

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

FINKING G, HANKE H, HESS B

*Ansatzpunkte für einen therapeutischen Einsatz von
Phytoöstrogenen (Isoflavonen) bei postmenopausalen Frauen*

Journal für Menopause 1998; 5 (5) (Ausgabe für Schweiz), 7-16

*Journal für Menopause 1998; 5 (5) (Ausgabe für Deutschland)
7-16*

Journal für Menopause 1998; 5 (5) (Ausgabe für Österreich), 7-16

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



ANSATZPUNKTE FÜR EINEN THERAPEUTISCHEN EINSATZ VON PHYTOÖSTROGENEN (ISOFLAVONEN) BEI POSTMENOPAUSALEN FRAUEN

EINSATZ
VON PHYTO-
ÖSTROGENEN
(ISOFLAVONEN)
BEI POSTMENO-
PAUSALEN
FRAUEN

Summary

Great epidemiologic studies could proof that the risk of suffering from a coronary heart disease in women after the onset of menopause can be decreased by postmenopausal oestrogen replacement therapy. The effect is on one hand triggered via metabolic processes in the liver (decrease of the LDL-cholesterol, increase of the HDL-cholesterol), on the other hand via a direct impact on the vessel wall (anti-oxidation, relaxation, anti-proliferation). Limiting for a therapeutical usage of oestrogens is an increase in breast cancer and endometrial cancer rates under oestrogen therapies. To reduce the risk of endometrial cancer a cyclic application of gestagenes is inducing regular menstruations. Unfortunately gestagenes also seem to antagonize the atheroprotective effect gained by the oestrogens. Furthermore for many woman the persisting menstruation seems to be quite problematic. Therapeutical

onsets with structurally modified oestrogens as well as with intrinsic oestrogen receptor antagonists were made. They might provide the desired atheroprotective effects of oestrogen without any negative effects on the mammary gland or the endometrium. In this respect, isoflavones also known as phyto-oestrogens were analyzed. They are widely spread and occur in many food, especially often in soy products. Organe cultures and animal experiments as well as clinical studies could show that phytoestrogens such as Genistein and Daidzein can act atheroprotectively in the same way as oestrogen does. Effects on the mammary gland or the endometrium could not be detected, but positive side effects on the bone metabolism and the decrease of certain types of cancer could be observed. In total, the therapeutical application of phytoestrogens in postmenopausal women seems to be of actual and great importance.

werden auch Isoflavone, pflanzliche Östrogene, untersucht, die in der Natur weit verbreitet sind und in zahlreichen Lebensmitteln, insbesondere in Sojaprodukten, vorkommen. In Organkultur- und Tierexperimenten, aber auch in klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß Phytoöstrogene, wie Genistein und Daidzein, all die Wirkungen vermitteln können, durch die Östrogen die Atherosklerose vermindert. Gleichzeitig konnte eine Wirkung auf die Brustdrüse und das Endometrium nicht gesehen werden. Es wurden aber zusätzlich günstige Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel und die Verminderung bestimmter Krebsarten beobachtet, so daß der therapeutische Einsatz von Phytoöstrogenen bei postmenopausalen Frauen von besonderer aktueller Bedeutung ist.

ZUSAMMENFASSUNG

In großen epidemiologischen Studien wurde gezeigt, daß die postmenopausale Östrogen-substitution bei Frauen das Herzinfarktrisiko deutlich vermindern kann. Diese Wirkung wird zum einen über metabolische Prozesse in der Leber (Senkung des LDL-Cholesterins, Erhöhung des HDL-Cholesterins), zum anderen durch einen direkten Einfluß auf die Gefäßwand (Antioxidation, Relaxation, Antiproliferation) vermittelt. Für den therapeutischen Einsatz von Östrogenen limitierend ist die Tatsache, daß sich die Inzidenz von Mamma- und Endometrium-

karzinomen deutlich erhöht. Um die Entstehung von letzterem zu verhindern, wird durch zyklische Gabe eines Gestagens eine regelmäßige Abbruchblutung induziert. Gestagene sind jedoch in der Lage, den gewünschten atheroprotektiven Östrogeneffekt zu antagonisieren. Außerdem haben viele Frauen Probleme mit der persistierenden Monatsblutung. Daher gibt es therapeutische Versuche mit strukturell veränderten Östrogenen, aber auch Östrogenrezeptorantagonisten mit intrinsischer Rezeptorwirkung, die möglicherweise die gewünschten, insbesondere die atheroprotektiven Östrogenwirkungen ohne die Effekte an Brustdrüse oder Endometrium vermitteln. In dieser Hinsicht

FRAUEN UND KORONARE HERZERKRANKUNG (KHK)

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen. Bei Frauen steigt nach Erreichen der Menopause das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden oder daran zu versterben, deutlich an [1] (Abb. 1). Für die Entwicklung symptomatischer atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen wird neben dem zunehmenden Alter und den bekannten Risikofaktoren schon seit den frühen 60er Jahren die abnehmende ovarielle Östrogenproduktion verantwortlich gemacht [2, 3, 4]. Daher wird Frauen beim Eintritt in die Postmenopause die Östrogen-Ersatztherapie angeboten.

Im Rahmen von großen prospektiven Substitutionsstudien (z. B. Nurses Health-Studie) konnte gezeigt werden, daß die regelmäßige Einnahme von Östrogenen das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis deutlich, im Schnitt bis zu 30 %, senken kann [5]. Von einer Östrogenbehandlung profitieren insbesondere diejenigen Frauen mit

vorbestehender koronarer Herzkrankung überproportional [6]. Nicht endgültig geklärt sind die exakten Wirkmechanismen von Östrogen hinsichtlich seiner atheroprotektiven Eigenschaften, es sind aber in experimentellen und klinischen Studien mittlerweile eine Reihe von Ansatzpunkten erforscht worden [7].

