

Phytoöstrogene

Sabine E. Kulling und Bernhard Watzl, Karlsruhe

Ziel der Reihe „Basiswissen aktualisiert“ ist es, übersichtlich den derzeit aktuellen Wissensstand über Nährstoffe und andere, der Gesundheit dienende Nahrungsinhaltsstoffe zu vermitteln.

Definition, Chemie, Vorkommen

Phytoöstrogene gehören aus chemischer Sicht zu den Polyphenolen und sind im Wesentlichen drei Strukturklassen zuzuordnen: den Isoflavonen (Abb. 1), den Lignanen (Abb. 2) und den Coumestanen (Abb. 3). Eine gemeinsame biologische Eigenschaft aller Phytoöstrogene ist ihre östrogene Aktivität, die auch zur Namensgebung geführt hat. Phytoöstrogene wirken somit im Körper ähnlich wie das weibliche Sexualhormon 17 β -Östradiol (Abb. 4). Durch Interaktion mit den Östrogenrezeptoren (ER) können sie die physiologische Wirkung dieses endogenen Steroidhormons nachahmen oder blockieren. Verglichen mit 17 β -Östradiol ist ihre östrogene Wirkung aber mindestens um den Faktor 100, meist sogar um den Faktor 1000 bis 10000 geringer. Andererseits können Phytoöstrogene im Körper in einer 100- bis 10000fach höheren Konzentration als die endogenen Östrogene vorliegen. In Abhängigkeit von der Höhe des endogenen Östradiolspiegels können deshalb Phytoöstrogene sowohl eine östrogene als auch eine anti-östrogene Wirkung ausüben.

Isoflavone unterscheiden sich als 3-Phenylchromonderivate von den in der Pflanzenwelt weit verbreiteten Flavonen nur durch die Position der Verknüpfung von Chromon- und Phenylring (Abb. 5). Sie kommen ganz überwiegend in der Familie der Schmetterlingsblütler (Fabaceae) und hier vor allem bei den Hülsenfruchtartigen (Leguminosae) vor. Wichtigste Nahrungsquelle für die Zufuhr ist die Sojabohne, die die drei Isoflavone Genistein, Daidzein und Glycitein in etwa im Verhältnis 10 : 8 : 1 enthält (Abb. 1). Zwei weitere, vereinzelt in Lebensmitteln vorkommende Isoflavone sind Formononetin und Biochanin A (Abb. 1), die 4'-Methylether von Daid-

zein und Genistein. Beide Verbindungen sind v. a. in Rotklee, Klee- und Alfalfasprouen zu finden. In Tabelle 1 sind die Gehalte an Isoflavonen in ausgewählten Lebensmitteln zusammengefasst.

Isoflavone liegen in der Pflanze meist als Zuckerkonjugate vor. In der Sojabohne dominieren die 6"-O-Malonyl-7- β -Glucoside (Abb. 6). Diese sind jedoch hitzelabil, so dass in wärmebehandelten Produkten, beispielsweise gerösteten Sojabohnen, die 6"-O-Acetyl-7- β -Glucoside und vor allem die 7- β -Glucoside zu finden sind. Demgegenüber überwiegen in traditionell fermentierten Sojaprodukten wie Tempeh oder Miso die Aglykone, da der Zuckerrest durch die zur Fermentation eingesetzten Mikroorganismen enzymatisch abgespalten wird. In der Sojabohne sind Isoflavone unterschiedlich verteilt. In der Samenschale liegen sie in einer 5- bis 6fach höheren Konzentration vor als im Kotleledon. Darüber hinaus ist der Anteil an Glycitein und Daidzein im Vergleich zu Genistein erhöht.

Lignane bestehen aus zwei Phenylpropan-Einheiten, die 8,8'-verknüpft sind (Abb. 2). Durch zusätzliche Brücken über Sauerstoffatome oder Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen weisen sie eine große strukturelle Viel-

falt auf. Im Gegensatz zu den Isoflavonen und Coumestanen sind Lignane in pflanzlichen Lebensmitteln weit verbreitet, wobei Vollkorn und Ölsaaten die Hauptquellen darstellen. Die mit Abstand höchste Konzentration enthält Leinsamen (Tab. 2). Wichtige Vertreter sind Secoisolariciresinol und Matairesinol. Daneben wurden inzwischen einige weitere Lignane wie Pinosresinol, Lariciresinol und Syringaresinol beschrieben, die in geringeren Mengen in Leinsamen, Roggenvollkorn und Kürbiskernen enthalten sind.

Coumestane (Abb. 3) sind in der Ernährung des Menschen von untergeordneter Bedeutung, da sie nur in sehr wenigen pflanzlichen Lebensmitteln, z. B. in Alfalfa-, Klee- und Sojasprossen enthalten sind. Ihr wichtigster Vertreter ist Coumestrol, das von allen bisher bekannten Phytoöstrogenen die höchste östrogene Aktivität besitzt.

