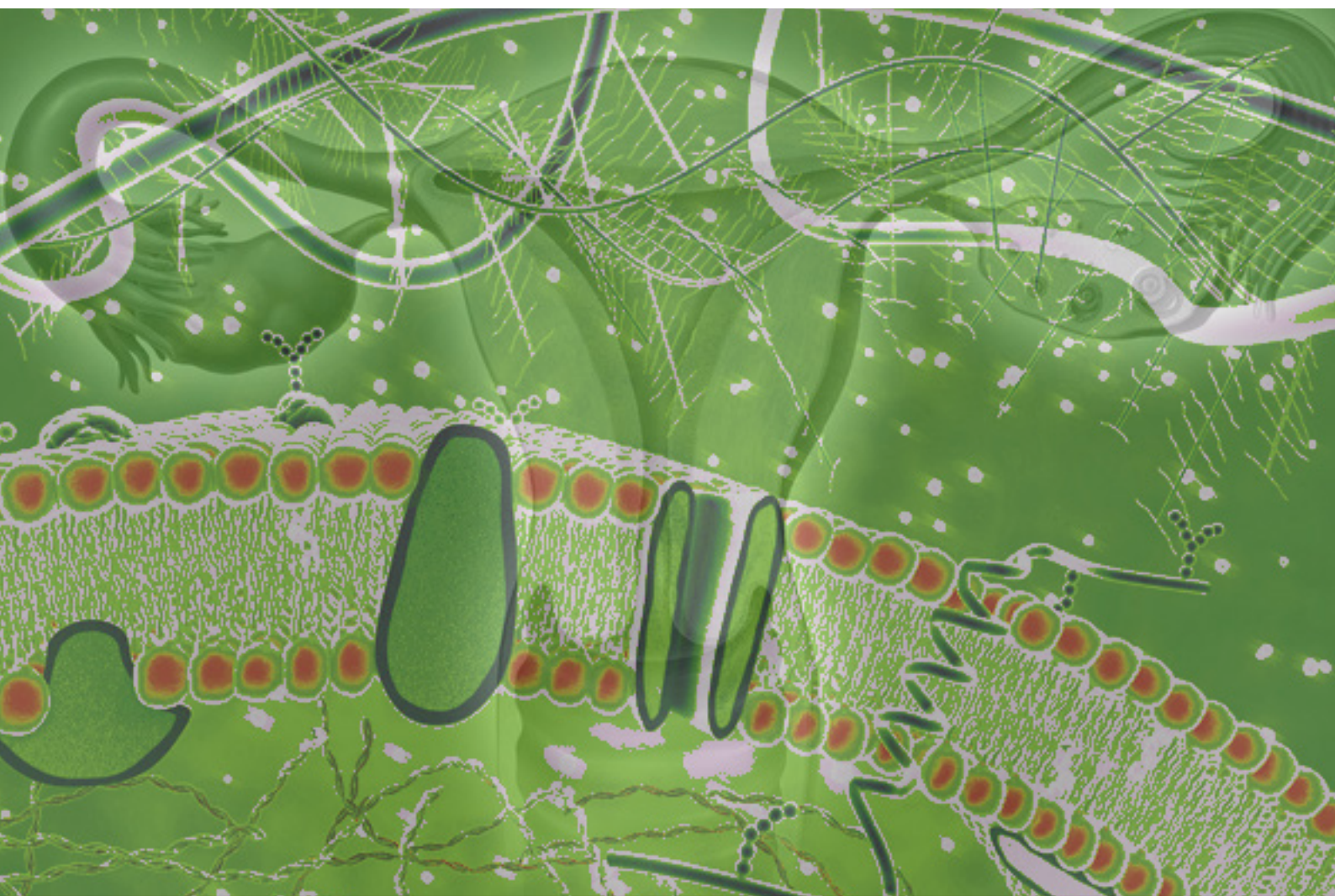


Östrogene und ihre Metaboliten



Erweiterung der
diagnostischen Möglichkeiten



Östrogene und ihre *Metaboliten*



● Östrogene sind wichtige Taktgeber für den Menstruationszyklus und die Schwangerschaften in den fruchtbaren Jahren der Frau. Mit den Wechseljahren nimmt die Östrogenproduktion der Frau dann sukzessive ab, um sich in der Postmenopause auf niedrigem Niveau einzustellen.