Abbildung 1: Die altersbezogene Inzidenz der koronaren Herzkrankung (KHK) bei Männern und Frauen.

Jährliche Rate an KHK-Fällen. Adaptiert nach Castelli WP.
Am J Obstet Gynecol 1988; 158:1553-1560

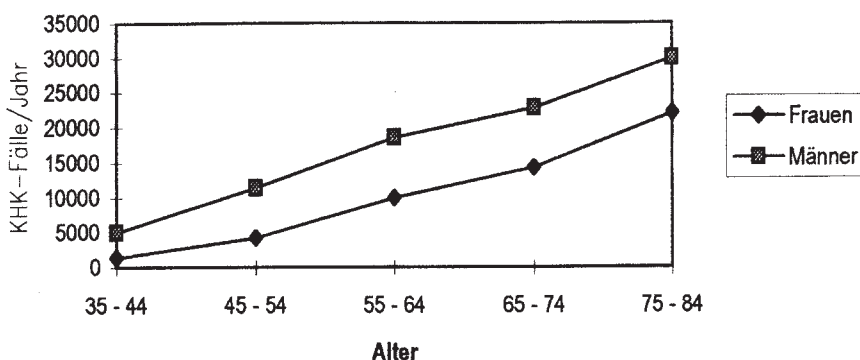
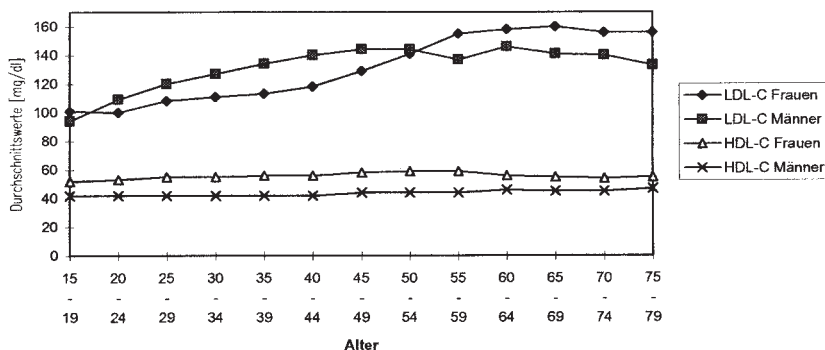


Abbildung 2: Die charakteristische altersabhängige Änderung der Plasma-Lipoprotein-Fractionen (HDL/LDL) bei Männern und Frauen.

Lipoprotein-Cholesterin-Fractionen und Altersstrukturen in Frauen und Männern. Adaptiert von Kannel WB. Nutr Rev 1988; 46: 68-78.



WIRKUNGSMECHANISMEN VON ÖSTROGEN BEI DER VERHINDERUNG DER ATHEROSKLEROSE

Beeinflussung des Lipidmetabolismus

Daß Östrogen in der Lage ist, vor Atherosklerose zu schützen, wurde bereits 1942 von Ludden in Cholesterin-Fütterungsexperimenten an Kaninchen beobachtet [8]. Er zeigte unter Östrogen-gabe insbesondere eine verminderte Einlagerung von Cholesterin in die Gefäßwand. Tierexperimente bilden seither ein Schlüsselmodell für die Erforschung der Wirkungsmechanismen verschiedener Östrogene im Rahmen ihrer atheroprotektiven Eigenschaften [9, 10, 11, 12].

Metabolische Effekte, wie sie in klinischen Studien beobachtet wurden [13, 14], scheinen eine entscheidende Rolle bei der Östrogenwirkung zu spielen. Insbesondere führt die Östrogen-substitution zu einer Verminderung des LDL-Cholesterins und einem Anstieg des HDL-Cholesterins, das für die Ausscheidung des Cholesterins aus der Gefäßwand verantwortlich ist [15, 16, 17].

In Experimenten mit Kaninchen, die einen erblichen LDL-Rezeptormangel der Leber, ähnlich der menschlichen Form familiärer Hypercholesterinämie Typ II-a [18], haben, wurde gezeigt, daß die Aktivität der Rezeptoren und damit die Cholesterinausscheidung unter der Schwangerschaft deutlich ansteigen [19]. Eine

zyklusabhängige Beeinflussung der HDL-Cholesterinspiegel, insbesondere eine signifikante Erhöhung während der Schwangerschaft, werden auch bei Frauen beobachtet [1]. Nach der Menopause kommt es außerdem, im Gegensatz zu gleichaltrigen Männern, zu einem signifikanten Anstieg der LDL-Cholesterinspiegel (Abb. 2).

17 α -Ethinylöstradiol führte bei Kaninchen [20] und bei Ratten [21] zu einem erheblichen Anstieg an mRNA für LDL-Rezeptoren der Leber, was als Steigerung der Rezeptorzahl interpretiert wurde, welche wiederum für die vermehrte Ausscheidung von Cholesterin und niedrigere Plasmaspiegel verantwortlich gemacht wurde. Verminderte LDL-Serumspiegel wurden auch bei Männern beobachtet, die im Rahmen eines metastasierten Prostatakarzinoms mit Ethinylöstradiol behandelt wurden [22]. Auch hier wurde ein vermehrter Metabolismus in der Leber unterstellt.