Bioverfügbarkeit und Stoffwechsel

Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Genistein und Daidzein beim Menschen nach Verzehr von nativen, d. h. nicht fermentierten Sojaprodukten ergaben, dass die maximale Plasmakonzentration nach 6 bis 8 Stunden erreicht wird. Die Plasmaspiegel beider Isoflavone fallen nach Erreichen des Maximalwertes nach einer Kinetik erster Ordnung ab. Dabei wurden für Genistein Halbwertszeiten zwischen 6 und 8 Stunden und für Daidzein zwischen 5 und 6 Stunden in verschiede-

Tab. 1: Gehalt an Isoflavonen in ausgewählten Lebensmitteln (in mg/100 g Frischgewicht) [7, 13]

Lebensmittel	Genistein	Daidzein	Glycitein	Biochanin A	Formononetin
Sojabohnen	30–92	20–52	10–14	0,01	0,07
Sojamilch	3–17	1–13	0–2	n. n.	n. n.
Tofu	8–20	7–11	0–5	n. n.	n. n.
Sojasprossen	2,0	2,5	n. b.	n. n.	0–0,2
Kleesprossen	0,1–0,4	0–0,1	n. b.	0,4–0,8	2,3–4,0
Bohnen ^a	0–0,7	0–0,02	n. n.	0–1,4	0–0,2
Erbsen ^a	0–0,6	0–7,3	n. n.	n. n.	n. n.
Obst, Gemüse	0–0,2	0–0,2	n. n.	n. n.	n. n.

^aVerschiedene Sorten; n. n. = unter der Nachweisgrenze; n.b. = nicht bestimmt

nen Humanstudien ermittelt. 24 Stunden nach einmaliger Aufnahme von Soja sind die Plasmaspiegel in aller Regel wieder auf den Ausgangswert abgesunken. Noch nicht geklärt ist, inwieweit sich Isoflavonglucoside und Isoflavonaglykone in ihrer Bioverfügbarkeit unterscheiden. Zwar wurde diese Frage in mehreren Studien untersucht, ein einheitliches Ergebnis jedoch nicht erzielt.

Werden Isoflavone als Aglykone aufgenommen, erfolgt wahrscheinlich im Dünndarm auf Grund ihrer Lipophilie eine Resorption durch passive Diffusion. Bei Aufnahme in Glucosidform werden mehrere Resorptionswege diskutiert, deren Bedeutung im Einzelnen noch unklar ist. Lange Zeit wurde angenommen, dass Glucoside erst im Dickdarm durch bakterielle Glucosidasen gespalten werden und anschließend resorbiert werden können. Heute ist bekannt, dass eine Abspaltung des Zuckerrestes auch durch dünnarmeigene zytosolische Glucosidasen erfolgen kann. Diskutiert wird auch ein aktiver Transport über spezifische Glucosetransporter, wie dies z. B. für das Flavonol Quercetin gezeigt wurde.

Nicht resorbierte Isoflavone gelangen in den Dickdarm und können durch die Darmflora reaktiv metabolisiert werden. Dabei wird Daidzein zunächst zu Dihydrodaidzein reduziert, welches entweder durch Spaltung des C-Ringes zu O-Demethylangolensin oder unter Erhalt des C-Ringes zu dem Isoflavan Equol verstoffwechselt werden kann. Die Bildung von Equol ist starken interindividuellen Unterschieden unterworfen und vor allem von der Zusammensetzung der Darmflora abhängig. Etwa ein Drittel der Menschen sind nicht in der Lage, Equol aus Daidzein zu bilden. Auch eine hohe Aufnahme an Fett, wie sie in westlichen Ländern im Vergleich zu asiatischen Ländern der Fall ist, wirkt sich negativ auf die Equolbildung aus. Analog zu Daidzein wird Genistein im ersten Schritt zu Dihydrogenistein reduziert und kann weiter zu 6'-Hydroxy-O-Demethylangolensin metabolisiert werden. Im Unterschied zu Daidzein wird der analoge Equol-Metabolit 5-Hydroxyequol aber nicht gebildet. Stattdessen kann ein Abbau des O-Demethylangolensinderivates zu p-Ethylphenol erfolgen.

Isoflavone sowie ihre reduktiven Metabolite, die aus dem Darm resorbiert werden, gelangen via Pfortader

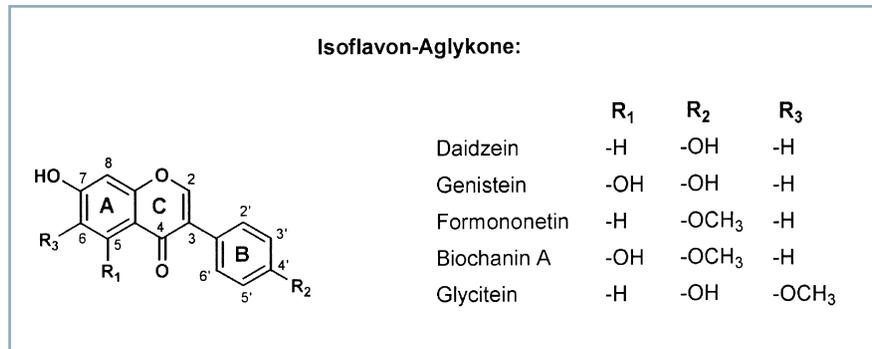


Abb. 1: Strukturformeln der wichtigsten Isoflavone

in die Leber. Sie unterliegen dort Phase-II-Konjugationsreaktionen und werden überwiegend zu den Monoglucuroniden umgesetzt. Als Phase-II-Konjugate treten sie in die systemische Zirkulation ein oder werden sowohl renal als auch biliär ausgeschieden. Gelangen sie mit der Galle in den Darm, können die Konjugate durch Enzyme der Darmflora gespalten und die Aglykone erneut resorbiert werden. Damit unterliegen die Isoflavone – ähnlich den körpereigenen Steroidhormonen – einem enterohepatischen Kreislauf.

Daneben sind Isoflavone auch Substrate für Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen, die hauptsächlich in der Leber lokalisiert sind. So werden Genistein und Daidzein *in vitro* zu einer Vielzahl hydroxylierter Derivate metabolisiert, die nach Sojakonsum zum Teil auch in Humanurin nachgewiesen werden konnten.

