorläufer in 3α -Diol-G umzuwandeln.

Es gibt zwei theoretische Möglichkeiten:

- Direkt: Androgene induzieren die 3α -HSD-Expression durch eine direkte Beeinflussung ihrer Modulatoren
- Indirekt: Androgene modulieren die Androgenrezeptor-Genexpression, die wiederum 3α -HSD induziert

Leider gibt es sehr wenige Veröffentlichungen zur Regulierung von 3α -HSD. Um sich dieser Frage zu nähern, studierten wir dokumentierte CAIS (Complete Androgen Insensitivity Syndrom, sog. vollständiges Androgen-Insensitivitäts-Syndrom) Fälle mit einem Androgen-Rezeptor-Defekt, welche effektiv ein menschliches Androgenrezeptor „knock-out“ Modell darstellen.

Sollte 3α -HSD hauptsächlich durch Testosteron oder DHT induziert werden, dann würde man erwarten, dass die 3α -Diol-G-Werte bei CAIS-Probanden innerhalb der normalen Bereiche liegen. Wenn jedoch 3α -HSD durch die Androgenrezeptor-Genexpression induziert würde und diese Androgenre-

zeptor-Genexpression bei solchen CAIS-Patienten fehlte, würden wir erwarten, dass bei diesen Patienten wesentlich niedrigere Spiegel von 3α -Diol-G zu finden sind.

Eine Studie von zwei CAIS-Patienten mit einem Postrezeptor-Defekt, aber normalem wild type (WT) Androgenrezeptor-Gen und normaler mRNA-Größe lieferte geeignete Daten. Die Untersuchung dieser beiden Patienten ergab folgendes:

- Keine nachweisbare Androgenbindung an den Androgenrezeptor
- Normale bis hohe Testosteronwerte
- Hohe LH/FSH Werte
- Normale 5AR-Aktivität
- NIEDRIGES 3α -Diol-G (nur 25,9% - 38,3% des normalen männlichen Referenzbereichs)

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die direkte Induktion von 3α -HSD durch Androgene oder vielleicht auch andere Hormone nur etwa 25 bis 40% der gesamten 3α -HSD-Induktion ausmachen können. In Anbetracht dessen, dass der Patient, dessen Ergebnis bei 25,9% lag, einen Testosteronspiegel hatte, der viel näher an dem männlichen Referenzniveau lag als der andere, der höher war, ist eine Zahl von etwa 25% wahrscheinlich realistischer als 38,3%.

Dieses Ergebnis legt nahe, dass 3α -HSD hauptsächlich durch die Androgenrezeptor-Genexpression induziert wird (~ 75%). Daher würden niedrige 3α -Diol-G-Werte eine niedrige oder fehlende Androgenrezeptor-Genexpression nachweisen.

Verifikation von 3α -Diol-G-Werte als Marker für die Androgenrezeptor-Genexpression

Um diese Hypothese zu verifizieren, sollten wir in der Lage sein, 3α -Diol-G als Marker der Androgenrezeptor-Genexpression heranzuziehen, um die Beteiligung einer Form der Stummschaltung des Androgenrezeptor-Signals nachzuweisen oder zu widerlegen.

Bei WT-Männern korrelieren 3α -Diol-G und Testosteronspiegel signifikant ($r = 0,37$; $p < 0,01$). Mit anderen Worten sollte eine Erhöhung/Abnahme von Testosteron zu einer proportionalen und signifikanten Erhöhung/Abnahme von 3α -Diol-G führen.