Antiproliferative und antioxidative Eigenschaften

Allein durch den gesteigerten Lipidmetabolismus der Leber läßt sich jedoch die atheroprotektive Östrogenwirkung nicht erklären. Ihr Anteil wird von Adams et al. als Resümee aus ihren Experimenten am Primatenmodell auf etwa 30 % geschätzt [23]. Experimente in der Zellkultur [24], Organkultur [25] und am Rattenmodell [26] haben gezeigt, daß Östrogen die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen hemmt, die wiederum als ein Schlüsselprozeß bei der Atherogenese angesehen wird [27, 28, 29].

Auch antioxidative Eigenschaften wurden für Östrogen beschrieben [30, 31]. Diese dürften hinsichtlich der Oxidation von LDL in der Gefäßwand eine wichtige Rolle spielen [32, 33]. Dieses oxidativ veränderte LDL führt zu seiner ungehemmten Aufnahme durch gefäßwandständige Makrophagen, letztendlich zu deren Absterben und zur Bildung atheromatöser Plaques [34, 35].

Direkte vasomotorische und hämodynamische Eigenschaften

Neben antiproliferativen und antioxidativen Östrogeneigenschaften spielen direkte dilatative Wirkungen auf die Gefäßwand eine entscheidende Rolle. Hayashi zeigte bereits 1992 an Aortenstückchen von Kaninchen in der Organkultur, daß Östrogen geschlechtsspezifisch bei weiblichen Tieren die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) steigert [36]. NO ist identisch mit dem Endothelial Derived Relaxing Factor (EDRF), der außerdem die Monozyten [37] und Thrombozytenadhäsion [38] an das Endothel hemmt. Insbesondere diese Endothelwirkungen dürften für die geschlechtsspezifische Verminderung der Atherogenese im Tierexperiment [39, 40] entscheidend sein.

Gilligan [41] zeigte, in Anlehnung an vorausgegangene Experimente mit Affen [42], daß 17 β -Östradiol bei postmenopausalen Frauen mit koronarer Herzerkrankung die durch Acetylcholin induzierte pathologische Vasokonstriktion in Koronararterien antagonisiert. Dieser Effekt wurde später auch

für Ethinylöstradiol beschrieben [43]. Collins demonstrierte darüber hinaus, daß dieser Effekt bei 17 β -Östradiol ebenfalls geschlechtsspezifisch ist [44], so daß vermutet werden kann, daß diese endothelabhängigen Effekte möglicherweise Östrogenrezeptor-vermittelt sind. Lin gelang es nämlich schon in den 80er Jahren zu zeigen, daß Östrogen die Östrogenrezeptorzahl in der Aorta von Pavianen steigert [45, 46].

Darüber hinaus sind endothelunabhängige Mechanismen von Östrogen beschrieben worden, die zu einer Relaxation der Gefäßwand führen. Dies sind in erster Linie kalziumantagonistische Wirkungen an glatten Gefäßmuskelzellen [47], die, *in vitro*, bei Koronararterien von weiblichen und männlichen Kaninchen zu einer Verminderung des Gefäßtonus führten [48].

Limitierende Faktoren für eine Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen

Ein großes Problem bei der Östrogensubstitution ist die Tatsache, daß zum Schutz vor einer permanenten Endometriumhyperplasie und somit der Gefahr einer steigenden Inzidenz von Endometriumkarzinomen die Östrogenbehandlung zyklisch mit einem Gestagen kombiniert werden muß [49]. Tierexperimentell konnte jedoch gezeigt werden, daß einige Gestagene den atheroprotektiven Effekt der Östrogene aufheben [50, 51], daß dieser Effekt allerdings von der Dosis und der Applikationsdauer des Gestagens abhängt [52, 53] (Abb. 3).

Anhaltend ist auch die Diskussion um das am besten geeignete Gestagen, wobei Gestagene der 17-Hydroxyprogesteron-Reihe eine von sich aus günstige Wirkung auf das Lipidprofil zu haben scheinen [54]. Die Induktion einer regelmäßigen Abbruchblutung ist für viele Frauen aber nach wie vor ein Grund, sich gegen die Hormontherapie nach der Menopause zu entscheiden. Darüber hinaus haben jüngste Auswertungen der Nurses Health-Studie (18 Jahre Follow-up) gezeigt, daß der langjährige, kontinuierliche Einsatz von Östrogenen nach der Menopause (zehn Jahre und länger) das Risiko für das Versterben an Brustkrebs deutlich um 43 % erhöht [55]. Andererseits vermindert sich das Risiko, an anderen Krebsarten zu versterben, um

durchschnittlich 29 %. Dieser Benefit ist hinsichtlich des Kolonkarzinoms mit 54 % besonders ausgeprägt. Der generelle Überlebensvorteil lag daher für Östrogenbenutzer bei 37 % und war mit 49 % bei Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren und vorbestehender koronarer Herzkrankung besonders hoch. Der Überlebensvorteil für Frauen ohne eine solche Anamnese reduzierte sich auf 11 %.

ALTERNATIVE METHODEN DER HORMONERSATZTHERAPIE

Östrogenrezeptorantagonisten und α -Östrogene

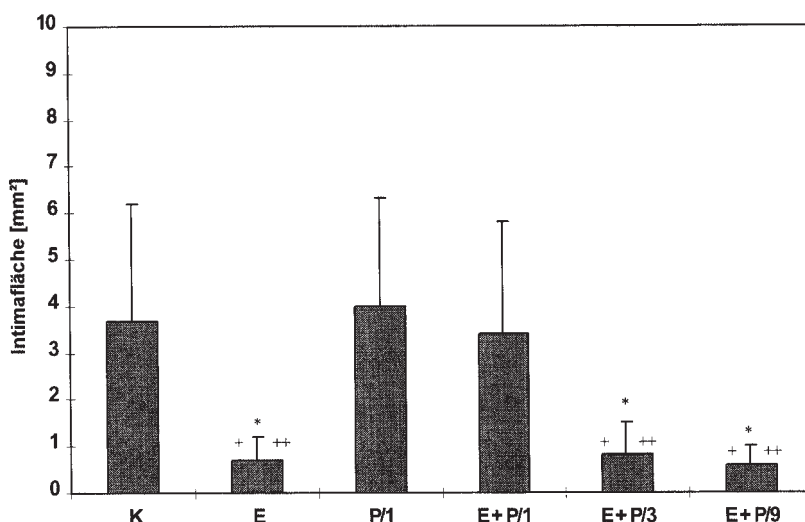
Auf der Suche nach alternativen Steroidhormonen, die den athero-

