

Steroidhormone – Synthese, Substanzklassen und Wirkungen

Vanadin Seifert-Klauss

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde,
Technische Universität München

Zusammenfassung

Mineralokortikoide, Glukokortikoide und Sexualhormone sind chemisch eng verwandt. Denn der erste Schritt ihrer Synthese ist identisch, bevor sie sich im weiteren Verlauf durch die spezifische enzymatische Ausstattung in den Zielgeweben Nebennierenrinde und Gonaden und anderen aufteilt. Die ovariellen Steroidhormone Estradiol und Progesteron bestimmen nicht nur den Aufbau, die Differenzierung sowie den Zeitpunkt und das Ausmaß der Menstruation, sondern wirken auch auf zahlreiche andere Gewebe. Synthetische Sexualhormone können mit unterschiedlicher Bindungsaffinität und Halbwertszeit an Estrogen-, Progesteron-, Androgen- und Wachstumshormonrezeptoren binden. Sie werden – aufgrund ihrer längeren Wirkspiegel – unter anderem in Kontrazeptiva und zur Hormontherapie eingesetzt. In der Hormontherapie (mehr als zur Kontrazeption) finden auch natürliche Hormone Anwendung. Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs) werden zur Behandlung der Osteoporose und des hormonsensitiven Mammakarzinoms eingesetzt. Selektive Progesteronrezeptor-Modulatoren (SPRMs) werden als »Pille danach«, zur Abortinduktion und in der medikamentösen Myomtherapie verwendet.

Einleitung

Steroidhormone – Mineralokortikoide, Glukokortikoide und Sexualhormone – regulieren eine Vielzahl von Entwicklungsprozessen und physiologischen Vorgängen vom Fetus bis zum Erwachsenenalter. Ihre Molekülstrukturen sind eng verwandt, da sie alle auf den »Grundstoff« Cholesterin (Cholesterin) zurückgehen.

Grundlagen der Steroidhormonsynthese

Der erste Teil dieses Artikels behandelt die grundlegenden Synthesemechanismen von Steroidhormonen. Im Mittelpunkt stehen dabei die wichtigsten Reaktionsschritte und die dazu erforderlichen Enzyme, wobei die weiblichen Sexualhormone im Fokus stehen.

Der erste Syntheseschritt

Am Anfang der Steroidhormonsynthese steht die Umwandlung von Cholesterin (Cholesterin) in das Prohormon Pregnenolon mit seiner charakteristischen 4-Ring-Struktur (Abb. 1).

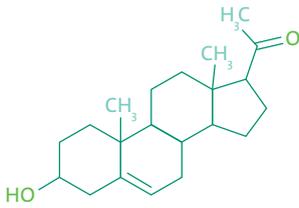


Abbildung 1: Strukturformel von Pregnenolon, dem Prohormon der Steroidhormone

Dieser erste und limitierende Reaktionsschritt findet in den Mitochondrien statt (Abb. 2). Dazu bindet das schlecht lösliche Cholesterol zunächst an zelluläre Transportproteine. Das mitochondriale Enzym Cytochrom P450_{sc} (sc: side-chain cleavage, Seitenkettenspaltung) katalysiert die Hydroxylierung und anschließende Abspaltung der Alkylseitenkette des Cholesterols. Cytochrom P450_{sc} wurde früher als 20,22-Desmolase oder Cholesterindesmolase bezeichnet (Miller u. Auchus 2011).

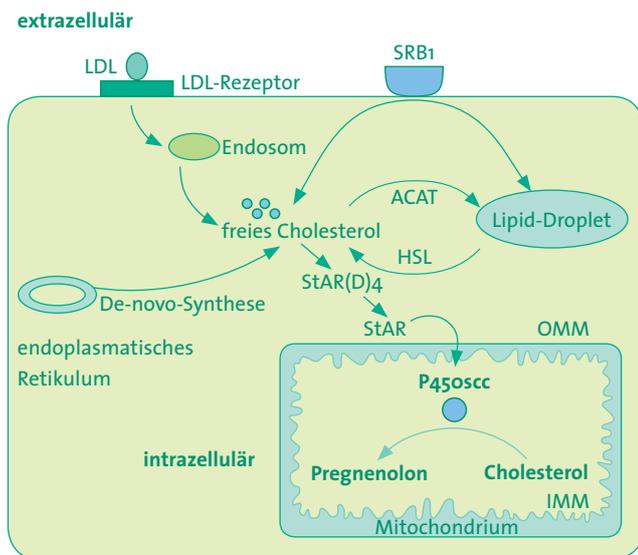


Abbildung 2: Reaktion von Cholesterol zu Pregnenolon als 1. Syntheseschritt; ACAT: Acyl-CoA-Cholesterol-Acyltransferase; IMM: innere Mitochondrienmembran; HSL: hormonsensitive Lipase; LDL: Low-density Lipoprotein; OMM: äußere Mitochondrienmembran; SRB1: Scavenger-Rezeptor B1; StAR(D): Steroidogenic Acute Regulatory Protein (Domain); (schematische Darstellung nach Miller u. Auchus 2011)

Wichtige Proteine der Steroidsynthese

Cytochrom P450

Cytochrom P450 bezeichnet als Oberbegriff eine Gruppe von oxidativen Enzymen, die alle aus etwa 500 Aminosäuren bestehen und eine Hämgruppe enthalten. Sie werden als P450 (Pigment 450) bezeichnet, weil sie im

reduzierten Zustand im Komplex mit Kohlenmonoxid Licht der Wellenlänge 450 nm absorbieren.

Beim Menschen sind sieben der Cytochrom-P450-Enzyme in den Mitochondrien lokalisiert (Typ 1) und 50 im endoplasmatischen Retikulum (Typ 2). Alle Cytochrom-P450-Enzyme aktivieren molekularen Sauerstoff über ihr Hämzentrum und fügen ihm Elektronen aus der reduzierten Form von Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH) zu. Biochemisch unterscheiden sich die beiden Cytochrom-P450-Typen durch die Mechanismen, mit denen sie Elektronen von NADPH erhalten.

Neben dem oben beschriebenen Cytochrom P450_{sc} sind noch weitere fünf Cytochrom-P450-Enzyme an der Steroidhormonsynthese beteiligt (Tab. 1; Miller u. Auchus 2011).

