

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

METKA M

Phytoestrogene, Phytoestrogene und Phytoandrogene

Journal für Menopause 2001; 8 (4) (Ausgabe für Schweiz), 13-20

Journal für Menopause 2001; 8 (4) (Ausgabe für Deutschland)

12-18

Journal für Menopause 2001; 8 (4) (Ausgabe für Österreich)

12-19

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

M. Metka

PHYTOESTROGENE, PHYTOGESTAGENE UND PHYTOANDROGENE

Phytoestrogens, phytoestrogens and phytoandrogens

Summary

Epidemiological data indicate that a diet rich in phytoestrogens exhibits a positive influence on various chronic diseases such as osteoporosis, cardiovascular diseases and hormone-dependent cancer. Isoflavones as part of the phytoestrogen group do not only act via direct interaction with the estrogen receptor, but also through inhibitoric effects on specific enzymes of the hormone cascade, on the DNA-topoisomerase and tyrosin kinase and via stimulation of the proliferation and differentiation of special cell systems, eg osteoblasts, respectively. Due to these different types of mode of

action, which exceed the activity at the receptor, the extension of the term "phytoestrogen" seems to be worth to be discussed. Additionally, because the classical phytoestrogens take influence on the progesterone and testosterone metabolism. Therefore, phytohormones are natural compounds, which exhibit hormone-like activity. Those natural constituents, which stimulate the secretion of hormones in the physiological range without binding to the receptor, also can be assigned to the group of phytohormones.

Key words: phytoestrogen, phytoestrogen, phytoandrogen, phytoandrogen, Ginseng, Rotklee

dien belegen den hohen Stellenwert der Phytohormone in der Prävention und Therapie men- und andropausaler Beschwerden [2]. Dabei ist insbesondere das Zusammenspiel verschiedener Wirkmechanismen interessant, die synergistisch eine pharmakologische Einheit bilden. Derzeit gibt es zahlreiche Forschungsfonds, die die protektiven Effekte der Phytoestrogene bei hormonabhängigen Beschwerden wissenschaftlich untersuchen und symptomabhängige Therapieschemata erarbeiten.

Darüber hinaus finden Medizinalpflanzen der traditionellen Pharmakopoen zunehmend Beachtung. Der Vorteil der „natürlichen“ Therapeutika ist hierbei das physiologische Milieu und die Komplexität des Extraktes, das einen wichtigen Einfluß auf Pharmakokinetik und -dynamik ausübt und daher Monopräparaten oft überlegen ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Epidemiologische Daten zeigen, daß eine phytoestrogenreiche Ernährung einen positiven Einfluß auf verschiedene chronische Erkrankungen wie Osteoporose, Herz-Kreislauf- und hormonabhängige Krebserkrankungen hat. Die zu den Phytoestrogenen zählenden Isoflavone üben diese Wirkung aber nicht nur durch unmittelbare Interaktion mit dem Estrogenrezeptor, sondern auch durch inhibitorische Effekte auf bestimmte Enzyme des Hormonmetabolismus, auf die DNA-Topoisomerase und Tyrosinkinase bzw. durch Stimulation der Proliferation und Differenzierung von speziellen Zellsystemen, z. B. Osteoblasten, aus. Aufgrund des über die Rezeptoraffinität hinausgehenden Wirkungsmechanismus dieser Naturstoffgruppe ist daher eine Erweiterung der Definition „Phytoestrogen“ diskussionswürdig, da ihre klassischen Vertreter auch einen Einfluß auf den Progesteron- und Testosteronhaushalt haben. Phytohormone sind

also alle natürlichen Verbindungen, die hormonähnliche Effekte auslösen. Zu den Phytohormonen könnten demnach auch solche natürlichen Verbindungen zählen, die die Sekretion der Hormone im physiologischen Bereich stimulieren, ohne selbst an Rezeptoren anzugreifen.

EINLEITUNG

Die Bedeutung der Phytohormone geht mittlerweile weit über deren Ernährungsphysiologie hinaus. Daß Asiaten seltener an kardiovaskulären Erkrankungen leiden und die Inzidenz für Karzinome hier besonders niedrig ist, ist hauptsächlich der besonderen Ernährung zuzuschreiben [1].

Intensive Forschungen zeigen mehr und mehr auf, daß Nahrungsergänzungsmittel in entsprechender Dosierung auch pharmakologische Effekte aufweisen und somit der herkömmlichen Schulmedizin durchaus die Stirn bieten können. Zahlreiche Stu-

PHYTOHORMONE

Unter dem Begriff „Phytohormone“ kann man jene aus Pflanzen stammenden Verbindungen zusammenfassen, die im menschlichen Organismus hormonähnliche Effekte auslösen. Bislang haben vor allem Phytoestrogene Beachtung gefunden, da sie aufgrund ihrer Strukturähnlichkeit zum endogenen Substrat 17 β -Estradiol auch am entsprechenden Hormonrezeptor binden [3]. Darüber hinaus gibt es aber eine Reihe von Naturstoffen, die an anderen Stellen des Hormonhaushaltes angreifen, also indirekt Hormoneffekte auslösen. Hierzu gehören z. B. Flavonoide [4], die Enzyme des Hormonmetabolismus inhibieren, oder bestimmte Aminosäuremischungen [5], die die Sekretion von Hormonen stimulieren. Phytoestrogene sind durch ihren direkten Angriff am Rezeptor eher zur Substitution bei einem Hormondefizit indiziert, während den Hormonmetabolismus sti-

mulierende Naturstoffe zum „Feintuning“ von leicht schwankenden Hormonspiegeln eingesetzt werden können. Je nachdem, welches Sexualhormon beeinflusst wird, kann man demnach Phytoestrogene, Phytoestrogene und Phytoandrogene unterscheiden. Naturstoffe, die den Metabolismus der Sexualhormone beeinflussen oder stimulierende Effekte aufweisen, sollten eher allgemein unter dem Begriff „Phytohormone“ zusammengefaßt werden.