Diese Abnahme der Östrogenproduktion geschieht vor allem in den Ovarien. Andere Bildungsorte, wie z. B. die Nebennierenrinde und das Fettgewebe, lassen zwar in der Hormonbildung ebenfalls nach, bleiben als Produktionsstätten jedoch aktiver. In der Postmenopause liegt also nicht nur ein niedrigerer Gesamt-Östrogenspiegel vor als in den fruchtbaren Jahren, auch das Hormonmuster hat sich geändert. Damit hat sich bei postmenopausalen Frauen der Anteil der schwach wirkenden Östrogene Östron und Östriol im Verhältnis zum stark wirkenden Östradiol erhöht.

Die wichtigsten Östrogene des Menschen

- Östron (E₁), das Östrogen, das als Speicherform aller Östrogene angesehen werden kann. Es hat eine sehr milde östrogene Wirkung, da es nur schwach an den Östrogenrezeptor bindet.
- Östradiol (E₂), das Östrogen mit der stärksten östrogenen Wirksamkeit. Es ist mitverantwortlich für die Abläufe im Menstruationszyklus und in der Schwangerschaft, daher liegt es während der fruchtbaren Jahre einer Frau in den höchsten Spiegeln vor. In und nach der Menopause fällt es stark ab.
- Östriol (E₃), dieses Östrogen ist während der Schwangerschaft das Hauptöstrogen. Auch Östriol weist nur eine sehr milde östrogene Wirkung auf. Es wird in der Postmenopause gerne zur Therapie vor allem gegen die Atrophie der Schleimhäute und rezidivierenden Harnwegsinfekte eingesetzt.

Östrogene wirken in jeder Lebensphase als Wachstumsfaktoren, die auch krebs-erzeugende bzw. krebsfördernde Wirkungen haben können. Ob und wann diese unerwünschte Wirkung zum Tragen kommt, hängt von vielen Faktoren ab, z. B. von Störungen in der Hormonproduktion selbst, zusätzlichen Hormoneinnahmen, vom Sexualhormon-bindenden-Globulin (SHBG) im Blut, vom Wechselspiel mit anderen Hormonen (z. B. Progesteron), von der Hormonverteilung im Gewebe und nicht zuletzt vom Verlauf der Östrogendegradation und der Ausscheidung der entstehenden Östrogenmetabolite. Mit insgesamt sinkendem Östrogenspiegel und einem geänderten Hormonmuster hin zu den schwächer wirksamen Östrogenen könnte man annehmen, dass sich in der Postmenopause die wachstumsfördernde Wirkung des Östrogenmusters der Frau abschwächt und damit das Krebsrisiko sinkt. Leider ist dies nicht der Fall. Zunehmendes Alter ist nach wie vor einer der Hauptrisikofaktoren bei Krebserkrankungen v.a. der Mamma-Karzinome.