Tabelle 1: Übersicht über die Cytochrom-P450-Enzyme, die an der Steroidhormonsynthese beteiligt sind (Miller u. Auchus 2011)

Cytochrom-Enzym	Funktion innerhalb der Steroidhormonsynthese; Katalyse-Aktivität
in den Mitochondrien P450 _{sc}	Hydroxylierung/Seitenkettenabspaltung des Cholesterins und Synthese von Pregnenolon
P450 _{c11} (11-Hydroxylase)* P450 _{c11AS} (Aldosteron-synthese)*	Katalyse der 11-Hydroxylase, 18-Hydroxylase- und 18-Methyl-Oxidase-Aktivitäten
im endoplasmatischen Retikulum P450 _{c17}	17-Hydroxylase- und 17,20-Lyase-Aktivitäten
P450 _{c21}	21-Hydroxylierung bei der Synthese von Mineralo- und Glukokortikoiden
P450 _{aro} (Aromatase)	Aromatisierung von Androgenen zu Estrogenen
* Isoenzyme	

Hydroxysteroid-Dehydrogenasen

Bei den Hydroxysteroid-Dehydrogenasen (HSD) handelt es sich um Enzyme mit einem Molekulargewicht von 35 bis 45 kD. Sie enthalten keine Hämgruppe und benötigen den Kofaktor Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid(-Phosphat) (NADH/NAD oder NADPH/NADP), um ein Steroidmolekül mit zwei Elektronen entweder zu reduzieren oder zu oxidieren. Während die meisten steroidogenen Reaktionen, die von Cytochrom-P450-Enzymen katalysiert werden, auf die Wirkung einer einzigen P450-Form zurückzuführen sind, kann jede der von den HSD katalysierten Reaktionen von mindestens zwei, oft sehr unterschiedlichen, Isoenzymen katalysiert werden. Zu den HSD gehören die Enzyme

3 α HSD und 3 β HSD sowie zwei 11 β HSD und eine Reihe von 17 β HSD. Sie werden in zwei Familien unterteilt (Miller u. Auchus 2011):

- kurzkettigen Dehydrogenasen/Reduktasen (SDR), z. B.:
 - 11 β HSD1 und 2
 - 17 β HSD1, 2 und 3
- Aldo-Keto-Reduktasen (AKR) – darunter 17 β HSD5, die wichtig für die extraglanduläre Aktivierung von androgenen Vorläufern ist

Grundsätzlich können diese Enzyme bidirektional katalysieren – abhängig vom pH-Wert und von der Konzentration der Kofaktoren. In vivo arbeiten sie vor allem in eine Richtung. Diese Reaktionsrichtung hängt ab von der relativen Häufigkeit der oxidierten bzw. reduzierten Form der Kofaktoren sowie von ihrer jeweiligen relativen Affinität zu NAD(H) bzw. NADP(H) (Miller u. Auchus 2011).

Steroidogenic Acute Regulatory Protein

Im Unterschied zu Zellen, die Peptidhormone produzieren, speichern steroidogene Zellen nur wenig Steroidhormone. Für eine rasche steroidogene Reaktion – beispielsweise die Ausschüttung von Sexualsteroiden bei einem Anstieg des luteinisierenden Hormons (LH) – ist deshalb eine schnelle Steroidsynthese erforderlich. Eine wichtige Rolle spielt dabei das adrenokortikotrope Hormon (ACTH). Es fördert das steroidogene Zellwachstum und die zugehörige »Maschinerie« auf mehreren Wegen. Unter anderem stimuliert ACTH auch die Transkription des StAR-Gens (StAR = Steroidogenic Acute Regulatory Protein). StAR fördert den Cholesterin-Transport von der äußeren zur

inneren Mitochondrienmembran und damit die Bereitstellung des Substrats für die erste und geschwindigkeitsbestimmende Reaktion des Enzyms Cytochrom P450_{sc}. Das 37-kD-Protein StAR gilt zwar als Beschleuniger der Steroidgenese, deren Synthese funktioniert jedoch zum Teil auch StAR-unabhängig. Der Wirkmechanismus des intramitochondrialen StAR-Proteins ist noch nicht vollständig verstanden.

Hauptwege der Steroidhormonsynthese

Nach dem ersten Schritt der Pregnenolon-Synthese teilen sich die Synthesewege gewebespezifisch in drei Richtungen auf (Tab. 2, Abb. 3). Verantwortlich dafür sind unterschiedliche Enzymaktivitäten, die spezifisch für jedes der Gewebe sind (Miller u. Auchus 2011).

Tabelle 2: Übersicht über die Gewebelokalisation der Synthese verschiedener Steroidhormongruppen (Miller u. Auchus 2011)

Steroidhormongruppe	Gewebelokalisation der Synthese
Mineralokortikoide	Nebennierenrinde (vor allem Zona glomerulosa)
Glukokortikoide	Nebennierenrinde (Zona fasciculata)
Sexualhormone	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonvorstufen in der Nebennierenrinde (Zona reticularis) • aktive Geschlechtshormone: in den Hoden, im Ovar, in der Plazenta und im Corpus luteum

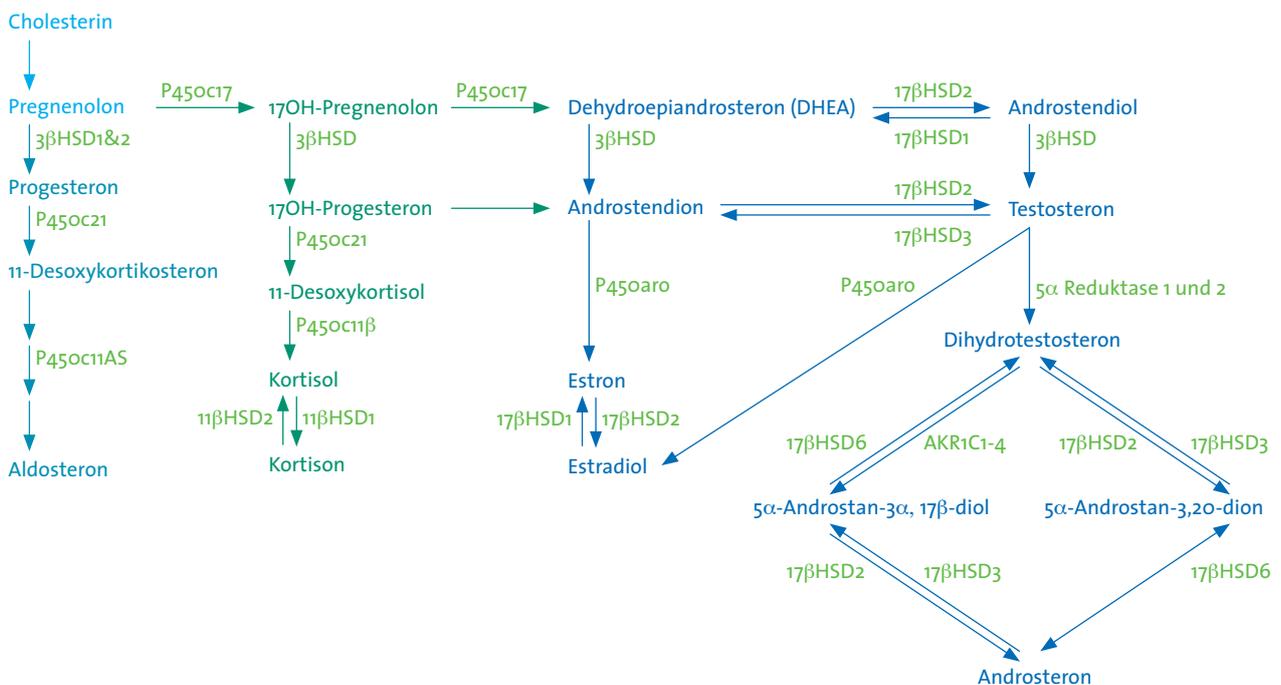


Abbildung 3: Hauptwege der Steroidhormonsynthese (Miller u. Auchus 2011)

