

Phytoöstrogene – Naturstoffe mit vielfältiger Wirkung

von
Friedrich R. Douwes
Klinik St. Georg
Bad Aibling

Die Inzidenz bestimmter Erkrankungen unterliegt weltweit großen Schwankungen. So findet sich etwa in Ostasien eine deutlich geringere kardiovaskuläre Morbidität als in den westlichen Industrienationen. Bei den Karzinomen fällt eine wesentlich niedrigere Rate, vor allem der hormonabhängigen Malignome (Mamma-, Endometrium- und Prostata-Karzinom) auf. Dass es sich hierbei keineswegs um genetisch bedingte Ursachen handelt, zeigen Migrationsstudien, die einen raschen und deutlichen Anstieg der genannten Erkrankungen bei Asiaten nachweisen, die aus ihren Heimatländern in westliche Staaten emigrieren. Ursache hierfür sind Lebensstil und Ernährungsfaktoren, die offensichtlich präventive Effekte für die genannten Malignome besitzen. Eine Schlüsselrolle spielen dabei offensichtlich die so genannten Phytoöstrogene – hormonähnliche Pflanzenstoffe, die sowohl östrogene als auch antiöstrogene Wirkungen aufweisen und daher auch als Phyto-SERMs (SERM steht für selektiver Estrogen Rezeptor Modulator) bezeichnet werden sollten.

Phytoöstrogene gehören zu den sekundären Pflanzenstoffen (SPS). Hierunter fasst man biologisch aktive Pflanzenbestandteile zusammen, die nicht primär der Energiegewinnung dienen. Die Gesamtzahl der SPS wird auf 30.000 bis 50.000 geschätzt, wovon etwa 5.000 bis 10.000 in Nahrungsmitteln vorkommen. Nur ein Bruchteil dieser Substanzen ist bisher erforscht ⁽¹⁾.

Innerhalb der SPS werden die Phytoöstrogene als Phytosterine klassifiziert. Drei große Gruppen lassen sich unterscheiden:

- Die Isoflavone mit ihren Hauptvertretern Genistein und Daidzein. Sie finden sich in einer Vielzahl von Bohnen-, Obst- und Gemüsesorten. Der mit Abstand wichtigste Isoflavon- Lieferant ist Soja ⁽²⁾.
- Die Lignane, deren wesentliche Metabolite das Enterolacton bzw. das Enterodiol sind. Lignane finden sich zum Beispiel in Beeren und Vollkorngetreideprodukten. Die höchste Konzentration weist Leinsamen auf ⁽³⁾.
- Coumestane mit dem wirksamsten Vertreter Coumestrol. Coumestrol findet sich in Alfalfasprossen und in dem – für Menschen als Nahrungsmittel nicht konsumierbaren – Rotklee ⁽⁴⁾.

Von manchen Autoren wird auch das Resveratrol zu den Phytoöstrogenen gezählt ⁽⁵⁾. Hierbei handelt es sich um eine stilbenartige chemische Verbindung, mit der sich zum Beispiel Trauben vor Pilzbefall schützen. Die höchste Resveratrolkonzentration findet sich in den Schalen der roten Weintraube. Der hohe Resveratrolgehalt im Rotwein wird daher als eine mögliche Erklärung für das „französische Paradoxon“ angesehen. Dieses Paradoxon beschreibt die Tatsache, dass französische Rotweintrinker trotz fettreicher Nahrung und verbreitetem Nikotinabusus deutlich niedrigere Raten an kardiovaskulären Erkrankungen aufweisen als entsprechende Vergleichskollektive ⁽⁶⁾.

Der vorliegende Übersichtsartikel konzentriert sich im wesentlichen auf die Wirkung der Sojaisoflavone, da hierzu mit Abstand am meisten klinische und experimentelle Studien vorliegen und auch die epidemiologischen Daten letztlich nur auf diese Phytoöstrogengruppe bezogen werden können.

Isoflavone finden sich in unterschiedlichen Konzentrationen in nahezu allen Sojaprodukten. Den höchsten Gehalt an Isoflavonen weist die Sojabohne selbst auf. Sie enthält etwa 3 bis 4 mg Isoflavon/g Protein. Bearbeitete Sojaprodukte wie Tofu oder Sojamehl enthalten etwa 2 mg Isoflavon/g Protein⁽⁷⁾. Exakte Angaben über den Isoflavongehalt eines Sojaproduktes zu machen ist jedoch schwierig, da dies von der Verarbeitung des Produktes ebenso wie von der Sojasorte abhängt⁽⁸⁾. Phytoöstrogensupplemente haben den Vorteil, dass ihr Isoflavongehalt exakt definiert ist. Allerdings kann ein Mangel an Sojaprotein die Bioverfügbarkeit der Isoflavone und damit auch ihre Wirksamkeit schmälern⁽⁹⁾.

