

Hormone, Brustwachstum und Brustkrebs

©Ing. A. Kutschmar

Dipl.-Ing. M. Henke

Dr.med.univ. Dr. phil. H.-J. Haupt

28. März 2016

Einleitung

Für Frauen mit „transsexuellem“ (oder besser: neurointersexuell-körperdiskrepanten) Hintergrund ist die körperliche Feminisierung der Brust ein funktionell wichtiger und subjektiv bedeutsamer Aspekt der Entfaltung von Geschlechtskörperkongruenz¹ und damit ein entscheidender Endpunkt für die Verbesserung von Lebensqualität. Die gelückte Feminisierung auch der Brust bedeutet tiefe innere Zufriedenheit, ist also im wahrsten Sinne des Wortes glücksverheissend und glücksbringend — zumindest in der Regel. Entscheidend sind folgende Fragen:

- Wovon hängt das Gelingen der Brustfeminisierung ab?
- Was wissen wir konkret über das Thema?

Übliche Stehsätze wie „*Es kommt auf die Genetik an*“ und „*Wer spät transitioniert, kann nicht mehr viel erwarten.*“ zeigen eher Hilflosigkeit und Passivität als Grundhaltung an: Mit dem Akzeptieren vermeintlicher Schicksale lässt sich kaum eine gezielte und qualitativ-bedeutsame Verbesserung der Situation erreichen. Brustfeminisierung und Verbesserung der Lebensqualität sind direkt und bewusst anzusteuernde Wirkungen, an deren Qualität die Frauen die Leistungen ihres Endokrinologen/Gynäkologen

¹S. dazu. Haupt,H.-J.: „Abschied von Trans und Gender – evidenzbasierte Zugänge zu Mustern geschlechtlicher Vielfalt“. Vortrag an der Konferenz „Transsexualität. Eine gesellschaftliche Herausforderung im Gespräch zwischen Theologie und Neurowissenschaften“ (internationale, interdisziplinäre Konferenz über Transsexualität vom 4. bis 6. Februar 2016 an der Goethe-Universität Frankfurt.). S. https://www.uni-frankfurt.de/55900873/2_2_Vortraege; Aufgerufen am 28.03.2016
Kunert,C.: <https://www.psychotherapie.at/sites/default/files/files/arbeitsbereiche/Transgender-Werden-wollen-wer-man-wirklich-ist-Transsexualitaet-2013.pdf>

messen und beurteilen können. Dazu ist es wichtig zu wissen, was in einer wachsenden, gesunden Brust passiert und gleichzeitig die Dynamik in einer ungesunden, z.B. krebsbefallenen Brust, zu kennen, um Risiken so weit wie möglich zu minimieren.

Der Unterschied zwischen physiologischen („normalen“) und tumorösen, also schwierig kontrollierbaren, Gewebewachstum (z.B. „Krebs“) besteht darin, dass im Fall von Krebs das Wachstum durch genetische Mutation ungesteuert abläuft. Ein Teil der Behandlung besteht dann oft darin, die Wachstumsfaktoren zu hemmen, wenn es möglich und nötig ist. So werden bei einigen Arten von hormonabhängigem Brustkrebs häufig Anti-östrogene verabreicht. Bei Prostatakrebs werden beispielsweise antidandrogen wirkende Substanzen (Progesterone oder Östradiol) verabreicht.

Welche Wachstumsfaktoren das im Detail sind, was also genau Brustdrüsengewebe wachsen lässt, ist Gegenstand der im Folgenden vorgestellten Papers.

Hormonaktivität in der Brustdrüse

Dieses Paper² komprimiert aus einer Vielzahl von Studien Wissen um die Entwicklung von Milchdrüsen bei Mäusen und analog dazu der Brustdrüsenentwicklung am Menschen. Hierbei ist zu beachten, dass das Drüsengewebe für das Brustwachstum eine weitaus wichtigere Rolle spielt als zum Beispiel die Fettansammlung in der Brust. Die Entwicklung der Drüsen, unterteilt in duktales Wachstum und duktales Verzweigen, ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Zu den vielversprechendsten Kandidaten gehören die Hormone 17β -Östradiol, Progesteron und Prolaktin in Verbindung mit Wachstumshormon.