Wesentliche Stoffwechselwege der gonadalen Steroidogenese

Übersichtsdarstellungen zu den steroidogenen Stoffwechselwegen wie in Abbildung 3 zeigen zwar einen Gesamtüberblick der Syntheseprozesse. Aus physiologischer Sicht sind sie jedoch irreführend, da sich die Steroidsynthese in jedem Zelltyp unterscheidet. Im Folgenden steht die Produktion der steroidal Sexualhormone Progesteron, Estradiol/Estron und Testosteron im Mittelpunkt. Dabei werden die Estrogene aus den Androgenen gebildet (Abb. 4 und 5). Wie in den drei Zonen der Nebenniere unterscheiden sich die Muster der gonadalen Steroidogenese durch die zellspezifische Expression spezifischer steroidogener Enzyme (Miller u. Auchus 2011).

Sexualhormonsynthese bei Männern

Die testikuläre Synthese von Testosteron ähnelt der C₁₉-Steroidproduktion in der Zona reticularis der Nebenniere, wobei jedoch der Stimulus der Steroidogenese durch den LH-Rezeptor vermittelt wird. Die Leydig-Zellen exprimieren große Mengen von 3 β HSD₂ und 17 β HSD₃. Daher wird Dehydroepiandrosteron (DHEA) im Hoden in Androstendion und dann zu Testosteron umgewandelt (Abb. 4; Miller u. Auchus 2011).

Sexualhormonsynthese bei Frauen – Zwei-Zell-zwei-Hormon-Mechanismus

Die Steroidogenese im Ovar ist komplexer als in den Hoden, weil die enzymatischen Schritte auf die Granulosa- und Thekazellen verteilt sind, die die Eizellen umgeben und in den bzw. um die Follikel(n) lokalisiert sind. Überdies hängt das Muster der Steroidsynthese vom Zyklus ab. So wird in der Follikelphase vorwiegend Estradiol gebildet – Progesteron dagegen in bis zu 100-fach höheren Mengen als Estradiol in der Lutealphase. Entscheidend für die ovarielle Steroidogenese ist, dass Granulosazellen kein P450c17 exprimieren. Die Steroidogenese wird bei ihnen zunächst unter dem Einfluss von LH initiiert, das über zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) die Expression von P450c17 stimuliert. Pregnenolon und Progesteron diffundieren dann aus den Granulosazellen in die benachbarten Thekazellen, wo sie durch P450c17 und 3 β HSD₂ zu Androstendion umgewandelt werden. Kleine Mengen des Androstendions werden sezerniert oder in Testosteron umgewandelt (wahrscheinlich durch AKR1C₃/17 β HSD₅). Der größte Teil des Androstendions gelangt jedoch wieder in die Granulosazellen, wo es durch P450aro (Aromatase) zu Estron und dann durch 17 β HSD₁ zu Estradiol umgewandelt wird, und zwar unter dem Einfluss des follikelstimulierenden Hormons (FSH) (Abb. 5a, b; Miller u. Auchus 2011, Cui et al. 2013).

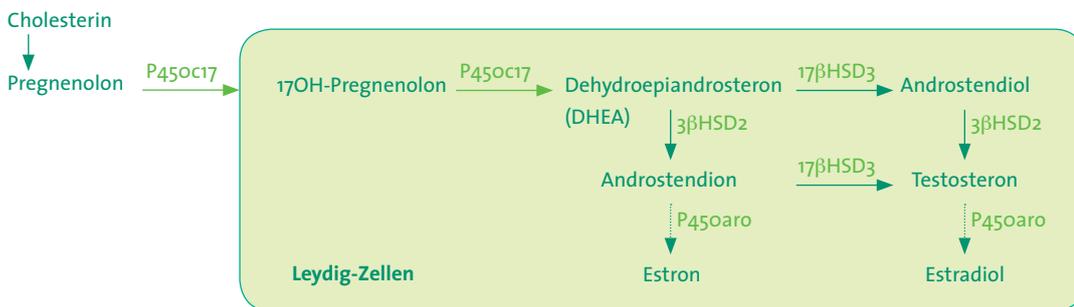
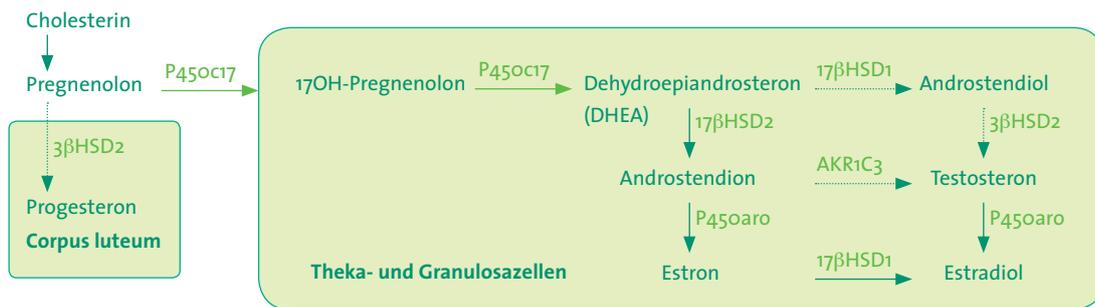
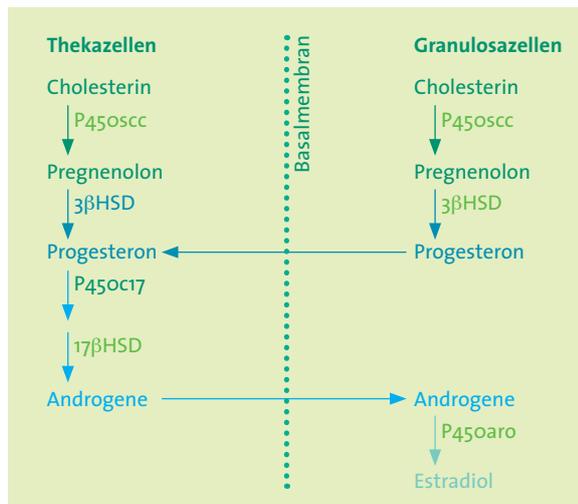


Abbildung 4: Gonadale Steroidogenese bei Männern (Miller u. Auchus 2011)



5a



5b

Abbildung 5: Gonadale Steroidogenese bei Frauen (a) mit Verteilung auf Theka- und Granulosazellen (b) (Zwei-Zell-zwei-Hormon-Stoffwechselweg) (Miller u. Auchus 2011, Cui et al. 2013)

Intrazellulärer Estrogen-Stoffwechsel

Neben den gewebespezifischen Mechanismen der Bildung von Steroidhormonen und der verschiedenen Rezeptoren findet intrazellulär zudem eine Umwandlung der drei physiologisch vorkommenden Estrogenen statt. Estron (E₁), Estradiol (E₂) und Estriol (E₃) sind zu unterschiedlichen Zeiten jeweils stärker vertreten: Estron bei polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) und in der Postmenopause, Estradiol während der reproduktiven Phase und Estriol während der Schwangerschaft. Estetrol (E₄) ist dem Estriol sehr ähnlich, wird jedoch nur von der fetalen Leber synthetisiert und ist daher nur während der Schwangerschaft nachweisbar.