In Asien wird die tägliche Isoflavonaufnahme auf 20 bis 80 mg/Tag geschätzt. Im Gegensatz dazu werden in westlichen Ländern nur etwa 1-3 mg Phytoöstrogene am Tag konsumiert.

Adlercreutz et al.^(10, 11, 12) macht diese Unterschiede in der täglichen Ernährung für die unterschiedlichen Prävalenzen hormonabhängiger Erkrankungen verantwortlich^(13, 14, 15, 16).

Soja-Isoflavone sind nichtsteroidale Moleküle. Als heterozyklische Phenole weisen sie strukturelle Ähnlichkeiten sowohl mit 17- β -Östradiol als auch mit Tamoxifen auf (Abb. 1). Ihr Phenolring ist dabei die Voraussetzung für die Bindung an die Östrogenrezeptoren α und β ⁽¹⁷⁾. Die östrogene Potenz der Phytoöstrogene ist gegenüber dem 17- β -Östradiol um den Faktor 10-2 bis 10-3 schwächer⁽¹⁸⁾. Da aber die Serumkonzentrationen von Isoflavonen gegenüber endogenen Östrogenen bei entsprechender Nahrungsaufnahme um nahezu das hundertfache erhöht wird, können diese durchaus auch endokrine Effekte haben⁽¹⁹⁾.

In der Sojabohne selbst liegen die Isoflavone zunächst in einer inaktiven, glykosilierten Form (Genistin und Daidzin) vor. Erst im Dünndarm werden die Kohlenhydratstrukturen durch intestinale bakterielle Glucosidasen abgespalten. Nur in dieser aglykanen Form können dann die Metaboliten Genistein und Daidzein ihre biologische Wirkung entfalten. Nur etwa ein Drittel wird als freie Isoflavone resorbiert, zwei Drittel werden durch die intestinale Mikroflora zu den Metaboliten Equol und p-Ethylphenol weiter umgewandelt, bevor sie ebenfalls über die Darmschleimhaut aufgenommen werden. Sowohl die ursprünglichen als auch die metabolisierten Isoflavone zirkulieren frei im Blut und werden innerhalb von 24 Stunden über die Niere ausgeschieden⁽²⁰⁾.

Mehr noch als der Stoffwechsel der endogenen Östrogene unterliegen die Phytoöstrogene hohen individuellen Schwankungen. Insbesondere Störungen der Darmflora, zum Beispiel durch Antibiotikatherapie, können die Aufnahme der Phytoöstrogene stark beeinflussen⁽²¹⁾. Aber auch ohne exogene Störungen scheinen individuelle Unterschiede in der bakteriellen Kolonisation des Magen-Darmtraktes für die unterschiedliche Resorption von Isoflavonen verantwortlich zu sein. In einer australischen Studie an Frauen in der Menopause, die eine standardisierte Diät mit Sojaprodukten erhielten, unterschieden sich die nach den Mahlzeiten gemessenen Serumspiegel für Isoflavone und seine Metabolite um den Faktor zwei bis drei. Nur etwa ein Drittel der Frauen war in der Lage, Daidzein (neben dem Genistein das wichtigste Isoflavon) zu Equol weiter zu metabolisieren⁽²²⁾.

Eine Studie, die den Krankheitsauftritt mit der Equol- beziehungsweise Enterolactolausscheidung im Urin korrelierte, konnte eine eindeutige Abnahme der Inzidenz für das Mamma-Karzinom in Abhängigkeit von der Höhe der Isoflavonmetabolite belegen⁽²³⁾.

Phytoöstrogene und Brustkrebs

Die Inzidenz hormonabhängiger Malignome weist weltweit große geographische Unterschiede auf. So haben etwa Frauen in Japan ein fünffach niedrigeres Risiko, ein Mamma-Karzinom zu entwickeln als Frauen in der westlichen Welt. Ähnliche Zahlen liegen für das Prostata-Karzinom des Mannes vor. Schon früh wurden diese abweichenden Inzidenzen mit Unterschieden in der Ernährungsweise in Zusammenhang gebracht⁽²⁴⁾. Die These, dass diätetische Aspekte offensichtlich eine entscheidende Rolle in der Genese dieser Karzinome spielen, wurde durch Migrationsstudien gestützt, die einen deutlichen Anstieg der Mamma-Karzinom-Inzidenz bei Japanerinnen zeigen, die in westliche Länder emigrierten und damit langfristig ihre Lebens- und Ernährungsgewohnheiten änderten⁽²⁵⁾. Ganz ähnliche Daten liegen auch für das Prostata-Karzinom bei emigrierten japanischen Männern vor⁽²⁶⁾.