Dies wird auch in der folgenden Grafik einer Studie aufgezeigt, in der die Werte für Testosteron, DHT, 3α -Diol-G und ADT-G vor und nach einer Kastration verglichen werden:

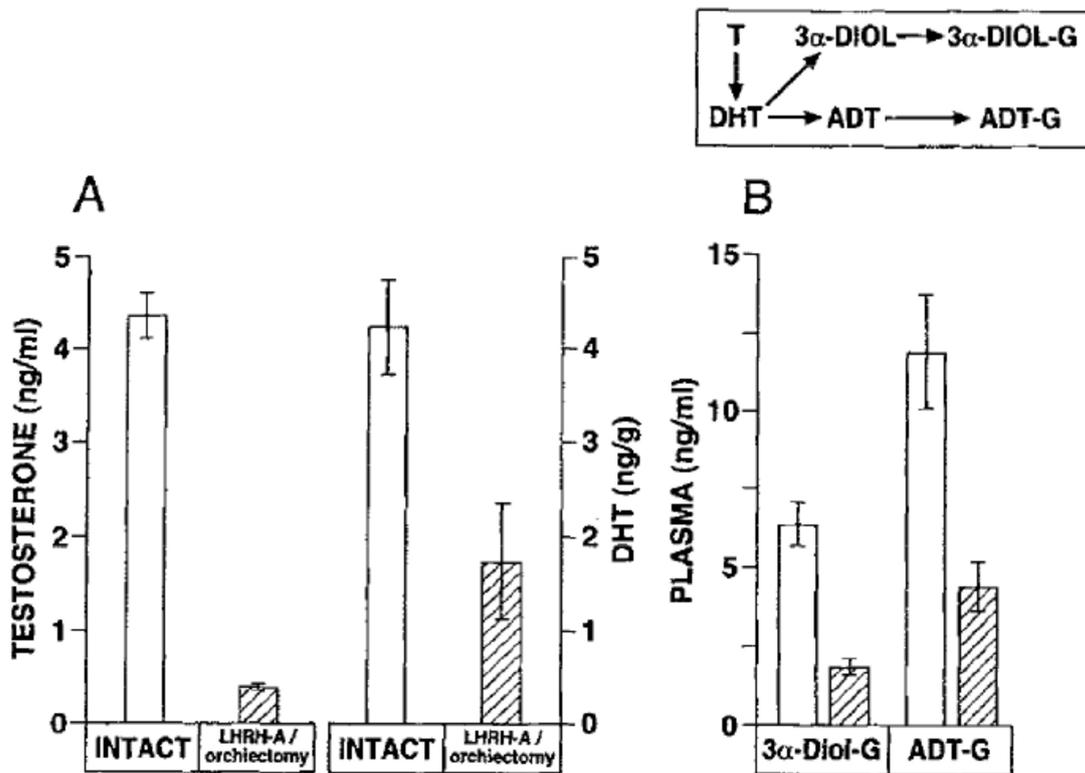


FIG. 2. (A) Effect of castration on the serum levels of testosterone (T), on one hand, and on the concentration of the active androgen 5 α -dihydrotestosterone (DHT) remaining in prostatic cancer tissue after castration, on the other hand. Note the relatively small effect (approximately 60%) of castration on intraprostatic DHT concentration as compared with the 90% fall in serum T. LHRH-A = luteinizing hormone-releasing hormone agonist.⁶³ (B) Plasma concentrations of androstane-3 α , 17 β -diol glucuronide (3 α -Diol-G), and androsterone glucuronide (ADT-G) in 20 intact (□) and 18 castrated (▨) men with prostate cancer. Patients were of similar ages.¹³