protektiven Effekt des Östrogens auf die Gefäße vermitteln, jedoch seine unerwünschten Einflüsse auf das Reproduktionssystem nicht haben, konzentrieren sich klinische und pharmazeutische Forschung derzeit auf Östrogenrezeptorantagonisten und, aufgrund ihrer veränderten chemischen Struktur, sogenannte α -Östrogene mit nachweislich sehr geringer Wirkung an Uterus und Brustdrüse [56].

Im Tierversuch wurde gezeigt, daß Raloxifen, ein Östrogenrezeptorantagonist mit intrinsischer Rezeptorwirkung, ähnlich wie 17β -Östradiol die Lipideinlagerung in die Kaninchenaorta hemmt und damit eine antiatherogene Wirkung besitzt [57]. Auch eine klinische Studie mit Raloxifen zeigte bei 601 postmenopausalen Frauen einen günstigen Einfluß auf das Lipidprofil, außerdem eine deutliche Erhöhung der Knochendichte bei fehlender Stimulierung des Endometriums [58]. Da osteoporotische Veränderungen, insbesondere bei Frauen mit früher oder operativ induzierter Menopause, ebenfalls auf einen Östrogenmangel zurückgeführt werden [59, 60, 61], liegt hier ein weiterer Ansatzpunkt für die Hormonsubstitutionstherapie. Auch für 17α -Dihydroequilenin wurde im Tierexperiment eine deutliche Senkung von Plasmacholesterinspiegeln [62], außerdem die Reduktion des Cholesteringehaltes in der Gefäßwand [63] beschrieben. Diese Effekte waren frei von Wirkungen auf die Reproduktionsorgane. Bei männlichen und weiblichen atherosklerotischen Rhesus-Affen zeigte die Fütterung einer mit 17α -Dihydroequilenin angerei-

Abbildung 3: Die dosisabhängige Hemmung des atheroprotektiven Östrogen-effektes durch verschiedene Kombinationen mit Progesteron.

Säulendiagramme zeigen die durchschnittliche Intimafläche verschiedener Versuchsgruppen (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Fußnoten zeigen die Irrtumswahrscheinlichkeiten (p-Werte) an. * $p < 0,01$ im Vergleich zu den Kontrollgruppen; + $p < 0,01$ im Vergleich zu P/1-behandelten Tieren; ++ $p < 0,01$ im Vergleich zu E + P/1-behandelten Tieren (Kontrollen = lediglich ovariectomiert; E = 1 mg/kg KG Östradiol, P/1 = 25 mg/kg KG Progesteron; E + P/1 = 1 mg/kg KG Östradiol und 25 mg/kg KG Progesteron; E + P/3 = 1 mg/kg KG Östradiol und 8,3 mg/kg KG Progesteron; E + P/9 = 1 mg/kg KG Östradiol und 2,7 mg/kg KG Progesteron).

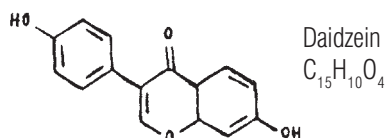
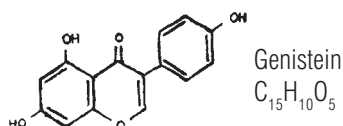
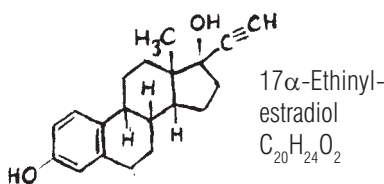
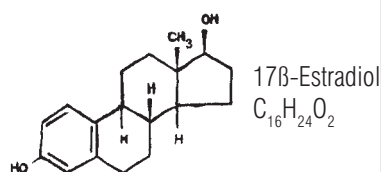


cherten Diät eine günstige Wirkung auf den Gefäßtonus ohne zusätzliche Wirkung auf das Lipidprofil [64].

Isoflavone, ihr Vorkommen in der Natur und ihre Wirkung am Östrogenrezeptor

Eine Wirkung auf Östrogenrezeptoren haben nachweislich

Abbildung 4: Strukturformeln von 17 β -Östradiol, 17 α -Ethinylöstradiol und der Phytoöstrogene (Isoflavone) Genistein und Daidzein.



auch Isoflavone, die auch als Phytoöstrogene bezeichnet werden. Ihr chemischer Grundbaustein ist wie bei allen Steroidhormonen das Sterangerüst (Abb. 4). Im Vergleich zu 17 β -Östradiol ist die Rezeptorwirkung jedoch etwa 1000mal geringer, wie Experimente mit Schafen gezeigt haben [65]. Dieses Ergebnis wurde auch an In-vitro-Testsystemen bestätigt [66]. Die Wirkung auf die Gonadotropin-Releasing-Hormone-(GnRH-)induzierte Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) bei Ratten war etwa 10fach geringer als die von 17 β -Östradiol [67]. Isoflavone wie Genistein, Daidzein, Coumestrol, Equol, Biochanin-A oder Beta-Sistrol sind natürliche Bestandteile von Pflanzen und besonders konzentriert in Sojabohnen enthalten [68, 69] (Tab. 1). Man findet sie jedoch auch reichlich in alkoholischen Getränken wie Bourbon und Bier [70].