Neben allgemeinen Faktoren, welche die asiatische Ernährung von der westlichen unterscheidet (geringerer Fettanteil, höherer Anteil an Gemüse und Ballaststoffen) rückten schnell die Phytoöstrogene als offensichtlich besonders krebspräventive Substanzen in den Mittelpunkt des Interesses. Ihre protektive Wirkung wird dabei unterschiedlichen, teils rezeptorvermittelten teils hormonunabhängigen Wirkungen zugeschrieben.

Phytoöstrogene bewirken eine kompetitive Hemmung des Östrogenrezeptors

Die Rolle der Östrogene in der Genese des Mamma-Karzinoms wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Während Östrogene an der Induktion des Malignoms offensichtlich nicht beteiligt sind, so spielen sie anscheinend doch eine Rolle in der Promotion des Mamma-Karzinoms. Dies erklärt, warum eine verlängerte Lebensexpositionszeit gegenüber endogenen Östrogenen (frühe Menarche, späte Menopause) ebenso mit einer erhöhten Brustkrebsinzidenz einhergeht⁽²⁷⁾ wie eine langjährige Hormonersatztherapie. Als schwach wirkende Östrogene, die im Serum in deutlich höherer Konzentration vorliegen können als die endogenen Östrogene, besetzen Sojaisoflavone die Östrogenrezeptoren. Durch diese kompetitive Hemmung wird der stimulierende und proliferationsfördernde Effekt der endogenen Östrogene auf hormonsensible Gewebe reduziert⁽²⁸⁾.

Dies gilt im übrigen nicht nur für die endogenen Östrogene, sondern auch für die so genannten Xenoöstrogene - stark wirkende Substanzen, die hauptsächlich aus Umweltgiften (DDT, PCP) stammen und denen eine tumorstimulierende Wirkung nachgesagt wird. In vitro-Untersuchungen konnten belegen, dass Isoflavone die Wirkung dieser Xenoöstrogene an den Targetzellen hemmen⁽²⁹⁾.

Phytoöstrogene stimulieren die SHBG-Synthese und reduzieren dadurch die Wirkspiegel biologisch aktiver Östrogene

Neben der kompetitiven Hemmung der Östrogenwirkung am Rezeptor bewirken Phytoöstrogene darüber hinaus ein Absinken der Serumkonzentration biologisch aktiver endogener Östrogene. Bekanntlich können diese ihre Wirkung nur in freier, also nicht an

Bindungsproteine (SHBG, Albumin) gebundener Form entfalten. Phytoöstrogene stimulieren in der Leber die Synthese von SHBG und bewirken so, dass weniger E2 in ungebundener Form vorliegt⁽³⁰⁾. Dieser Effekt lässt sich auch klinisch nachweisen. So fanden Nagata et al. ein signifikantes Absinken der Serumestradiolspiegel bei prämenopausalen Frauen, deren Ernährung über drei Menstruationszyklen hinweg mit Sojamilch supplementiert wurde⁽³¹⁾.

Phytoöstrogene wirken als selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs)

Das scheinbar paradoxe Phänomen, dass ein und dieselbe Substanz sowohl östrogene als auch antiöstrogene Wirkung ausüben kann, lässt sich schlüssig erst erklären, seit über den klassischen Östrogenrezeptor (ER α) hinaus noch ein weiterer Östrogenrezeptor (ER β) entdeckt wurde⁽³²⁾. ER α und ER β zeigen unterschiedliche gewebespezifische Verteilungsmuster, wobei ER β hauptsächlich im Bereich der Brustdrüse, der Gebärmutter, der Ovarien, der Prostata und der Lunge vorkommt⁽³³⁾. Genistein und Daidzein sind in der Lage, sich an beide Rezeptoren zu binden, zeigen jedoch eine zwanzigfach höhere Affinität zu ER β , an dem sie hauptsächlich antagonistisch wirken. Diese Rezeptorselektivität macht sie Substanzen wie dem Raloxifen vergleichbar⁽³⁴⁾.

Die Neoangiogenese wird zunehmend als ein entscheidender Faktor im Rahmen der Tumorpromotion angesehen. Ab einer gewissen Größe muss es einem Malignom gelingen, Anschluss an das Gefäßsystem zu gewinnen, um sein weiteres Wachstum zu gewährleisten. Hierzu ist ein sehr komplexer Prozess erforderlich, der die Stimulation, Proliferation, Migration und schließlich die Ausformung epithelialer Zellen in vaskuläre Strukturen beinhaltet⁽³⁵⁾. Für die endogenen Östrogene konnte nachgewiesen werden, dass sie einige Schritte in dem komplexen Prozess der Tumorangiogenese fördern⁽³⁶⁾. Genistein dagegen erwies sich bei in vitro-Studien als potenter Angiogenesehemmer⁽³⁷⁾. Sowohl die über den Fibroblasten Wachstumsfaktor induzierte Endothelzellmigration als auch die kapilläre Transformation der Endothelien konnte unterdrückt werden⁽³⁸⁾.