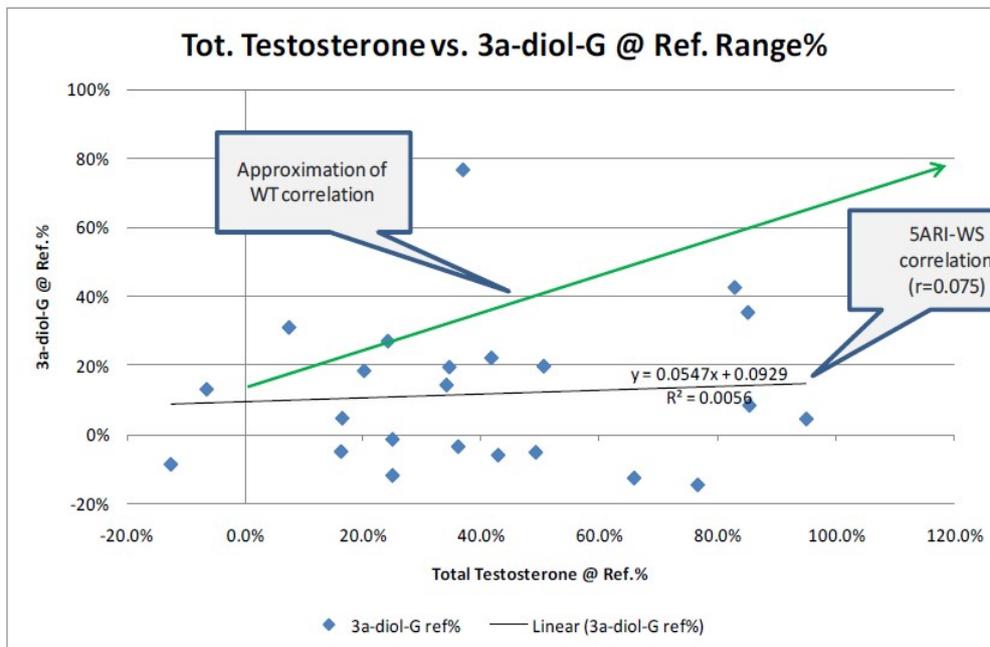
Die Korrelationsanalyse von Testosteron- und 3 α -Diol-G-Werten bei 5ARI-Absetzsyndrom-Patienten würde es uns erlauben, diese Hypothese zu bestätigen.

Wir analysierten daher die verfügbaren Patientendaten auf der Propeciahelp.com-Website mit Hilfe eines Scatterplot-Diagramms, in dem 3 α -Diol-G gegen den Gesamt-Testosteronspiegel aufgetragen wurde. Alle Werte wurden anhand der folgenden Formeln auf Referenzbereiche normiert:

$$\text{Norm (Val)} = (\text{Val} - \text{Lr}) / (\text{Ur} - \text{Lr})$$

Wobei Val = Assaywert, Lr = untere Ref. Bereichsgrenze, Ur = oberere Ref. Bereichsgrenze

Das Ergebnis war wie folgt:



Die Daten der 5ARI-AS-Patienten ergaben eine nahezu flache lineare Regressionsgerade, die praktisch keine Korrelation zwischen Testosteron- und 3 α -Diol-G-Werten zeigte. Dies steht in starkem Gegensatz zu den oben genannten Studien. Da niedrige 3 α -Diol-G-Werte eine niedrige Androgenrezeptor-Genexpression nahe legen, untermauert dieser Graph stark die Ansicht, dass höhere Testosteronwerte auf die (funktionelle) Androgenrezeptor-Genexpression scheinbar wenig oder keinen Einfluss haben.

Verknüpfung der niedrigeren 3 α -HSD-Induktion mit den psychischen Symptomen (Depression, kognitive Schwierigkeiten)

Bis heute wurden vier funktionelle Isoformen von 3 α -HSD (Typ 1, 2 und 3 3 α -HSD und 20 α (3 α)-HSD) aufgrund ihrer Affinität zu 5 α -DHT charakterisiert. Die Typen 2, 3 und 20 α (3 α)-HSD werden im Gegensatz zu Typ 1 auch im menschlichen Gehirn aktiv exprimiert. Alle Typen werden wahrscheinlich durch die Androgenrezeptor-Genexpression induziert.

Betroffene des 5ARI-AS leiden oft unter einer breiten Palette von psychischen Symptomen, dazu gehören:

- Verschiedene Grade an Depressionen (von leicht bis suizidal)
- Verlangsamte kognitiven Funktionen, oft als „brainfog“ bezeichnet. Dieser wird manchmal von undeutlichem Sprechen begleitet.
- Beeinträchtigungen des Kurz- und Langzeitgedächtnisses
- Gestörter Schlaf und Schlaflosigkeit
- Soziale Phobie
- Angstzustände
- Emotionale Gleichgültigkeit
- Mangel an Libido, Verlust des sexuellen Interesses
- Verlust von Aggression und Selbstvertrauen

Wissenschaftliche Veröffentlichungen zeigen, dass:

- Major Depressionen mit einem Mangel an 3 α -reduzierten neuroaktiven Steroiden, insbesondere Allopregnanolon (3 α , 5 α -THP) verknüpft sind.