Substanzklassen von Hormonen und ihre Wirkungen

Im folgenden zweiten Teil werden verschiedene Substanzklassen von Steroidhormonen mit ihrer jeweils spezifischen Wirkung vorgestellt. Dabei liegt der Schwerpunkt auf den natürlichen und synthetischen weiblichen Sexualhormonen mit ihren jeweiligen physiologischen Wirkungen.



6

Abbildung 6: Intrazellulärer Estrogen-Stoffwechsel. Die Umwandlungsrichtung verändert sich in verschiedenen Lebensphasen.

Grundlagen: hormonelles Zusammenspiel während des Zyklus

Um die Wirkmechanismen der einzelnen Hormonsubstanzklassen besser zu verstehen, ist es wichtig, sie in den Kontext der physiologischen Vorgänge während des menstruellen Zyklus einzuordnen.

Im Ovar werden die Steroidhormone Estradiol und Progesteron synthetisiert (Abb. 7).

- Das sogenannten Follikelhormon Estradiol erreicht während des Zyklus je nach Phase Konzentrationen von 20 bis 400 pg/ml.
- Dagegen wird Progesteron – das sogenannte Gelbkörperhormon – nur in der zweiten Zyklusphase und nur nach einer Ovulation in nennenswerten Mengen synthetisiert. Dabei erreicht es deutlich höhere Konzentrationen als Estradiol – nämlich zwischen 0,02 und 10 ng/ml (1 ng entspricht 1000 pg).

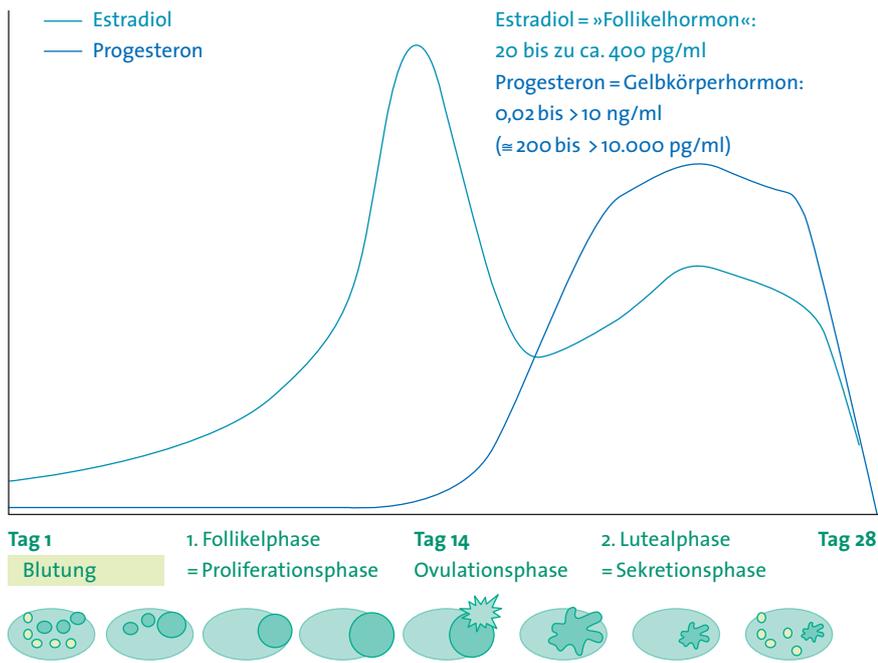


Abbildung 7: Konzentrationen von Estradiol bzw. Progesteron während des Zyklus

Estradiol und Progesteron werden von den Peptidhormonen LH und FSH gesteuert (Abb. 8).

LH erreicht in der Zyklusmitte – kurz vor der Ovulation – sehr hohe Konzentrationen (Peak), was die Ovulation auslöst.

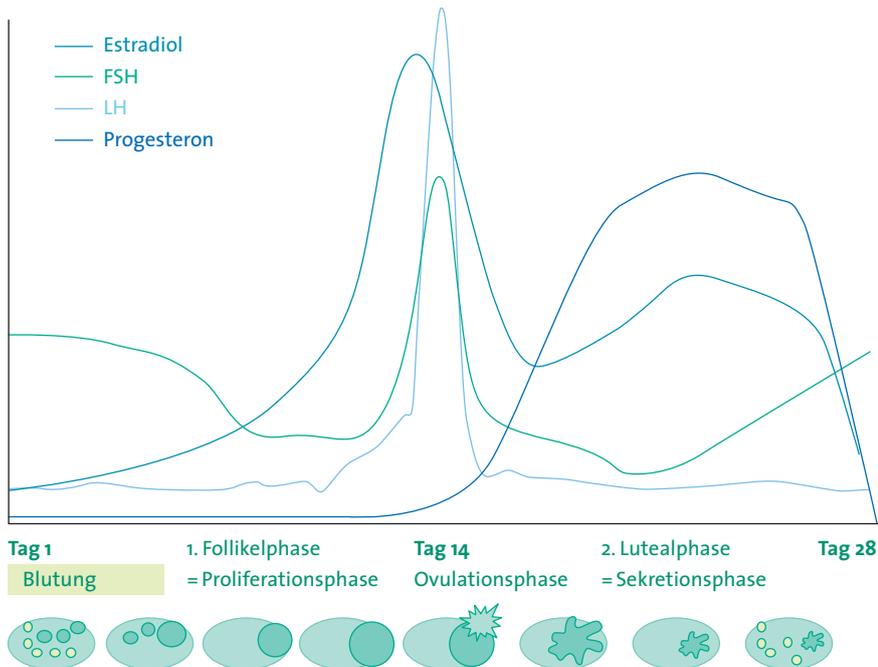


Abbildung 8: Konzentrationen der Steuerhormone FSH und LH während des Zyklus

Beide Peptidhormone, LH und FSH, wirken zellspezifisch auf die Produktion der ovariellen Steroidhormone:

- **Follikelphase:** Vor der Ovulation werden zunächst die Thekazellen durch LH stimuliert, um unter anderem Androgene – auch Testosteron und Androstendion – zu bilden, die anschließend in die Granulosazellen diffundieren. Dort werden sie unter dem Einfluss von FSH zu Estrogenen aromatisiert. Die steigende Estrogenkonzentration geht einher mit einem Follikelwachstum und ist auch an der Selektion des dominanten Follikels beteiligt. Während der Phase des Follikelwachstums reichern sich LH und FSH zunächst in der Hypophyse an (negative Rückkopplung des Estrogens). Sobald die Estrogenkonzentration jedoch einen bestimmten Schwellenwert überschreitet, kehrt sich die Situation in eine positive Rückkopplung um. Das heißt, LH und FSH können in einem stärkeren Maß ausgeschüttet werden. Es kommt zu einem mittzyklischen Gonadotropin-Anstieg – dem LH-Peak – und in der Folge zum Eisprung.
- **Lutealphase:** In dieser Sekretionsphase entsteht das Corpus luteum, das aus Theka- und Granulosazellen besteht. Dazu werden große Mengen von Cholesterin benötigt – der Vorstufe von Progesteron. Dadurch kommt es zur Einlagerung von Lipidtröpfchen in den Granulosazellen und es bildet sich der »Gelbkörper«. Sein Hauptprodukt ist das Progesteron. Es verlangsamt den GnRH-Pulsgenerator im Hypothalamus und hemmt die Bildung von Estrogenrezeptoren in der Hypophyse. Durch letzteren Mechanismus wird die LH- und FSH-Stimulation unterbunden und es reifen keine weiteren Follikel mehr heran. Überdies differenziert Progesteron die Endometriumsschleimhaut und wandelt diese sekretorisch um, in Vorbereitung auf eine eventuelle Schwangerschaft.

Hormonell verursachte Veränderungen während des Zyklus

Cytochrom P450

Der Auf- und Abbau des Endometriums wird von den ovariellen Steroidhormonen gesteuert (Tab. 3):

Tabelle 3: Veränderungen des Endometriums während des Zyklus

Zyklusphase	Vorgänge
1. Zyklushälfte/ Proliferationsphase	<ul style="list-style-type: none"> • unter Einfluss von Estrogen • Induktion von Progesteronrezeptoren • Aufbau der Endometriumsschicht von 6 mm bis zu 1,5 cm
2. Zyklushälfte/ Sekretionsphase	<ul style="list-style-type: none"> • unter Einfluss von Progesteron • Hemmung der Estrogenrezeptoren (kein weiterer Aufbau) • Ödembildung
Desquamationsphase/ Menstruationsphase	<ul style="list-style-type: none"> • vasomotorische Reaktion der Spiralarterien • Zerfall der Endometriumzellen • Freisetzung von Prostaglandinen • Ischämie, Kontraktion des Myometriums

Weitere zyklusbedingte Veränderungen

Die ovariellen Steroidhormone wirken zudem unter anderem auf die folgenden Strukturen:

- **Zervix:** Aufgrund des steigenden Estrogenspiegels erweitert sich der Zervixkanal und der Zervixschleim verflüssigt sich (Spinnbarkeit, Farnkraut-Phänomen).
- **Tuben:** Unter Estrogeneinfluss erhöht sich die Tubenmotilität bei vermehrter Sekretion von Nährstoffen.
- **Mammae:** Unter anderem in der Lutealphase kommt es zur Proliferation und Differenzierung des Drüsengewebes.
- **Psyche und Libido:** Viele Frauen bemerken während des Zyklus zudem Veränderungen der Psyche und der Libido.

Synthetische Steroidhormone und ihre Wirkung

Estradiol versus Ethinyl-Estradiol

Bei Ethinyl-Estradiol handelt es sich um ein synthetisches Estrogenderivat mit einer Ethinylgruppe. Es wird unter anderem zur Verbesserung der Zyklusstabilität (weniger Zwischenblutungen) bei der hormonellen Kontrazeption eingesetzt, in Kombination mit den – eigentlich den verhütenden Effekt tragenden – Gestagenen eingesetzt.

Estradiol modifiziert die Wirkung von Gestagenen auf zwei Wegen: Zum einen induziert es Progesteronrezeptoren in den Zielorganen, was eine geringe Gestagendosis ermöglicht. Zum anderen erhöht Estradiol die Produktion des hepatischen sexualhormonbindenden Globulins (SHBG), was zu einer stärkeren Bindung freier Androgene führt.

Ethinyl-Estradiol wird wegen der Hemmung der 16α -Hydroxylase durch die Ethinylgruppe weit weniger inaktiviert als natürliches Estradiol, sodass es eine wesentlich höhere hepatische und hypophysäre Wirkung erzielt als natürliches Estradiol. Dies betrifft auch die Wirkung auf hepatische Gerinnungsfaktoren und damit das Thrombose-risiko.

Gestagene versus Progesteron

Natürliches Progesteron wird mit einer Halbwertszeit von sechs Stunden schnell inaktiviert. Daher wurden zur verlässlichen Kontrazeption verschiedene Klassen synthetischer Gestagene entwickelt. Sie leiten sich entweder vom Progesteron ab (C₂₁-Steroide) oder vom Nortestosteron (C₁₇-Steroide). Bei den C₁₇-Steroiden werden drei Substanzgenerationen unterschieden (Abb. 9).

Die Wirkungsstärke der Gestagene wird beeinflusst bzw. modifiziert durch:

- die Bindungsaffinität zum Progesteronrezeptor bzw. Androgenrezeptor
- die Transformationsdosis am Rattenendometrium
- die Glykogen-Einlagerung am Endometrium
- die Menstruationsverschiebungsdosis

Eine indirekte Modifikation erfolgt durch die Estradiol- bzw. Ethinyl-Estradiol-induzierte SHBG-Erhöhung. Bei der Anwendung von Gestagen-Monopräparaten (»Minipille«) kommt es zu einem hohen Prozentsatz zur Anovulation und damit zu mehr Follikelzysten. Typisch für diese Substanzklasse ist eine geringe Zyklusstabilität – das heißt, eine höhere Rate an Zwischenblutungen.

Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren

Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) werden vor allem zur Behandlung des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms und der Osteoporose sowie bei Männern mit Gynäkomastie eingesetzt. Zu den SERM gehören beispielsweise Tamoxifen, Clomifen und Toremifen. Zwar binden SERM wie Estrogen an den Estrogenrezeptor – mit jedoch sehr differenzierter Wirkung:

- Estrogene wirken als Agonisten durch die Bindung an den Estrogenrezeptor. Letzterer kontrolliert als ein nukleärer Transkriptionsregulator die Expression von Proteinen, die mit der Wirkung von Estradiol in Zusammenhang stehen.
- SERM können Agonisten, Antagonisten oder Partialagonisten sein, die an die gleiche Bindungsstelle am Estrogenrezeptor binden wie die Agonisten. Sie können gewebeabhängig in unterschiedlichem Maße eine estrogene oder antiestrogene Wirkung induzieren. Das heißt, unterschiedliche SERMs induzieren unterschiedliche Konformationen des Estrogenrezeptors und damit auch die Rekrutierung verschiedener Koaktivatoren oder Korepressoren.