Seit den grundlegenden Arbeiten von D. Harman⁽³⁹⁾ verdichten sich die Hinweise, dass so genannte freie Radikale eine Schlüsselrolle bei einer Vielzahl von degenerativen und altersassoziierten Erkrankungen spielen. Durch die Induktion von chromosomalen Mutationen kommt ihnen auch ein karzinogener Effekt zu. Phytoöstrogene zeigen sowohl in vitro als auch in vivo ausgeprägte antioxidative Eigenschaften^(40, 41), wobei die stärkste antioxidative Potenz das Isoflavonmetabolit Equol aufweist, dessen molekulare Struktur derjenigen der Tocopherole (Vitamin E) ähnelt⁽⁴²⁾. Eine jüngst veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass ein vermehrter Konsum von Sojaisoflavonen (56 mg / Tag über 17 Tage) die Plasmalevel von Isoprostan (einem Biomarker für die Lipidperoxidation) signifikant absenkte⁽⁴³⁾. Die antioxidativen Eigenschaften der Phytoöstrogene sind nicht nur im Rahmen der Krebsprävention von Bedeutung, sondern spielen auch eine entscheidende Rolle bei der Arterioskleroseprophylaxe.

Phytoöstrogene sind Tyrosinkinasehemmer

Bestimmte Enzyme wie die Tyrosinkinase oder die DNA-Topoisomerase sind inzwischen als Co-Faktoren der Karzinogenese identifiziert. Mit Hilfe spezifischer Wachstumsfaktoren (Epidermal Growth Factor, Insulinlike Growth Factor I, Platelet-Derived Growth Factor)

wirken sie auf die Zellproliferation und -transformation⁽⁴⁴⁾. Synthetische Tyrosinkinasehemmer werden zur Zeit in experimentellen Studien auf ihren therapeutischen Möglichkeiten bei Karzinomerkrankungen untersucht, sind aber wegen ihrer Toxizität für den klinischen Einsatz noch nicht geeignet. Genistein ist ein spezifischer Inhibitor sowohl der Tyrosinkinase, als auch der Topoisomerase II und der Histidinkinase. Auch wenn diese ersten Laboruntersuchungen noch keine klinischen Rückschlüsse erlauben, so zeigt sich hier doch ein weiterer Ansatz, der die krebspräventiven Effekte der Phytoöstrogene erklärt⁽⁴⁵⁾.

Phytoöstrogene sind 5-alpha-Reduktasehemmer

Eine spezifische Wirkung der Phytoöstrogene, die vor allem in der Prävention des Prostata-Karzinoms zum Tragen kommt, ist ihre Fähigkeit, die 5- α -Reduktase zu hemmen. Dieses prostataspezifische Steroid ist für die enzymatische Konversion des Testosterons in seinen wesentlich potenteren Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) verantwortlich. DHT spielt bei der Promotion und Progression des Prostata-Karzinoms eine Schlüsselrolle⁽⁴⁶⁾. Der Einsatz von 5- α -Reduktasehemmern gehört daher zu den urologischen Basisstrategien in der Therapie und Sekundärprävention des Prostata-Karzinoms.

Der hohe Anteil von Phytoöstrogenen in der asiatischen Ernährung bietet eine plausible Erklärung für die sehr niedrige Inzidenz des Prostata-Karzinoms bei japanischen und chinesischen Männern⁽⁴⁷⁾. Die deutlich geringere 5- α -Reduktaseaktivität bei japanischen Männern im Vergleich zu Amerikanern konnte inzwischen auch in klinischen Studien nachgewiesen werden⁽⁴⁸⁾.

Im Tierversuch unterdrückte die Gabe von Sojaisoflavon dosisabhängig das Wachstum chemisch induzierter Mamma-Karzinome⁽⁴⁹⁾. Ähnliche Ergebnisse erbrachten auch in vitro Studien an isolierten Brustkrebskulturen^(50, 51).

Besorgnisse bezüglich einer möglichen krebsfördernden Wirkung von Phytoöstrogenen löste eine Studie aus, bei der Genistein in einem Modell mit athymen Mäusen das Wachstum einer bestimmten Brustkrebszelllinie förderte⁽⁵²⁾. Hierzu muss angemerkt werden, dass Phytoöstrogene selbstverständlich auch über eine östrogene Wirkung verfügen, die in einem – künstlich hergestellten – völlig östrogenfreien Milieu mit ihren proliferativen Wirkungen zum Tragen kommen. Jede Art von SERM – sowohl pharmakologisch hergestellt als auch natürlich vorkommend – kann sowohl als Agonist als auch als Antagonist wirken, je nachdem wie der Versuchsaufbau konstruiert wurde⁽⁵³⁾. In vivo-Studien, die eine krebsfördernde Wirkung von Phytoöstrogenen nahelegen, existieren nicht.