Obwohl die Brustdrüsen schon vor der Geburt wachsen und sich verzweigen, der Fötus im Mutterleib hohen Spiegeln maternaler Hormone, u.A. Östrogenen, ausgesetzt ist und entsprechende Rezeptoren-Expression vorhanden ist, findet bis zur Pubertät kein äußerlich erkennbares Brustwachstum statt. Es gibt also noch weitere Faktoren.

Die Wirkung von Hormonen wurde getestet, indem Mäusen Drüsengewebe eingesetzt wurde, denen die Rezeptoren für jeweils einen der Kandidaten fehlten. Aus den Unterschieden in der Entwicklung der jeweiligen Gewebeproben im Vergleich zu den Wildtyp-Drüsen in derselben Maus wurde dann auf die Rolle des jeweiligen Hormons geschlossen.

Die ermittelten Wirkungen waren diese:

- Östradiol wird für jeden Aspekt des Brustwachstums benötigt. Fehlt dieses, bewirken die anderen Hormone nichts. Außerdem spielt es eine bedeutende Rolle in der Entwicklung des Bindegewebes (Stroma), der Verzweigung der Milchdrüsen und des Deckgewebes (Epithel) an den Innenwänden der Drüsen. Welche der Aufgaben Östradiol erfüllt hängt davon ab, an welchem der zwei bekannten Östrogenrezeptortypen, $ER\alpha$ und $ER\beta$, es andockt.
- Progesteron bewirkt eine Verzweigung der Drüsen und die Ausbildung von Alveolen, millimetergroße Säckchen an den Enden der Milchgänge.

²Brisken,C. und O'Malley,B.: Hormone Action in the Mammary Gland, 2010 Dec, PMC2982168

- Prolaktin spielt ebenfalls in der Alveolenbildung eine Rolle, welche ohne dieses Hormon ausbleibt.
- Wachstumshormon scheint zum einen an der Ausbildung des Stroma mitzuwirken, sorgt aber auch dafür, dass die Leber insulinähnliche Wachstumsfaktoren ausschüttet, welche wiederum für die Drüsenentwicklung in der Brust wichtig sind.

Diese Hormone wirken, indem sie an sogenannten Rezeptoren³ andocken. Rezeptoren sind Moleküle, welche sich im Zytoplasma einer Zelle oder der Oberfläche der Zellmembran befinden können. Ein Molekül, welches an einem Rezeptor andocken kann (z.B. ein Steroidhormon), wird als Ligand bezeichnet. Kommt eine Verbindung zwischen Rezeptor und Ligand zustande, bewegt sich die Struktur in das Innere des Zellkerns, wo sie sich direkt an ein Gen heften und so dessen Auslesen und dessen Expression aktivieren oder verhindern kann.

Alles in allem wird ein Bild gezeichnet, welches zeigt, dass Östrogene, Progesteron und Prolaktin nacheinander in Synergie wirken: Während der Pubertät steigen zuerst die Östrogenlevel und bereiten den Weg für die Progesteron-Signalfade (estrogen priming). Ein Progesteronzyklus sorgt dann für die weitere Verzweigung des Drüsengewebes. Und im Verlauf der Schwangerschaft sorgt dann Prolaktin für eine weitere Alveolengnese und der Bildung von milchbildenden Zellen in deren Inneren.

Dies ist natürlich nur eine stark vereinfachte Darstellung. In der Realität sind zu jedem Zeitpunkt sämtliche Hormone, wenn auch in variierenden Konzentrationen, vorhanden. Außerdem gibt es Hinweise, dass auch Schilddrüsenhormone und Vitamin D (siehe unten) relevant sind.