Der überwiegende Teil der Isoflavone wird renal ausgeschieden. Bei verschiedenen Studien zur Bioverfügbarkeit lag die Wiederfindung für Daidzein und die Hauptmetaboliten im Urin zwischen 35–62 % der verabreichten Dosis, für Genistein bei 9–22 %. Die Ausscheidung mit den Faeces liegt meist unter 5 %.

Bei Asiaten mit traditioneller Ernährung liegt die Plasma-Gesamtisoflavonoidkonzentration (Summe aus Daidzein, Genistein und Equol) im Mittel bei ca. 870 nM, während sie bei Europäern durchschnittlich nur ca.

50 nM beträgt. Zu beachten ist, dass diese im Plasma gemessenen Konzentrationen nicht zwangsläufig auf die Konzentration im Gewebe übertragbar sind. So wurden in einer Studie mit Frauen nach Aufnahme von 45 mg Isoflavonen pro Tag über zwei Wochen Plasmaspiegel von ~1 µM gefunden, während die Konzentrationen im Brustgewebe bei ~3 µM lagen. In einer Bioverfügbarkeitsstudie mit Ratten, denen radioaktiv markiertes Genistein verabreicht wurde, konnte gezeigt werden, dass in Geweben wie Brust, Eierstöcken und Uterus bei weiblichen Tieren sowie der Prostata bei männlichen Tieren ein Großteil (zwischen 50–90 %) der Isoflavone als Aglykone, die als biologisch wirksame Form gelten, vorliegen. Im Gegensatz hierzu liegt der Aglykonanteil im Plasma bei nur 1–2 %.

Im Unterschied zu den Isoflavonen werden die Leinsamen-Lignane Secoisolariciresinol-diglucosid und Matairesinol durch die humane Darmflora nahezu vollständig in die sog. Säuglignane Enterodiol und Enterolacton (Abb. 7) überführt. Interindividuelle

Tab. 2: Gehalt an Lignan in ausgewählten Lebensmitteln (in µg/100 g Trockengewicht) [2, 7]

Lebensmittel	Secoisolariciresinol	Matairesinol
Leinsamen	370 000	1100
Kürbiskerne	21 400	n. b.
Roggen	47–720	65
Weizen	8–280	n. n.
Reis	16–60	n. n.
Nüsse ^a	96–257	0–6
Bohnen ^a	64–3 050	n. n. bis Spuren
Spargel	6 510	n. b.
Zwiebeln	83	8
Broccoli	414	23
Karotten	192	3
Kartoffeln	10	6
Weißwein, µg/L	135–174	17–22
Rotwein, µg/L	686–1 280	74–98

^averschiedene Sorten; n. n. = unter der Nachweisgrenze; n. b. = nicht bestimmt

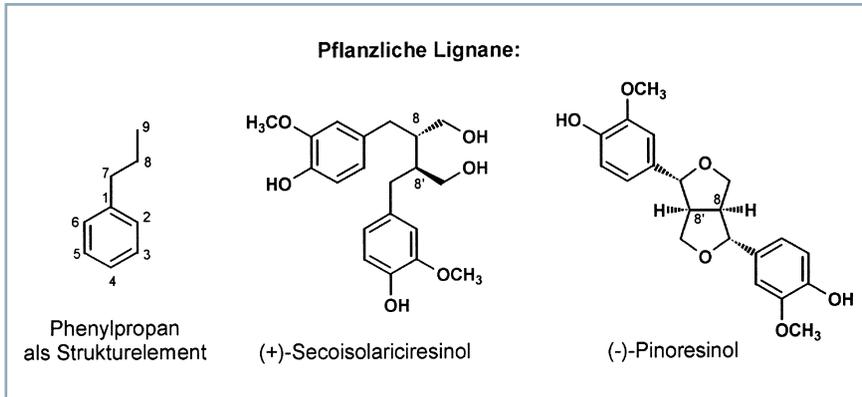


Abb. 2: Strukturformeln pflanzlicher Lignane

Unterschiede sind nur insofern vorhanden, dass das Verhältnis der beiden Säugertilignane Schwankungen unterworfen ist. Im Allgemeinen liegt der Gehalt an Enterolacton im Urin um das 5- bis 20fache über dem von Enterodiol, in Einzelfällen kann aber auch Enterodiol überwiegen. Die pflanzlichen Ausgangsverbindungen sind meist nur in Spuren im Urin nachweisbar. Der oxidative Metabolismus der Säugertilignane durch Cytochrom-P450-Enzyme konnte *in vitro* durch Lebermikrosomen von Ratte und Mensch nachgewiesen werden, die *in vivo* Bedeutung dieser Metabolite ist aber bis heute fraglich. Hydroxylierte Derivate der pflanzlichen

Lignane konnten nach Leinsamenverzehr nicht oder nur in Spuren im Urin nachgewiesen werden. Ähnlich den Isoflavonen liegen die Säugertilignane Enterolacton und Enterodiol hauptsächlich in Form der Glucuronide in Plasma und Urin vor. Im Unterschied zu den Plasma-Isoflavonkonzentrationen sind die Enterolactonkonzentrationen von Asiaten und Europäern ähnlich und erreichen Werte zwischen 10–40 nM.

Ernährungsphysiologie

Aus internationalen Krebsstatistiken geht hervor, dass hormonabhängige Krebserkrankungen wie Brust- und Prostatakrebs in asiatischen Ländern, in denen Soja Bestandteil einer traditionellen Ernährung ist, weitaus seltener auftreten als in westlichen Industrieländern. Inwieweit daraus eine krebopräventive Wirkung einzelner Soja-Inhaltsstoffe wie der Isoflavon-Gruppe abgeleitet werden kann, ist fraglich. Hinsichtlich der Ernährungsgewohnheiten sowie weiterer Lebensstil-Faktoren existieren große Unterschiede zwischen asiatischen und westlichen Industrieländern, weshalb sehr viele Faktoren für die unterschiedlichen Krebsrisiken verantwortlich sein können. Zwar konnte vor allem in Fall-Kontroll-Studien nachgewiesen werden, dass hohe Phytoöstrogen-(Enterolacton- sowie Isoflavon-) Konzentrationen im Plasma mit einem verringerten Brustkrebsrisiko korrelieren. In den bis dato vorliegenden prospektiven Studien konnte jedoch ein protektiver Effekt von Phytoöstrogenen hinsichtlich Brustkrebs nicht gezeigt werden.

Die tierexperimentellen Daten zur chemopräventiven Wirkung von Isoflavonen hinsichtlich **Brustkrebs** er-

geben ein sehr differenziertes Bild. Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurde gezeigt, dass die Inzidenz und Wachstumsrate von durch Dimethylbenzanthracen (DMBA) sowie N-Methyl-N-Nitrosoharnstoff (MNU) induzierte Mammatumoren bei weiblichen Ratten signifikant verringert wird durch die Gabe von mit Soja supplementiertem Futter oder die des isolierten Sojaflavons Genistein, wenn diese neonatal oder vor Einsetzen der Pubertät stattfindet. Erfolgt die Verfütterung einer isoflavonreichen Diät dagegen erst im Erwachsenenalter, ist die Schutzwirkung nicht mehr vorhanden. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass Genistein auf Grund seiner östrogenen Wirkung eine früh- bzw. vorzeitige Ausdifferenzierung des Brustdrüsengewebes induziert, das dann auf chemische Kanzerogene weniger empfindlich reagiert. In anderen Tierexperimenten bewirkte die Verfütterung von Genistein bzw. eines Sojaproteinisolates bei Mäusen mit implantierten menschlichen östrogenabhängigen Brustkrebszellen (MCF-7-Zellen) ein beschleunigtes Wachstum dieser Tumorzellen. *In-vitro*-Untersuchungen mit MCF-7-Zellen untermauern diese Befunde. Hier stimulierten Isoflavone in niedrigen Konzentrationen (<10 µM), wie sie in Humanplasma nach Verzehr von Sojaprodukten gemessen wurden, die Proliferation der Tumorzellen, während erst hohe Konzentrationen (>10 µM) die gewünschte Wachstumshemmung bewirkten. Auch in klinischen Studien übte die Aufnahme von Isoflavonen einen östrogenen Stimulus auf das Brustdrüsengewebe prä- und postmenopausaler Frauen aus, der als unerwünscht eingestuft wird. Obwohl eine Übertragung von *in vitro* und tierexperimentellen Befunden auf den Menschen schwierig ist, ist es nicht auszuschließen, dass die Aufnahme von Phytoöstrogenen in hoher Dosierung für Frauen mit Brustkrebs, präkanzerogenen Veränderungen in der Brust oder einer genetischen Prädisposition kontrainduziert sein könnte.

Die Schutzwirkung von Phytoöstrogenen hinsichtlich **Prostatakrebs** ist vor allem in unterschiedlichen Tiermodellen untersucht worden. Die Verfütterung eines Sojaproteinisolates (als Isoflavonquelle) sowie von Roggenkleie (als Lignanquelle) führte bei Nacktmäusen sowie bei Mäusen mit Immundefizienz (SCID) mit implantierten androgensensitiven LNCaP-

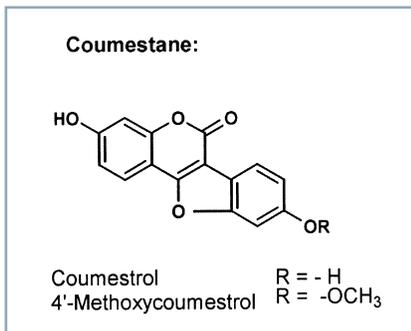


Abb. 3: Strukturformeln der wichtigsten Coumestane

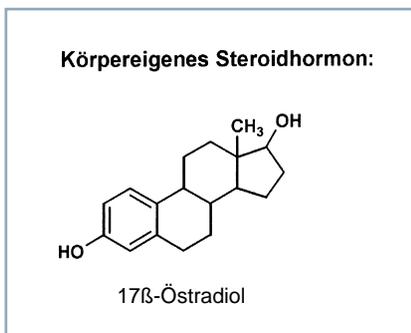


Abb. 4: Strukturformel des weiblichen Sexualhormons 17β-Ostradiol

Prostatakrebszellen zu einem verzögerten Wachstum der Tumorzellen im Vergleich zur Gruppe der Kontrolltiere, die Futter ohne Phytoöstrogene erhielten. Des Weiteren wurde gezeigt, dass mit Genistein supplementiertes Futter die Entwicklung von chemisch induzierten Prostatatumoren inhibiert. Analoge Ergebnisse wurden auch in einem transgenen Mausmodell (TRAMP) erhalten. Dies könnte erklären, warum bei asiatischen Männern gerade die Inzidenz an aggressiven, wenig differenzierten Prostatatumoren sehr viel niedriger ist als bei Männern in westlichen Industrieländern, während die Häufigkeit latenter, klinisch nicht in Erscheinung tretender Prostatatumoren in beiden Bevölkerungsgruppen ähnlich hoch ist. Als möglicher Mechanismus wird die Induktion von Apoptose durch Genistein diskutiert, da beispielsweise in einer klinischen Studie gezeigt werden konnte, dass bei Männern mit Prostatakrebs die Apoptoserate in den Prostatatumorzellen mit niedriger bis mittlerer Aggressivität nach Aufnahme von 160 mg Isoflavonen in Form eines Rotklee-Extraktes für durchschnittlich 20 Tage signifikant erhöht ist.

Adverse Effekte wurden bisher lediglich in einer Studie beobachtet, bei der die Gabe von Sojaproteinisolat im Futter bei implantierten androgenunabhängigen Prostatakrebszellen AT-1 im Rattenmodell keinen Einfluss auf das Tumorstadium hatte bzw. in der höchsten Konzentration sogar eine beschleunigte Proliferation der Zellen induzierte. Demnach gibt es also Hinweise dafür, dass Isoflavone das Wachstum von androgenabhängigen Prostatakrebszellen in frühen Stadien hemmen können, während eine Schutzwirkung bei fortgeschrittenen und androgenunabhängigen Tumoren auf der Grundlage der bisher vorliegenden Daten fraglich ist.

Neben der krebspräventiven Wirkung wird für Isoflavone auch ein **kardioprotektiver Effekt** diskutiert. In klinischen Studien führte die Aufnahme von Sojaprotein (meist 20 bis 60 g/d für 4 bis 12 Wochen mit Isoflavongehalten zwischen 50–150 mg/d) zu einer Erniedrigung des LDL-Cholesterins, der Serum-Triglyceride und in einzelnen Studien zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterins, während die Gabe von isolierten Isoflavonen in äquivalenter Dosis in den meisten Studien keine Verbesserung des Serum-Lipoprotein-Profiles der genannt-

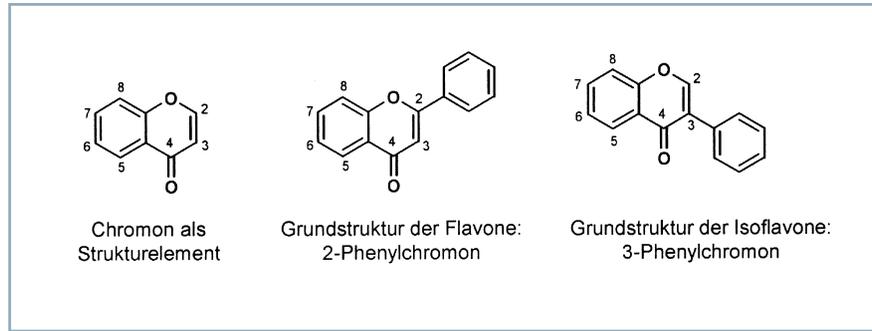


Abb. 5: Chromon als Strukturelement der Flavone und Isoflavone

ten Risikofaktoren bewirkte. Es ergaben sich allerdings Hinweise dafür, dass Isoflavone die arterielle Elastizität verbessern und die Oxidationsresistenz von Low-Density-Lipoproteinen erhöhen. Der maximale kardioprotektive Effekt ist dennoch nur durch Aufnahme des intakten Sojaproteins zu erreichen und kann nur eingeschränkt auf den Gehalt an Isoflavonen zurückgeführt werden. Auf der Grundlage dieser Studien wurde 1999 von der U.S. Food and Drug Administration ein „Health Claim“ erlaubt, der Sojaprotein (und nicht Soja-Isoflavonen) positive Eigenschaften hinsichtlich der Prävention von koronaren Herzkrankheiten bestätigt.

Erste Ergebnisse aus epidemiologischen sowie klinischen Studien deuten darauf hin, dass Leinsamen bzw. Lignane einen ähnlich positiven Einfluss auf das Lipid- und Lipoproteinprofil des Blutes besitzen wie Sojaprotein. Dieser konnte auch in einem Tierversuch mit dem isolierten Lignan Secoisolariciresinol bestätigt werden. In einer prospektiven Studie korrelierte die Enterolacton-Konzentration im Plasma invers mit dem Herzinfarkttrisiko. Des Weiteren zeigte sich eine

enge inverse Beziehung zwischen der Plasma-Konzentration von Enterolacton und dem Isoprostan F₂, das als Marker für Lipidperoxidation *in vivo* angesehen wird. Für eine abschließende Beurteilung der Lignane liegen jedoch nicht genügend Daten vor.

Auf Grund ihrer östrogenen Aktivität werden Isoflavone inzwischen auch in Deutschland zunehmend als Alternative zur klassischen Hormonersatztherapie diskutiert. Dies hat dazu geführt, dass Phytoöstrogenpräparate auf der Basis von Soja- oder Rotklee-Extrakten in Apotheken oder Reformhäusern zur Linderung von **klimakterischen Beschwerden** angeboten werden. Klinische Studien zum Einfluss von Isoflavonen auf klimakterische Beschwerden wurden mit Frauen in der Peri- und Postmenopause durchgeführt, die Isoflavone in einer Dosierung zwischen 50 und 120 mg/d in Form von Soja-Proteinisolaten oder Sojaextrakten meist über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten aufnahmen. In der Mehrzahl der Studien konnte keine oder zumindest keine signifikante Abnahme der typischen Menopause-Beschwerden wie Hitzewallungen und

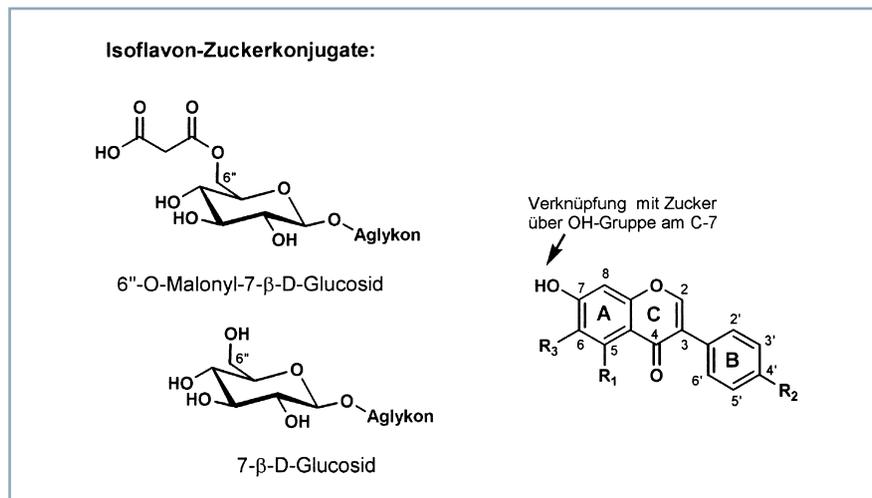


Abb. 6: Wichtige Zuckerkonjugate der SojaIsoflavone Daidzein und Genistein

Schweißausbrüchen im Vergleich mit einer Placebo-Behandlung beobachtet werden. In wenigen Studien wurden die Beschwerden geringfügig reduziert. Als Problem erwies sich, dass häufig bereits in der Placebogruppe eine 20–30%ige Abnahme der Beschwerden festzustellen war, was das Erkennen eines möglichen Soja- oder Isoflavon-spezifischen Effektes entsprechend erschwert.

Auch Aussagen zur **Osteoporoseprävention** durch Soja- bzw. Isoflavonkonsum gestalten sich schwierig. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind lediglich Daten aus Studien verfügbar, die sich über einen relativ kurzen Zeitraum von 3 bis 12 Monaten erstrecken. Diese führten zu keinem einheitlichen Ergebnis und lassen deshalb keine allgemeingültigen Aussagen zu. Bei Frauen vor der Menopause beeinflusste eine Isoflavonaufnahme die Knochendichte nicht, während diese bei Frauen in der Postmenopause in Abhängigkeit von der eingesetzten Dosis zunahm. In zwei Studien war die Zunahme der Knochendichte lediglich auf die Lendenwirbelsäule beschränkt und nur bei einer hohen Isoflavondosis von 80 bzw. 90 mg pro Tag feststellbar, während bei einer niedrigeren Dosierung von 56 mg pro Tag keine Veränderungen auftraten. In einer dritten Studie reichte dagegen eine Isoflavondosis von 54 mg pro Tag aus, um sowohl die Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule als auch des Oberschenkelhalses zu erhöhen. Eine positive Veränderung von biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels (u. a. Anstieg der Serumosteokalzinkonzentration, Rückgang der N-Telopeptide im Harn) wurde in

insgesamt zwei klinischen Studien festgestellt. Da die gemessenen Effekte aber sehr gering waren, stellt sich die Frage nach der klinischen Relevanz. Auf der Grundlage der zurzeit vorliegenden Daten ist es deshalb verfrüht, von einer Schutzwirkung der Isoflavone vor Osteoporose zu sprechen. Zur endgültigen Beantwortung dieser Frage sind weitere Studien mit größeren Probandenkollektiven und längeren Untersuchungszeiträumen notwendig. Aus den wenigen Ergebnissen zum Einfluss von Lignan auf den Knochenstoffwechsel lässt sich bis dato keine osteoprotektive Wirkung ableiten.

Das **Immunsystem** stellt ein weiteres Organsystem dar, welches durch Phytoöstrogene auf Grund der Expression von Östrogen-Rezeptoren (ER) auf verschiedenen Immunzelltypen moduliert werden kann. *In-vitro*-Ergebnisse zeigen, dass hohe Genisteinkonzentrationen (>10 µM) zu einer Hemmung von Immunfunktionen führen, während im Gegensatz dazu physiologische Konzentrationen von Daidzein (0,1–10 µM) dosisabhängig die Lymphozytenproliferation stimulieren.

In bisher wenigen Tierexperimenten sind sowohl suppressive als auch stimulierende Effekte von Phytoöstrogenen auf das Immunsystem beschrieben worden. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Plasmagenisteinkonzentrationen, wie sie bei Säuglingen mit Ernährung auf Sojabasis auftreten (1–4 µM), bei jungen Mäusen nach Ovariektomie zu einer Thymusatrophie führen. Damit verbunden war eine Abnahme der Thymuszellen sowie eine Entwicklungsstörung ausgereifter CD4⁺/CD8⁺-T-Helfer-Lymphozyten. Diese Effekte waren sowohl über ER als auch über ER-unabhängige Mechanismen vermittelt. In einer Humanstudie mit Säuglingen, die während der ersten 4 Lebensmonate ausschließlich mit Sojamilch ernährt wurden, konnten innerhalb des ersten Lebensjahres jedoch keine signifikanten Unterschiede im Phänotyp verschiede-

ner Immunzellen im Vergleich zu gestillten Säuglingen beobachtet werden. Immunologische Wirkungen der Lignane sind bisher nicht untersucht.

Mögliche Wirkmechanismen

In Zellkulturexperimenten wurden für Phytoöstrogene eine Reihe von biologischen Wirkungen beobachtet, die einen Erklärungsansatz für die östrogene und diskutierte antikanzerogene Wirkung dieser Verbindungen geben können. Allerdings sind sie keineswegs für alle Phytoöstrogene gleich. Selbst kleine Unterschiede in der chemischen Struktur, beispielsweise eine zusätzliche Hydroxyl- oder Methoxygruppe oder das Fehlen einer Doppelbindung, können einen großen Einfluss auf die biologische Aktivität der Verbindungen nehmen.

Am besten untersucht ist sicherlich die durch ER vermittelte Wirkung von Phytoöstrogenen. Hierfür stehen zwei ER, die als ER α und ER β bezeichnet werden, zur Verfügung. Im Körper sind diese unterschiedlich verteilt: ER α ist vor allem in der Brustdrüse und im Uterus, aber auch in der Leber lokalisiert, während ER β vorwiegend in den Eierstöcken, den Hoden, der Prostata sowie im Gastrointestinaltrakt vorkommt. Phytoöstrogene, insbesondere Genistein und Coumestrol, besitzen eine wesentlich höhere Bindungsaffinität zu ER α als zu ER β , was eine gewebespezifische Wirkung einiger Phytoöstrogene erklären könnte.

Eine Beeinflussung des Hormonsystems durch Phytoöstrogene kann auch unabhängig vom ER erfolgen. Diskutierte Mechanismen sind:

- Induktion der SHBG (sex hormone binding globulin)-Synthese in der Leber,
- Hemmung der Aromatase,
- Hemmung der 17 β - und der 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase,
- Modulation des Östrogenmetabolismus.

Daneben sind für Phytoöstrogene, insbesondere für Genistein, eine Reihe von hormonunabhängigen Wirkmechanismen beschrieben. Dazu zählen vor allem:

- Hemmung der Zellproliferation verschiedener Tumorzellen,
- Induktion von Apoptose,
- Hemmung der DNA Topoisomerase II,
- Hemmung verschiedener Protein-tyrosinkinase, z. B. der EGF-Rezeptor-Kinase,

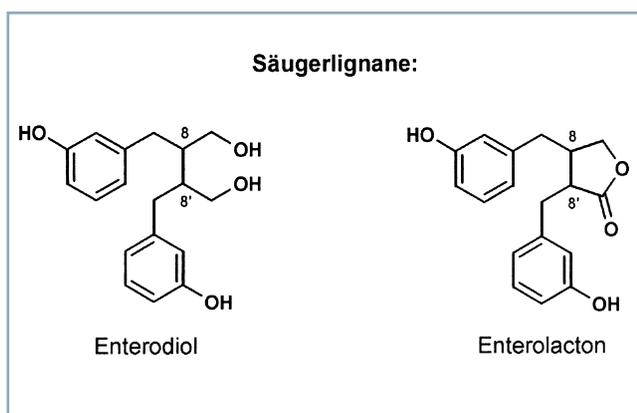


Abb. 7: Strukturformeln der Säugerlignane Enterodiol und Enterolacton, die durch die menschliche Darmflora aus den pflanzlichen Lignan wie Secoisolariciresinol und Matairesinol gebildet werden.

- antioxidative Aktivität,
- Hemmung der Angiogenese,
- Aktivierung des „Peroxisome Proliferator-Activated Receptor“ (PPAR)- γ .

Es stellt sich die Frage, ob und welche dieser Effekte auch *in vivo* von Bedeutung sind. So wird z. B. *in vitro* eine Induktion der Apoptose in aller Regel erst bei Konzentrationen $>50 \mu\text{M}$ beobachtet. Diese liegen weit über den physiologischen Plasmaspiegeln, die bisher bei Personen mit einer sojareichen Ernährungsweise gemessen wurden ($0,2\text{--}5 \mu\text{M}$). Auf der anderen Seite scheint eine Akkumulation von Isoflavonen in bestimmten Zielgeweben nicht ausgeschlossen bzw. wurde bereits vereinzelt gezeigt.

Unerwünschte Wirkungen und Toxizität

Neben den bereits angesprochenen prokanzerogenen Effekten wurde jüngst darüber berichtet, dass die subkutane Gabe von Genistein in hoher Dosierung an neugeborene Mäuse zu einer erhöhten Rate von **Adenokarzinomen der Gebärmutter** im Erwachsenenalter der Tiere führt. Dieser Befund könnte insbesondere im Hinblick auf die Verwendung von Soja-Säuglingsnahrung von Bedeutung sein, die bis dato hohe Konzentrationen an Phytoöstrogenen enthält (meist zwischen $2\text{--}4 \text{ mg pro } 100 \text{ ml trinkfertiger Zubereitung}$). Die resultierende Dosis für Kleinkinder (zwischen $3 \text{ bis } 7 \text{ mg pro kg KG und Tag}$) ist dabei um ein Vielfaches höher als bei Erwachsenen, die sich traditionell mit Sojaprodukten ernähren ($<1 \text{ mg pro kg KG und Tag}$).

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass vor allem Genistein *in vitro* ein **genotoxisches Potenzial** besitzt. Beschrieben sind die Induktion von DNA-Strangbrüchen, Mikrokernen, chromosomalen Aberrationen und Genmutationen im *hprt*-Genlocus in verschiedenen Zellsystemen bei Konzentrationen zwischen $10\text{--}100 \mu\text{M}$. Die durch Genistein verursachten Chromosomenaberrationen sind charakteristisch für Topoisomerase-II-Inhibitoren und betreffen insbesondere das sogenannte MLL-Gen. Die beobachteten Schäden sind denen sehr ähnlich, die auch bei Kindern mit akuter infantiler Leukämie gefunden werden. Ein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Genistein oder ande-

ren Flavonoiden und einer Leukämierkrankung ist aber bis heute nicht bewiesen.

Vereinzelt wird auch auf eine **goitrogene Wirkung** von SojaIsoflavonen hingewiesen. Eine retrospektive Studie an Kindern mit autoimmunbedingten Schilddrüsenenerkrankungen lässt auf einen Zusammenhang mit der Verwendung von Sojanahrung im Säuglingsalter schließen. Bei gesunden Erwachsenen, die über drei Monate täglich 30 g Soja aufnahmen, wurde bei der Hälfte der Probanden eine reversible Kropfbildung diagnostiziert. *In-vitro*-Studien zeigen, dass SojaIsoflavone Substrate der thyridalen Peroxidase sind, d. h. selbst jodiert werden können und somit als kompetitive Substrate bei der Schilddrüsenhormonsynthese wirken. Ferner wird bei Jodmangel von einer direkten Hemmung des Enzyms durch kovalente Bindung der Isoflavone berichtet. Die halbmaximale Hemmung der thyridalen Peroxidase wird bereits bei einer Konzentration von $1 \mu\text{M}$ Genistein erreicht. Bei Jodmangel kann dieser Effekt deshalb physiologische Relevanz besitzen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Nebenwirkungen von Phytoöstrogenen beim Menschen, vor allem bei hoher Dosierung über einen langen Zeitraum, wie sie insbesondere bei Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln auftreten können, nach heutigem Stand des Wissens nicht auszuschließen sind.

Aktuelle Zufuhr/ Versorgungszustände

In asiatischen Ländern liegt die Aufnahme an Isoflavonen bei traditioneller Ernährung meist im Bereich zwischen $15\text{--}40 \text{ mg/d}$, während in westlichen Industrieländern Sojaprodukte nicht zu den gebräuchlichen Lebensmitteln gehören und deshalb durchschnittlich weniger als 2 mg/d aufgenommen werden. Für die tägliche Aufnahme an Lignan gibt es keine fundierten Zahlen, es liegt aber auf der Hand, dass diese sehr stark abhängig ist vom Verzehr an Vollkornprodukten, Ölsaaten und Gemüse. Für niederländische Frauen wurde eine durchschnittliche tägliche Aufnahme von $0,93 \text{ mg Secoisolariciresinol}$ und $0,07 \text{ mg Matairesinol}$ berechnet (EPIC-Study), ähnliche Werte ergaben sich für postmenopausale amerikanische Frauen (Framingham-Study).

Danksagung

Wir danken der Europäischen Kommission (Projekte PHYTOPREVENT und PHYTO-HEALTH) sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG/Ku 1079/5-1 und 1079/6-1) für die Förderung unserer Projekte.

Literaturhinweise:

1. Adlercreutz, H.: Phyto-oestrogens and cancer, *Lancet Oncol.* 3 (2002), S. 364-373.
2. Adlercreutz, H., Mazur, W.: Phytoestrogens and western diseases. *Ann. Med.* 29 (1997), S. 95-120.
3. Clarkson, T.B.: Soy, Soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J. Nutr.* 132 (2002), S. 566S-569S.
4. De Lemos, M.L.: Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. *Ann Pharmacother.* 35 (2001), S. 1118-1121.
5. Doerge, D.R., Chang, H.C.: Inactivation of thyroid peroxidase by soy isoflavones, *in vitro* and *in vivo*. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 777 (2002), S. 269-279.
6. Gilani, G.S., Anderson J.J.B. (Eds.): Phytoestrogens and Health. AOCs Press, Champaign (2002).
7. Horn-Ross, P.L., Barnes, S., Lee, M. et al.: Assessing phytoestrogen exposure in epidemiologic studies: development of a database (United States). *Cancer Causes Control* 11 (2000), S. 289-298.
8. Kulling, SE, Lehmann, L, Metzler, M: Oxidative metabolism and genotoxic potential of major isoflavone phytoestrogens. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 777 (2002), S. 211-218.
9. Lamartiniere, C.A., Cotroneo, M.S., Fritz, WA et al.: Genistein chemoprevention: timing and mechanism of action in murine mammary and prostate. *J. Nutr.* 132 (2002), S. 552S-558S
10. Newbold, R.R., Banks, E.P., Bullock, B., Jefferson, W.N.: Uterine adenocarcinoma in mice treated neonatally with genistein. *Cancer Res.* 61 (2001), S. 4325-4328.
11. Peeters P.H.M., Keinan-Boker, L., van der Schouw, Y.T., Grobbee, D.E.: Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res. Treat.* 77 (2003), S. 171-183.
12. Setchell, K.D.R., Brown, N.M., Desai, P. et al.: Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J. Nutr.* 131 (2001), S. 1362S-1375S
13. USDA-Datenbank: <http://www.nal.usda.gov/fnic/>
14. Watzl, B., Leitzmann, C.: Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln. S. 41-45, 91-96, 118. 2. Aufl., Hippokrates, Stuttgart (1999).
15. Yellayi, S., Naaz, A., Szweczykowski, M.A. et al.: The phytoestrogen induces thymic and immune changes: A human health concern? *PNAS* 99 (2002), S. 7616-7621.

Anschrift der Verfasser:

PD Dr. Sabine E. Kulling

Dr. Bernhard Watzl

Institut für Ernährungsphysiologie

Bundesforschungsanstalt für

Ernährung

Haid-und-Neu-Str. 9

76131 Karlsruhe