Eine Schlüsselrolle spielen dabei der Estrogenrezeptor und seine DNA-Bindungsstellen, die sogenannten estrogenresponsiven Elemente (ERE). Wenn Agonisten wie Estrogen an den Estrogenrezeptor binden, werden Koaktivatoren rekrutiert, um die Genexpression zu aktivieren. Dagegen führt die Antagonistenbindung, z. B. von Fulvestrant, zur Rekrutierung von Korepressoren, was die Proteinbiosynthese verhindert.

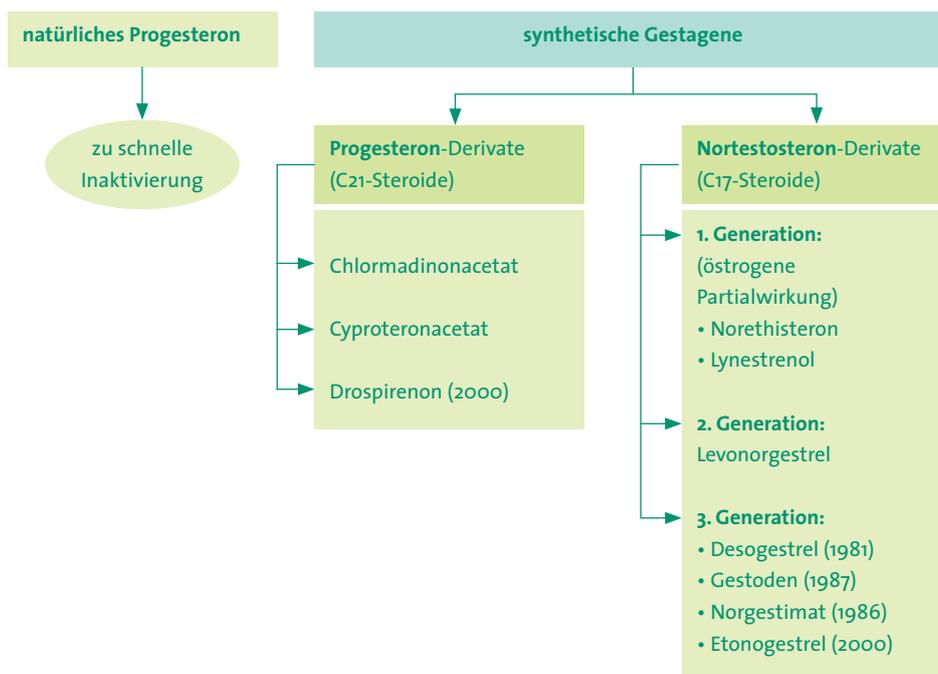


Abbildung 9: Überblick zu Gestagenen in der Kontrazeption

Es gibt jedoch nicht nur einen, sondern zwei Estrogenrezeptoren (ER): α und β . Sie finden sich in jeweils unterschiedlichen Geweben (Tab. 4).

Tabelle 4: Gewebeverteilung der ER-Subtypen

ER α	ER β
<ul style="list-style-type: none"> • Uterus • Scheide • Brustdrüsen • Knochen • Gefäße der glatten Muskulatur • Hypothalamus 	<ul style="list-style-type: none"> • Ovar • Prostata • Hoden • Lunge • Thymus • Milz • Herz

Die beiden ER-Subtypen induzieren unterschiedliche Wirkungen auf die Genexpression. Hinzu kommen noch zellmembranständige G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die besonders schnelle, nichtgenomische Wirkungen vermitteln können.

Eine Besonderheit besteht beim SERM Tamoxifen. Bei ihm fehlt die für die Bindung an den Estrogenrezeptor wichtige Hydroxylgruppe am A-Ring. Daher bindet Tamoxifen deutlich schwächer an den Estrogenrezeptor als Estradiol (Abb. 10). Es muss deshalb erst durch das Enzym Cytochrom P450-2D6 metabolisch aktiviert werden. Seine beiden aktiven Metaboliten Hydroxytamoxifen und Endoxifen verfügen über die bindungsrelevante Hydroxylgruppe. Der klinische Nutzen von Tests des CYP2D6-Genotyps wird kontrovers beurteilt. Nur bei Frauen mit zwei Allelen des reduziert funktionierenden Genotyps ist mit einer moderaten Wirkungsabschwächung einer Tamoxifentherapie zu rechnen. Auch andere Faktoren beeinflussen die Tamoxifenwirkung.

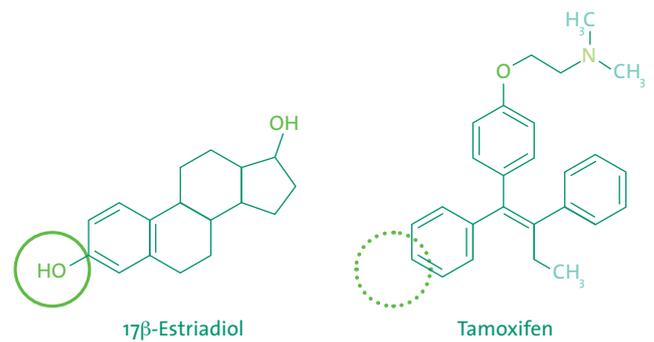


Abbildung 10: Vergleich von 17 β -Estradiol und Tamoxifen; nicht abgebildet sind die SERMs Raloxifen und Clomiphen

Selektive Progesteronrezeptor-Modulatoren

Selektive Progesteronrezeptor-Modulatoren (SPRM) werden seit den frühen 1980er-Jahren entwickelt. Einer ihrer bekannten Vertreter ist die »Abtreibungspille« RU-486 (Mifepriston), die 1999 in Deutschland zugelassen wurde. Eine breitere Anwendung der SPRM ist eine der zwei Möglichkeiten zur »Pille danach«. Deren Wirkstoff Ulipristalacetat wird zudem zur Behandlung von Myomen eingesetzt, allerdings mit einem Sechstel der Notfallkontrazeptionsdosis (Abb. 11).

SPRM sind Progesteronrezeptor-Liganden mit einer agonistischen und/oder antagonistischen Aktivität. Sie binden an die verschiedenen Isoformen des Progesteronrezeptors.