Es besteht außerdem noch die nicht untersuchte Möglichkeit, dass Prolaktin schon in früheren Stadien in Synergie mit Östradiol und Progesteron wirkt, indem zum Beispiel mehr Östrogenrezeptoren freigesetzt (expressioniert) werden, was das duktales Wachstum der Brustdrüsen unterstützen könnte.

In Zellen, in denen Rezeptoren für Steroide wie z.B. Östrogene, Progesteron oder Testosteron vorkommen, treten auch andere Moleküle auf, die sogenannten Koregulatoren. Man unterscheidet zwischen Koaktivatoren und Korepressoren. Sie können durch Aktivierung oder Deaktivierung ganze funktionelle Gruppen von Genen (z.B. für Fortpflanzung, Wachstum oder Stoffwechsel) feinabstimmen und spielen wichtige Rollen in der Chromatinmodifikation, der Initiierung von DNA-Transskriptionen, dem RNA-Splicing und sogar für Funktionen der Messenger-RNA und dem Zelltod.

Es gibt Interaktionen zwischen Zellkernrezeptoren (NR, nuclear receptors) und einigen Koregulatoren, wobei es Anzeichen gibt, dass ein hoher Anteil dieser in die Entstehung von Brustkrebs involviert ist. Allerdings ist die wahre Komplexität der Wirkungen und Wechselwirkungen immer noch nicht erfasst und Bestandteil der Forschung. Ein hoher Umfang an Möglichkeiten für sogenannte „posttranslationale Modifikationen⁴“, also nachträglichen Veränderungen an Proteinen, welche bereits in der Zelle synthetisiert

³<https://de.wikipedia.org/wiki/Kernrezeptor>

⁴https://de.wikipedia.org/wiki/Posttranslationale_Modifikation

wurden, macht das Verständnisproblem noch komplexer. Mögliche Rollen im „normalen“ Wachstumsprozess werden in diesem Paper für Koregulatoren nicht besprochen.

Abschließend gibt das Paper einen Ausblick auf die Analysemöglichkeiten, welche durch moderne Technik wie FACS⁵ geboten wird und sagt noch einmal, dass der aktuelle Wissensstand bei weitem noch nicht die komplette Vielfalt der Wirkmechanismen zwischen Hormonen, Zellkernrezeptoren und Koregulatoren abdeckt. Außerdem besteht die nächste Herausforderung darin, die Übertragbarkeit der detaillierten Erkenntnisse aus den Tierversuchen auf den Menschen zu ermitteln.

Progesteron und übersehene endokrine Pfade in der Brustkrebspathogenese

Die Autorin des eben betrachteten Papers, Cathrin Brisken, untersucht hier⁶ zusammen mit Kathryn Hess und Rachel Jeitziner, wie Progesteron in der Brust wirkt und welchen Faktoren in der heutigen Krebsbehandlung mehr Beachtung geschenkt werden müsste.

Wie auch schon im Paper von 2010, welches bereits besprochen wurde, untersuchen die Autoren Faktoren der Zellproliferation, also der Zellteilung bzw. des Gewebewachstums. Diese werden als Faktoren für die Entstehung von Krebs (Karzinogenese) herangezogen, wobei grundlegendere Ursachen für die Mutation von Zellen und dem Versagen des „Zellsuizid“-Programms (Apoptose) nur beiläufig betrachtet werden. Hauptsächlich wird auf die Wachstumsfaktoren eingegangen, welche den Faktoren für physiologisches („normales“) Gewebewachstum ähneln. Damit wird auch dieses Paper wieder interessant für Menschen, die mehr über physiologisches Brustwachstum „an sich“ wissen wollen.