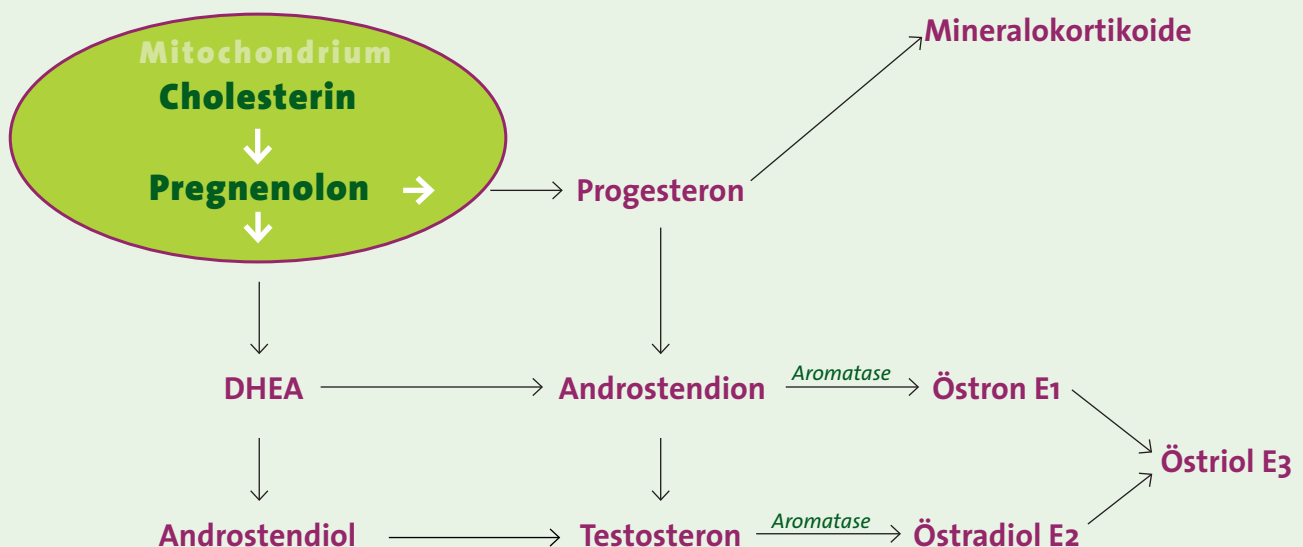
Die gerade in dieser Hinsicht erhoffte präventive Wirkung einer Hormonersatztherapie hat sich jedoch nicht bestätigt. Im Gegenteil, sie erhöht Krebs- und viele andere Krankheitsrisiken, wie seit dem Erscheinen der Studienergebnisse der Women's Health Initiative in 2002, nachfolgenden Studien und ihren späteren Neuauswertungen als belegt gelten kann⁽¹⁾. Ein deutlich besserer präventiver Ansatz ist es da, die natürliche Hormonsituation der Frau genau zu betrachten,

das möglicherweise bestehende Krebsrisiko daran abzulesen und durch nebenwirkungsarme Therapieformen günstig zu beeinflussen. Insbesondere eine Analyse der Östrogenmetabolite bietet für ein solches Vorgehen sehr konkrete Anhaltspunkte. Darüber hinaus sind bestimmte Lebensstiländerungen geeignet, das Krebsrisiko zu senken. Am Anfang steht jedoch ein Blick in die Synthese der Östrogene, die ebenso eine wichtige Rolle in der Abschätzung des Brustkrebsrisikos spielen können.

Biosynthese der Östrogene

Die Biosynthese der Östrogene (und selbstverständlich ebenso der Gestagene, Androgene und der Mineralokortikoide) nimmt seinen Anfang beim Cholesterin. Es wird zu Pregnenolon verstoffwechselt. Dieser erste Schritt der Steroidhormonsynthese findet in den Mitochondrien der produzierenden Zellen statt. Damit ist sie immer auch von der Intaktheit und der Aktivität dieser Zellorganelle mit abhängig (2). Pregnenolon verlässt das Mitochondrium und wird am glatten Endoplasmatischen Reticulum über Androstendion schließlich zu Östron (E1) und Testosteron verstoffwechselt. Östron (E1) kann reversibel in Östradiol (E2) umgewandelt werden und steht mit diesem in stetiger Balance. Auch Testosteron kann zu Östradiol umgewandelt werden. Dieser Schritt ist jedoch irreversibel. Östriol (E3) wird ausschließlich in der Leber und der Placenta aus Östron (E1) gebildet.