- Allopregnanolon (3 α , 5 α -THP), Pregnanolon (3 α , 5 β -THP) und Allotetrahydrodeoxycorticosteron (THDOC) wahrscheinlich die stärksten positiven Modulatoren der GABA_A-Rezeptorfunktion sind.
- Neurosteroiden ihre eigene Biosynthese durch Modulation der GABA_A-Rezeptorfunktion regulieren können.
- Neurosteroiden auch an der Kontrolle einer Reihe von verhaltensbezogenen-, neuroendokrinen und metabolischen Prozessen beteiligt sind, beispielsweise die Regulation der Nahrungsaufnahme, Bewegungsaktivität, sexuelle Aktivität, Aggressivität, Angst, Depression, Körpertemperatur und Blutdruck.
- Eine Dysfunktion bei der GABA-ergischen Neurotransmission kann zur Pathophysiologie von Stimmungsstörungen beitragen
- Schlaflosigkeit wurde mit einem Mangel an GABA_A-Rezeptor-aktiven 3 α -reduzierten Neurosteroiden verknüpft
- Allopregnanolon (3 α , 5 α -THP) spielt eine wichtige Rolle bei der Hemmung von Furcht und Angst
- Allopregnanolon ist im präfrontalen Kortex bei Alzheimer-Patienten herabgesetzt

Die oben aufgeführten Punkte sind Zusammenfassungen des derzeitigen Wissensstands und Verständnisses des neurosteroiden Metabolismus und deren Wirkung. Es wird klar, dass die stärksten Neurosteroiden (Allopregnanolon, Pregnanolon und THDOC) durch 3 α -HSD synthetisiert werden. Diese sind wegen ihrer zentralen Rolle bei der Modulation der GABA_A-Rezeptorfunktion und der Regulation anderer Neurosteroiden besonders wichtig.

Da die Androgenrezeptor-Genexpression, wie zuvor durch niedrige 3 α -Diol-G-Spiegel mit CAIS-Patienten belegt, offenbar einen wichtigen Einfluss auf die 3 α -HSD-Induktion hat, erscheint es plausibel, dass ein Stummschalten des Androgenrezeptor-Signals einen starken Abfall der HSD-metabolisierten Neurosteroiden bewirkt. Dies wiederum führt zu den oben aufgeführten Symptomen.

Es ist anzumerken, dass 3 α -HSD bereits während der Einnahme des 5ARI-Medikaments vermindert wird (aufgrund der Reduktion von DHT und der damit zusammenhängenden Abnahme der 3 α -Diol-G-Werte während der Einnahme von Finasterid). Wir glauben ferner, dass das vermutlich abrupte Stummschalten des Androgenrezeptor-Signals nach der Rückkehr des DHT und dessen Bindung an die hypersensitiven Androgenrezeptoren zu einer weiteren starken Herabregulierung von 3 α -HSD führt. Dies wiederum erzeugt einen steilen Abfall der in Rede stehenden Neurosteroiden, wodurch es bei vielen Betroffenen zu einem fast sofortigen Beginn von starken Depressionen und Angstzuständen kommt. Wir betrachten dies als eine plausible Erklärung für die Suizidfälle, die im Zusammenhang mit Isotretinoin (Accutane) und in bestimmten Fällen mit der Verwendung von Finasterid aufgetreten sind. Die genannten negativen Veränderungen in den Neurosteroidspiegeln, insbesondere signifikant reduzierte Allopregnanolonwerte, liefern außerdem eine wahrscheinliche Erklärung für die vielen kognitiven Probleme („Brainfog“ = „Gehirnnebel“), über die betroffene Personen häufig berichten.