Die Parallelen zum Paper über Hormonaktivität in der Brustdrüse sind offensichtlich (siehe oben). Aber es treten auch neue Gesichtspunkte hinzu. Der erste betrifft den Einfluss von Progesteron auf Stammzellenproliferation und -aktivierung in der Brustdrüse: Es zeigte sich, dass dieses Hormon einen wichtigen Regulator in diesen Prozessen darstellt. Zwei Proteine dienen hierbei als Ansatzpunkt der über Progesteronrezeptoren vermittelten Kaskadenreaktion:

Der Transkriptionsfaktor NF κ B, welcher in fast allen tierischen (und somit auch menschlichen) Zellen vorkommt und eine große Rolle in der Immunantwort, der Zellproliferation und dem Zelltod spielt und WNT4. Wird letzteres aktiviert, verstärkt es weibliche Entwicklungsaspekte wie die Bildung von Eierstöcken und der Unterdrückung des Proteins 5 α -Reduktase⁷. Fehlt es oder wird es unterdrückt, entsteht ein Organismus mit männlich genitalen und gonadalen Geschlechtskörpermerkmalen.

⁵<https://de.wikipedia.org/wiki/Durchflusszytometrie>

⁶Brisken C., Hess K., Jeitziner R.: Progesterone and Overlooked Endocrine Pathways in Breast Cancer, 2015 Aug 4., PMC4588833

⁷5 α -Reduktase ist ein Protein, welches bei der pränatalen Entwicklung für die Ausbildung männlicher Primärgeschlechtsorgane verantwortlich ist und nach der Pubertät unter anderem Testosteron in Dihydrotestosteron umwandelt, welches für die typischen Virilisierungsprozesse wie z.B. Körperbehaarung oder androgenetische Alopezie sorgt. Ein anderer Typ von 5 α -Reduktase sorgt für die Umwandlung von Progesteron in Allopregnanolon, einem wichtigen Neurosteroid

Die untersuchten Studien dieses Papers zeigen auch, dass die Zellproliferation des Brustdrüsengewebes vom jeweiligen Abschnitt des Zyklus abhängig ist: Sie findet vor allem in der Lutealphase mit den maximalen Progesteronspiegeln statt, also die hohen Östrogenspiegel aus der Follikularphase wieder abgesunken sind, und der anschließende Eisprung mit seinen Spitzen für die Hormone LH und FSH⁸ erfolgt ist.

Eine der wesentlichen Aussagen in diesem Paper ist aber, dass eine Hormonersatztherapie gewaltigen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko hat. Studien zeigen, dass eine Therapie mit „Östrogenen allein“⁹ das Brustkrebsrisiko senkt, während eine Kombinationstherapie mit Östrogen und Progestinen¹⁰ das Risiko signifikant erhöht. Randomisierte Studien, bei denen Östradiol allein mit der Kombination von Östradiol und Progesteron verglichen wurden, werden nicht angeführt. Aber: Frauen, die mit einem Präparat aus Ethinylestradiol und Progestin verhüten, sind einem um 24% erhöhten Brustkrebsrisiko ausgesetzt.

Auch dieses Paper weißt darauf hin, dass allein die schiere Komplexität des Hormonorchesters dazu führt, dass die Entwicklung der Brustdrüsen und ihr Lebenszyklus noch immer nicht vollständig verstanden sind. Gegenstand der Forschung ist unter anderem, welche Rolle der Wnt-Signalpfad bei der Verstärkung des Brustkrebsrisikos spielt. Im Moment wird nur vermutet, dass er eine Rolle spielt. Es wird auch untersucht, wie BPA und andere endokrine Disruptoren wirken¹¹.

Ablation der Vitamin D₃-Rezeptoren verändert die Morphogenese der Brustdrüsen

Zum Schluss noch ein Paper¹², das den Zusammenhängen zwischen mammaler Morphogenese und Vitamin-D3-Stoffwechsel nachgeht.

Cholecalciferol (kurz Calcio), so der wissenschaftliche Name der Verbindung, die eher ein Hormon als ein Vitamin ist, wird in der Haut unter Einwirkung von UVB-Strahlung gebildet. In Mitteleuropa herrscht allerdings bei großen Teilen der Bevölkerung eine deutliche Mangelversorgung. Ein erhöhtes Risiko für Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, entzündliche Lungenerkrankungen wie Asthma und COPD, Autoim-

⁸Luteinisierendes Hormon und Follikelstimulierendes Hormon (alias Follitropin) sind primär für die Reifung der Geschlechtszellen zuständig, spielen aber auch eine zentrale Rolle in der körpereigenen Geschlechtshormonproduktion.

