Phytoöstrogene im Alltag

Sir, I have found you an argument; But I am not obliged to find you an understanding. (Samuel Johnson)

Thomas Hess

1. Einleitung

Nicht zuletzt wegen der Diskussion um die Hormonersatztherapie mit Östrogen sind natürliche, pflanzliche Stoffe und vor allem Phytoöstrogene im Fokus des Interesses der Öffentlichkeit. Häufig wird dabei von den Anbietern zu viel versprochen an präventiven Wirkungsprinzipien und auch an «Anti-Aging»-Effekten, ohne dass der eher dürftige Stand des fundierten Wissens respektiert wird.

Was sind Phytoöstrogene?

Phytoöstrogene definieren sich als aus Pflanzen extrahierte Stoffe, die mit dem menschlichen Östrogen vergleichbar sind und eine ähnliche Wirkung aufweisen.

Übersicht und Bezeichnungen von Östrogen-Typen:

- natürliche Östrogene (17-beta-Östradiol, Östron, Östriol)
- konjugierte Östrogene (equin/urinär oder pflanzlich)
- synthetische Östrogene (Ethinyl-Estradiol), SERM, STEAR
- Phytoöstrogene
- Xenoöstrogene.

Phytoöstrogene finden sich in vielen Pflanzen und gehören chemisch zu den Polyphenolen, von denen mehr als 8000 Substanzen als sekundäre Pflanzenstoffe (engl. Phyto-Protectants = Pflanzenschutzstoffe) bisher bekannt sind. Die Phytoöstrogene können auch in tierischen Produkten (Milch, Fleisch, Fisch) je nach Tierfütterung/Mast nachgewiesen werden.

In der Literatur werden meist drei Phytoöstrogen-Klassen unterschieden:

- Isoflavone (Flavonoide): Genistein (GEN), Daidzein, Gycitein etc.
- Lignane: Secoisolariciresinol, Matairesinol
- Coumestane: Coumestrol;

wobei die Coumestane auch zu den Flavonoiden gerechnet werden. Daneben gibt es auch sogenannte resorzyklische Lactonsäuren (Mykoöstrogene und Zerealeone). Da die Definition von Phytoöstrogenen nicht sehr einschränkend für die einzelnen Substanzen ist, liegt auch eine nur wenig übersichtliche Fülle an Verbindungen vor, die auch zu den Phytoöstrogenen gezählt werden können.

Durch die Polyphenol-Ringstruktur ist in der Regel eine schwache Interaktion an Steroidrezeptoren möglich. Bei den Phytoöstrogenen betrifft diese den Östrogenmetabolismus.

Die Wirkungsstärke ist dabei um einen Faktor 100 bis 10 000 schwächer als diejenige von 17-beta-Östradiol. Umgekehrt ist es möglich, mit pflanzlicher Nahrung oder in phytotherapeutischen Extrakten/Konzentraten eine Serumkonzentration zu erreichen, die auch 100- bis 10000fach höher liegen kann als die endogene Östrogenkonzentration.

Typisch für die Polyphenole sind farbige Erscheinungsformen aufgrund der chemischen Struktur *(Abbildung 1)*.

Pflanzliche Polyphenole können als Grundlage von synthetischen Östrogenen dienen, inklusive konjugierten Östrogenen. Ebenso können Phytoöstrogene als hoch konzentrierte Extrakte oder chemisch verändert auch als Xenoöstrogene betrachtet werden, vor allem wenn sie ausserhalb der normalen pflanzlichen Ernährung vorkommen.

Die Komplexität des Östrogenwirkungsspektrums beruht auf dem komplizierten Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren:

- Typ des Östrogens
- Konzentration in Serum, Gewebe und intrazellulär
- Bindungsaffinität und -typ am Rezeptor
- Verteilungsmuster und Rezeptordichte im Gewebe
- Interaktion mit anderen Steroiden oder Substanzen (auch am Rezeptor)
- Rezeptortyp alfa und beta
- Konzentration SHBG im Serum
- Genetische Reaktionsnorm (Genom)
- Östrogen-modulierende Enzyme und Enzymsysteme (Sulfatase, Aromatase, SEEM (= Selective Estrogen Enzyme Modulator).

Teils widersprüchliche Reaktionen und Wirkungen durch Östrogene können zum Teil durch diese Komplexität erklärt oder interpretiert werden.