Besonders hohe Plasmakonzentrationen von Genistein (im Schnitt 270 nM mit Peaks bei 2400 nM) werden in der südostasiatischen Bevölkerung gemessen [71], deren Grundnahrung zu einem erheblichen Anteil aus Sojaprodukten besteht. Zum Vergleich: Die Östrogenwerte prämenopausaler Frauen liegen im Schnitt bei 0,18 nM mit präovulatorischen Spitzenspiegeln um 9 nM [72].

Schon länger wird die pflanzliche Ernährung, insbesondere mit Sojaprodukten, mit einem besonderen Schutz vor der Entwicklung von z. T. hormonabhängigen Tumoren in Verbindung gebracht. Die Universität von Illinois in Chicago unterhält

deshalb seit einigen Jahren ein Ernährungsprogramm (Functional Foods for Health, FFH), das sich vornehmlich mit der Wirkung von Soja-Produkten auf die Entwicklung von bestimmten Krebsformen, aber auch der Osteoporose und der koronaren Herzerkrankung beschäftigt (im Internet: <http://www.ag.uiuc.edu>).

Antiproliferative und antioxidative Eigenschaften von Phytoöstrogenen

Bei den bisher in klinischen Studien beobachteten bösartigen Neubildungen, deren Entstehung bzw. Wachstum durch Phytoöstrogene verhindert wird, handelt es sich in erster Linie um Brust- und Prostatakarzinome, darüber hinaus um das Kolonkarzinom [71, 73, 74]. Vermutete Wirkmechanismen sind die Hemmung bestimmter Tyrosinkinasen im Rahmen des proliferativen Tumorstwachstums sowie der Freisetzung freier Radikale. Besonders gut untersucht ist in diesem Zusammenhang das Genistein, das im Rahmen der Signaltransduktion eine Hemmwirkung auf Tyrosinkinasen besitzt [75]. Bei anderen Phytoöstrogenen, wie z. B. Daidzein, ist das nicht der Fall [76, 77]. In eigenen noch nicht veröffentlichten In-vitro-Experimenten konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, daß 17 β -Östradiol, Genistein und Daidzein in äquivalenten Dosierungen in der Lage waren, die Proliferation glatter Muskelzellen in Aortensegmenten von Kaninchen zu hemmen.

Auch antioxidative Wirkungen von Isoflavonen werden als Teilaspekt bei der Verminderung von atherosklerotischen Gefäß-

veränderungen betrachtet. Eine klinische Studie mit Schlaganfall-Patienten zeigte neben einer Verminderung der Plasmacholesterin-Werte eine deutlich verminderte Oxidation von Lipoproteinen unter Sojadiät [78].

Lipidmetabolische Effekte von Phytoöstrogenen

Soja-Produkte, die, wie erwähnt, einen hohen Anteil an pflanzlichen Östrogenen besitzen, werden als effektive Cholesterinsenker beschrieben [79, 80]. In Versuchen mit weiblichen Makaken beobachteten Wagner et al. eine deutliche Verminderung der Plasmalipid-Konzentrationen und Lipid-Peroxidation in der arteriellen Gefäßwand [81]. Diese Effekte, die weniger ausgeprägt auch bei männlichen Tieren beobachtet wurden, waren frei von Wirkungen auf das Endometrium und die Brustdrüse [82].

Vasomotorische und hämodynamische Wirkungen von Phytoöstrogenen

In jüngsten tierexperimentellen Studien am Primatenmodell zeigten Honoré et al., daß eine

mit Genistein und Daidzein angereicherte Sojadiät zu günstigen hämodynamischen Effekten führt [83]. Ähnlich wie bei Experimenten mit 17 β -Östradiol wurde unter der angereicherten Sojadiät eine Vasodilatation atherosklerotischer Gefäße nach Acetylcholingabe beobachtet. Die direkte intrakoronare Injektion von Genistein führte ebenfalls zu einer akuten Vasodilatation. Dieser Effekt wurde wiederum nur bei weiblichen Tieren erzielt. Ursächlich dafür könnte eine erhöhte Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) sein. In-vitro-Experimente haben gezeigt, daß der NO-Stoffwechsel durch Tyrosinkinase-Pathways moduliert wird [84], in den zumindest ein Teil der Phytoöstrogene (insbesondere Genistein) eingreifen [85]. Inwieweit es sich um Östrogenrezeptor-vermittelte Mechanismen handelt, muß noch geklärt werden.

Isoflavone wurden darüber hinaus in Experimenten mit glatten Gefäßmuskelzellen (Ohrarterien des Kaninchens) als effektive Kalziumkanalblocker beschrieben [86]. Diese Effekte wurden an Kardiomyozyten von Schweinen für Genistein und Daidzein

gleichermaßen beobachtet [87]. Allerdings gibt es Arbeiten, die gerade für Daidzein, im Gegensatz zu Genistein, eine Wirkung auf Kalziumkanäle nicht nachweisen konnten [88], so daß es sich bei der Genisteinwirkung um einen über Tyrosinkinasen vermittelten Wirkmechanismus handeln könnte.