PHYTOESTROGENE

Phytoestrogene sind im klassischen Sinne Pflanzeninhaltsstoffe mit estrogen Wirkung [2]. Über den estrogen Effekt hinaus wurden für Phytoestrogene eine Reihe weiterer Wirkungsmechanismen beschrieben, wie antiestrogene Effekte, die inhibitorische Aktivität auf verschiedenste Enzymsysteme und die antioxidative Wirkung [3].

Zu den Phytoestrogenen werden Isoflavone, Lignane und Coumestane gerechnet (Abbildung 1), die insbesondere in Frucht und Blattanteil verschiedener Pflanzen, wie Soja, Rotklee und Lein, enthalten sind [6]. Insbesondere die asiatische Ernährung zeichnet sich durch einen hohen Phytoestrogengehalt aus, der unter anderem der Zufuhr von Sojaprodukten zugeschrieben werden kann. Eine bedeutende Rolle in der westlichen Ernährung spielen die estrogenaktiven Lignane Enterodiol und Enterolacton, die metabolisch aus den in der Aleuronschicht von Getreidekörnern lokalisierten Secoisolariciresinol und Matairesinol entstehen [7]. Die wesentlichen Quellen für Phytoestrogene sind also Nahrungsmittel wie Gemüse, Beeren, Getreide, Hülsenfrüchte und Samen.

Metabolismus

Isoflavone sind in der Pflanze glykosidisch gebunden, sind aber in dieser Form nicht estrogen wirksam. Sie

werden erst durch die Spaltung zu den Aglyka aktiv. Isoflavone werden durch die Bakterienflora im Magen-Darm-Trakt deglykosidiert und in der Folge oxidiert. Die Metaboliten werden resorbiert und durch Phase-II-Enzyme der Leber sulfatiert und glukuronidiert. Diese Metaboliten unterliegen dem enterohepatischen Kreislauf und werden schließlich biliär bzw. mit dem Harn ausgeschieden. Die Absorption der Isoflavone erfolgt nur im dekonjugierten Zustand [7]. Interessant ist, daß auch die Metaboliten *per se* estrogen Effekte aufweisen.

Estrogene Wirkung

Zahlreiche internationale Studien belegen die Aktivität der Phytoestrogene zur Behandlung menopausaler Beschwerden und zur Prävention der Osteoporose, von Herz-Kreislauf-erkrankungen und Krebs. Dies ist nicht zuletzt der Strukturähnlichkeit der diphenolischen Phytoestrogene zum Estrogen zuzuschreiben [7] (Abbildung 2). Diese Struktur analogie bedingt deren Affinität zum Estrogenrezeptor [8].

Bisher wurden zwei Subtypen des Estrogenrezeptors – α und β – identifiziert, die sich in der Bindungsstelle für Estrogen unterscheiden. α -Rezeptoren sind vor allem an den Fortpflanzungsorganen und im Brustgewebe lokalisiert, während β -Rezeptoren vorwiegend im Knochengewebe, im Herz-Kreislaufsystem und im Gehirn zu finden sind.

Abbildung 1: Strukturen von verschiedenen Phytoestrogenen

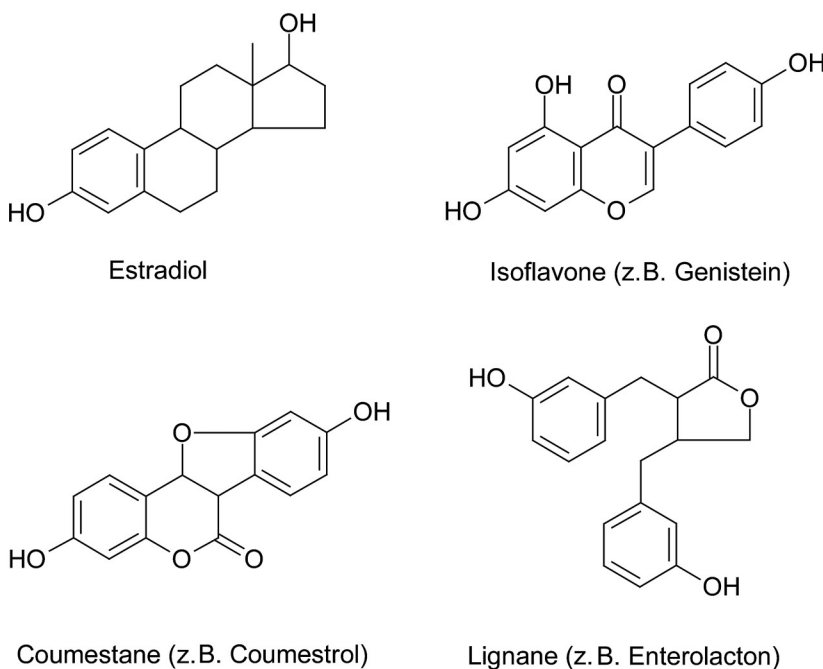
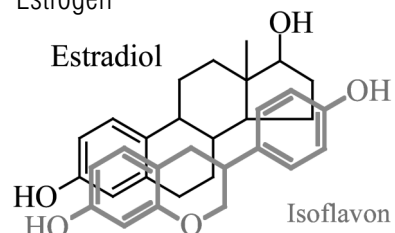