Neben der Interaktion mit dem Östrogenrezeptor und der Hormonsynthese (Aromatase, 17-beta-Hydroxysteroid-DH, 5-alfa-Reduktase) sind in vitro Inhibitionen von weiteren Enzymsystemen beschrieben worden, die vor allem einen antiproliferativen, antiangiogenetischen und antioxidativen Effekt im Gewebe bewirken sollten.

Mengenmässig zu den drei wichtigs-

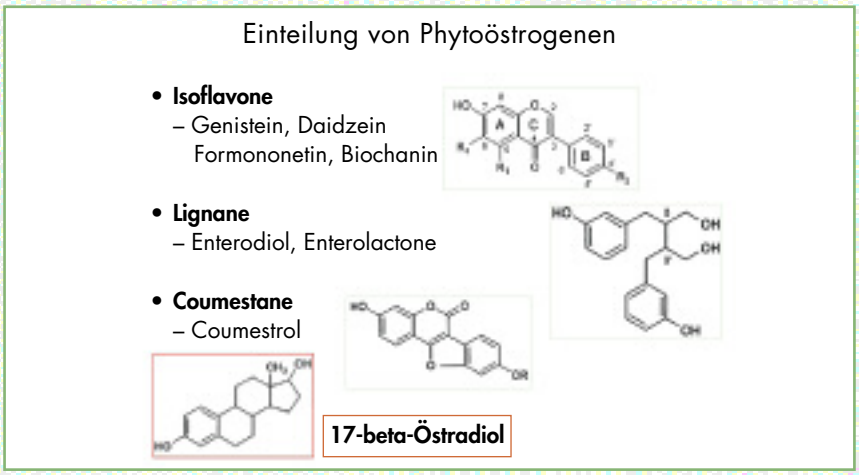

Abbildung 1

ten Quellen der bestuntersuchten Phytoöstrogene gehören:

- Leinsamen für Lignane
- Sojabohnen (-milch, -sprossen, Tofu) für Isoflavone
- Klee-, Alfalfa-Sprossen für Coumestrol.

Die höchsten Gewebekonzentrationen von Lignanen werden durch die Einnahme von Leinsamen (Flaxseed, Linseed) erreicht.

Weitere Quellen sind Kürbiskerne, Sonnenblumenkerne, Preiselbeeren, Nüsse, Knoblauch, Broccoli, Getreide und auch Getränke, vor allem Grüntee, Rotwein, aber auch Schwarztee und Kaffee.

Isoflavone machen den kleineren Anteil aus und werden in Gemüse und Obst gefunden, vor allem in Sojabohnen und -produkten.

2. Versuchsdaten zu Phytoöstrogenen

Die meisten Daten kommen aus Tierversuchen und aus klinischen Studien am Menschen. Prospektive, randomisierte Studien mit hohem Evidence-Level fehlen bisher noch weit gehend, vor allem für den präventiven Ansatz. Obwohl vor allem die Reproduktionsorgane untersucht worden sind, liegen auch Angaben zur Wirkung auf Knochen, ZNS und das kardiovaskuläre System vor.