Weitere Ansatzpunkte endokriner Therapien

• **GnRH-Analoga:** Anwendungsgebiete der synthetischen Analoga des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH), z. B. Goserelin und Leuprorelin, sind beispielsweise die Mammakarzinomtherapie bei prä- oder perimenopausalen Frauen und die Behandlung der Endometriose. Bei GnRH-Analoga handelt es sich, wie bei den Gonadotropinen selbst, um Peptidhormone, die – im Gegensatz zu Steroidhormonen – nicht zu einem erhöhten Thromboembolie-Risiko beitragen. Durch ihre Depotwirkung und den damit aufgehobenen Rhythmus der normalerweise pulsatilen Ausschüttung von GnRH fahren sie die hypothalamisch-hypophysären Achse herunter und

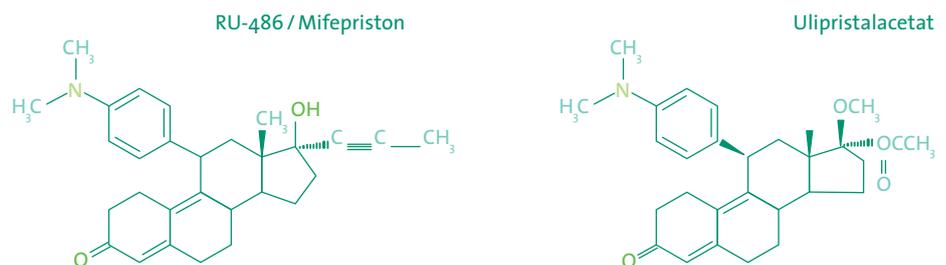


Abbildung 11: SPRM-Beispiele Mifepriston und Ulipristalacetat

erniedrigen so die ovarielle Hormonsekretion. In der Folge führen sie zu einer reversiblen, zeitlich begrenzten »chemischen Kastration« (Abb. 12).

- **Aromatase-Inhibitoren:** Die Wirkung von Aromatase-Inhibitoren hängt von der menopausalen Phase ab. In der Postmenopause hemmen sie die aromatevermittelte Estradiolbildung im Fettgewebe. Gleichzeitig kommt es jedoch zu einer FSH-Erhöhung in der Hypophyse. Bei prämenopausalen Frauen erhöhen sie die Hormonsekretion des Ovars, was man unter anderem zur Stimulations-therapie bei der Kinderwunschbehandlung ausnutzt (Abb. 12).

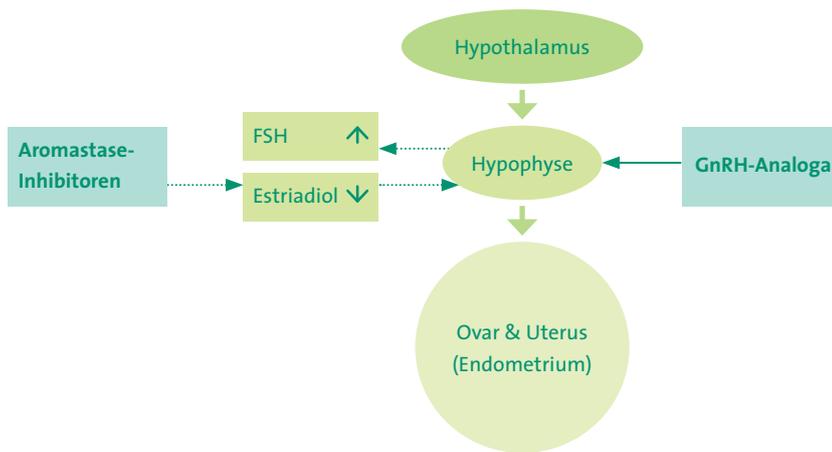


Abbildung 12: Therapeutische Ansatzpunkte von GnRH-Analoga und Aromatase-Inhibitoren

Aromatase-Inhibitoren (AI) werden zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt. Prä- oder perimenopausale Mammakarzinompatientinnen unter einer AI-Therapie müssen zugleich mit GnRH-Analoga behandelt werden, um eine ovarielle Antwort der AI-induzierten FSH-Stimulation zu verhindern. Andernfalls käme es bei einem ungeschützten Estrogenrezeptor zu einer erhöhten Estrogenproduktion.

Das Ausmaß der Estradiol-Erniedrigung ist nur postmenopausal ausreichend, um vor Brustkrebs zu schützen. Prä- und perimenopausal muss in der Mammakarzinom-Behandlung mit AI zusätzlich eine GnRH-Analoga-Therapie erfolgen.

Estrogenwirkung auf das Gehirn

Klassischer und nichtklassischer Mechanismus

Im Verlauf des menstruellen Zyklus wirkt Estrogen im Gehirn über eine zunächst negative und dann positive Rückkopplung auf die Ausschüttung von LH und FSH. Seine neuronale Wirkung entfaltet Estrogen zum einen über den klassischen Mechanismus, indem es an den ER α im Zellkern bindet und so die Genexpression im Gehirn modu-

liert. Daneben wirkt Estrogen auch über einen schnelleren, nichtklassischen Mechanismus auf Neurone. Denn Studien haben gezeigt, dass 17 β -Estradiol innerhalb kürzester Zeit die Ionenkanalaktivität und die neuronale Erregung modulieren kann. Man vermutet, dass das Estrogen mit dem ER α auf der Ebene der γ -Aminobuttersäure(GABA)-ergen Nervenenden interagiert und so aktionspotenzialunabhängig die GABA-Freisetzung reguliert. Die freigesetzten GABA-Moleküle steuern die postsynaptische Kalziumdynamik (Abb. 11; Romanò et al. 2008).

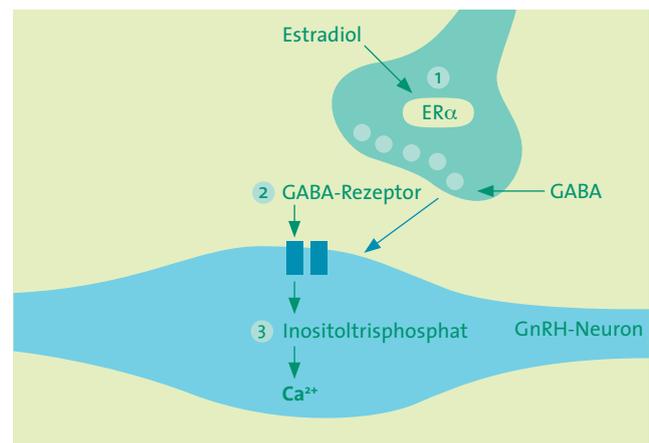


Abbildung 13: Nichtklassischer Mechanismus der Estrogenwirkung (Romanò et al. 2008)

Progesteron hingegen wirkt über sein Abbauprodukt Allopregnanolon am GABA-Rezeptor und kann dadurch beruhigende und schlaffördernde Effekte haben. Diese sind jedoch – wie alle GABA-Effekte – erschöpfbar.

Unterschiedliche neuronale Estrogenwirkung bei Frauen und Männern

Estrogen phosphoryliert den Transkriptionsfaktor cAMP Response Element-Binding Protein (CREB) im Gehirn (pCREB) über einen nichtgenomischen Mechanismus. Im Tierversuch mit gonadektomierten Mäusen zeigte sich, dass Estrogen signifikant ($p < 0,05$) in weiblichen, aber nicht in männlichen Mäusen die Anzahl der GnRH-Neuronen erhöht, die pCREB exprimieren. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass in vivo deutliche Geschlechtsunterschiede bei den nichtgenomischen Effekten von Estrogen auf die Gehirnfunktion bestehen (Abrahám u. Herbison 2005). Ähnliche Geschlechtsunterschiede werden auch für viele andere Gewebe vermutet.

Summary

Steroid hormones – synthesis, substance classes and effects

Mineralocorticoids, glucocorticoids and sex hormones are chemically closely related, because the first step of their synthesis is identical. Their further synthesis pathway depends on specific enzymes in the respective target tissues such as the adrenal cortex and gonads. The ovarian steroid hormones estradiol and progesterone determine the course of endometrial proliferation, differentiation and menstrual bleeding and also affect numerous other tissues. Synthetic sex hormones can bind to receptors for estrogen, progesterone, androgen and growth hormone with different binding affinities and durations. Due to their longer effective levels, they are administered as contraceptives and in hormone therapy, among others. Natural hormones are also used in hormone therapy (more than for contraception). Selective estrogen receptor modulators (SERMs) are in use for infertility treatment, the treatment of osteoporosis and also for hormone-sensitive breast cancer. Examples of selective progesterone modulators (SPRMs) are the „morning-after pill“, and also a substance used for medical induction of abortion and in medical treatment of uterine fibroids.

CME Prakt Fortbild Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol 2021; Online publiziert am **.**.**. **

Keywords

Steroid hormones, estrogen, progesterone, SERM, SPRM

Literaturverzeichnis

ABRAHÁM IM, HERBISON AE. Major sex differences in non-genomic estrogen actions on intracellular signaling in mouse brain in vivo. *Neuroscience* 2005; 131(4): 945–51.

CUI J, SHEN Y, LI R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med* 2013; 19(3): 197–209.

MILLER WL, AUCHUS RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011; 32(1): 81–151.

ROMANÒ N, LEE K, ÁBRAHÁM IM, JASONI CL, HERBISON AE. Non-classical estrogen modulation of presynaptic GABA terminals modulates calcium dynamics in gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* 2008; 149(11): 5335–44.

CME-Fortbildung

Steroidhormone – Synthese, Substanzklassen und Wirkungen

Frage 1

Welche der folgenden Aussagen ist richtig?

- a. Sexualhormone und Schilddrüsenhormone sind chemisch eng verwandt.
- b. Alle Steroidhormone werden aus Cholesterin und Pregnenolon gebildet.
- c. Pregnenolon, das Prohormon der Steroidhormone, hat eine charakteristische 5-Ring-Struktur.
- d. Der erste wesentliche Schritt der Steroidhormonsynthese findet im Zellkern statt.
- e. Mineralokortikoide und Glukokortikoide sind Peptidhormone.

Frage 2

Welche der folgenden Aussagen ist richtig?

Cytochrom-P450-Enzyme:

- a. bestehen aus 450 Aminosäuren
- b. emittieren Licht der Wellenlänge 450 nm
- c. sind überwiegend in Mitochondrien lokalisiert
- d. sind die Enzymklasse, zu der unter anderem die Aromatase gehört
- e. haben alle Side-chain-cleavage-Aktivität

Frage 3

Welche Aussage ist *falsch*?

- a. Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR) ist ein Beschleuniger der Steroidgenese.
- b. StAR forciert den Cholesterin-Transport in die Mitochondrien.
- c. ACTH stimuliert die Transkription des StAR-Gens.
- d. StAR kommt nur in Sternzellen vor.
- e. Steroid-produzierende Zellen speichern nur wenig Steroide.

Frage 4

Welche der folgenden Aussagen ist richtig?

Die Sexualhormonsynthese bei Frauen:

- a. ist einfacher als bei Männern
- b. ist unabhängig von den Zyklusphasen
- c. ist von der hohen Expression von P450 c17 in Granulosazellen geprägt
- d. wird von AMH initiiert
- e. funktioniert nach dem Zwei-Zell-zwei-Hormon-Mechanismus

Frage 5

Welche Aussage ist *falsch*?

Die physiologisch vorkommenden Estrogene der Frau heißen:

- a. Estheriol
- b. Estradiol
- c. Estriol
- d. Estron
- e. Estetrol

Frage 6

Welche der folgenden Aussagen ist richtig?

Die Konzentration der ovariellen Steroidhormone:

- a. variiert im Zyklus kaum
- b. folgt einer ausgeprägten zirkadianen Rhythmik
- c. wird durch Nahrungsaufnahme akut verändert
- d. spiegelt 1:1 die Hormonwirkung in den Zielgeweben
- e. ist für Progesteron in einem ovulatorischen Zyklus 10- bis 100-fach höher als für Estradiol

Frage 7

Welche Aussage ist *falsch*?

Androgene bei der Frau sind:

- a. DHEAS
- b. SHBG
- c. Androstendiol
- d. Androstendion
- e. Testosteron

Frage 8

Welche Aussage ist richtig?

Estradiol wirkt:

- a. nur am Endometrium proliferativ
- b. diuretisch
- c. nur in hoher Dosierung
- d. aufgrund der langdauernden Rezeptorbindung in manchen Geweben noch 8–12 Wochen nach
- e. immer durch negative Rückkopplung an der Hypophyse

Frage 9

Welche Aussage ist *falsch*?

Progesteron:

- a. hemmt die Bildung von Estrogenrezeptoren in Endometrium und Hypophyse
- b. wirkt differenzierend am Endometrium
- c. verlangsamt den GnRH-Pulsgenerator
- d. verhindert die Einnistung einer Schwangerschaft
- e. kann über Metaboliten an GABA-Rezeptoren im Gehirn binden und eine beruhigende Wirkung haben

Frage 10

Welche Aussage ist richtig?

SERMs und SPRMs

- a. können hormonagonistische oder -antagonistische Wirkungen haben
- b. binden jeweils nur an einen Rezeptor-Typ
- c. können nur parenteral verabreicht werden
- d. sind zur Hormonersatztherapie zugelassen
- e. wirken unabhängig von ihrer intrazellulären Verstoffwechslung



Prof. Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Technische Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München
vanadin.seifert-klauss@tum.de

Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss lehrt, forscht und publiziert seit über 25 Jahren an der Technischen Universität München zu Gynäkologischer Endokrinologie und Frauengesundheit. Klinisch leitet sie die Hormonsprechstunden sowie das Interdisziplinäre Osteoporose-Zentrum (IOZ) und das Interdisziplinäre Endometriose-Zentrum (IEZ) der Poliklinik der Klinik für Frauenheilkunde im Klinikum rechts der Isar der TU München.

Interessenkonflikt

Die Autorin erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; www.icmje.org) besteht.

Manuskriptdaten

Datum der Einreichung: 03.05.2021

Datum der Annahme: 10.05.2021