Östrogensynthese



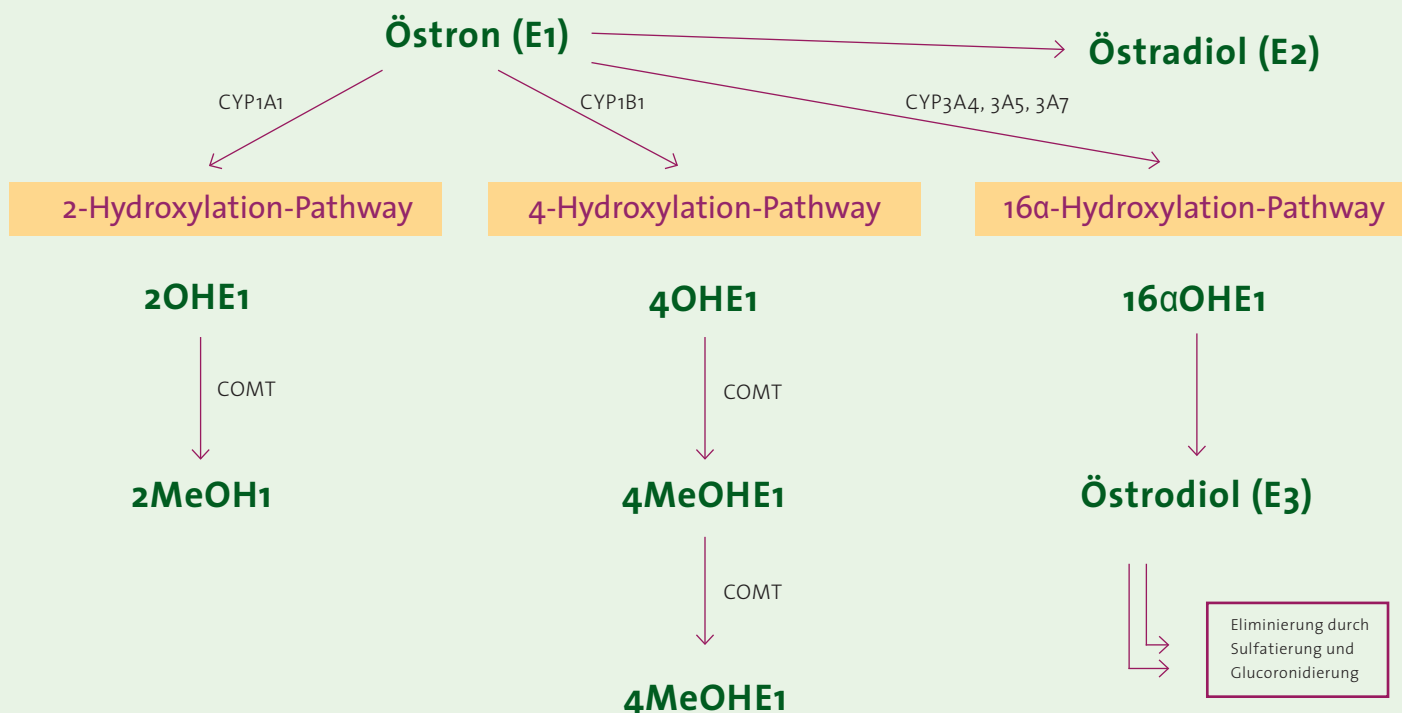
Für die Synthesen des Östrons aus Androstendion bzw. des Östradiols aus Testosteron ist das Enzym Aromatase verantwortlich. Es ist eine Variante des Cytochrom P450 (CYP19A1). Das Enzym ist in den Gonaden, in der Plazenta, im Gehirn, in den Knochen, in der Haut und dem Unterhautfettgewebe lokalisiert. In der Leber ist es hingegen nur relativ wenig zu finden. Diesem CYP19A1-Enzym kommt v. a. bei adipösen Personen eine besondere Bedeutung zu: Im ausgedehnten Fettgewebe kann die Aromatase in so großer Menge vorliegen, dass sie die Hormonspiegel der Betroffenen (Mann und Frau) in jüngeren Jahren deutlich beeinflusst und zu Störungen der Fruchtbarkeit führen kann. In den Wechseljahren kann ein zu hohes Körpergewicht dadurch zunächst abschwächende oder verzögernde Wirkung auf die klimakterischen Symptome haben. Das Brustkrebsrisiko hingegen steigt dadurch deutlich an. In der Postmenopause lässt sich bei adipösen Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen ein messbarer Unterschied zeigen. Sie weisen kritisch erhöhte Werte bei Östrogenmessungen auf (3).