- Uterine Proliferation und Stimulation des Vaginalepithels (Maturations-Index) konnten in den meisten Studien beim Tier und Menschen kaum oder nur schwach verändert werden.
- Eine Verlängerung des Zyklus mit intensiver Sojadiät und eine Abschwächung der Blutung wurden in der Literatur beschrieben. Der Effekt ist nur mit Anreicherung oder extremer Diät möglich durch Induktion einer antigonadotropen Wirkung (?).
- Postmenopausale Beschwerden, vor allem Wallungen, sprechen nur schwach und im Vergleich zu 17-beta-Östradiol nur schlecht an. Die Wirkung wird zum Teil mit einem Plazeboeffekt erklärt.
- Tiefe Raten an Mammakarzinomen bei typischer Phytoöstrogendiät scheinen mit einem antiproliferativen Effekt auf das Brustdrüsenepithel erklärt zu werden. Auf der anderen Seite gibt es in vitro Hinweise für einen proliferativen wie auch antiproliferativen Effekt. In vivo ist zudem eine Anreicherung im Brustdrüsengewebe möglich. Trotz unterschiedlicher Daten ist möglicherweise eine günstige Wirkung anzunehmen, da in klinischen Studien Brustspannen, Mastopathie und Ductectasien-Drüsengänge (Zysten) weniger häufig auftreten *(Abbildung 2)*.
- Vergleichbar ist die Datenlage zur Wirkung auf die Prostata (Karzinom und Hyperplasie) und die Testes *(Abbildung 3)*. Einzelne Hinweise auf eine erhöhte Apoptose im Prostatagewebe liegen vor, wie auch eine Suppression der hypothalamisch-hypophysären-gonadalen Achse mit erniedrigten Testosteronwerten. Angaben zu einer verminderten Libido, Spermiogenese oder Potentia coeundi werden bei einer normalen Ernährung mit Phytoöstrogenen nicht mitgeteilt.
- Die Wirkung am Knochen im Hinblick auf eine Prävention der Osteoporose konnte in keiner vergleichbaren Weise gefunden werden wie bei 17-beta-Östradiol, Raloxifen und Tamoxifen.
- Günstige Wirkungen auf das kardiovaskuläre System wurden in einer ähnlichen Weise gefunden wie bei der HRT mit 17-beta-Östradiol. Evidence-based ist die Datenlage jedoch ungenügend. Bei Sojaprotein (nicht Soja-Isoflavon-Extrakten und -konzentraten!) liegt eine Empfehlung als «Health Claim» der FDA vom 26.10.1999 vor, zur Einnahme von täglich 25 g Sojaprotein zur Prävention einer koronaren Herzerkrankung. Vergleichbare, jedoch weniger fundierte Empfehlungen gibt es auch für Lignane.
- Embryo- und fetotoxische Effekte oder Missbildungen wurden keine beschrieben. Phytoöstrogene in normalen Diätformen sind als unbedenklich zu betrachten. Bei extremen Anreicherungen oder Diätformen ist die Situation nicht völlig geklärt. In dieser Art sind auch Resultate von Versuchen mit Vorsicht zu werten: Adenokarzinomhäufung im Tierversuch (Maus) und genotoxisches Potenzial in In-vitro-Versuchen durch Genistein oder die goitrogene (reversible) Sojawirkung.

3. Empfehlungen für den Alltag und die klinische Anwendung

Toxizität für Phytoöstrogene? In der Veterinärmedizin gibt es den Begriff Clover-Disease; dabei sind zwei ganz

Wirkung auf das Mammakarzinom?

- Tierversuche Chemoprävention: Soja, GEN
  – Nur neonatal – präpubertär Schutzwirkung
- MCF-7-Tumorzellen in-vitro stimuliert?
  – Stimulation < 10 µM < Inhibition konzentrationsabhängig?
- Klinische Studien prä-/postmenopausal
  – Stimulation von Drüsengewebe (ER+)
- **Empfehlungen im Sinne Kontra-/Indikation (noch?) nicht möglich**

GEN = Genistein

Abbildung 2

Wirkung auf Prostata?

- Schutzwirkung im Tierversuch (Maus/Ratte):
  – Isoflavone und Lignane
- GEN hemmt induzierte Tumoren
- AT-1-Tumorzellen-Stimulation in hohen Dosen
- Wirkung auf G3-Tumoren via Apoptose
- Epidemiologische Hinweise
- Hinweise für Hemmung von AR+-Tumor – Induktion, fragliche Wirkung auf M1/AR – Tumorstadien

GEN = Genistein, AR = Androgenrezeptor

Abbildung 3

unterschiedliche Erkrankungen gemeint: einerseits eine durch Klee verursachte Sterilität (ovarielle Suppression) von Rindern und Schafen, andererseits eine Intoxikation durch Coumarine-Oxidation im Heu (Sweet clover), die zu inneren Verblutungen von Rindern führen kann.

Für uns Menschen gilt eine Entwarnung für normale Ernährung. In-vitro- und In-vivo-Versuche sollten daher keinen Einfluss auf den normalen Alltag ausüben.

Bei hoch dosierten Konzentraten ist über längere Zeit eine Nebenwirkung nicht auszuschliessen!

Vor allem sind auch Interaktionen mit anderen Medikamenten möglich und zu beachten (meist via Zytochrom 450).

Milchersatzprodukte (Babynahrung als Functional Food par excellence!) auf Sojabasis zur totalen Babyernährung (nicht Ergänzung) bewirken die höchsten bekannten Serumwerte an Lignanen und Isoflavonen (bis 1000-fach erhöht im Vergleich zu normaler Ernährung). Die Mütter sollten auf diesen Umstand hingewiesen werden und vorzugsweise stillen oder auf Kuhmilch-Ersatzprodukte ausweichen.