Klinische Studien

Von insgesamt fünf Fall-Kontroll-Studien, die den Zusammenhang von Phytoöstrogenaufnahme und Brustkrebsinzidenz untersuchten, konnten drei eine signifikante Risikoverminderung für das prämenopausale Mamma-Karzinom nachweisen. Nur eine Studie belegte ein vermindertes Risiko auch für postmenopausale Frauen⁽⁵⁴⁾. In allen Studien wurde

jedoch nur die täglich konsumierte Menge an Phytoöstrogenen gemessen. Aufgrund der bereits beschriebenen großen individuellen Unterschiede bezüglich der Resorption und Bioverfügbarkeit von Isoflavonen lassen diese Studien daher nur sehr ungenaue Aussagen über den Zusammenhang von Isoflavonwirkung und Brustkrebsrisiko zu. Deutlich aussagekräftiger sind dagegen Studien, die den Phytoöstrogengehalt im Serum, bzw. die ausgeschiedenen Isoflavonmetabolite im Urin messen. So konnten Ingram et al. nachweisen, dass Frauen mit einer hohen Equol- und Enterolactonausscheidung im Urin ein dreifach niedrigeres Risiko für das Mamma-Karzinom aufwiesen als Frauen mit niedrigen Ausscheidungsraten für diese Isoflavonmetabolite⁽²³⁾. Ähnliche Zahlen waren bereits von Adlercreutz für die Lignanmetabolite veröffentlicht worden⁽⁵⁵⁾.

Untersuchungen über den Einsatz von Phytoöstrogenen in der Therapie des klinisch manifesten Mamma-Karzinoms liegen bisher nicht vor. Eine erste Studie, die im Tierversuch den Effekt von Tamoxifen auf chemisch induzierte Mamma-Karzinome nachging, zeigte eine signifikant gesteigerte Wirksamkeit des Tamoxifens, wenn die Versuchstiere gleichzeitig mit Sojaisoflavonen supplementiert wurden⁽⁵⁶⁾.

Dennoch wäre es bei weitem verfrüht, aus solchen ersten Tierversuchen Rückschlüsse für die Therapie des Mamma-Karzinoms beim Menschen zu ziehen. Die Rolle der Phytoöstrogene sollte daher – bis zum Vorliegen aussagekräftiger Untersuchungen – auf den Bereich der Primär- und Sekundärprävention beschränkt bleiben. Trotz der vielen Hinweise, dass die Phytoöstrogene hier offensichtlich eine entscheidende Rolle spielen, sollte jedoch auch nicht vergessen werden, dass es nicht die Isoflavone alleine sind, denen eine protektive Rolle in der Brustkrebsprävention zukommt. Eine Vielzahl weiterer Lebensstil- und Ernährungsfaktoren (Abbau von Übergewicht, Zufuhr von Antioxidantien, Reduktion des Alkoholkonsums, regelmäßige Bewegung) wurden inzwischen ebenfalls als krebspräventiv identifiziert und sollten bei der Prävention berücksichtigt werden. Entsprechende Empfehlungen hierzu wurden inzwischen von einer Arbeitsgruppe der Deutschen Krebsgesellschaft als NCP-Programm (Nutritional Cancer Prevention) erarbeitet⁽⁵⁷⁾ (Abb. 4).

Phytoöstrogene und kardiovaskuläre Erkrankungen

Neben der Prävention hormonabhängiger Malignome scheint eine der interessantesten weiteren Eigenschaften der Phytoöstrogene ihre protektive Wirkung gegen kardiovaskuläre Erkrankungen zu sein. Die gut dokumentierten epidemiologischen Daten, welche eine deutlich erniedrigte Inzidenz von Herz-Kreislaufkrankungen im asiatischen Raum belegen, stützen diese These⁽⁵⁸⁾.

Eine von Anderson et al. publizierte Meta-Analyse über den Zusammenhang von kardiovaskulären Erkrankungen und Phytoöstrogenaufnahme hat 38 kontrollierte Studien zu diesem Thema ausgewertet. Danach zeigte eine tägliche Aufnahme von 40 mg bis 50 mg Sojaisoflavonen folgende Effekte:

Sowohl bei gesunden Personen als auch bei Patienten mit Lipidstoffwechselstörungen zeigte sich eine signifikante Senkung des Gesamt-Cholesterins. Bei Patienten mit deutlich erhöhten Cholesterinwerten (über 250 mg/dl) betrug die Cholesterinsenkung durchschnittlich 24 Prozent. Die Cholesterinsenkung bezog sich selektiv auf das gefäßschädigende LDL-

Cholesterin. Die HDL-Cholesterin-Konzentration blieb erhalten, bzw. zeigte sogar einen leichten Anstieg⁽⁵⁹⁾.