Eine Untersuchung der vorliegenden Östrogene (Östron, Östradiol), der hypothysären Steuerhormone (LH, FSH) und ggf. bestimmter Biosynthesestufen (z. B. DHEA oder Androstendion) ist gerade in diesen Fällen empfehlenswert. Dafür liegen zwei Möglichkeiten der Untersuchungsmaterialien vor: Die Hormone können im Serum oder im Speichel bestimmt werden. Im Serum kann die Gesamtheit der Hormone gemessen werden. Durch eine zusätzliche Messung des Proteins SHGB kann der Wert einzelner freier Hormone daraus rechnerisch ermittelt werden (z.B. Testosteron). Im Speichel können die Hormone ebenfalls nachgewiesen werden. Der Vorteil dieser Untersuchung ist, dass in diesem Untersuchungsmaterial nur die freien Formen der Hormone anzutreffen sind, eine Berechnung wie bei den Serumhormonbestimmungen entfällt.

Abbau der Östrogene und das Krebsrisiko

Eine wichtige Rolle für die karzinogene Wirkung der Östrogene scheinen bestimmte Abbauprodukte dieser Steroidhormone zu spielen. Ihre Degradation läuft vor allem in der Leber ab und entgiftet die Östrogene über verschiedene Wege. Die entstehenden Östrogenmetabolite können protektive oder karzinogene Eigenschaften haben. Die Verhältnisse bestimmter schützender und schädigender Abbauprodukte untereinander geben Hinweise auf das potenzielle Brustkrebsrisiko der individuellen Frau.

Östrogenabbau



Im ersten Schritt des Östrogenabbaus (Entgiftung Phase I) wird Östron (mit Östradiol in Balance s. o.) von verschiedenen Varianten des Cytochrom P450 (Oxidoreduktasen CYP1A1, 1B1 und 3A4, 5 und 7) zu den hydroxylierten Östronen 2-Hydroxy-, 4-Hydroxy- oder 16 α -Hydroxy-Östron (2OHE1, 4OHE1 bzw. 16 α OHE1) reduziert. Sie werden auch als Katecholöstrogene bezeichnet. Alle aktiven Formen des Cytochrom P450 besitzen als prosthetische Gruppe ein Häm und benötigen für ihre Umsetzungen die Reduktionsäquivalente NADH₂, NADPH₂ oder FADH₂.

Im zweiten Schritt der Entgiftung (Phase II) werden die Katecholöstrogene methyliert, glucuronidiert oder sulfatiert. Die so entstehenden Endprodukte des Östrogenabbaus sind besser wasserlöslich als die Ausgangsstoffe und können dadurch leichter vom Körper ausgeschieden werden (renal und biliär). An dieser Stelle sind nur die Methylierungsschritte bedeutsam. Sie werden durch das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) vermittelt. COMT benötigt als Kofaktoren Magnesium, Kalium und S-Adenosylmethionin (SAM).

Aus dem Katecholöstrogen 2-Hydroxy-Östron (2OHE) entsteht durch COMT zuerst 2-Methoxy-Östron (2MeOHE1). In nachfolgenden COMT-Methylierungsschritten werden weitere Veränderungen an diesem Stoff eingeführt. Alle Abbauwege, die vom 2OHE1 ausgehen, werden nach der Position der Reaktion am Östron als 2-Hydroxylation-Pathway bezeichnet. Alle Zwischen- und Endprodukte dieses Abbaues haben nur eine geringe Affinität zum Östrogenrezeptor. Damit haben sie eine äußerst geringe Östrogenwirkung und können den Körper im

Die abbauenden Enzyme CYP und COMT

Das Enzym COMT wird auch beim Abbau von Stresshormonen benötigt. Hier liegt ein Zusammenhang zwischen Stress, dem Haushalt der Geschlechtshormone und einer Risikoerhöhung für Krebs: Je mehr Stresshormone da sind, die durch eine COMT-vermittelte Methylierung entgiftet werden müssen, desto weniger COMT steht für den zweiten und v. a. im 4-Hydroxylation-Pathway entscheidenden Schritt der Östrogen-Umsetzung zur Verfügung. Die Zwischenprodukte können sich dann anreichern und in kritischen Konzentrationen vorliegen. Auf ähnliche Art kann ein Polymorphismus des COMT-Gens diese Umsetzung behindern (4).

Ebenfalls können Polymorphismen des CYP P450 vorliegen, die die Phase-I-Umsetzung des Östrogenabbaus positiv oder negativ beeinflussen.

Hinblick auf das karzinogene Risiko (durch alle Stoffe mit stärkeren östrogenen Wirkungen) schützen: Eine Konzentrationsüberlegenheit der protektiven 2-OH-Metaboliten stellen am Rezeptor eine Konkurrenz zu stärkeren Östrogenen dar.

Anders wirkt 4-Hydroxy-Östron (4OHE₁). Es hat eine starke Östrogen- und damit prokarzinogene Wirkung. Es kann Chinone bilden, die DNA-Mutationen induzieren und die Bildung maligner Tumore begünstigen. Glücklicherweise entsteht beim Östrogenabbau nur wenig 4OHE₁. Erhöhte Werte können durch eine hohe Aktivität der COMT kompensiert werden. Diese Phase-II-Entgiftung des 4OHE₁ vermittelt die COMT im ersten Schritt zu 4-Methoxy-Östron (4MeOE₁) und dann zu 4-Methoxy-Östradiol. Liegt 4MeOE₁ in normaler oder hoher Konzentration vor, ist die Entgiftung des potenziell karzinogenen Zwischenproduktes 4OHE₁ gewährleistet. Liegt 4MeOE₁ jedoch erniedrigt vor, besteht die Gefahr auf ein erhöhtes Risiko für Mamma-Ca oder auch für Zervixdysplasien.

Die Methylierungsaktivität der COMT lässt sich noch besser aus den Verhältnissen der Katecholöstrogene 2OHE₁ und 4OHE₁ zu ihren direkten COMT-Produkten 2MeOE₁ und 4MeOE₁ berechnen. Diese Ratio ist ein konkreter Hinweis auf die, bei der untersuchten Frau vorliegende entgiftende und schützende Funktion der COMT und damit ein Hinweis auf das aktuell vorliegende Risiko ein Mammakarzinom zu entwickeln.

Das Katecholöstrogen 16 α -Hydroxy-Östron (16 α OHE₁) ist ein stark östrogen wirkender Metabolit. Er bindet irreversibel an den Östrogenrezeptor und kann dar-

über eine Proliferation onkogener Zellen bewirken. Ein erhöhtes $16\alpha\text{OHE}_1$ zeigt eine hohe Korrelation mit Brustkrebserkrankungen. Liegt $16\alpha\text{OHE}_1$ über dem Normwert, kann daher ein erhöhtes Brustkrebsrisiko angenommen werden. In diesem Fall ist ein besonderes Augenmerk auf das Verhältnis des $16\alpha\text{OHE}_1$ zum protektiv wirkenden 2OHE_1 zu legen. Das schwach östrogene 2OHE_1 kann die Bindung des starken Östrogenmetaboliten vermindern und damit seinen kanzerogenen Effekt bestenfalls ausgleichen (5).

Für den Abbau des 16-Hydroxy-Östrons ($16\alpha\text{OHE}_1$) hat das Enzym COMT keine Bedeutung. Die weitere Verstoffwechslung und Entgiftung von $16\alpha\text{OHE}_1$ erfolgt durch reine Epimerisierung zu Östriol (E_3).

Die geringen Konzentrationen der Hormone und ihrer Metaboliten in der postmenopausalen Lebensphase stellen eine Herausforderung für jeden Untersucher dar. Wünschenswert für die Bestimmung der Östrogenmetaboliten ist eine Untersuchung mit der HPLC-MS-Methode (Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie). Diese Methode ist jeder anderen Bestimmungsart vorzuziehen, da sie deutlich sensitiver ist und daher genauere und sicherere Ergebnisse erzeugen kann.

Mögliche Therapieelemente bei erhöhtem Brustkrebsrisiko

Die Untersuchung der Östrogenmetabolite, ihr Verhältnis zwischen schwachen, schützenden und starken, krebsfördernden Zwischenstufen können direkt für präventive Therapiemaßnahmen genutzt werden:

Um ein schlechtes, also zu niedriges $2:16\alpha\text{OHE}_1$ -Verhältnis anzuheben, muss einerseits der 2-Hydroxylation-Pathway verstärkt werden. Das zu 2OHE_1 abbauende CYP1A1 kann durch den Naturstoff Indol-3-Carbinol (I3C) in seiner Aktivität verbessert werden. I3C ist ein nutritiver Wirkstoff, der in nennenswerten Mengen in Kohllarten (Brokkoli, Grünkohl, Rosenkohl, Weißkohl u.a.), Hanf, Leinsaat und in Grapefruitsaft enthalten ist. I3C gibt es auch als Therapeutikum in Kapselform. Damit kann es besser und vor allem auch höher dosiert werden. Geeignet ist auch 3,3'-Diindolylmethan (DIM), das aus I3C im Magen entsteht (6).

Andererseits lässt sich schädigendes $16\alpha\text{OHE}_1$ durch regelmäßige sportliche Betätigung senken (7). Beide Maßnahmen sollten betroffenen Patientinnen geraten werden.

Wird eine schlechte Methylierungsaktivität der COMT im Labor nachgewiesen (hohe Ratio der 2- und 4OHE_1 zu den 2- und 4MeOHE_1) kann ebenfalls durch den

Einsatz von bestimmten Mikronährstoffen eine Verbesserung erreicht werden. Neben den schon genannten Cofaktoren, bzw. ihren Vorstufen Eisen, Riboflavin (Vitamin B₂) und Niacin (Vitamin B₃) sollten ausreichend Methylgruppendonatoren vorliegen. Als therapeutische Gaben eignen sich hier neben S-Adenosylmethionin (SAM), zusätzliches Methylsulfonylmethan (MSM), sowie die Vitamine Folsäure, B₆ und B₁₂. Durch chronische Darmprobleme (z.B. CED, ...) kann es zu einer Minderversorgung kommen, die unbedingt behoben werden und die allgemeine Versorgung mit Mikronährstoffen ggf. zu Beginn durch Infusionen sichergestellt werden sollte.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass durch einen hohen Body-Mass-Index (BMI) die Methylierungsaktivität der COMT sinkt. Adipöse Frauen tragen also nicht nur das erhöhte Risiko der stärkeren Östrogenbildung im Fettgewebe durch die Aromatase. Sie haben außerdem eine schlechtere Entgiftung durch die verringerte Phase-II-Methylierung, die das gesteigerte Brustkrebsrisiko weiter erhöht (8).

Eine schlechte Methylierungsleistung kann sich außerdem zusätzlich negativ auf die 2-OHE₁:16 α -OHE₁-Ratio auswirken: Läuft die Methylierung der 2-OHE₁ durch die COMT nur suboptimal, kann sich das Katecholöstrogen anreichern und damit den gesamten 2-Hydroxylation-Pathway verlangsamen (Substrathemmung). Alle in diesem Teil des Östrogenabbaus enthaltenen Zwischen- und Endprodukte haben jedoch schützende Wirkung. Läuft der gesamte Weg verlangsamt ab, entstehen weniger von diesen protektiven Substanzen und verschlechtern das Risiko weiter.

Östrogene und ihre Abbauprodukte werden renal und biliär ausgeschieden. Daraus ergeben sich weitere Präventionsmöglichkeiten: Die Patientinnen sollten angehalten werden, ausreichend zu trinken. Weiterhin sollte die Ernährung ausreichend Fette (und ggf. Bitterstoffe) enthalten um den Gallefluss anzuregen. Nur dann kann die Entsorgung der anfangs noch stärker fettlöslichen Hormone aus der Leber heraus geschehen. Weiterhin sind Ballaststoffe wichtig, die im Darminhalt in der Lage sind, die Hormone und ihre Abbauprodukte zu binden. Nur so können sie aus dem hepatischen Kreislauf heraustreten und den Körper verlassen. Werden von den Betroffenen zu wenig Ballaststoffe zugeführt, kommt es möglicherweise zusätzlich zu einer Verstopfung. Dadurch verweilen die ausscheidungsfbpflichtigen Stoffe länger im Darm, wo sie mehr Zeit haben, von der Darmschleimhaut erneut aufgenommen zu werden. Eine ballaststoffreiche Kost sollte daher immer Bestandteil des therapeutischen Ansatzes bei ungünstigen Ergebnissen bei Östrogen- bzw. Östrogenmetaboliten-Analysen sein.

Literatur

- (1) Beckermann, M., J.: Postmenopausale Therapie mit und ohne Hormone: Was in der Praxis heute zählt. Dtsch Ärzteblatt 2012, 109 (33-34)
- (2) Dr. Burkhard Schütz, Andrea Thiem, Hans-Jürgen Müller: Neue Möglichkeiten in der Mitochondrien-Analytik, OM & Ernährung 2016 | Nr. 156
- (3) Hannah Oh, Sally B. Coburn, Charles E. Matthews, Roni T. Falk, Erin S. LeBlanc, Jean Wactawski-Wende, Joshua Sampson, Ruth M. Pfeiffer, Louise A. Brinton, Nicolas Wentzensen, Garnet L. Anderson, JoAnn E. Manson, Chu Chen, Oleg Zaslavsky, Xia Xu, Britton Trabert: Anthropometric measures and serum estrogen metabolism in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study, Breast Cancer Research (2017) 19:28
- (4) Sak Ki. The Val158Met polymorphism in COMT gene and cancer risk: role of endogenous and exogenous catechols. Drug Metab Rev. 2017 Feb;49(1):56-83.
- (5) Dallal CM, Stone RA, Cauley JA, Ness RB, Vogel VG, Fentiman IS, Fowke JH, Krogh V, Meilahn EN, Muti P, Olsen A, Overvad K, Sieri S, Tjønneland A, Ursin G, Wellejus A, Taioli E., Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a combined analysis of individual level data, Int J Biol Markers. 2013 Apr 23;28(1):3-16. doi: 10.5301/IJBM.2012.9353.
- (6) Nikitina D1, Llacuachaqui M, Sepkovic D, Bradlow HL, Narod SA, Kotsopoulos J. The effect of oral 3,3'-diindolylmethane supplementation on the 2:16 α -OHE ratio in BRCA1 mutation carriers. Fam Cancer. 2015 Jun;14(2):281-6. doi: 10.1007/s10689-015-9783-2.
- (7) Dallal CM, Brinton LA, Matthews CE, Pfeiffer RM, Hartman TJ, Lissowska J, Falk RT, Garcia-Closas M, Xu X, Veenstra TD, Gierach GL. Association of Active and Sedentary Behaviors with Postmenopausal Estrogen Metabolism. Med Sci Sports Exerc. 2016 Mar;48(3):439-48.
- (8) Hannah Oh, Sally B. Coburn, Charles E. Matthews, Roni T. Falk, Erin S. LeBlanc, Jean Wactawski-Wende, Joshua Sampson, Ruth M. Pfeiffer, Louise A. Brinton, Nicolas Wentzensen, Garnet L. Anderson, JoAnn E. Manson, Chu Chen, Oleg Zaslavsky, Xia Xu, Britton Trabert: Anthropometric measures and serum estrogen metabolism in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study, Breast Cancer Research (2017) 19:28

biovis'

Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2
65555 Limburg
Tel.: +49/64 31/2 12 48-0
Fax: +49/64 31/2 12 48-66
info@biovis.de
www.biovis.de