Zusammenführung der Androgenrezeptor-Hypersensitivität mit der LH-Herabregulierung aufgrund des stummgeschalteten Androgenrezeptor-Signals:

Wie bereits erwähnt, kann man nach dem Absetzen des 5ARI klinisch einen starken Rückgang der LH- und Testosteronspiegel beobachten, welcher bei den Betroffenen einen tertiären Hypogonadismus zur Folge hat. Auf den ersten Blick steht dieser Effekt nicht im Einklang mit dem Konzept eines stummgeschalteten Androgenrezeptor-Signals, denn im Fall eines stummgeschalteten Androgenrezeptor-Signals würde das Fehlen einer Androgenrezeptor-Induktion am Hypothalamus zu einem An-

stieg von LH und somit auch von Testosteron und nicht zum Abfallen der Werte führen. Damit also die Manifestation von hypogonadalen LH- und Testosteronwerten mit dem Konzept eines stummgeschalteten Androgenrezeptor-Signals vereinbar ist, muss der Signalmechanismus am Hypothalamus einmalig anders ausgestaltet sein

Es scheint hier daher eine einzigartige Androgenrezeptor-Wirkung am Hypothalamus vorzuliegen. Neuere Forschungen haben gezeigt, dass die Regulation von GnRH durch den Androgenrezeptor nicht nur durch Genmechanismen, sondern im Unterschied hierzu auch durch eine neuartige Form der nicht-genetischen membranvermittelten Androgenrezeptor-Signaltransduktion erfolgt. Dieser Unterschied im Androgenrezeptor-Signal-Mechanismus zwischen dem Hypothalamus und dem Rest des Körpers könnte erklären, dass die Androgenrezeptor-Autoregulation anders funktioniert oder nicht für den Hypothalamus gilt.

Schritt 5:

Androgen-Insensivität + Herabreguliertes 3 α -HSD		
Rückbildung des androgenabhängigen Gewebes (Penis, Muskeln, etc.)	Verlust der androgenabhängigen physiologischen und psychologischen Funktionen (Erektion, Libido, trockene Haut/Augen, fehlender Östrogenausgleich → Gynäkomastie)	Herabregulierung der Schlüsselneurosteroide (3 α ,5 α / β -THP und THDOC), was zu Angst, Muskelzuckungen, Depression, kognitiver Beeinträchtigung, etc. führt

Nachdem das Androgenrezeptor-Signal wie in Schritt 4 beschriebenen stummgeschaltet wird, nachdem das DHT im Körper zurückkehrt und sich an die hypersensitiven Androgenrezeptoren bindet, tritt offenbar eine *anhaltende* Form der Androgenrezeptor-Stummschaltung auf. Dies wird durch die Rückbildung von androgenabhängigem Gewebe (Penis, Muskel- und Prostatagewebe), sowie androgenabhängige physiologische Prozesse (Libido, erektile Funktion, Spermatogenese, Talgproduktion etc.) belegt.

Der Genotyp der betroffenen Personen ist derzeit unbekannt. Es gibt viele Hinweise darauf, dass nicht alle Personen in gleicher Weise oder in gleichem Maße betroffen sind. Einige leiden nur unter schwachen Nebenwirkungen, wie leichte erektile Dysfunktion oder Depressionen, während andere ein sehr breites Spektrum an schweren Nebenwirkungen erleiden, wie starken Muskelschwund, lebensbedrohliche Depressionen, metabolisches Syndrom, Osteopenia /Osteoporose, Zerstörung der Penisstruktur und vollständigem Verlust aller sexuellen Funktionen. Es scheint hier einen breiten Bereich zu geben, der vermutlich durch individuelle Genetik und die jeweils gehemmte 5 α -Reduktase-Isoforme bestimmt wird.

Wir haben beobachtet, dass abhängig von der isoformspezifischen Inhibierung der 5 α -Reduktase (Finasterid = Typ 2 gegenüber Isotretinoin = Typ 1) diejenigen Bereiche stärker betroffen sind, in denen das inhibierte Isoform stärker exprimiert (5AR1 gegenüber 5AR2-Gewebe).

5. Diskussion: Erklärung der Persistenz

Wie bereits zuvor in dieser Arbeit erwähnt, werden hypogonadale LH- und T-Werte nach dem Absetzen des Arzneimittels durch eine Androgenrezeptor-Hypersensitivität verursacht. Bei einigen Betroffenen scheinen die LH- und Testosteron-Werte im Laufe der Zeit etwas anzusteigen, erreichen aber in den meisten Fällen nicht wieder das ursprüngliche Niveau. Es ist daher davon auszugehen, dass der Androgenrezeptor bei vielen betroffenen Männern bis zu einem gewissen Grad hypersensitiv bleibt.