Phytoöstrogenreiche Diätformen sind bei mediterraner und vor allem auch asiatischer Ernährung automatisch mit dabei und sollten sich positiv für eine kardiovaskuläre Protektion auswirken. Neben den allgemein gesundheitsfördernden Aspekten ist auch langfristig mit einer positiven Beeinflussung von prämenstruellen und klimakterischen Beschwerden zu rechnen.

Traubensilberkerzen-Phytotherapeutika (Cimicifuga racemosa, engl. Black Cohosh) enthalten unter anderem Cimicifugoside und andere, noch unbekannte Wirkstoffe, die erwiesenermassen eine östrogenähnliche Wirkung in vitro wie auch in der klinischen Anwendung haben und daher auch bei den Phytoöstrogenen erwähnt werden müssen. Konfektionierte Produkte sind in der Schweiz zum Beispiel Cimifemin® oder Menosan®, sie werden zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden eingesetzt.

Mönchspfeffer (Vitex agnus castus, Chaste-Berry) enthält Castisin, Apigenin (Flavonoid), Linolensäuren und andere Inhaltsstoffe mit Wirkung auf die Östrogenrezeptoren. Dabei werden klinisch Gestagen-ähnliche Effekte beschrieben. Die Indikationen sind vor allem prämenopausal die Hypermenorrhö, Mastodynie und das prämenstruelle Syndrom. Zugelassene Produkte sind PreMens®, Agnolyt® und Opran®.

In klinischen Studien werden Derivate von Phytoöstrogenen als eigentlich neue Pharmaka getestet. Am bekanntesten war Ipriflavone (7-iso-Propoxyisoflavon), das zur möglichen Osteoporosebehandlung eingesetzt wurde, jedoch wirkungslos war und schwere Nebenwirkungen aufwies. Weitere Derivate von Phytoöstrogenen als eigentliche SERM sind in Zukunft durchaus möglich und zu erwarten.

Anmerkung: Phytoandrogene sind nicht bekannt. Wenn es um die Wirkung in der Andrologie geht, wäre es ja medizinisch sinnvoll, Prostatahyperplasie und -karzinom mit solchen Produkten behandeln zu können. Das Internet bietet in diesem Sinn mehrheitlich nur Potenz steigernde pflanzliche Aphrodisiaka an. ■

Autor:
Dr. med. Thomas Hess
Frauenklinik
Kantonsspital Winterthur
8400 Winterthur
E-Mail: thomas.hess@ksw.ch

Literaturhinweise:

R. Hänsel, O. Stricher: Pharmakognosie - Phytopharmazie. 7. Auflage, Springer-Verlag, Berlin 2004.
S. Kulling, B. Watzl: Phytoöstrogene. Ernährungs-Umschau 50, 2003, Heft 6, 234–239.
P. Whitten, H. Patisaul: Cross-Species and Interassay Comparison of Phytoestrogen Action. Environmental Health Perspectives, Vol. 109, Suppl. 1, 2001; 5–20.
K.D. Setchell et al.: Isoflavone Content of Infant Formulas and the Metabolic Fate of these Phytoestrogens in Early Life. Am.J.Clin. Nutr. 68, 1998; 1453–61.
H. Adlercreutz: Phytoestrogen and Breast Cancer. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2002; 83, 113–118.
A. Ososki, E. Kennelly: Phytoestrogens: A Review of the Present State of Research. Phytother. Res. 2003; 17, 845–69.
D. Seidlova-Wuttke et al.: Evidence for Selective Estrogen Receptor Modulator Activity in Black Cohosh (Cimicifuga racemosa) Extract: Comparison with Estradiol-17beta. Eur.J. Endocrinol. 2003; 149, 351–62.
A. Kuruuzum-Uz et ak.: Glucosides from Vitex agnus-castus. Phytochemistry, 2003; 63, 959–64.
J. Liu et al.: Isolation of Linoleic Acid as an Estrogenic Compound from the Fruits of Vitex agnus-castus L. (Chaste-bery). Phytomedicine, 2004; 11, 18–23.
C. Gennari et al.: Effect of Ipriflavone - a Synthetic Derivate of natural Isoflavones - on Bone Mass Loss in the Early Years after Menopause. Menopause, 1998; 5: 9.
P. Alexandersen et al.: Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. JAMA. 2001; Mar 21; 285 (11): 1482–8.
A. Rosa, M. Beloti: TAK-778 enhances Osteoblast Differentiation of Human Bone Marrow Cells via an Estrogenic-Receptor-Dependent Pathway. J. Cell. Biochem. 2004; 91, 749–55.