Um den lipidsenkenden Effekt der Phytoöstrogene von anderen diätetischen Faktoren abgrenzen zu können, führten Crouse et al. eine randomisierte Studie durch, in der sie isoflavonfreie Sojaproteine gegen Sojaproteine mit unterschiedlichen, definierten Konzentrationen an Isoflavonen (25, 42 und 58 mg) testeten. Die Cholesterinsenkung zeigte eine klare Korrelation zum Isoflavongehalt mit den besten Ergebnissen in der 58 mg Gruppe⁽⁶⁰⁾. Dennoch scheint auch den Sojaproteinen eine Rolle bei der Lipidsenkung zuzukommen. Klinische Studien, die reine Isoflavonkonzentrate einsetzten, konnten keine Veränderung des Serumlipidprofils feststellen⁽⁹⁾.

Zu den Mechanismen, die für die cholesterinsenkende Wirkung der Isoflavone verantwortlich sind, gehört sowohl die Upregulation des LDL-Rezeptors⁽⁶¹⁾ als auch die Inhibition der endogenen Cholesterinsynthese⁽⁶²⁾. Kardiovaskulär protektiv wirkt sich darüber hinaus auch die antioxidative Wirkung der Phytoöstrogene aus. In vitro-Untersuchungen belegen, dass Isoflavone das LDL-Cholesterin vor Oxidation schützen⁽⁴²⁾. Auch in klinischen Studien konnte dieser Effekt nachgewiesen werden⁽⁶³⁾.

Neben der Absenkung der Blutfette haben Phytoöstrogene darüber hinaus – ebenso wie die endogenen Östrogene – auch direkte Effekte auf die Gefäßwand. In einer Studie an peri- und postmenopausalen Frauen führte die Einnahme eines gereinigten Isoflavonpräparates (80mg/Tag) zu einer Verbesserung der arteriellen Compliance um 26 Prozent und zeigte damit den gleichen Wert, den auch körpereigene Östrogene hervorrufen⁽⁶⁴⁾. Die arterielle Compliance ist ein Maß für die Elastizität der Arterien und gilt als eigenständiger Faktor für die Risikobeurteilung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Während endogene Östrogene auf den arteriellen Gefäßanteil einen – zumindest im Bereich der Primärprävention – gut dokumentierten protektiven Effekt haben, ist für den Einsatz der körpereigenen Hormone ein erhöhtes Thromboserisiko im venösen Bereich bekannt⁽⁶⁵⁾.

Phytoöstrogene dagegen scheint auch hier eine Schutzfunktion zuzukommen⁽⁶⁵⁾. Der Grund dafür scheint vor allem in der Funktion der Isoflavone als Tyrosinkinase-Inhibitoren zu liegen. Die Tyrosinkinase ist ein entscheidender Faktor in der Induktion der Thrombozytenaggregation. Phytoöstrogene wirken somit als eine Art

Thrombozytenaggregationshemmer⁽⁶⁶⁾. Das macht ihren Einsatz auch bei Frauen möglich, die eine Thrombose in der persönlichen Anamnese aufweisen bzw. einem erhöhten familiären Thromboserisiko unterliegen.

Phytoöstrogene und Osteoporoseprophylaxe

Zu diesem Bereich liegen nur wenig gesicherte Daten vor. Epidemiologische Studien zeigen auch hier eine niedrigere Rate osteoporotisch bedingter Frakturen im asiatischen Raum, die von einigen Untersuchern auf die phytoöstrogenreiche Diät zurückgeführt wird^(67, 68). In Tierversuchen an ovariectomierten Ratten konnte durch die Gabe von Genistein der hormonmangelbedingte Verlust an Knochenmasse verhindert werden⁽⁶⁹⁾. In einer klinischen Studie wiesen Potter et al. eine Zunahme der Knochendichte der Lendenwirbelsäule für

postmenopausale Frauen nach, die über sechs Monate hinweg eine isoflavonangereicherte Diät konsumiert hatten. Signifikant waren die Ergebnisse jedoch erst ab einer täglichen Isoflavonaufnahme von 90mg⁽⁷⁰⁾. Diese Dosis liegt damit fast doppelt so hoch wie der Isoflavongehalt der meisten Phytoöstrogenpräparate, die ihre Dosierung an der durchschnittlichen in Asien konsumierten Tagesration von Isoflavonen (ca. 40 mg – 50 mg) ausrichten.

Relativ gute Daten liegen inzwischen zum Ipriflavin vor, einem synthetischen Isoflavonderivat, das bereits in einigen Ländern zur Osteoporoseprophylaxe zugelassen ist. In einer Dosierung von 200mg bis 600mg / Tag verhindert Ipriflavin den Knochenabbau bei postmenopausalen Frauen sowohl im vertebalen als auch im peripheren Skelettsystem^(71, 72). Aus der Wirkung des Ipriflavons ähnliche Effekte für die pflanzlichen Isoflavone abzuleiten ist jedoch nicht zulässig.