Warum die Androgenrezeptor-Hypersensitivität auch nach der Rückkehr der DHT-Werte anhält, ist unklar. Die wissenschaftliche Literatur beschreibt die Androgenrezeptor-Hypersensitivität nach Wi-

derherstellung normaler Androgenlevel als reversibel. Dies ist hingegen, wie durch die vielen betroffene Männern belegt, häufig nicht der Fall. Wie kann also solch ein persistierender Zustand erklärt werden?

- Wie bereits erwähnt kann Persistenz generell durch eine epigenetische Veränderung der Homöostase durch direkte (Chromatin-Umbau, DNA-Methylierung) oder indirekte Mechanismen (Veränderung der Transkriptionsfaktor-Aktivität an den Gen-Promotern) erklärt werden.
- Als weitere mögliche Erklärung dient eine aktuelle Studie, die ergab, dass die Zellerneuerungsrate mit abnehmendem Androgenspiegel zunimmt. Dies kann einen Anstieg der Mutationsrate und bösartigen Entwicklungen zur Folge haben. Die Studie ergab ferner, dass niedrige Androgenlevel, die entweder durch geringes Serum-Testosteron oder durch reduzierte 5 α -Reduktase-Aktivität verursacht werden, die Androgenrezeptor-Expression stärker erhöhen als normale Level. Eine solche Veränderung ließe sich vermutlich nur langsam umkehren.
- Besonders hervorzuheben ist eine Studie, bei der eine tierische Modellprostata einer Finasteridtherapie unterzogen wurde und der Androgenrezeptor auch 21 Tage nach Beendigung der Behandlung hypersensitiv blieb. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Persistenz der Androgenrezeptor-Hypersensitivität wahrscheinlich aufgrund einer anhaltenden Veränderung des Transkriptionsniveaus des Androgenrezeptors vorstellbar ist.
- Eine weitere bemerkenswerte Parallele zum 5ARI-Absetzsyndrom ist das Anti-Androgen-Absetzsyndrom (nachfolgend: „AAAS“). Das Absetzen einer Anti-Androgen-Behandlung führt manchmal zu einem Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Rückgang, der häufig mit einer klinischen Verbesserung des Prostata-tumors verbunden ist. Dieser Nutzen hält in der Regel mehrere Monate lang an. Es ist bekannt, dass sowohl PSA als auch Prostatakrebs-Tumoren androgenabhängig sind. Die Verminderung beider könnte darauf hindeuten, dass eine Form der Androgenrezeptor-Stummschaltung aufgetreten ist, die dem Phänomen, das wir in dieser Arbeit beschreiben, ähnlich ist. Mit AAAS haben wir grundsätzlich die gleiche Abfolge von Ereignissen wie beim 5ARI-Absetzsyndrom: Androgenreduktion, Androgenrezeptor-Hypersensitivität, Rückkehr der an den hypersensitiven Androgenrezeptor bindenden Androgene mit der Folge, dass androgenabhängige Prozesse nicht mehr funktionieren. Es ist interessant, dass die PSA-Werte vieler betroffener Männer im unteren Bereich liegen. Es wäre daher von Interesse, die 3 α -Diol-G-Werte zu testen und zu analysieren, ob AAAS-Patienten auch unter den Symptomen des 5ARI-Absetzsyndroms leiden, um eine mögliche Verknüpfung zu bestätigen.