FAZIT

Diese ersten experimentellen Ergebnisse zeigen den hohen Stellenwert pflanzlicher Östrogene (Isoflavone) in der aktuellen Diskussion um die Verminderung des Herzinfarktrisikos bei Frauen in der Postmenopause. Darüber hinaus ergeben sich präventive und kurative Ansatzpunkte hinsichtlich weiterer chronischer Erkrankungen wie der Osteoporose und bestimmter Krebsformen. Als alternative Behandlungsstrategie bieten Phytoöstrogene den Vorteil vernachlässigbarer Wirkungen auf den Uterus und die weibliche Brustdrüse mit den entsprechend ausbleibenden Nebenwirkungen.

Es scheint daher sinnvoll, insbesondere in Tierexperimenten und klinischen Studien, geeignete Applikationsformen (oral/parental) und Dosierungen zu etablieren, die die erwünschten östrogenartigen, v. a. antiatherosklerotischen Effekte voll zur Wirkung bringen. Experimentelle In-vitro-Studien sind geeignet, weitere Beiträge zur Klärung der exakten Wirkmechanismen von weiblichen Sexualhormonen bei der Verhinderung der Atherogenese zu leisten.

Tabelle 1: Durchschnittlicher Isoflavongehalt verschiedener pflanzlicher Nahrungsmittel (abgeändert nach Reinli K, Block G. [69])

Nahrungsmittel	Daidzeingehalt [μ g/g]	Genisteingehalt [μ g/g]
Sojabohnen	700	200
Sojakeimlinge (getrocknet)	800	1000
Sojakeimlinge (roh)	100	150
Tofu	150	200
Sojamehl	650	800
Sojaflocken	500	1000
Erbsen (getrocknet)	73	—
Sojamilchpulver	680	570
Sojamilch	40	70
Sojasauce	10	8

Literatur

1. Barrett-Connor E. The sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997; 95: 252–64.
2. Berkson DM, Stamler J, Cohen DB. Ovarian function and coronary atherosclerosis. *Clin Obstet Gynecol* 1964; 7: 504–30.
3. Kannel BW, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447–52.
4. Hanke H, Hanke S, Ickrath O et al. Estradiol concentrations in premenopausal women with coronary heart disease. *Cor Art Dis* 1997; 8: 511–5.
5. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991; 11: 756–62.
6. Sullivan JM, Vander Zwag R, Hughes JP et al. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Int Med* 1990; 150: 2557–62.
7. Riedel M, Rafflenbeul W, Lichtlen P. Ovarian sex steroids and atherosclerosis. *Clin Invest* 1993; 71: 406–12.
8. Ludden JB, Bruger M, Wright IS. Effect of testosterone propionate and estradiol dipropionate on experimental atherosclerosis in rabbits. *Arch Path* 1942; 33: 58–62.
9. Pick R, Stamler J, Rodbard S, Katz IN. The inhibition of coronary atherosclerosis by estrogens in cholesterol-fed chicks. *Circulation* 1952; 6: 276–81.
10. Hough JL, Zilversmit DB. Effect of 17-beta-estradiol on aortic cholesterol content and metabolism in cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 57–63.
11. Clarkson TB, Adams MR, Kaplan JR, Shively CA, Koritnik DR. From menarche to menopause: Coronary artery atherosclerosis and protection in cynomolgus monkeys. *Am J Obst Gynec* 1989; 5: 1280–5.
12. Finking G, Hanke H. Nikolaj Nikola-jewitsch Anitschkow (1885–1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research. *Atherosclerosis* 1997; 135: 1–7.
13. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196–204.
14. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
15. Glomset JA. The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 1968; 9: 155–67.
16. Ho Y, Brown MS, Goldstein JL. Hydrolysis and excretion of cytoplasmic cholesteryl-esters by macrophages: stimulation by high density lipoproteins and other agents. *J Lipid Res* 1980; 21: 319–98.
17. Tikkanen MJ. Role of lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerotic disease, with special reference to sex hormone effects. *Am J Obst Gynec* 1990; 163: 296–304.
18. Buja LM, Kita T, Goldstein JL, Watanabe Y, Brown MS. Cellular pathology of progressive atherosclerosis in the WHHL rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 87–101.
19. Shiomi M, Ito T, Watanabe Y. Increase in hepatic low-density lipoprotein receptor activity during pregnancy in Watanabe heritable hyperlipemic rabbits; an animal model for familial hypercholesterolemia. *Biochim Biophys Acta* 1987; 917: 92–100.
20. Patrick TS, Yamamoto T, Goldstein JL, Brown MS. Increased mRNA for a low density lipoprotein receptor in livers treated with 17 α -ethinyl estradiol. *Proc Nat Acad Sci USA* 1986; 83: 792–6.
21. Parini P, Angelin B, Rudling M. Importance of estrogen receptors in hepatic LDL receptor regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1800–5.
22. Eriksson M, Berglund L, Rudling M, Henriksson P, Angelin B. Effects of estrogen on low density lipoprotein metabolism in males. Short-term and long-term studies during hormonal treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Invest* 1989; 84: 802–10.
23. Adams MR, Williams JK, Clarkson TB, Jayo MJ. Effects of oestrogens and progesterone on coronary atherosclerosis and osteoporosis of monkeys. *Baillière's Clin Obst Gynaecol* 1991; 5: 915–35.
24. Suzuki A, Mizuno K, Ino Y, et al. Effects of 17 β -estradiol and progesterone on growth-factor-induced proliferation and migration in human female aortic smooth muscle cells in vitro. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 516–23.
25. Vargas R, Wroblewska B, Rego A, Hatch J, Ramwell PW. Oestradiol inhibits smooth muscle cell proliferation of pig coronary artery. *Br J Pharmacol* 1993; 109: 612–7.
26. Chen S-J, Li H, Durand J, Oparil S, Chen Y-F. Estrogen reduces myointimal proliferation after balloon injury of rat carotid artery. *Circulation* 1996; 93: 577–84.
27. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–9.
28. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. (First of two parts). *N Engl J Med* 1992; 326: 242–50.
29. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. (Second of two parts). *N Engl J Med* 1992; 326: 310–8.
30. Rifichi VA, Khachadurian AK. The inhibition of low-density lipoprotein oxidation by 17 β -estradiol. *Metabolism* 1992; 41: 1110–4.
31. Sack MN, Rader DJ, Cannon III RO. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343: 269–70.
32. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew T, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of LDL that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915–24.
33. Steinbrecher UP, Zhang H, Loughheed M. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *Free Rad Biol Med* 1990; 9: 155–68.
34. Sanders M. Molecular and cellular concepts in atherosclerosis. *J Pharm Ther* 1994; 61: 109–53.
35. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793–5.
36. Hayashi T, Fukuto JM, Ignarro LJ, Chaudhuri G. Basal release of nitric oxide from aortic rings is greater in female rabbits than in male rabbits: Implications for atherosclerosis. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992; 89: 11259–63.
37. Bath PM, Hassall DG, Gladwin AM, Palmer RM, Martin JF. Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 254–60 (Abstract).

38. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987; 2: 1057–8 (Abstract).
39. Hanke H, Hanke S, Finking G et al. Different effects of estrogen and progesterone on experimental atherosclerosis in female versus male rabbits. Quantification of cellular proliferation by bromodeoxyuridine. *Circulation* 1996; 94: 175–81.
40. Finking G, Römer S, Eckert S et al. Effekt von 17 β -Östradiol auf die Neo-intimabildung nach Endotheldenuation am Kaninchenmodell. *Z Kardiol* 1998; 87: 218 (Abstract).
41. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon III RO. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 2545–51 (Abstract).
42. Williams JK, Adams MR, Klopstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680–7.
43. Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS et al. Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 52–60.
44. Collins P, Rosano GMC, Sarrel PM et al. 17 β -estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 24–30.
45. Lin AL, McGill HC, Shain SA. Hormone receptors of the baboon cardiovascular system. *Circ Res* 1982; 50: 610–6.
46. Lin AL, Gonzales R, Carey KD, Shain SA. Estradiol-17 β affects estrogen receptor distribution and elevates progesterone receptor content in baboon aorta. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 495–504.
47. Jiang C, Poole-Wilson PA, Sarrel PM, Mochizuki S, Collins P, MacLeod KT. Effect of 17 β -oestradiol on contraction, Ca²⁺ current and intracellular free Ca²⁺ in guinea-pig isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 739–45.
48. Jiang C, Sarrel PM, Lindsay DC, Poole-Wilson PA, Collins P. Endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery by 17 β -oestradiol in vitro. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 1033–7.
49. Hulka BS, Kaufman DG, Fowler WC, Grimson RC, Greenberg BG. Predominance of early endometrial cancers after long-term estrogen use. *JAMA* 1980; 244: 2419–22.
50. Hanke H, Hanke S, Bruck B et al. Inhibition of the protective effect of estrogen by progesterone in experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996; 121: 129–38.
51. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217–212.
52. Hanke S, Finking G, Brehme U et al. Wirkung von Progesteron auf den atheroprotektiven Effekt von Östrogen an einem experimentellen Atherosklerosemodell. *Perfusion* 1996; 9: 433–8.
53. Brehme U, Bruck B, Gugel N et al. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung verschiedener Hormon-Kombinationen auf die Plaquebildung in der Aorta und die Proliferation des Endometriums. *Perfusion* 1997; 2: 834 (Abstract).
54. Loch E-G. Hormonbehandlung des alternden Menschen; 22. Interdisziplinäres Forum der Bundesärztekammer „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“ vom 28. bis 31. Januar 1998. *Dt Ärzteblatt* 1998; 95: C-859–C-861.
55. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.
56. Williams JK, Adams MR. Estrogens, progestins and coronary reactivity. *Nature Medicine* 1997; 3: 273–4.
57. Bjarnson NH, Haarbo J, Byrjalsen I, Kauffmann RF, Christiansen C. Raloxifene inhibits aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized, cholesterol-fed rabbits. *Circulation* 1997; 96: 1964–9.
58. Delmas PD, Bjarnson NH, Mitlak BH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641–7.
59. Warren MP, Brooks-Gunn J, Hamilton LH. Scoliosis and fractures in young ballet dancers. Relation to delayed menarche and secondary amenorrhoea. *N Engl J Med* 1986; 314: 1348–58.
60. Lindsay R. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1989; 3: 500–13.
61. Bruck B, Seitz D, Hanke S et al. Bone mineral density in premenopausal women with oestrogen deficiency and symptomatic coronary heart disease. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 450–3.
62. Washburn SA, Adams MR, Clarkson TB, Adelman SJ. A conjugated equine estrogen with differential effects on uterine weight and plasma cholesterol in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 251–6.
63. Wagner JD, Washburn SA, Zhang L, Honoré EK, Williams JK, Schwenke C. A non-feminizing conjugated equine estrogen decreases arterial LDL degradation and improves vascular reactivity in male rhesus monkeys. *Circulation* 1995; 92: 627 (Abstract).
64. Washburn SA, Honoré EK, Cline JM et al. Effects of 17 α -dihydroequilenin sulfate on atherosclerotic male and female rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 341–51.
65. Lindner HR. Occurrence of anabolic agents in plants and their importance. *Environ Qual Saf Suppl* 1976; 5: 151–8.
66. Pelissero C, Flouriot G, Foucher JL et al. Vitellogenin synthesis in cultured hepatocytes; an in vitro test for the estrogenic potency of chemicals. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993; 44: 263–72.
67. Hughes CLJ. Effects of phytoestrogens on GnRH-induced luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats. *Reprod Toxicol* 1987; 1: 179–81.
68. Coward L, Kirk M, Albin N, Barnes S. Analysis of plasma isoflavones by reversed-phase HPLC-multiple reaction monitoring-mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 1996; 247: 121–42.
69. Reinli K, Block G. Phytoestrogen content of foods – a compendium of literature values. *Nutr Cancer* 1996; 26: 123–48.
70. Rosenblum ER, Stauber RE, Van-Thiel DH, Campbell IM, Gavalier JS. Assessment of the estrogenic activity of phytoestrogens isolated from bourbon and beer. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 1207–9.
71. Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. *Lancet* 1993; 342: 1209–10.
72. Abraham GE, Odell WD, Swerdloff RS, Hopper K. Simultaneous radioimmunoassay of plasma FSH, LH, progesterone, 17-Hydroxyprogesterone, and estradiol-17 β during the menstrual cycle. *J Clin Endocr* 1972; 34: 312–8.
73. Barnes S. Effect of Genistein on in vitro and in vivo models of cancer. *J Nutr* 1995; 125: 777S–83S.
74. Barnes S. Evolution of the health benefits of soy isoflavones. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 386–92.