⁹Bei dieser Aussage wurde nicht spezifiziert, ob eine Therapie mit reiner Östradiol-Gabe diese Wirkung hat. Es wird auf eine Studie mit Pferdeöstrogenen verwiesen. Pferdeöstrogen enthält allerdings neben Östradiol noch andere Substanzen.

¹⁰Progestine sind synthetische Derivate des natürlichen Progesterons. Sie nicht zu verwechseln mit synthetisch produziertem, naturidentischem Progesteron, dessen Stoffwechselprodukte ebenfalls denen von natürlichem Progesteron identisch sind.

¹¹Endokrine Disruptoren sind hormonähnliche Substanzen, die aus der Umwelt (dazu gehört auch der Körper einer Mutter für den Fötus) in den Körper eindringen und das eigene Hormonsystem stören und auch nachhaltig beschädigen können.

¹²Zinser G, Packman K, Welsh J: Vitamin D(3) Receptor Ablation Alters Mammary Gland Morphogenesis Development. 2002 Jul;129(13):3067-76.

munerkrankungen, Multiple Sklerose, Depression, Demenz und Morbus Parkinson und andere Erkrankungen kann die Folge sein¹.

Es stellte sich aber auch heraus, dass im Brustdrüsengewebe ein Rezeptor vorkommt, dessen Ligand 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ ist. Hierbei handelt es sich um die biologisch aktive Variante, die in der Leber aus Vitamin D₃ gebildet wird. Aus den Daten der Untersuchungen von Mäusen, denen der Vitamin-D-Rezeptor fehlt, lässt sich schließen, dass dieses 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ neben Estradiol, Progesteron und Prolaktin essentielle Funktionen bei der Entwicklung von Brustdrüsengewebe erfüllt. Anders als im Fall der anderen Hormone, bei denen der adäquate Blutserumspiegel in der entsprechenden Zyklusphase das Wachstum und die Verzweigung von Brustdrüsengewebe fördert, scheint Vitamin D₃ hier hemmend zu wirken.

Wer jetzt allerdings meint, durch Totalverzicht auf Sonnenexposition und Vitamin-D₃-Präparate könne man größere Brüste wachsen lassen, sollte bedenken, dass dieselbe Studie zu dem Ergebnis kam, dass 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ eine schützende Wirkung vor Brustkrebs entwickelt. Auch auf die oben erwähnten Auswirkungen von Vitamin D₃-Mangel sei noch einmal hingewiesen.

Fazit

Keine der betrachteten Untersuchungen ist in ihren Ergebnissen ohne weiteres auf den Menschen übertragbar. Vor allem fehlen hier Angaben über Serumlevel der jeweiligen Hormone, die ein Mensch zeigen müsste, um die beschriebenen Ergebnissen zu erreichen. Aber es werden Wirkmechanismen beschrieben, die bei vielen Säugetierspezies - unter anderem auch beim Menschen - vorkommen.

Ausführliche Forschung über kurzfristige und langfristige Wirkungen der Hormone, ganz besonders für Hormonersatztherapien, ist dringend nötig. Zu untersuchen ist unter anderem:

- Welche Serumlevel führen zu den gewünschten Ergebnissen?
- Ist ein Zyklus in den Serumleveln anzustreben oder eher möglichst gleichmäßige Werte?
- Welche Level über welchen Zeitraum führen zu einer bestimmten Erhöhung des Krebsrisikos?
- Wie lässt sich das Krebsrisiko bei gleichzeitig gewünschtem Brustwachstum gering halten oder verringern?
- Worin können Ursachen der individuell variierenden Wirkung gegebener Serumlevel liegen?