Konsequenzen aus der Hypothese und Zusammenfassung

Wir haben hier versucht, erstmals eine einheitliche Theorie zur Erklärung des 5ARI-Absetzsyndroms, Gründe für dessen anhaltende Nebenwirkungen und Mechanismen hinter dem erworbenen Hypogonadismus und der Androgenresistenz darzustellen, die aus der Verwendung eines 5ARI resultieren können. Wir glauben, dass die Verbindung zwischen den 5ARI-Substanzen und den damit zusammenhängenden molekularen Mechanismen der beobachteten Nebenwirkungen im Hinblick auf folgende Erkenntnisse bahnbrechend sind:

- Eine Androgenverminderung durch die Einnahme eines 5ARI kann zu einer anhaltenden Androgenrezeptor-Hypersensitivität führen. Hypogonadale LH-/FSH- und Testosteronlevel, die häufig bei 5ARI-Absetz-Syndrom-Patienten beobachtet werden, sind das Ergebnis einer

übermäßig negativen GnRH-Regulation aufgrund der Androgenrezeptor-Hypersensitivität am Hypothalamus.

- Das Absetzen des 5ARI und die Rückkehr von DHT zum ursprünglichen Wert stellt typischerweise einen Anstieg von über 330% im Vergleich zu dem unterdrückten Wert während der 5ARI-Einnahme (Finasterid) dar. Das Zusammenspiel der Androgenrezeptor-Hypersensitivität und dem dreifachen Anstieg der Hormonspiegel kann zu einer extrem negativ autoregulatorischen Reaktion des Androgenrezeptors führen, die epigenetische Stummschaltungsmechanismen wie DNA-Methylierung einschließt.
- In Anbetracht der Androgenrezeptor-Hypersensitivität und einer fehlgeleiteten negativen Androgenrezeptor-Autoregulation können die Versuche der Testosteron- und DHT-Supplementierung die Situation durch weitere Methylierung noch weiter verschlimmern, was zu einer anhaltenden Verschlechterung der Symptome führt.
- Androgenrezeptorabhängige Prozesse, wie die Induktion von 3α -HSD, werden als Ergebnis des stummgeschalteten Androgenrezeptor-Signals herunterreguliert. Dies wird durch niedrige 3α -Diol-G-Werte bei betroffenen Patienten nachgewiesen. Die fehlgeschlagene Induktion von 3α -HSD führt zu einem kritischen Abfall der Neurosteroidspiegel. Dies wiederum verursacht Depressionen, beeinträchtigte kognitive Funktionen und den Verlust des sexuellen Verlangens (Libido).
- Androgenabhängiges Gewebe wie Penistgewebe, Muskeln und die Prostata erleiden infolge des stummgeschalteten Androgenrezeptor-Signals eine Apoptose.
- Androgenabhängige physiologische Prozesse, wie die männliche Erektion sind beeinträchtigt. Die fehlende Aktivierung der Talgdrüsen infolge eines stummgeschalteten Androgenrezeptor-Signals führt typischerweise zu trockener Haut und anderen Hautproblemen.
- Häufig diagnostizierte niedrige Vitamin D3 Werte von 5ARI-Abesetz-Syndrom Patienten deuten darauf hin, dass die Vitamin-D3-Synthese teilweise von den Androgenrezeptor-Signalen abhängig ist. Die Menge der 5alpha-Reduktase Isoform 1 in der Haut unterstützt diese Hypothese.
- Der Knochenstoffwechsel, der auch androgenabhängig ist, kann beeinträchtigt werden, was zu Osteopenie oder sogar Osteoporose führt. Niedrige Vitamin D-Werte steigern diesen Risikofaktor zusätzlich.

Wir glauben, dass dieses Problem Potential für die Entwicklung neuer Therapieoptionen gegen Prostatakrebs besitzt. Das in dieser Arbeit beschriebene Problem zeigt, dass es möglich ist, die Androgenrezeptor-Genexpression ohne einen andauernd chemischen Eingriff dauerhaft stummzuschalten. Wenn es gelingt, die beteiligten molekularen Mechanismen zu bestimmen und diese ausschließlich lokal in der Prostata anzuwenden, könnten der Medizin völlig neue Therapieoptionen zur Verfügung stehen, und zwar ohne das Risiko, dass Androgenrezeptor-Antagonisten sich während der Therapie zu Agonisten umwandeln.