Phytoöstrogene und klimakterische Beschwerden

Vor dem Hintergrund der aktuellen Diskussion um Nutzen und Risiken der Hormonersatztherapie (HRT) kommt der Rolle der Phytoöstrogene bei der Behandlung psychovegetativer klimakterischer Beschwerden eine besondere Bedeutung zu. Epidemiologische Studien zeigen auch hier, dass die Inzidenz psychovegetativer Beschwerden im asiatischen Raum deutlich niedriger ist als in westlichen Ländern. Während in Europa etwa 70 bis 80 Prozent aller Frauen in den Wechseljahren über Hitzewallungen klagen, sind es in Singapur, Japan und China weniger als 20 Prozent⁽⁷³⁾. Der hohe Phytoöstrogenanteil der asiatischen Ernährung wurde hierfür ebenso als Erklärung herangezogen wie für den bei vielen asiatischen Frauen zu beobachtenden, um zwei bis drei Tage verlängerten Menstruationszyklus^(74, 75).

In einer jüngst veröffentlichten placebokontrollierten Studie mit einem standardisierten Isoflavonpräparat konnten Scambia et al. zwar eine statistisch signifikante Reduktion von Hitzewallungen bei postmenopausalen Patientinnen gegenüber der Placebogruppe nachweisen, allerdings fiel dieser Benefit äußerst moderat aus. Gegenüber einer Befundbesserung von bereits 30 Prozent in der Placebogruppe zeigte in der mit Isoflavonen behandelten Gruppe ganze 45 Prozent der Frauen eine Reduktion in der Anzahl ihrer Hitzewallungen⁽⁷⁶⁾. Verglichen mit der Erfolgsrate von gut 90 Prozent, die durch den Einsatz der klassischen HRT bei psychovegetativen klimakterischen Beschwerden erzielt wird, muss der Effekt der Phytoöstrogene in diesem Bereich als denen der endogenen Östrogene deutlich unterlegen eingestuft werden.

Eine interessante Studie zu diesem Thema legten Bruer et al. vor. In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie setzten sie bei 89 klimakterischen Frauen statt eines Phytoöstrogenpräparates ein mit Isoflavonen angereichertes Brot ein. Auch hier besserte sich die psychovegetative Symptomatik gegenüber dem Placebo signifikant, fiel gegenüber der klassischen HRT aber ebenfalls nur gering aus⁽⁷⁷⁾. Auch wenn die Studie keinen großen therapeutischen Nutzen nachweisen konnte, so stellt sie doch einen ersten interessanten Ansatz in der Evaluation sogenannter funktioneller Lebensmittel (Nutriceuticals) dar.

Mögliche Risiken und Nebenwirkungen

Bei dem vielfältigen Nutzen, den Phytoöstrogene offensichtlich aufweisen, stellt sich zwangsläufig die Frage, ob es auch unerwünschte Nebenwirkungen oder sogar gesundheitliche Risiken gibt. Bekannt ist, dass ein kleiner Prozentsatz der Bevölkerung gegen Sojaprodukte allergisch ist ⁽⁷⁸⁾. Die Allergie bezieht sich jedoch auf bestimmte Sojaproteine und nicht auf die Isoflavone an sich, so dass die Aufnahme gereinigter Isoflavonpräparate auch für diese Bevölkerungsgruppe möglich ist ⁽⁷⁹⁾.

Aus der Veterinärmedizin ist ein phytoöstrogeninduziertes Krankheitsbild bekannt. Bei australischen und neuseeländischen Viehherden, die ganze Weiden mit Rotklee abgegrast hatten, stellten sich hormonelle Störungen bis hin zur Infertilität ein ⁽⁸⁰⁾. Rotklee gehört zu den – für den Menschen nicht essbaren – Pflanzen mit einem hohen Gehalt an Phytoöstrogenen. Die Beschreibung des „Red Clover Disease“ bei australischen Schafen und Rindern war einer der ersten Hinweise auf das Vorkommen hormonähnlicher Stoffe in Pflanzen überhaupt und löste zunächst einige Besorgnisse bezüglich möglicher ähnlicher Krankheitsbilder beim Menschen aus. Allerdings zeigte sich, dass die Rotkleeerkrankung strikt dosisabhängig ist. Für den Menschen ist es unmöglich, nur über die Nahrung Phytoöstrogenmengen zu konsumieren, die gesundheitsschädigende Effekte bewirken. Dass dies mit den inzwischen vorliegenden Phytoöstrogenextrakten zumindest theoretisch möglich ist, wenn sie vorsätzlich überdosiert werden, ist zweifellos richtig, aber praktisch nur von geringer Relevanz. Spätestens seit der Erkenntnis des Paracelsus: „Die Dosis macht das Gift“ gehört es zu den pharmakologischen Gemeinplätzen, dass nahezu jede Substanz ab einer bestimmten Konzentration auch unerwünschte bis toxische Effekte aufweist.