Abbildung 2: Strukturähnlichkeit der diphenolischen Phytoestrogene zum Estrogen



Phytoestrogene und insbesondere Isoflavone binden mit deutlich höherer Affinität an den β -Rezeptor [9] und können daher als SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulator) bezeichnet werden. SERMs zeichnen sich durch positive Effekte auf Knochen, Herz und Kreislauf aus, während Brust und Uterus nicht betroffen sind [10]. Dies ist ein eindeutiger Vorteil gegenüber der herkömmlichen HRT, bei der aufgrund der unspezifischen Rezeptorbindung mit unterschiedlichsten Nebenwirkungen gerechnet werden muß.

Antiöstrogene Wirkung

In höheren Konzentrationen können Phytoestrogene aber auch antiöstrogene Effekte auslösen, indem sie das endogene Substrat vom Rezeptor kompetitiv verdrängen [11]. Auch der Einfluß auf das SHBG, das geschlechtshormonbindende Globulin, wird diskutiert [12]. Die Bindung an SHBG ist im Vergleich zu Estradiol allerdings äußerst schwach.

Enzymhemmung

Darüber hinaus inhibieren Isoflavone Enzyme wie die Tyrosinkinase bzw. die DNA-Topoisomerase [13] und entfalten so kanzeroprotektive Eigenschaften. Die tyrosinspezifische Proteinkinase induziert die Zellproliferation durch Wirkung auf die wachstumsfaktorstimulierte Signaltransduktion. Insbesondere Genistein inhibiert dosisabhängig die Zellproliferation in humanen Leukämie- und Melanomzellen durch Hemmung der Tyrosinkinase [14]. Auch für Biochanin A sind zytotoxische Effekte auf Krebszellen beschrieben [15].

Antioxidativer Effekt

Der schon lange für Flavonoide beschriebene antioxidative Effekt trägt durch Hemmung der Superoxid-anionenbildung zum Zellschutz bei und verzögert so die Apoptose [16]. Gleichzeitig induziert Genistein die Aktivität der Enzyme Catalase,

Superoxiddismutase und Glutathio-peroxidase, die ihrerseits als Radikalfänger fungieren. Darüber hinaus inhibieren Isoflavone die Lipoxygenase und reduzieren so das artherosklerotische Risiko. Isoflavone agieren als Antioxidantien entweder durch direkte Hemmung von Enzymen bzw. Induktion der Aktivität von protektiven Enzymen.

Reduktion klimakterischer Beschwerden

Die Abnahme der Estradiolspiegel verursacht bei der Frau ab 45 unterschiedliche physiologische Veränderungen, die sich in Symptomen wie Hitzewallungen, psychologischen Störungen, atropher Vaginitis und trockenen Schleimhäuten äußern und zur Entwicklung von Osteoporose und Herz-Kreislauf-erkrankungen beitragen. Exogene Zufuhr von Estrogenen kann die Symptome lindern.

Epidemiologische Daten aus Asien deuten darauf hin, daß eine phytoestrogenreiche Ernährung zu einer geringeren Inzidenz menopausaler Beschwerden führt. Hitzewallungen treten bei asiatischen Frauen signifikant weniger häufig auf als bei Frauen westlicher Nationen. Internationale Studien mit postmenopausalen Frauen belegen, daß Isoflavone die Häufigkeit der Hitzewallungen reduzieren können [17]. Auch weitere menopausale Symptome nahmen während der Zufuhr von Phytoestrogenen deutlich ab.

Osteoporoseprophylaxe

Auch das Risiko für Osteoporose korreliert mit absinkenden Estrogenspiegeln. Wirbel- oder Hüftknochenbrüche kommen bei Männern des gleichen Alters deutlich seltener vor. Die Mechanismen für die Bedeutung der Estrogene für den Knochen sind noch nicht bis ins letzte Detail evaluiert. Derzeit werden verschiedene Theorien diskutiert. Möglicherweise reduzieren Estrogene die Sensibilität des Knochengewebes gegenüber

dem knochenresorbierenden Parathormon, blockieren die Freisetzung von Interleukin-1, ein ebenfalls für die Knochenresorption wichtiges Protein, oder modifizieren direkt die Osteoblastenaktivität [18].

Phytoestrogene sollen die Knochenresorption vorbeugen und die Knochendichte erhöhen. Verschiedenste Untersuchungen im Tier und auch humane Studien belegen, daß Isoflavone das Osteoporoserisiko reduzieren. Für diese Beobachtung könnte ein direkter Effekt auf die Osteoblasten [19] oder die Beeinflussung der Kalzitoningekretion [20] verantwortlich sein. Darüber hinaus ist auch die selektive Bindung am β -Estrogenrezeptor und damit eine spezifische estrogenagonistische Wirkung am Knochen diskussionswürdig.