Ebenso ist es nur durch umfassende wissenschaftliche Studien an Personen, die von dem 5ARI-Absetzsyndrom betroffen sind, möglich, die molekularen Mechanismen dieses Problems jemals nachzuweisen. Eine solche Studie mit Forschern, Androgenrezeptor-Spezialisten und Genetikern könnte koordiniert und durchgeführt werden, wenn sich die medizinische Gemeinschaft und die Gesundheitsbehörden der Schwere und Auswirkungen dieses Problems bewusst würden. Die erzielten Ergebnisse könnten wegweisende neue Einblicke in die Mechanismen des Androgenmetabolismus, der Androgenrezeptor-Funktion und der Implikationen der 5alpha-Reduktase-Hemmung liefern. Die genetischen Profile der betroffenen Patienten würde die Entwicklung von Gentests ermöglichen, um vor der Einnahme von Anti-Androgenen/5ARI genetische Risikofaktoren zu bestimmen.

Zu diesem Zweck schlagen die Autoren eine solche Studie mit den folgenden Untersuchungsfeldern vor:

- Feststellung des Methylierungsstatus der Androgenrezeptor-Promotor-CpG-Inseln
- Evtl. genomweite Bewertung des Methylierungsstatus
- Prüfung auf Androgenrezeptor-posttranslationale Modifikation oder Protein-Protein-Interaktionen (sog. „Gen Silencing“) mittels Massenspektrometrie-Protein-Profilings-Techniken
- Untersuchung der Androgenrezeptor-Genexpression mittels Microarray-Tests
- Genetisches Profiling der 5ARI-Absetzsyndrom-Patienten, um eine genetische Bestimmung des 5ARI-Absetzsyndrom-Risikofaktors vor der Behandlung mit 5ARI zu entwickeln
- Testung der 3α -Diol-G-Spiegel mit AAAS-Patienten (vor und nach der Entnahme), um den Zusammenhang zwischen 5ARI-Absetzsyndrom und AAAS zu überprüfen und 3α -Diol-G als Marker der Androgenrezeptor-Genexpression zu bestätigen.
- Untersuchung der Induktion von 3α -HSD (AKR-Superfamilie), um die Induktion durch das Androgenrezeptor-Signal zu verifizieren und somit 3α -Diol-G als Marker der in vivo Androgenrezeptor-Genexpression zu bestätigen

Angesichts der Tatsache, dass die Hersteller solcher 5ARI-Substanzen die Medikamente weiterhin als sicher und reversibel in Bezug auf die Nebenwirkungen vermarkten, sind sich die überwiegende Mehrheit der Verbraucher und der medizinischen Gemeinschaft der potenziell lebensverändernden oder sogar lebensbedrohlichen Folgen durch die Verwendung eines 5ARI gegen Haarausfall oder zur Akne-Behandlung nicht bewusst.

Am Ende können die Verbraucher eine Entscheidung nur auf der Grundlage der ihnen zur Verfügung stehenden Informationen treffen. Die Autoren sind der Meinung, dass die aktuellen Packungsbeilagen für Substanzen wie Finasterid, Dutasterid, Isotretinoin und Sägepalmenextrakt keine ausreichend deutlichen Warnhinweise über mögliche dauerhafte Nebenwirkungen durch die Verwendung beinhalten.

Letztendlich wird die Bestimmung der molekularen Mechanismen, die am 5ARI-Absetzsyndrom beteiligt sind, dazu beitragen, dass die Wissenschaft die komplexe Funktion des Androgenrezeptors und seiner autoregulatorischen Mechanismen besser versteht. Die gewonnenen Erkenntnisse ermöglichen eine sicherere Anwendung und Therapie mit 5ARI-Substanzen und bringen möglicherweise neue Erkenntnisse in der Prostatakrebsforschung mit neuen Therapieoptionen in der Zukunft. Die Schaffung eines breiten medizinischen, medialen und sozialen Bewusstseins in Bezug auf die potenziellen Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung der 5ARI würde sowohl die 5ARI verschreibenden Ärzte als auch die Konsumenten (kosmetische Zwecke, BPH und Prostatakrebs) insoweit informieren, als dass jeder schlussendlich eine Entscheidung aufgrund genauerer Informationen treffen kann.