Die Phytoöstrogenkonzentration der gängigen Nahrungssupplemente liegt zwischen 40 mg und 60 mg Isoflavon und bewegt sich damit in jenem Bereich, der als tägliche Aufnahme in Asien für eine sojareiche Ernährung errechnet wurde. In dieser Konzentration sind bisher keine unerwünschten Nebenwirkungen beim Menschen beschrieben ⁽⁸¹⁾. Für einiges Aufsehen, auch in der Laienpresse, sorgte eine kürzlich veröffentlichte Studie, wonach für ältere Männer japanischen Ursprungs im amerikanischen Oahu eine erhöhte Rate an vaskulären Demenzen festgestellt wurde. Da diese Männer einen hohen Tofukonsum aufwiesen, schlussfolgerten die Autoren der Studie, „dass Soja-(Tofu)Phytoöstrogene eine vaskuläre Demenz verursachen“ ⁽⁸²⁾.

Abgesehen von dieser einzelnen Studie, die keinen pathophysiologischen Zusammenhang erklärt, sondern eine reine Korrelation dokumentiert, gibt es keine weitere Untersuchung, die diese These stützt. Epidemiologische Daten aus Japan zeigen, dass dort die Rate an Demenzen in keiner Weise höher liegt als in den Vereinigten Staaten ⁽⁸³⁾. Untersuchungen an Sieben-Tage-Adventisten, einer amerikanischen Glaubensgemeinschaft, die sich vorwiegend vegetarisch ernährt und zur Deckung ihres Proteinbedarfes ebenfalls große Mengen an Sojaprodukten konsumiert, zeigten, dass in dieser Bevölkerungsgruppe das Demenzrisiko gegenüber der Gesamtbevölkerung deutlich niedriger ist ⁽⁸⁴⁾.

Eine ausreichende Phytoöstrogenaufnahme nur über die Nahrung zu erreichen ist in westlichen Kulturen schwierig, da dies eine drastische Umstellung des Ernährungsverhaltens erfordern würde. Aus diesem Grunde erscheint die Verwendung von Phytoöstrogensupplementen sinnvoll. Einige Studien weisen aber darauf hin, dass deren Wirksamkeit derjenigen der ursprünglichen Sojaprodukte unterlegen ist. Hier ist auch die

Industrie gefordert, neue Formen von Supplementen und Nutraceuticals zu entwickeln, die keinen Wirkverlust mehr aufweisen.

Bislang gibt es so gut wie keine Studien, die die Wirksamkeit von Phytoöstrogenen in Kombination mit anderen Präparaten untersuchen. Dabei sind synergistische Effekte durchaus denkbar. Dies gilt sowohl in der Therapie und Prophylaxe des Mamma-Karzinoms (z. B. in Kombination mit anderen SERMs) als auch in der Behandlung des klimakterischen Syndroms. Angesichts zunehmend kritischer Stimmen bezüglich der Nutzen-Risiko-Relation einer Langzeit-HRT sollte intensiv der Frage nachgegangen werden, inwieweit Phytoöstrogene sinnvoll in das Konzept der Hormonsubstitution integriert werden können. Ist es z.B. möglich, durch die Verwendung von Phytoöstrogenen die benötigte Dosis an endogenen Östrogenen zu reduzieren? Sollte der Einsatz der klassischen HRT auf die kurz- bis mittelfristige Behandlung psychovegetativer Beschwerden im Klimakterium beschränkt werden (wo diese zweifellos die beste Wirksamkeit haben)? Stellen eventuell die Phytoöstrogene die bessere Alternative in der Langzeitprävention hormonmangelbedingter Erkrankungen dar, da sie eben nicht zu einer Erhöhung sondern offensichtlich zu einer signifikanten Reduktion des Brustkrebsrisikos führen? Um all diese Fragen zu klären braucht es weitere aussagekräftige Studien. Der Konsum von Phytoöstrogenen in der gegenwärtig empfohlenen Dosierung (40 mg – 60 mg Isoflavone / Tag) erscheint allerdings bereits zum gegenwärtigen Zeitpunkt sinnvoll.

Jede derartige Empfehlung muss das Ergebnis einer intensiven Nutzen-Risiko-Analyse sein. Auch wenn letztlich beweisende klinische Endpunktstudien über den Nutzen der Phytoöstrogene noch ausstehen, so belegen doch die Fülle von epidemiologischen, experimentellen und klinischen Untersuchungen ihre positive Wirkung vor allem im Bereich der hormonabhängigen Erkrankungen. Gleichzeitig gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine ernsthaften Berichte über eventuelle gesundheitliche Risiken. Derartiges lässt sich momentan nur über wenig andere Substanzen berichten.

Literaturhinweise auf Anfrage beim Verfasser