Antiartherosklerotische Aktivität

Ein erhöhtes artherosklerotisches Risiko korrespondiert mit abnehmenden Estrogenspiegeln. Bei postmenopausalen Frauen sinken die HDL-Spiegel, und die LDL-Plasmawerte steigen als Konsequenz dieser fallenden Hormonlevel. Es wird angenommen, daß die agonistische Wirkung der Phytoestrogene speziell am β -Estrogenrezeptor in einer Verschiebung der Serumlipide in Richtung erhöhter HDL- und erniedrigter LDL-Werte resultiert [21]. Epidemiologische Daten bestätigen, daß die Inzidenz für Herz-Kreislauf-erkrankungen und Hypercholesterinämie in Populationen, die sich phytoestrogenreich ernähren, deutlich niedriger ist als in jenen, die eine sehr proteinreiche Nahrung zu sich nehmen. Die in klinischen Studien beobachteten metabolischen Veränderungen reichen über eine verstärkte Cholesterinsynthese, eine erhöhte Gallensäureproduktion, eine verbesserte Apolipoprotein-B- oder -E-Rezeptoraktivität und abnehmende Lipoproteinsekretion der Leber [22]. In Rhesusaffen konnte demonstriert werden, daß Isoflavone LDL- und VLDL-Spiegel

um 30–40 % reduzierten und HDL-Level um ca. 15 % erhöhten [23]. Diese Daten zeigen, daß zu dem lipidsenkenden Effekt insbesondere die Isoflavone beitragen.

Kanzeroprotektion

Verschiedenste wissenschaftliche Reviews haben bereits die Rolle der Phytoestrogene in der Prävention von Brust-, Darm- und Prostatakrebs untersucht [11]. In Tierexperimenten und *In-vitro*-Studien zeigten Isoflavone deutliche antiproliferative Effekte auf Krebszellen, die der hemmenden Wirkung auf Tyrosinkinase und DNA-Topoisomerase zugeordnet werden können [14] bzw. der induzierenden Wirkung auf die Glutathionperoxidase [24], einem antioxidativen Enzym. Genistein inhibiert das Wachstum von estrogenabhängigen und -unabhängigen humanen Brustkrebszelllinien schon bei einer IC_{50} von 24 bis 44 μM [25].

Interessanterweise haben Phytoestrogene auch auf die Prostata einen positiven Einfluß, deren Wachstum, Entwicklung und Funktion von Testosteron gesteuert wird. Mit zunehmenden Alter nimmt die Testosteronkonzentration ab, während die Estrogenlevel gleich bleiben. Eine BPH entsteht als Folge eines estrogenen Stimulus, der dem veränderten Quotient aus Testosteron und Estrogen zugrundeliegt. Die präventive Wirkung der Isoflavone kann über die Stimulierung der SHBG-Synthese erklärt werden, da SHBG die freie Verfügbarkeit der Steroide im Plasma reguliert [26].

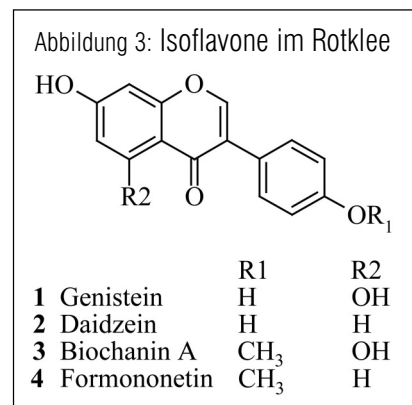
Rotklee und Soja

Der estrogenere Effekt der Isoflavone wurde erstmals bei auf Rotklee grassenden Schafen realisiert. Diese Schafe waren unfruchtbar geworden. Als Ursache dafür konnten die im Rotklee enthaltenen Isoflavone, die deutliche estrogenere Effekte zeigten, verifiziert werden [27]. Interessanterweise läßt sich eine speziesabhän-

gige Sensitivität gegenüber den Rotkleeisoflavonen beobachten. Weder Rinder noch Stuten zeigten nach Rotklee-Konsum jene in Schafen beobachteten Symptome. Die Gründe für den Speziesunterschied sind bislang noch ungeklärt. Vermutlich sind Variationen auf der Rezeptorebene für die beobachteten Effekte verantwortlich [28].

Die Inzidenz von menopausalen Beschwerden, Osteoporose, Herz-Kreislaufkrankungen und Mamma- bzw. Uteruskarzinomen ist bei asiatischen Frauen im Vergleich zu Frauen aus westlichen Ländern signifikant niedriger. Die Ursachen für das eher seltene Auftreten der beschriebenen Beschwerden werden der besonderen Ernährung mit Soja und anderen phytoestrogenhaltigen Nahrungsmitteln zugeschrieben [17].

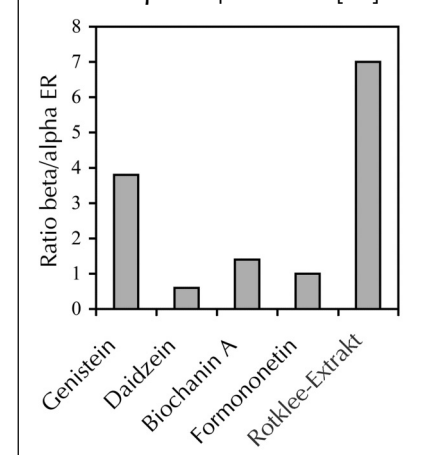
Rotklee ist Soja hinsichtlich der Isoflavone sowohl quantitativ als auch qualitativ überlegen. Während Soja nur Genistein und Daidzein in signifikanten Konzentrationen enthält, findet man im Rotklee zusätzlich Formononetin und Biochanin A. Diese Isoflavone stellen ihrerseits methylierte Vorstufen von Genistein und Daidzein dar (Abbildung 3) und tragen selbst auch zur Wirkung von Rotklee bei. Daidzein wird weiter zu den aktiven Metaboliten Equol und O-Desmethylangiotensin metabolisiert [29].



Jüngste Untersuchungen mit Isoflavonen eines speziellen Rotklee-Extraktes zeigten, daß deren Affinität zum β -Rezeptor um ein Vielfaches höher ist, als die zum α -Rezeptor (Abbildung 4). Mehr noch, die Summe dieser spezifischen Aktivitäten der einzelnen Isoflavone ist niedriger als die des Gesamtextraktes. Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, daß weitere, noch nicht identifizierte Inhaltsstoffe an dem Effekt mitbeteiligt sind [30]. Rotklee kann daher als hochselektiver SERM bezeichnet werden.

Auf der Basis der spezifischen estrogenen Aktivität und antiestrogenen Eigenschaft zeigen Isoflavone nachweislich hypocholesterinämische, antiosteoporotische, antiproliferative und antikarzinogene Effekte. Neue klinische Studien ergänzen die epidemiologischen Studien und Beobachtungen hinsichtlich dieser Wirkungen [2]. Darüber hinaus wirken die Isoflavone antioxidativ und reduzieren das Risiko der Oxidation der Serumlipide wie LDL und damit auch das Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen. Auf der Basis dieser Wirkungen sind Isoflavone für die postmenopausale Frau indiziert, die

Abbildung 4: Verhältnis der Aktivität von Rotklee-Isoflavonen und -Extrakt an α - und β -Rezeptor. Nach [48]



bereits deutliche Hormondefizite aufweist.

Hopfen

Die Beobachtung, daß Hopfenpflückerinnen unter Menstruationsstörungen litten, deutete schon vor vielen Jahren auf die oestrogene Aktivität der Hopfeninhaltsstoffe hin. Widersprüchliche Untersuchungen konnten bis vor kurzem nicht eindeutig belegen, ob und welche Inhaltsstoffe phytoestrogenen Charakter aufweisen. Vor kurzem zeigten bio-assay-guided durchgeführte *In-vitro*-Untersuchungen am Oestrogenrezeptor, daß insbesondere 8-Prenylnaringenin ein potentes Phytoestrogen aus der Gruppe der prenylierten Flavonoide darstellt [31]. Die Konzentration in speziell hergestellten, polaren Extrakten aus den Hopfenzapfen ist hoch, in Bier ist der Anteil jedoch aufgrund der andersartigen Verarbeitung vernachlässigbar gering und soll daher den Biertrinker nicht verunsichern. Darüber hinaus existieren Berichte über die Wirksamkeit von Hopfenextrakten zur Reduktion von Hitzewallungen bei postmenopausalen Frauen.

PHYTOGESTAGENE

In den letzten Jahrzehnten wurden vermehrt *In-vitro*-Zellkultursysteme zur Evaluierung der biologischen Wirksamkeit von Substanzen und Substanzgemischen an Rezeptoren entwickelt. Diese Zellsysteme sind zwar zur Detektion biologisch aktiver Verbindungen bestens geeignet, unterliegen allerdings einigen Beschränkungen. So werden pharmakokinetische Parameter, wie resorptive und metabolische Vorgänge, nicht berücksichtigt.

Zur Evaluierung der phytoestrogenen Wirkung wurde eine Reihe von Nahrungsmitteln und traditionellen Heilpflanzen am Progesteronrezeptor getestet. Interessanterweise weist

Rotklee, aber auch Süßholzwurzel eine deutliche antagonistische Aktivität am Progesteronrezeptor auf. Diese antagonistische Wirkung ist auf die Inhibition der progesteronkorrelierten Induktion der alkalischen Phosphatase zurückzuführen. Keine der bislang getesteten pflanzlichen Substanzen zeigte progesteronagonistische Wirkungen [32].

PHYTOANDROGENE

Bislang gibt es keine etablierten Modelle, die die Bindungsaffinität von Substraten am Androgenrezeptor untersuchen. Eine androgene Aktivität von Naturstoffen kann also bislang nur indirekt über eine Hemmung von Enzymen des Testosteronmetabolismus bzw. über Inhibition der Expression des Androgenrezeptors oder des PSA bestimmt werden. Wie bereits im Abschnitt Phytoestrogene erläutert, haben Isoflavone deutliche inhibitorische Effekte auf verschiedene Enzyme des Steroidstoffwechsels, z. B. auf die Aromatase, die die Metabolisierung von Testosteron zu Estradiol katalysiert, auf die 5 α -Reduktase, die die Umwandlung von Testosteron in den aktiven Metaboliten Dihydrotestosteron beschleunigt, und die 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase, die sowohl Estradiol als auch Testosteron zu den oxidierten Metaboliten umwandelt [33]. Neben den Isoflavonen werden weitere Naturstoffe in die Gruppe der Phytoandrogene eingeordnet. Hierzu gehören Ginseng, verschiedenste pflanzliche 5 α -Reduktasehemmer und Brennesselwurzel-extrakt.

Ginseng

Ginseng ist eine im asiatischen Raum sehr geschätzte und weit verbreitete Heilpflanze, deren aktiven Komponenten die Ginsenoside darstellen. Diese Inhaltsstoffe wirken *in vitro* in Konzentrationen von 250 μ M bereits

nach 48 h deutlich antiproliferativ auf humane Prostatazelllinien. Darüber hinaus unterdrücken sie die Expression von Biomarkern wie dem Prostata-spezifischen-Antigen PSA, dem Androgenrezeptor und der 5 α -Reduktase [34]. *In-vitro*-Studien haben darüber hinaus den Effekt von Ginseng auf die Spermamotilität und -entwicklung gezeigt [35].

5 α -Reduktasehemmer

Die Entwicklung, das Wachstum und die Funktion der Prostata werden prinzipiell durch Testosteron gesteuert. Jedoch ist der eigentliche, auf genetischer Ebene agierende Metabolit das Dihydrotestosteron (DHT), das als DHT-Androgenrezeptorkomplex mit spezifischen Hormon-Response-Elemente des Genoms die Expression androgenkorrelierter Gene modifiziert [36]. Unter dem modulierenden Einfluß der Steroide entfalten der Epidermal Growth Factor EGF und andere Wachstumsfaktoren zellproliferierende Eigenschaften auf die Prostata. Die 5 α -Reduktase katalysiert die Umwandlung von Testosteron in DHT und hat daher eine Schlüsselfunktion in der Entwicklung der Prostata und deren Hemmung, reduziert also die Konzentration an biologisch aktivem DHT.

Die Suche nach potenten Inhibitoren der 5 α -Reduktase und Aromatase führte zur Identifizierung einer Reihe von unterschiedlichen Naturstoffen. Die Ellagitannine Oenothein A und B aus der Gattung *Epilobium* hemmen beispielsweise beide Enzyme signifikant [37]. Dieser Effekt ist vermutlich auf die komplexierende Eigenschaft der Gerbstoffe mit Proteinen (Enzymen) zurückzuführen.

Sehr viel weiter verbreitet ist allerdings der Einsatz von Sägepalmerfruchtextrakt zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Eine Reihe von Untersuchungen zeigte, daß die Liposterinfraktion von *Serenoa repens* antiandrogene Effek-

te aufweist [38], Typ 1- und Typ 2-Isoenzyme der 5 α -Reduktase hemmt [39], die Prolaktin- [40] und wachstumsfaktorinduzierte Zellproliferation inhibiert und eine antiestrogene [41] Wirkung ausübt.

Brennnessel

Extrakten aus der Brennnesselwurzel liegen nach neuesten Untersuchungen unterschiedliche Wirkmechanismen zugrunde. Die Lignane des Extraktes sollen die Bindung von SHBG zum Rezeptor der Prostatazellmembran modulieren [42]. Die Steroidfraktion, die u. a. Stigmasterol und Campesterol enthält, hemmt die Na⁺,K⁺-ATPase der Zellmembran und unterdrückt so den Metabolismus und das Wachstum der Prostatazellen [43]. Darüber hinaus wird eine Beeinflussung der Wachstumsfaktoreninteraktion diskutiert [44]. Diese Ergebnisse indizieren die mögliche Aktivität in der Therapie der BPH, müssen aber im Detail noch klinisch abgeklärt werden.

Sekretagoga des Wachstumshormons

Die abnehmende Aktivität des Wachstumshormons (GH) und eines seiner biologischen Mediatoren, des in der Leber gebildeten Insulin Growth Factor-1 (IGF-1) mit zunehmendem Alter resultiert vermutlich in abnehmender Muskelmasse und Knochendichte und zunehmendem Fettgewebe. Des weiteren löst ein GH-Mangel auch eine Reduktion des allgemeinen Wohlbefindens und signifikante psychische Symptome aus, zu denen nicht nur Depressionen, sondern auch eine verringerte Gedächtnisleistung und Konzentrationsverluste zählen [45].

Eine Alternative zur herkömmlichen Hormonersatztherapie beim alternenden Menschen stellen jene Naturstoffe und Substanzen dar, die die Sekretion des Wachstumshormons stimulieren, also indirekt physiologisch relevante Blutspiegel via Hormonstimulation produzieren.

Diese Substanzen werden entsprechend ihrem Wirkungsmechanismus als Sekretagoga bezeichnet [46]. Sekretagoga regen den Hypothalamus an, den Wachstumshormon-Releasing-Faktor zu sezernieren. Diese Sekretion stellt sozusagen das Initiierungssignal für die Hypophyse dar, das Wachstumshormon freizusetzen. Durch Gabe von Sekretagoga wird also der natürliche Regulationsprozeß stimuliert, und eine sogenannte negative Feedback-Rückkopplung, wie sie z. B. durch Gabe des synthetischen Wachstumshormones ausgelöst wird, ist weniger wahrscheinlich.

Zu diesen Sekretagoga sind neben synthetischen Analoga des Wachstumshormons kurzkettige Peptide und insbesondere bestimmte Aminosäuren zu rechnen. Eine signifikante sekretagoge Wirkung für das Wachstumshormon wurde bereits für Arginin, Lysin [5] und Glutaminsäure [47] beschrieben. Entscheidend für eine deutliche sekretagoge Wirkung ist die spezielle Kombination dieser spezifischen Aminosäuren. Hierdurch treten potenzierende Effekte auf, so daß die in niedrigerer Konzentration in einer speziellen Mischung vorliegenden Aminosäuren einen deutlich stärkeren sekretagogen Effekt auslösen als signifikant höhere Konzentrationen isoliert applizierter Aminosäuren [5].

Die essentielle Aminosäure Arginin kann beispielsweise in entsprechender Konzentration als Sekretagogum positive Effekte im Sinne einer Immunstimulierung, erhöhter Fettverbrennung und eines verstärkten Muskelaufbaus auslösen [5].

KONKLUSION

Epidemiologische Erhebungen und international durchgeführte Studien belegen, daß Phytohormone, also vor allem Phytoestrogene, aber auch

Phytogestagene und Phytoandrogene verschiedenste hormonabhängige Beschwerden reduzieren bzw. vorbeugen, wie menopausale oder andropausale Symptome, Herz-Kreislauferkrankungen, Osteoporose und Krebs. Dabei hat sich herauskristallisiert, daß insbesondere Isoflavone auch für phytogestagene und phytoandrogene Mechanismen verantwortlich sind. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind vielschichtig. Einerseits wirken Phytoestrogene via direkte Bindung am Rezeptor sowohl estrogen als auch, in höherer Konzentration, antiestrogen, andererseits können Phytohormone auch durch Hemmung enzymatischer Reaktionen bzw. durch Stimulation der Hormonsekretion Effekte im Hormonhaushalt auslösen. Letztgenannte inhibitorische bzw. stimulative Reaktionen werden auch durch andere Naturstoffe als die klassischen Phytoestrogene, nämlich durch Flavonoide, Sterine, bestimmte Gerbstoffe und Saponine, ausgelöst.

Der Vorteil der „natürlichen“ Therapeutika gegenüber isolierten natürlichen oder synthetischen Substanzen ist das physiologische Milieu des Extraktes und seine Komplexität, die die Absorption, Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit der aktiven Inhaltsstoffe erhöhen.

Phytohormone spielen eine entscheidende Rolle in der Prävention sogenannter Zivilisationskrankheiten und nehmen eine immer wichtigere Stellung in der heutigen Ernährung bzw. Nahrungssubstitution ein.

Literatur:

1. Adlercreutz H. Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50 (Suppl 210): 3–23.
2. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Phytoestrogens. *J Endocrin Metabol* 1998; 83: 297–303.
3. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence.

- J Clin Endocrin Metabol 1998; 83: 2223–35.
4. Miksicek RJ. Commonly occurring plant flavonoids have estrogenic activity. *Mol Pharmacol* 1993; 44: 37–43.
 5. Isidori A. A study of growth hormone releases in man after oral administration of amino acids. *Curr Med Res Opin* 1981; 7: 475–81.
 6. Price KR, Fenwick GR. Naturally occurring oestrogens in foods – a review. *Food Addit Contam* 1985; 2: 73–106.
 7. Setchell KDR, Adlercreutz H. Mammalian lignans and phytoestrogens. Recent studies on their formation, metabolism and biological role in health and disease. In: Rowland I (ed). *Role of the gut flora in toxicity and cancer*. Academic Press, London, 1988; 315–45.
 8. Shutt DA, Cox RI. Steroid and phytoestrogen binding to sheep uterine receptors in vitro. *Endocrinology* 1972; 52: 299–310.
 9. Kuiper GGJM, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, vander Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with the estrogen receptor b. *Endocrinology* 1998; 139: 4252–63.
 10. Mitlak BH, Cohen FJ. Selective Estrogen Receptor Modulators, a look ahead. *Drugs* 1999; 57: 653–63.
 11. Adlercreutz H, Goldin BR, Gorbach SL, Höckerstedt KAV, Watanabe S. Soybean phytoestrogens intake and cancer risk. *J Nutr* 1995; 125: 705–57.
 12. Adlercreutz H. Phytoestrogens: Epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environmental Health Perspectives* 1995; 103 (Suppl 7): 103–12.
 13. Burke TR. Protein-tyrosin kinase inhibitors. *Drugs Future* 1992; 17: 119–31.
 14. Constantinou A, Kiguchi K, Huberman E. Induction of differentiation and DNA strand break in human HL-60 and K562 leukemia cells by genistein. *Cancer Res* 1990; 50: 2618–24.
 15. Yanagihara K, Ito A, Toge T, Numoto M. Antiproliferative effects of isoflavones on human cancer cell lines established from the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1993; 53: 5815–21.
 16. Wie H, Bowen R, Cai Q, Barnes S, Wang Y. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; 208: 124–30.
 17. Adlercreutz H, Gorbach S, Goldin B. Dietary phyto-estrogens and the menopause in Japan. *Lancet* 1992; 339: 1233.
 18. Auerbach GD, Marx SJ, Spiegel AM. Metabolic bone disease. In: Wilson JD, Foster DW (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 8th ed, 1992; 28: 1477–517.
 19. Benvenuti S, Tanini A, Frediani U, Bianchi S, Masi L. Effects of ipriflavone and its metabolites on clonal osteoblastic cell line. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 987–96.
 20. Yamazaki I, Kinoshita M. Calcitonin-secreting property of ipriflavone in the presence of estrogen. *Life Sci* 1986; 38: 1535–41.
 21. Stamler J. Population studies. In: Levy RI, Rifkind BM, Dennis BH, Ernst N (eds). *Nutrition and Lipids and Coronary Heart Disease*. Raven, New York, 1979; 25–88.
 22. Potter SM. Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effect of soy. *J Nutr* 1995; 125: 606–61.
 23. Anthony MS, Clarkson TB, Hughes CL, 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.
 24. Lee KW, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Soybean isoflavone extract suppresses early but not later promotion of hepatocarcinogenesis by phenobarbital in female rat liver. *Nutr Cancer* 1995; 24: 267–78.
 25. Peterson G, Barnes S. Genistein inhibition of the growth of human breast cancer cells: independence from estrogen receptors and the multi-drug resistance gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179: 661–7.
 26. Belanger A, Locong A, Noel C. Influence of diet on plasma steroids and sex hormone-binding globulin levels in adult men. *J Steroid Biochem* 1989; 132: 474–9.
 27. Shutt DA. The effects of plant oestrogens on animal reproduction. *Endeavour* 1976; 35: 110–3.
 28. Braden AWH, Thain RI, Shutt DA. Comparison of plasma phyto-oestrogen levels in sheep and cattle after feeding on fresh clover. *Aust J Agric Res* 1971; 22: 663–70.
 29. Bradbury RB, White DE. Oestrogens and related substances in plants. *Vitam Horm* 1954; 12: 207–33.
 30. Dornstauder E, Unterrieder I, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. Estrogenic activity of a standardized red clover extract (menoflavon®) intended for large scale use in hormone replacement therapy. Abstract submitted to the 14th International Symposium of the J Steroid Biochem Mol Biol, 2000.
 31. Milligan SR, Kalita JC, Heyerick A, Rong H, De Cooman L, De Keukeleire D. Identification of a potent phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer. *J Clin Endocrin Metabol* 1999; 83: 2249–52.
 32. Zava DT, Dollbaum CM, Blen M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs and spices. *PSEBM* 1998; 217: 369–77.
 33. Griffiths K, Denis L, Turkes A, Morton MS. Phytoestrogens and diseases of the prostate gland. *Bailliere's Clin Endocrin Metabol* 1998; 12: 625–48.
 34. Liu WK, Xu SX, Che CT. Antiproliferative effect of ginseng saponins on human prostate cancer cell line. *Life Sci* 2000; 67: 1297–306.
 35. Chen JC, Xu MX, Chen LD, Chen YN, Chiu TH. Effect of Panax notoginseng saponins on sperm motility and progression in vitro. *Phytomedicine* 1998; 5: 289–92.
 36. Griffiths K, Coffey D, Cockett ATK. The regulation of prostatic growth. In: Cockett ATK, Khoury S, Aso Y (eds). *The 3rd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia*. SCL, Paris, 1995; 73–115.
 37. Ducrey B, Arston A, Gohring S, Hartmann RW, Hostettmann K. Inhibition of 5 alpha-reductase and aromatase by the ellagitannins oenothetin A and oenothetin B from *Epilobium* species. *Planta Med* 1997; 63: 111–4.
 38. Ravenna L, Di Silverio F, Russo M. Effects of the liposterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) on human prostatic cell lines. *Prostate* 1996; 29: 219–30.
 39. Iehle C, Delos S, Guirou O. Human prostatic steroid 5-reductase isoforms: a comparative study of selective inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 54: 273–9.
 40. Vacher P, Prevarskaya N, Skryma R. The liposterolic extract from *Serenoa repens* interferes with prolactin receptor signal transduction. *J Biomed Sci* 1995; 2: 357–65.
 41. Paubert-Braquet M, Servent N, Serikoff A. Permixon (liposterol extract of *Serenoa repens*-LSEsr) inhibits estrogen-androgen-induced prostate enlargement in the rat. *Pharmacol Res* 1995; 31 (Suppl): 31–5.
 42. Hryb DJ, Khan MS, Romas NA. The effects of extracts of the roots of the stinging nettle (*Urtica dioica*) on the interaction of SHBG with its receptor on

human prostatic membranes. *Planta Med* 1995; 61: 31–2.

43. Hirano T, Homma M, Oka K. Effects of stinging nettle root extracts and their steroid components on the Na⁺,K⁺-ATPase of the benign prostatic hyperplasia. *Planta Med* 1994; 60: 30–3.

44. Wagner H, Flachsbarth H, Vogel G. A new antiprostatic principle of stinging nettle (*Urtica dioica*) roots. *Phytomedicine* 1994; 1: 213–24.

45. McGauley G, Cuneo R, Salomon F, Sönksen PH. Growth hormone deficiency and quality of life. *Horm Res* 1996; 45: 34–7.

46. Micic D, Casabiell X, Gualillo O, Pombo M, Diguez C, Casanueva FF. Growth hormone secretagogues: The clinical future. *Horm Res* 1999; 51 (Suppl 3): 29–33.

47. Welbourne TC. Increased plasma bicarbonate and growth hormone after an oral glutamine load. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1058–61.

48. Dornstauder E, Jisa E, Unterrieder I, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. Estrogenic activity of two standardized red clover extracts intended for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 78: 67–75.



Ass.-Prof. Dr. med. Markus Metka

Geboren 1951 in Feldkirch. Medizinstudium von 1969 bis 1976. 1980 Assistenzarzt, 1983 Studienaufenthalt in den Vereinigten Staaten und Australien (Schwerpunkte in Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung), seit 1986 Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Schwerpunkte der wissenschaftlichen Tätigkeit: Therapie der Plazenta-Insuffizienz, Diagnostik und Therapie der Sterilität sowie Endokrinologie). Seit 1985 Stellvertretender Leiter der Wechselambulanz der I. Universitäts-Frauenklinik zur Behandlung des Klimakteriums und Osteoporoseprophylaxe und seit 1986 Leiter der § 48-Arbeitsgruppe Klimakterium, im Rahmen dessen Leitung von 3 abgeschlossenen und 2 laufenden internationalen Studien. Präsident der österreichischen Menopausegesellschaft seit 1989, Präsident von Androx – The Society for the Aging Male and Female und Präsident der International Society for the Research on Cord Blood Sampling and Stem Cell Therapies jeweils seit 1998. Autor zahlreicher Publikationen und wissenschaftlicher Arbeiten, dazu Kongreßorganisation im Bereich Menopause und Etablierung des „Gesundheitspasses für die zweite Lebenshälfte der Frau“.

Korrespondenzadresse:

*Ass.-Prof. Dr. Markus Metka
Privatordination
A-1010 Wien, Rotenturmstraße 29*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)