Dr. med. Gerald Finking

Geboren 1960 in Menden/Nordrhein-Westfalen. Studium der Evangelischen Theologie, Philosophie, Germanistik und Japanologie von 1980 bis 1987 an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. 1987 theologisches Magisterexamen mit dem Thema „Gentechnische Manipulation in der Humangenetik als ethisches Problem“ (Prof. Dr. D. Hans Helmut Eßer). Von 1987 bis 1992 freie journalistische Tätigkeit, u. a. für die „Westfälischen Nachrichten“ in Münster. Ab 1990 Studium der Humanmedizin zunächst in Münster, von 1992 bis 1996 an der Universität Tübingen. Frühjahr 1994 Praktikum in der gynäkologischen Abteilung des Ealing Hospitals in London, Winter 1995/96 Unterassistent in der gynäkologischen Abteilung des Bürgerspitals Solothurn. Medizinische Dissertation über die „Wirkung von Östrogen und Progesteron auf die Proliferation glatter Muskelzellen an einem experimentellen Atherosklerosemodell“ 1996 an der Universität Tübingen. Seit Sommer 1996 zunächst A.i.P., dann Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Innere Medizin II – Kardiologie (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Vinzenz Hombach) der Universität Ulm. Hier experimentelle Arbeiten und klinische Studien über die Wirkung von Sexualhormonen im Zusammenhang der Atherogenese (gemeinsam mit Priv.-Doz. Dr. med. Hartmut Hanke). Zur Zeit Weiterbildungsassistent Allgemeinmedizin an der Universität Ulm.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Gerald Finking
Abt. Innere Medizin II - Kardiologie
D-89081 Ulm, Robert-Koch-Straße 8
E-mail: gerald.finking@medizin.uni-ulm.de



75. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem* 1987; 262: 5592–5.

76. Jonas JC, Plant TD, Gilon P, Detimary P, Nenquin M, Henquin JC. Multiple effects and stimulation of insulin secretion by the tyrosine kinase inhibitor genistein in normal mouse islets. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 872–80.

77. Bischof G, Illek B, Reenstra WW, Machen TE. Role for tyrosine kinases in carbachol-regulated Ca entry into colonic epithelial cells. *Am J Physiol* 1995; 268: 154C–161C.

78. Kanazawa T, Osanai T, Zhang XS et al. Protective effects of soy protein on the peroxidizability of lipoproteins in cerebrovascular diseases. *J Nutr* 1995; 125: 639S–646S.

79. Sirtori CR, Lovati MR, Manzoni C, Monetti M, Pazzucconi F, Gatti E. Soy and cholesterol reduction: clinical experience. *J Nutr* 1995; 125: 598S–605S.

80. Potter S. Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effect of soy. *J Nutr* 1995; 125: 606S–611S.

81. Wagner JD, Cefalu WT, Anthony MS, Litwak KN, Zhang L, Clarkson TB. Dietary soy protein and estrogen replacement therapy improve cardiovascular risk factors and decrease aortic cholesteryl ester content in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Metabolism* 1997; 46: 698–705.

82. Anthony MS, Clarkson TB, Hughes CL Jr, Morgan TM, Burke GL. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. *J Nutr* 1996; 126: 43–50.

83. Honore EK, Williams JK, Anthony MS, Clarkson TB. Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques. *Fertil Steril* 1997; 67: 148–154.

84. Paul A, Pendreigh RH, Plevin R. Protein kinase C and tyrosine kinase pathways regulate lipopolysaccharide-induced nitric oxide synthase activity in RAW 264.7 murine macrophages. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 482–8.

85. Krol W, Czuba ZP, Threadgill MD, Cunningham BD, Pietsz G. Inhibition of nitric oxide (NO) production in murine macrophages by flavones. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1031–5.

86. Wijetunge S, Aalkjaer C, Schachter M, Hughes AD. Tyrosine kinase inhibitors block calcium channel currents in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 189: 1620–3.

87. Chiang CE, Chen SA, Chang MS, Lin CI, Luk HN. Genistein directly inhibits L-type calcium currents but potentiates cAMP-dependent chloride currents in cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 223: 598–603.

88. Cataldi M, Tagliatela M, Guerriero S et al. Protein-tyrosine kinases activate while protein-tyrosine phosphatases inhibit L-type calcium channel activity in pituitary GH3 cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 9441–6.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung