

WUTTKE, W. und D. SEIDLOVÁ-WUTTKE:
Sind Phytoöstrogene eine Alternative
zur Hormon(ersatz)therapie?

gynäkol. prax. 37, 453–466 (2013)
Hans Marseille Verlag GmbH München

Sind Phytoöstrogene eine Alternative zur Hormon(ersatz)therapie?

W. WUTTKE und DANA SEIDLOVÁ-WUTTKE

Hormon- und Gewichtssprechstunde,
Göttingen

*Hormonersatztherapie – Phytoöstrogene –
Cimicifuga racemosa – Ecdyson – Osteoporose*

Einleitung

Die Bevölkerung, vor allem in reichen Ländern wird immer älter. Eine Hochrechnung sagt voraus, dass in Deutschland im Jahr 2050 etwa 60% aller in Deutschland lebenden Menschen >60 Jahre alt sein werden. Angesichts der daraus resultierenden, immer höher werdenden Kosten des Gesundheitswesens ergibt sich zwangsläufig die Notwendigkeit – zunehmend im Zuge individueller Gesundheitsleistungen (IGeL) – Krankheitsvorsorge zu betreiben. Von den alterstypischen Krankheiten, wie Osteoporose, Osteoarthritis (früher Arthrose genannt), dem metabolischen Syndrom, das zu Hypertonus, Arteriosklerose, Herzinfarkten und Schlaganfällen führt und diversen Malignomen, sind bei Frauen nur die Mammakarzinom- und bei Männern nur die Prostatakarzinomprophylaxe durch die gesetzlichen Krankenversicherungen abgedeckt. Eine manifeste Osteoporose, die jedoch noch nicht zu Knochenbrüchen geführt hat, zählt nicht einmal zu den Krankheiten.

Es besteht kein Zweifel, dass eine Hormon(ersatz)therapie (HET) die gesamte Lebensqualität postmenopausaler Frauen verbessert und einige der angesprochenen Erkrankungen verhindert oder aber deren Progression verlangsamt. Jedoch sind Patienten und Ärzte durch Publikation von Ergebnissen verunsichert, die nach längerer Einnahme von HET-Präparaten ein erhöhtes Risiko für Mammakarzinome sowie von Arteriosklerose und ihren Folgeerkrankungen berichteten (1). Deshalb werden pflanzliche Alternativen aggressiv beworben, wobei Soja- (Glycine max) und Rotkleepräparate (Trifolium pratense) noch zusätzlich mit krebshemmenden Wirkungen locken. Diese Produkte enthalten ausnahmslos sog. Phytoöstrogene.

Isoflavonhaltige Präparate

Einen Stammbaum von natürlich vorkommenden Östrogenen zeigt die Abb. 1. Allen dort aufgeführten Substanzen sind strukturelle Ähnlichkeiten mit Estradiol (Abb. 2

und 3) und somit mehr oder weniger starke östrogene Wirkungen zu eigen, die über beide Östrogenrezeptoren (ER), dem ER α und ER β , vermittelt werden (Abb. 4 und 5). Es ist nicht richtig, dass die positiven Wirkungen von Östrogenen über den ER β und die negativen über den ER α mediiert werden. Besonders die Wirkungen

von Östrogenen auf klimakterische Beschwerden, auf die muskuloskelettäre Einheit, also auf Knochen, Gelenke und Muskulatur, werden ebenso über den ER α vermittelt, wie proliferative Effekte in Mamma und Endometrium. Es ist seit längerer Zeit überzeugend belegt, dass Mäuse mit deletiertem ER α – sog. ERKO-Mäuse – hoch-

Abb. 1

Familie der natürlich vorkommenden Östrogene. Die in vielen kommerziell erhältlichen Präparaten enthaltenen Isoflavone sind fett gedruckt

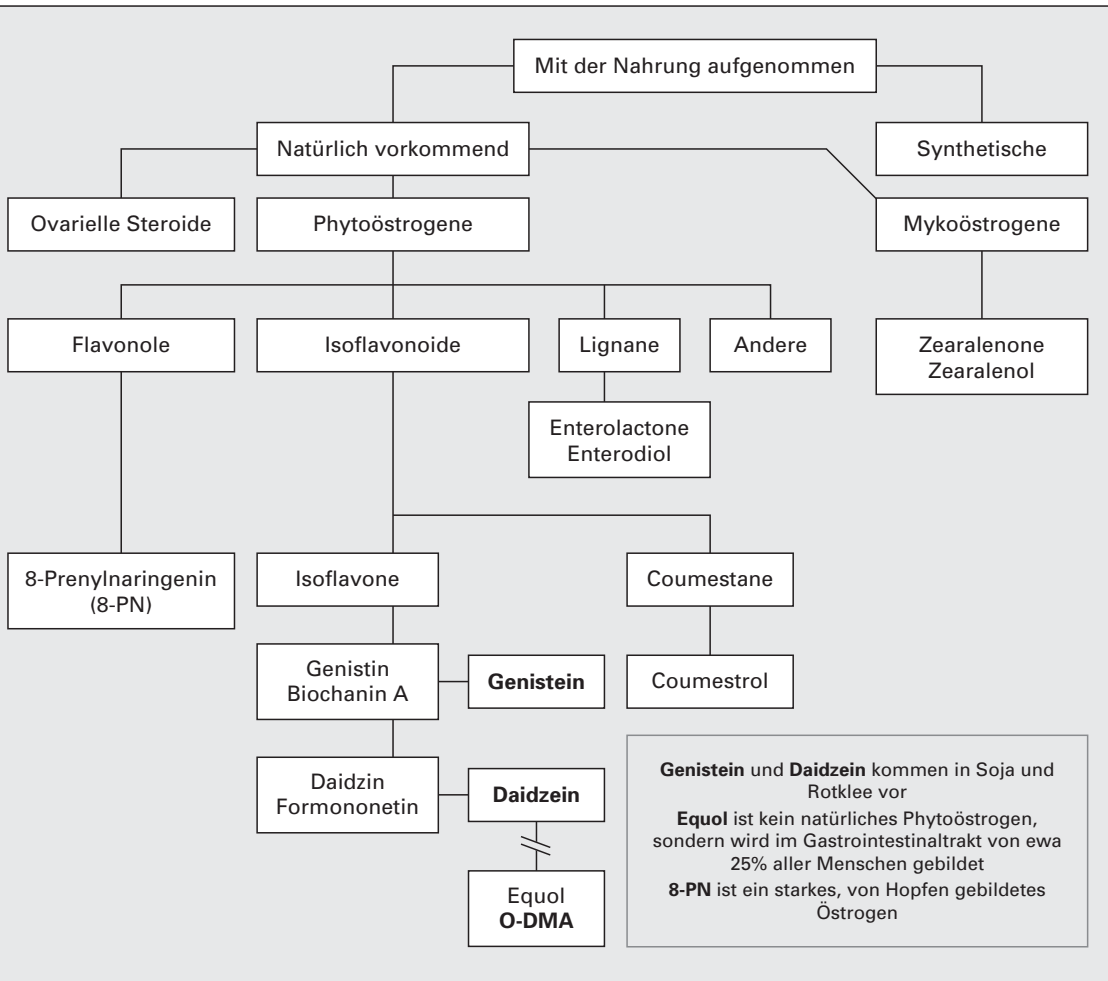
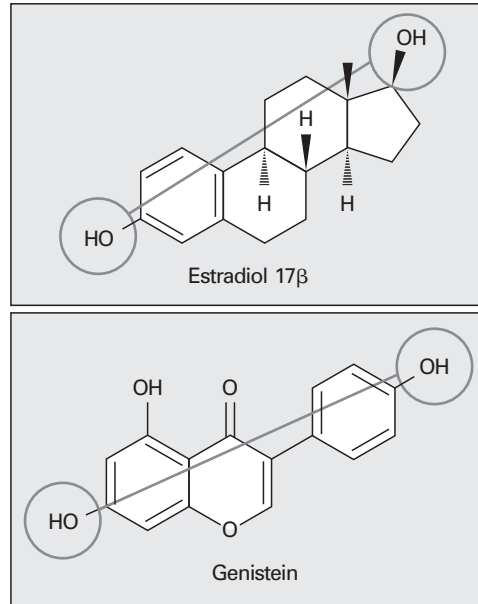


Abb. 2 und 3

Phytoöstrogene haben eine strukturelle Ähnlichkeit mit dem ovariellen Estradiol 17 β . Vor allem die Entfernung der OH-Gruppen am A- und E-Ring sowie die sterische Konfiguration (im Bild nicht gezeigt) sind für die Bindungsfähigkeit an die Östrogenrezeptoren notwendig



gradig osteoporotisch werden und dass eine Gabe von Östrogenen diese Osteoporose nicht verhindert (2, 3), während ER β -deletierte Mäuse kaum einen Phänotyp des Knochens aufweisen (4).

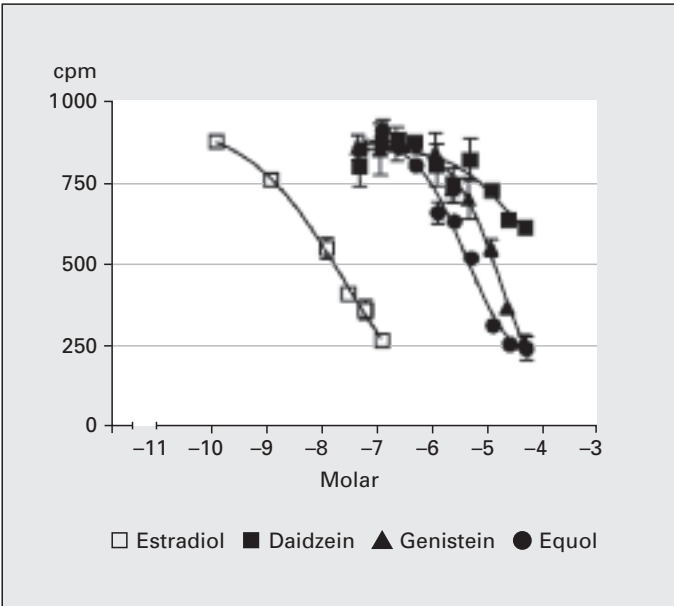
Asiatinnen, vor allem Japanerinnen, haben signifikant seltener Mammakarzinome als Frauen aus westlichen Ländern. Wenn Japanerinnen in die USA auswandern, hat schon die erste Tochtergeneration deutlich häufiger Brustkrebs als ihre in Japan verbliebenen Altersgenossinnen.

In Japan wird der Proteingehalt überwiegend durch Soja- in den USA durch Fleischprodukte gedeckt. Demzufolge mussten die in Soja enthaltenen Isoflavone die Entwicklung und/oder das Wachstum präexistierender Mikrokarzinome hemmen. Das ist bedingt richtig; es gilt heute als gesichert, dass sog. epigenetische Effekte von Isoflavonen die Entwicklung von Brustkrebsen hemmen, allerdings nur, wenn sie zur Zeit der Entwicklung der Brustdrüsen eingenommen werden. Zu diesem Zeitpunkt werden durch Isoflavone die

Gen- und Proteinexpression von diversen Faktoren dahingehend beeinflusst, dass in späterem Lebensalter die Entwicklung von Mammakarzinomen reduziert ist. So werden durch prä- und peripubertäre Gabe von Isoflavonen Tumorrepressoren vermehrt produziert (5) und proliferative Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren inhibiert (6, 7). Dadurch wird die Sensibilität des Brustdrüsenepithels auf Östrogene deutlich reduziert (8).

Diese Zelleigenschaften setzen sich über zahlreiche Zyklen von Zellteilungen bis ins höhere Lebensalter fort und sorgen so für eine geringere Inzidenz von Brustkrebsen. Diese zunächst tierexperimentell erhobenen Ergebnisse sind in den letzten Jahren eindrucksvoll durch Migrationsstudien belegt worden. Mädchen, die mit ihren Familien vor der Pubertät aus Japan ausgewandert sind, haben im späteren Leben signifikant häufiger Mammakarzinome als Mädchen, die erst postpubertär auswanderten und daher in der Pubertät noch in Japan größere Mengen von Isoflavonen zu sich genommen haben (6).

4



5

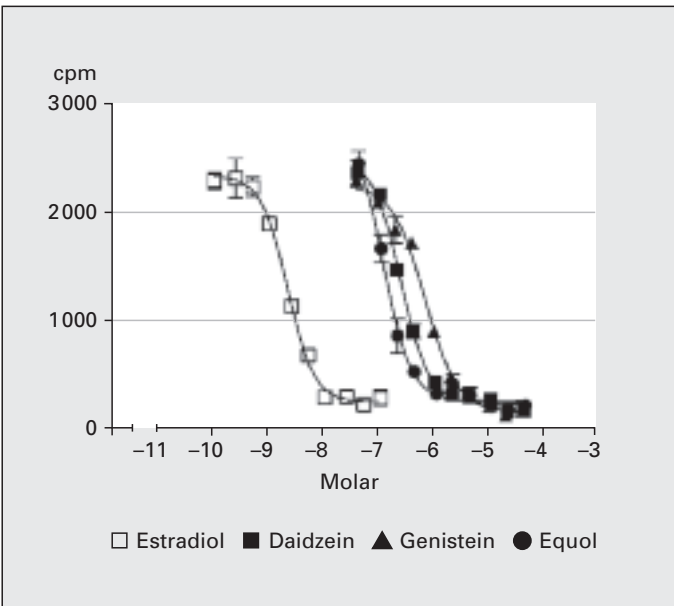


Abb. 4 und 5

Für den Ligandenbindungsassay kamen rekombinante ER α (Abb. 4) bzw. ER β (Abb. 5) zur Anwendung. Radioaktiv markiertes Estradiol bindet an die jeweiligen ER. Ohne Zusatz von kompetitiven Substanzen ist die Bindung dieses Tracers am höchsten. Zusatz von nicht-markiertem Estradiol in aufsteigenden Mengen verdrängt den Tracer, dadurch nimmt die messbare Radioaktivität zunehmend ab. Auch andere Substanzen mit Affinität zu einem der beiden oder zu beiden ER verdrängen das radioaktiv markierte Estradiol vom jeweiligen Rezeptor. Bei geringer Affinität zum ER verschiebt sich die Verdrängungskurve nach rechts. Auf der Abszisse sind die zur Verdrängung genutzten Mengen logarithmisch dargestellt. Deshalb bedeutet eine Verschiebung der Kurve um den Molariitätsfaktor von etwa 3 nach rechts eine etwa 1000fach geringere Affinität der hier gezeigten Phytoöstrogene im Vergleich zu Estradiol

Da Asiatinnen zeitlebens größere Mengen an Sojaisoflavonen zu sich nehmen, ist das die Erklärung der niedrigeren Inzidenz von Mammakarzinomen. Nach Migration in die USA gewöhnen sich besonders Kinder rasch an die »McDonalds-Society«, so-

dass sie zum Zeitpunkt der Brustentwicklung nicht mehr die günstigen Wirkungen von Isoflavonen auf die Brustdrüsen erfahren. Alle bisher publizierten klinischen Studien zu Isoflavonen und Brustkrebs sind hinter dieser Tatsache zu interpretieren.

In der WHI-Studie (9) wurde erst nach 8 Jahren Einnahme des HET-Präparates eine mammagefährdende Wirkung gezeigt. Derart lange klinische Studien mit Isoflavonen zur Mammassicherheit bei klimakterischen/postmenopausalen Frauen gibt es nicht. In kürzer dauernden Studien (maximal 2 Jahre) wurden keine beunruhigenden Daten erhoben. Vor allem war in einer plazebokontrollierten, 2 Jahre währenden Studie die mammographisch gemessene Dichte des Brustgewebes unter 80 mg bzw. 120 mg Isoflavonen nicht erhöht (10).

Zu gleicher Einschätzung kam eine Metaanalyse von 8 plazebokontrollierten Studien (11). Eine hohe Brustdichte deutet immer auf eine Gefährdung der Brust. Pathohistologische Marker, die eine Gefährdung der Brust anzeigen würden, wie der HER2/neu und der Progesteronrezeptor waren nicht verändert (12). Aber auch in dieser Studie hatten Frauen mit vor- und peripubertärer Einnahme von Isoflavonen einen günstigen Einfluss auf diese Marker.

Eine 2-jährige Einnahme von Isoflavonen 2×50 mg/d reduzierte die Entzündungsmarker C-reaktives Protein, IL-6 und Leptin von übergewichtigen Frauen, während sie bei den mit Plazebo behandelten Frauen anstiegen. Das ist als Zeichen für eine positive Wirkung auf das metabolische Syndrom zu werten (13). Allerdings zeigte eine Metaanalyse von 10 Studien keinen Effekt auf Serumglukosespiegel (14).

In zellbiologischen Versuchen stimulierten Isoflavone das In-vitro-Wachstum von humanen Mammakarzinomzellen; tierexperimentelle Studien deuten ebenfalls überwiegend auf eine stimulierende Wirkung von Isoflavonen auf karzinogeninduzierte Mammakarzinome hin (6, 15).

Eine HET hat zweifelsohne die besten Wirkungen auf klimakterische Beschwerden, während die Datenlage zu isoflavonhaltigen Präparaten äußerst uneinheitlich ist. Fast alle offenen Untersuchungen, d. h. nicht plazebokontrollierten klinischen Studien, deuteten darauf hin, dass isoflavonhaltige Präparate klimakterische Beschwerden lindern. Die meisten doppelblinden, plazebokontrollierten Studien zeigten jedoch keine signifikanten Wirkungen der isoflavonhaltigen Präparate.

Vor allem eine kürzlich publizierte, hervorragend konzipierte doppelblinde, plazebokontrollierte Stu-

die erbrachte keine signifikanten Ergebnisse und ließ Zweifel an der Wirksamkeit isoflavonhaltiger Präparate aufkommen (16).

Folgerichtig kommen mehrere Metaanalysen plazebokontrollierter Studien zu dem Schluss, dass isoflavonhaltige Präparate in der empfohlenen Dosierung von 50–80 mg/d keine oder sehr geringfügige Effekte auf klimakterische Beschwerden haben (15, 17, 18). Deshalb denken viele Frauen »wenig hilft wenig, viel hilft viel« und nehmen häufig vielfache Mengen der täglich empfohlenen Mengen ein.

In einer großen, plazebokontrollierten Studie ist nach 2-jähriger Gabe von 250 mg Isoflavonen bei 3,3% der verumbehandelten Frauen eine Hyperplasie des Endometriums aufgetreten, die in der Plazebogruppe nicht auftrat (19). Eine Endometriumhyperplasie ist ein Zeichen deutlicher Östrogenwirkung und deutet auf eine Gefährdung der Uterusschleimhaut hin.

Eine wichtige und vorteilhafte Wirkung von Östrogenen ist ihre knochenprotektive Wirkung. Postmenopausal entwickeln Frauen deshalb häufig eine Osteoporose. Deshalb sind phytoöstrogenhaltige Präparate sowohl zellbiologisch, tierexperimentell als auch klinisch untersucht worden. Auch hier ist die Datenlage außerordentlich verwirrend. Einige zellbiologische und tierexperimentelle Versuche deuteten auf positive Wirkungen von Isoflavonen, vor allem von Daidzein, hin. Die klinische Datenlage ist aber ernüchternder: Die postmenopausale Abnahme an Knochendichte wurde unter einer 1- und einer 3-jährigen Gabe von 80–120 mg Isoflavonen nicht reduziert (20, 21).

In Metaanalysen von Studien zu Effekten von Isoflavonen auf Knochendichte sowie auf Knochenmarker im Serum oder Harn wurden dagegen geringe antiresorptive Effekte gefunden (22). In die Metaanalysen wurden allerdings auch die zahlreichen nicht plazebokontrollierten Studien mit einbezogen.

Eine Gabe von Isoflavonen hat eine mammaprotektive Wirkung, aber nur wenn sie während der Pubertät zur Wirkung kommen. Andere positive Wirkungen von Phytoöstrogenen auf klimakterische Beschwerden und Osteoporose sind schwach, wenn überhaupt vorhanden.

6

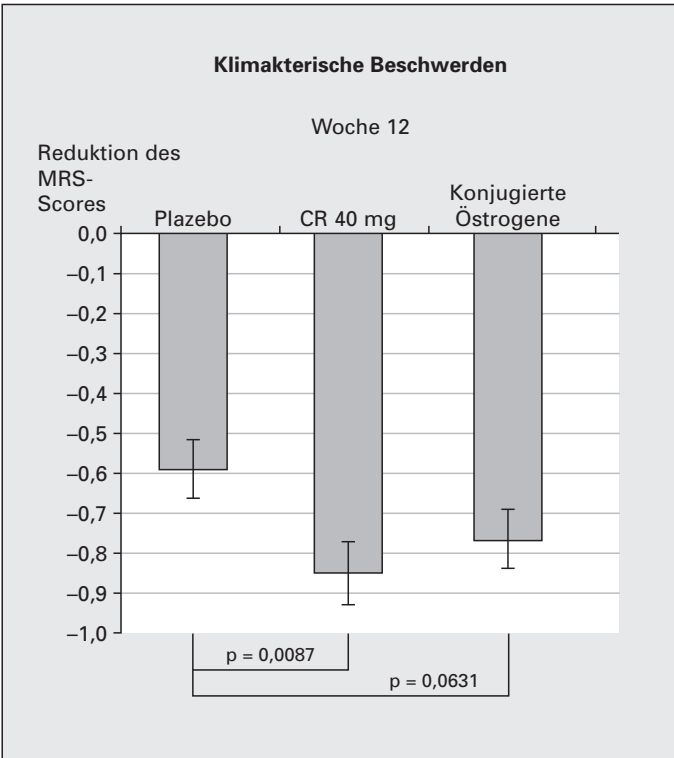


Abb. 6 und 7

Wirkung einer 3-monatigen Therapie mit *Klimadynon* (CR 40 mg) oder 0,65 mg eines konjugierten Östrogens im Vergleich zu Placebo auf die wichtigsten klimakterischen Beschwerden (gemessen anhand der »Menopause Rating Scale« [MRS]) (Abb. 6) und auf die Häufigkeit nächtlicher Aufwachphasen (Abb. 7). Auffallend ist der starke Placeboeffekt und die signifikant bessere Wirkung der beiden Verumpräparate

7

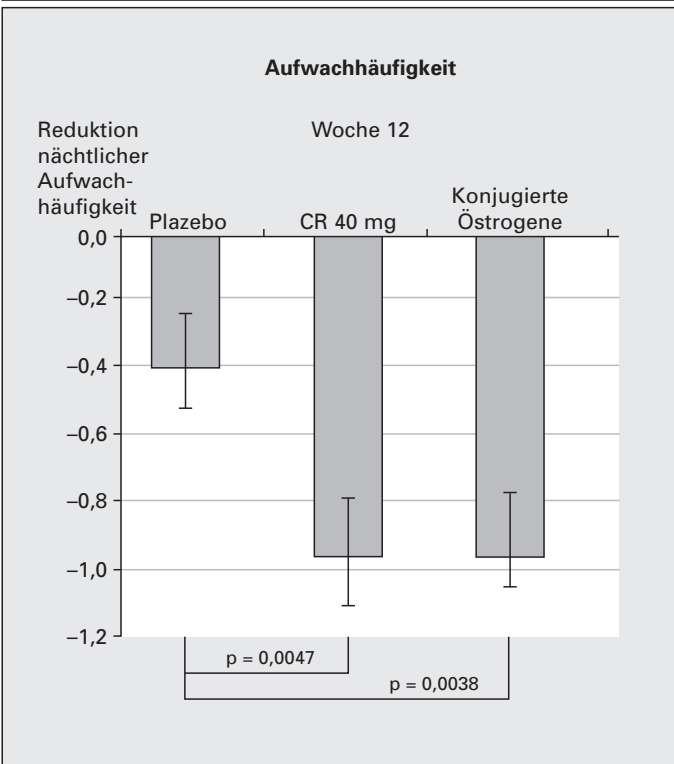
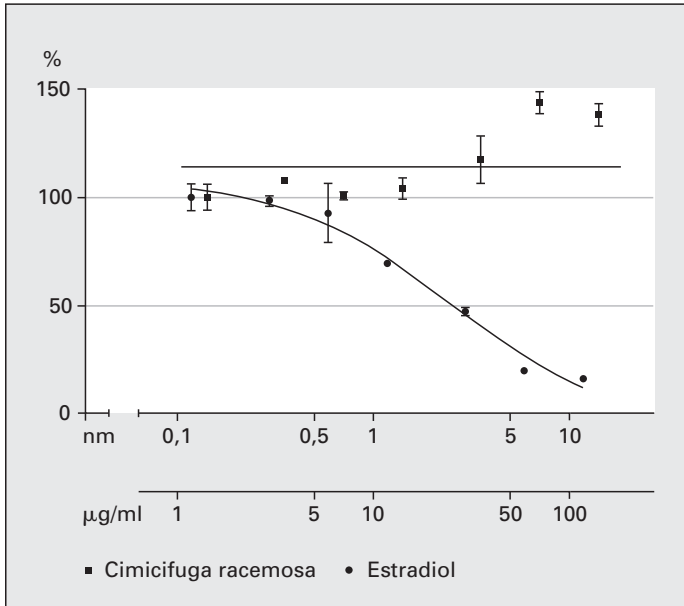
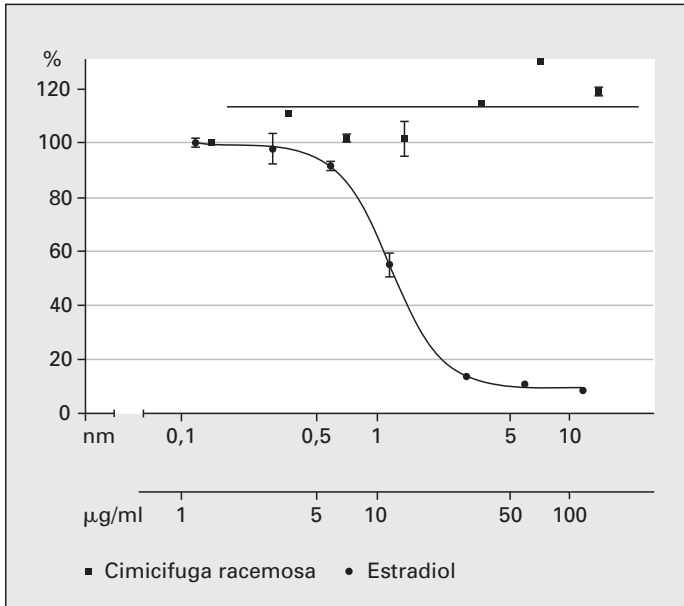


Abb. 8 und 9

Inhaltsstoffe eines Extraktes aus dem Rhizom der Traubensilberkerze verdrängen radioaktiv markiertes Estradiol nicht vom ER α (Abb. 8) oder vom ER β (Abb. 9); es sind also keine östrogenen Substanzen in dem Extrakt vorhanden. Mit einem Präparat, das diesen Extrakt enthält, ist die in den Abb. 6 und 7 gezeigte Studie durchgeführt worden



8



9

Gibt es andere pflanzliche Alternativen?

Cimicifuga racemosa

Extrakte aus dem Wurzelstock der Traubensilberkerze hatten in mehreren doppelblinden, plazebokontrollierten Studien positive Wirkungen auf klimakterische Beschwer-

den (Abb. 6 und 7) (23), ohne dass in den Extrakten östrogene Aktivitäten nachweisbar waren (24) (Abb. 8 und 9). Da der in diesem Versuch verwendete Traubensilberkerzen-Spezialextrakt BNO 1055 nicht an Östrogenrezeptoren bindet (24), erklärt das auch fehlende Wirkungen an der Mamma bzw. im Uterus.

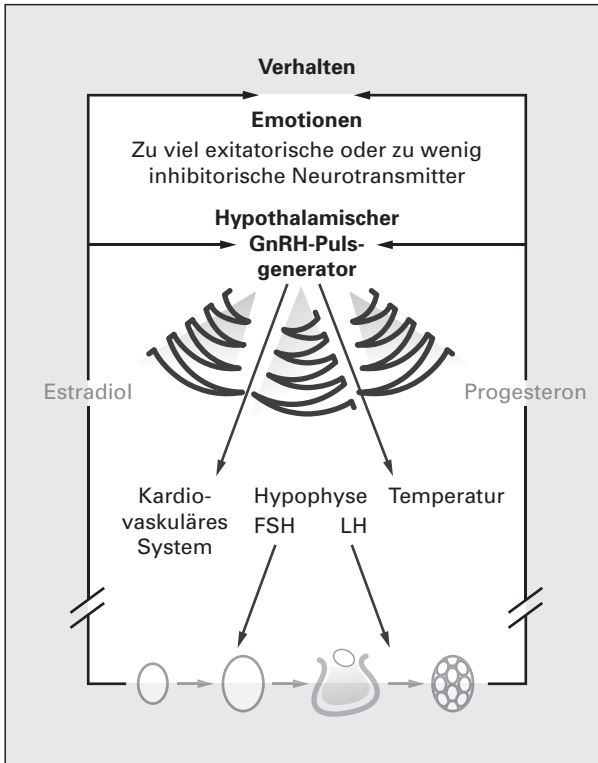
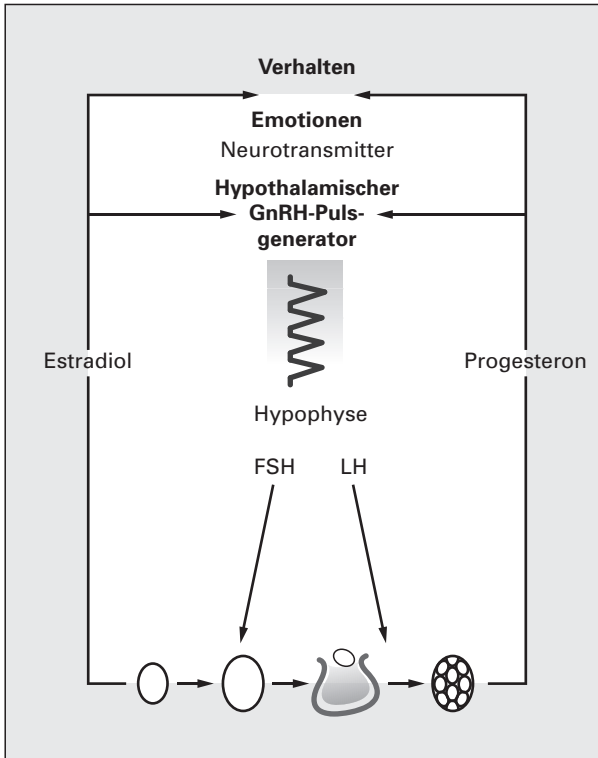


Abb. 10 und 11

Der GnRH-Puls-generator besteht aus den hypothalamischen GnRH-Neuronen und Nervenzellen, die unterschiedliche Neurotransmitter nutzen, um die pulsatile GnRH-Sekretion zu garantieren. GnRH-Pulse sind für die Gonadotropin (follikelstimulierendes Hormon [FSH] und Luteinisierendes Hormon [LH]) produzierenden Zellen der Hypophyse essentiell, weil nur pulsatile Exposition mit GnRH die GnRH-Rezeptoren dieser Zellen auf ausreichendem Sensibilitätsniveau halten. Bei geschlechtsreifen Frauen üben Estradiol und postovularorisch auch Progesteron eine hemmende Wirkung auf den GnRH-Puls-generator aus, das bewirkt GnRH-Pulse mit niedriger Amplitude und so eine normale Sekretion dieser beiden Gonadotropine. Die estradiolrezeptiven Neurone produzieren unterschiedliche Neurotransmitter, welche die regelhafte Frequenz und Amplitude der GnRH-Pulse garantieren. Postmenopausal wird wegen der fehlenden negativen Feedbackwirkung von Estradiol die Aktivität der estradiolrezeptiven Zellen sehr hoch, dadurch werden die GnRH-Pulse deutlich höher und die FSH- und LH-Sekretion wird ebenfalls hoch. Durch die hohe Aktivität der östrogenrezeptiven Zellen »schwappt« der Neurotransmittercocktail zu temperatur- und herzschlagregulierenden Neuronen des Hypothalamus über. Das erklärt die aufsteigenden Hitzewallungen (hot flushes oder flashes) und die sie oft begleitenden Tachykardieepisoden. Die hohen LH-Episoden im Blut und die Hitzewallungen treten also zeitgleich auf und sind Folge der simultanen Erregung der GnRH-Neurone und der temperaturregulierenden Nervenzellen

Das ist sowohl in tierexperimentellen als auch in klinischen Studien hinlänglich belegt (25–27). Wie sind dann positive Wirkungen auf klimakterische Beschwerden erklärbar? Die Abb. 10 und 11 zeigen, dass Östrogene in hypothalamischen Neuronen wirken. Hier sind Nervenzellen mit unterschiedlichen Neurotransmittern als Östrogen-rezeptiv identifiziert worden. Viele dieser Neurone nutzen Dopamin, Noradrenalin, Serotonin und Gammaaminobuttersäure (GABA) als Transmitter und regulieren damit im Hypothalamus den GnRH-Pulsgenerator. Mit sinkender ovarieller Östrogenproduktion wird die Aktivität dieser Neurone derart modifiziert, dass auch temperaturregulierende Nervenzellen im Hypothalamus so beeinflusst werden, dass aufsteigende Hitzewallungen entstehen (Abb. 10 und 11).

Demzufolge sollten sich auch nicht-östrogene Substanzen mit Wirkungen wie diese Neurotransmitter zur Therapie von klimakterischen Beschwerden eignen. In der Tat sind der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluoxetin, das noradrenerg wirkende Clonidin sowie GABA-pentin erfolgreich getestet worden (28).

Wenn also Pflanzenextrakte natürlich vorkommende dopaminerge, GABAerge und/oder serotoninerge Substanzen enthalten, könnte das eine Erklärung für positive Wirkungen auf klimakterische Beschwerden sein. Tatsächlich sind dopaminerge Aktivitäten und Substanzen mit serotoninerger und GABAerger Wirkung in *Cimicifugaracemosa*-Extrakten identifiziert worden (24, 29, 30).

Für BNO 1055 wurde eine cholesterin- und insulinenkende Wirkung nachgewiesen, die vermutlich mit dem geringeren Fettaufbau der ovariectomierten Tiere in Zusammenhang steht (26, 31, 32).

Ecdysonhaltige Extrakte

Alternde Menschen neigen dazu, übergewichtig zu werden. Dazu tragen neben ungesunder Ernährung und Bewegungs-

mangel, bei postmenopausalen Frauen auch niedrige Östrogen- und bei alternen den Männern niedrige Testosteronspiegel bei. Bei übergewichtigen Menschen unterscheidet man heute 2 unterschiedliche Fettverteilungstypen.

Beim gynoiden Birnentyp (Abb. 12) befindet sich die größere Fettmenge subkutan, vor allem sind die glutealen und die Oberschenkelfettdepots groß. Die Fettzellen dieser Depots produzieren geringe Mengen von Östrogenen. Deshalb entwickeln Frauen dieses Typs seltener eine Osteoporose, dafür aber häufiger ein Endometriumkarzinom.

Der androide Apfeltyp (Abb. 12) ist gekennzeichnet durch einen hohen Bauchfettanteil. Bei großen oder kleineren, dafür hochaktiven viszeralen Fettdepots kommt es immer zu vermehrter Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen (TNF), diverse Interleukine, vor allem IL-6. Deshalb ist bei Menschen mit hoher Aktivität der viszeralen Fettdepots auch häufig der Entzündungsmarker C-reaktives Protein erhöht. Dieser proinflammatorische Zustand führt zu pathologischer Erhöhung von Serumlipiden, besonders der LDL und der Triglyzeride. Außerdem werden durch die Zytokine und den dadurch hervorgerufenen hohen oxidativen Stress Endothelzellen der Arterien geschädigt und Insulinrezeptoren desensibilisiert, darunter leiden auch ovarielle Zellen. Als Folge dieser Ereigniskette entwickeln sich Arteriosklerose, Diabetes mellitus Typ 2 und das polyzystische Ovarsyndrom. Das Ausmaß von viszeralen Fettanteilen lässt sich leicht durch Messen des Bauchumfanges bestimmen. Dieser ist viel informativer über gesundheitsschädigende Wirkungen von Übergewicht, als der Bodymass-Index.

Diese Erkrankungen sind die des klassischen metabolischen Syndroms. Bei übergewichtigen Patienten vom Apfeltyp sind auch immer mehr Fettzellen im Knochenmark, in den Fettzotten der Gelenke und in der Muskulatur vorhanden, die ebenfalls die proinflammatorischen Zytokine produzieren. Das führt zu Schädigungen des Knochens (Osteoporose), der

Gelenke (Arthrose, heute besser Osteoarthritis genannt) und der Muskulatur (Sarkopenie). Bei postmenopausalen Frauen mit großen viszeralen Fettdepots ist die Entwicklung einer Osteoporose folgerichtig nicht nur durch den Östrogenmangel bedingt, sondern wird zusätzlich auch durch den hohen oxidativen Stress im Knochen verstärkt. Gleichermäßen ist nicht nur das Übergewicht der Frauen Ursache für die Entwicklung einer Osteoarthritis verantwortlich, sondern die Sekretion der proinflammatorischen Zytokine durch die Fettdepots in den Gelenken, vor allem im Kniegelenk, verstärkt die Knorpelschädigung. Gleiches gilt für die Wirkungen der Fettzellen in der Muskulatur.

Alleinige Ursache für das metabolische Syndrom und die daraus resultierenden Erkrankungen des muskuloskelettären Systems sind also ein Übermaß an zytokinproduzierenden Adipozyten. Im Sinne der Prävention wäre also eine Reduktion dieser Fettzellen sehr sinnvoll. Auch ein Fortschreiten der Erkrankungen könnte durch Reduktion dieser Zellen bewirkt werden.

Kürzlich sind für eine lange bekannte Substanz – dem 20-OH-Ecdyson – tierexperimentell hemmende Wirkungen auf die Bildung von Fettzellen beschrieben worden. In diesen Studien und später in einer klinischen Anwendungsbeobachtung wurde gezeigt, dass 200 mg Ecdyson das Gewicht, die Größe von Fettdepots und dadurch den Bauchumfang leicht übergewichtiger Männer und Frauen reduziert, dafür aber mehr Muskelmasse aufbaut (Abb. 13). Als Folge dieser Reduktion an viszeraler Fettmasse ergaben sich auch positive Wirkungen auf Serumcholesterin, vor allem auf LDL und auf die Triglyzeride (Abb. 14). Auch Nebenwirkungen, wie unter einer Therapie mit Statinen (Muskelschäden) oder Glitazonen (Zunahme von Fettgewebe), traten nicht auf. Das 20-OH-Ecdyson hatte tierexperimentell eine hemmende Wirkung auf die Osteoporose (33). Für Ecdyson sind auch positive Wirkungen auf »hot flushes« gezeigt worden (34). Hier scheint die hauptsächlichliche Wirkung über GABAerge Mechanismen ausgeübt zu werden, denn 20-OH-Ecdyson stimuliert die Aktivität der Glutamatdecarboxy-

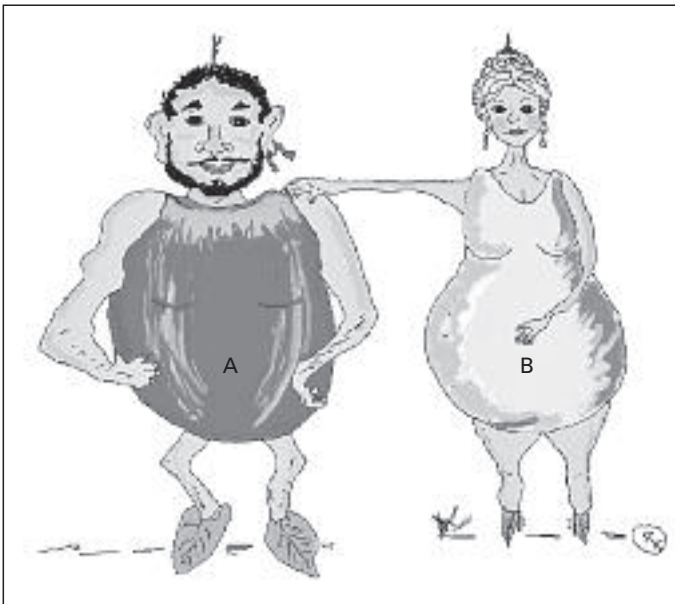


Abb. 12

Karikaturartige Darstellung vom »Apfelpertyp« (A) mit großen viszeralen Fettanteilen und vom »Birnentyp« (B) mit viel glutealem und Oberschenkel fett. Bei großen viszeralen Fettdepots werden große Mengen an proinflammatorischen Zytokinen produziert, die den Körper in einen chronisch-entzündlichen Zustand versetzen

Abb. 13

Die Einnahme von täglich 200 mg Ecdyson führte zu leichter Gewichts- und deutlicher Fettreduktion. Die Fettreduktion zeigt sich in einer Reduktion des Bauchumfangs. Die geringe Gewichtsreduktion ist auf eine Zunahme an Muskelmasse zurückzuführen (* = $p < 0,05$)

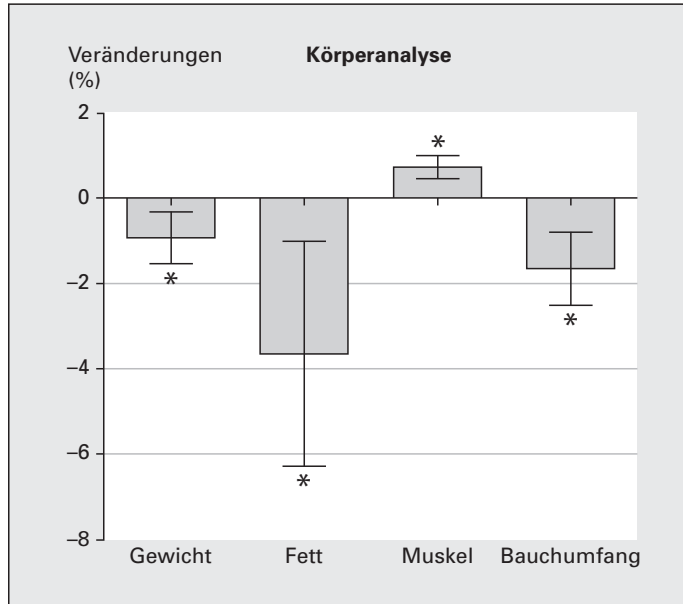
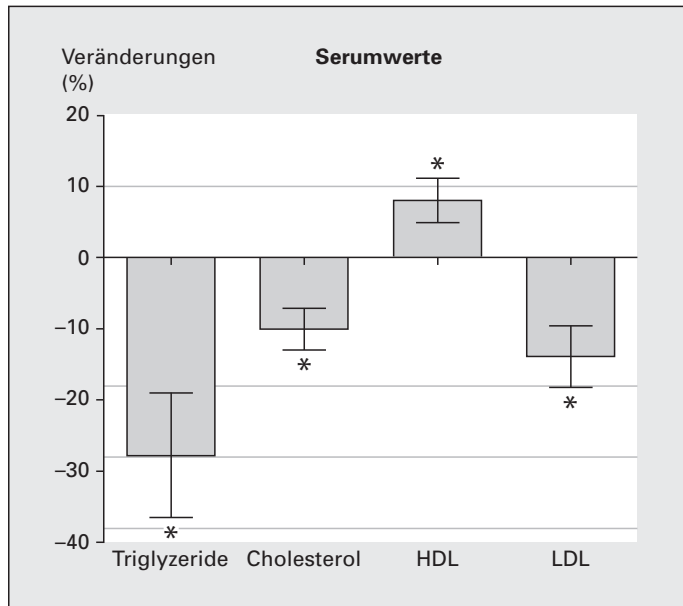


Abb. 14

Die Einnahme von täglich 200 mg Ecdyson führte zu einer deutlichen Senkung von Triglyzeriden, Cholesterin und LDL bei Erhöhung der HDL (* = $p < 0,05$)



lase, das Enzym welches aus Glutamat GABA synthetisiert (35).

20-OH-Ecdyson wird von mehreren Pflanzen produziert. Ursprünglich wurde es als Verpuppungshormon aus Schmetterlings-

raupen isoliert (36). Pflanzen schützen sich so vor Raupenfraß, weil ihr 20-OH-Ecdyson – von Raupen gefressen – zu vorzeitiger Verpuppung führt. Ein weit verbreitetes Gemüse, der Spinat (*Spinacia oleracea*), produziert ebenfalls diese Substanz.

Da 20-OH-Ecdyson keine östrogenen Wirkungen hat (37) ist ein 20-OH-Ecdyson angereicherter Spinatextrakt entwickelt worden mit dem die beschriebene klinische Anwendungsbeobachtung an 62 leicht übergewichtigen Frauen und Männern durchgeführt wurde.

Fazit für die Praxis

- Angesichts der Suche zahlreicher Ärzte und Patienten nach Alternativen zur HET bietet die moderne Phytopharmakologie einige vielversprechende und ungefährliche Alternativen.
- Phytoöstrogene aus Soja und Rotklee sind keine echten Alternativen, während Medikamente aus der Traubensilberkerze und Nahrungsergänzungsmittel bzw. ergänzende bilanzierte Diäten mit 20-OH-Ecdyson-haltigem Spinatextrakt echte Alternativen sind.

Nachweis der Herkunft der Extrakte bzw. Substanzen für eigene Untersuchungen

Die Studien mit Extrakten aus *Cimicifuga racemosa* sind mit dem Spezialextrakt der Firma *Bionorica SE* (Neumarkt) durchgeführt worden. Die experimentellen und klinischen Untersuchungen mit dem ecdysonangereicherten Spinatextrakt erfolgten mit Präparaten der *VerdeVital GmbH* (Göttingen).

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der WHI-Studie (women's health initiative) zeigten unter Einnahme einer Kombination von Östrogenen mit Gestagenen eine erhöhte Inzidenz von Mammakarzinomen und arteriellen Komplikationen. Deshalb ist der Verkauf sog. Phytoöstrogene sprunghaft gestiegen. Phytoöstrogene sind Substanzen pflanzlichen Ursprungs, die eine strukturelle Ähnlichkeit mit Estradiol haben. Sie binden an beide Östrogenrezeptoren mit etwa 1000fach geringerer Affinität als Estradiol und haben deshalb – in höheren Dosen eingenommen – ähnliche Wirkungen wie

Estradiol. Sie verhindern die Entwicklung von Brustkrebs, aber nur bei Einnahme zum Zeitpunkt der Entwicklung der Brustdrüse, also peripubertär. Phytoöstrogene haben, wenn überhaupt, eine schwache Wirkung auf klimakterische Beschwerden und auf die Entwicklung von Osteoporose.

Extrakte aus der Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*) enthalten keine Phytoöstrogene. Sie reduzieren klimakterische Beschwerden durch monoaminerge und GABAerge Inhaltsstoffe. Das sind die Neurotransmitter, die durch Estradiol im Hypothalamus reguliert werden. Grundlage der Wirksamkeit von *Cimicifuga-racemosa*-Extrakten ist also die Kombination geringer Mengen von Substanzen mit neurotransmitterähnlichen Wirkungen. Diese Substanzen wirken in ihrer Gesamtheit ähnlich, wie die durch Estradiol im Hypothalamus mediierten Effekte.

Eine neue, vielversprechende Substanz zur Prävention klimakterischer und postmenopausaler Beschwerden bzw. Erkrankungen ist das β -Ecdyson, das keine östrogene Wirkung ausübt, aber im Hypothalamus vermehrte GABA-Produktion anregt und dadurch klimakterische Beschwerden lindert. Zusätzlich hemmt es den Aufbau von Fettzellen, vor allem von viszeralen Adipozyten. Diese Zellen produzieren proinflammatorische Zytokine (TNF, diverse Interleukine, Leptin) mit schädigenden Wirkungen in Arterien, auf Insulinrezeptoren, im Ovar und in Knochen, Gelenken und Muskulatur. Deshalb können ecdysonhaltige Extrakte aus Spinat zur Prävention und Therapie des metabolischen Syndroms, der Osteoporose, Osteoarthritis und Sarkopenie eingesetzt werden.

WUTTKE, W. and D. SEIDLOVÁ-WUTTKE:
Phytoestrogens as an alternative for hormone replacement therapy?

Summary: The validity of results of the various publications which indicated adverse effects of an estrogen/progesterone therapy (HRT) in mammary glands and arteries is challenged. Never-

theless, the sales of phytoestrogen-containing preparations have increased. Phytoestrogens are produced by many plants and the best investigated are isoflavones which are amply present in soy (*Glycine max*) and red clover (*Trifolium pratense*). They bind to both estrogen receptors, though with about 1000-fold lower affinity than estradiol and exert little effects on climacteric complaints and on osteoporosis. Isoflavones protect against mammary cancer, but only when taken peripubertally when the mammary gland develops.

Extract of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) have proven effects on hot flushes. They do not contain phytoestrogens and their effects are due to the presence of small amounts of substances with monoaminergic and GABAergic properties. These are neurotransmitters which mediate the effects of estrogens in the hypothalamus. The small amounts of various transmitter-like activities in black cohosh extracts add in a cooperative manner to alleviate climacteric complaints.

A new, promising substance for the prevention of climacteric and postmenopausal symptoms and diseases is 20-OH-ecdysone which is also devoid of estrogenic effects. It inhibits formation of visceral adipocytes which secrete proinflammatory cytokines (TNF) and a variety of interleukins including IL-6 and leptin. These cytokines damage arterial walls, increase serum lipids and desensitize insulin receptors and also bones, joints and the musculature are affected. Development and progression of these diseases which are collectively called »metabolic syndrome« can be effectively reduced by an ecdysone-containing spinach extract.

Key words: *Hormone replacement therapy – phytoestrogens – cimicifuga racemosa – ecdysone – osteoporosis*

Literatur

- Prentice RL, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 12–23.
- Korach KS, et al. Update on animal models developed for analyses of estrogen receptor biological activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 387–391.
- Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev* 1999; 20: 358–417.
- Seidlová-Wuttke D, Nguyen BT, Wuttke W. Long-term effects of ovariectomy on osteoporosis and obesity in estrogen-receptor-beta-deleted mice. *Comp Med* 2012; 62: 8–13.
- de Assis S, et al. Protective effects of prepubertal genistein exposure on mammary tumorigenesis are dependent on BRCA1 expression. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 1436–1448.
- Hilakivi-Clarke L, Andrade JE, Helferich W. Is soy consumption good or bad for the breast? *J Nutr* 2010; 140: 2326S–2334S.
- Rowell C, Carpenter DM, Lamartiniere CA. Chemoprevention of breast cancer, proteomic discovery of genistein action in the rat mammary gland. *J Nutr* 2005; 135 (Suppl 12): 2953S–2959S.
- Molzberger AF, et al. In utero and postnatal exposure to isoflavones results in a reduced responsiveness of the mammary gland towards estradiol. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56: 399–409.
- Rossouw JE, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
- Maskarinec G, et al. Various doses of soy isoflavones do not modify mammographic density in postmenopausal women. *J Nutr* 2009; 139: 981–986.
- Hooper L, et al. Effects of isoflavones on breast density in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 745–760.
- Maskarinec G, et al. Soy consumption and histopathologic markers in breast tissue using tissue microarrays. *Nutr Cancer* 2009; 61: 708–716.
- Maskarinec G, et al. Inflammatory markers in a randomised soya intervention among men. *Br J Nutr* 2009; 101: 1740–1744.
- Ricci E, et al. Effects of soy isoflavones and genistein on glucose metabolism in perimenopausal and postmenopausal non-Asian women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2010; 17: 1080–1086.
- Wuttke W, Jarry H, Seidlová-Wuttke D. Isoflavones – safe food additives or dangerous drugs? *Ageing Res Rev* 2007; 6: 150–188.
- Levis S, et al. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1363–1369.
- Jacobs A, et al. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms. A systematic review. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: 1084–1097.

18. Lethaby AE, et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD001395.
19. Unfer V, et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82: 145–148, quiz 265.
20. Alekel DL, et al. The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 218–230.
21. Brink E, et al. Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 761–770.
22. Taku K, et al. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010; 47: 413–423.
23. Shams T, et al. Efficacy of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis. *Altern Ther Health Med* 2010; 16: 36–44.
24. Jarry H, et al. In vitro effects of the *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055. *Maturitas* 2003; 44 (Suppl 1): S31–38.
25. Raus K, et al. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006; 13: 678–691.
26. Seidlová-Wuttke D, et al. Pharmacology of *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas* 2003; 44 (Suppl 1): S39–50.
27. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003; 44 (Suppl 1): S67–77.
28. Thacker HL. Assessing risks and benefits of non-hormonal treatments for vasomotor symptoms in perimenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20: 1007–1016.
29. Cicek SS, et al. Development of a fast and convenient method for the isolation of triterpene saponins from *Actaea racemosa* by high-speed countercurrent chromatography coupled with evaporative light scattering detection. *Planta Med* 2010; 76: 467–473.
30. Powell SL, et al. In vitro serotonergic activity of black cohosh and identification of N(omega)-methylserotonin as a potential active constituent. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 11718–11726.
31. Rachon D, et al. Effects of dietary equol on body weight gain, intra-abdominal fat accumulation, plasma lipids, and glucose tolerance in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Menopause* 2007; 14: 925–932.
32. Rachon D, et al. Effects of black cohosh extract on body weight gain, intra-abdominal fat accumulation, plasma lipids and glucose tolerance in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Maturitas* 2008; 60: 209–215.
33. Seidlová-Wuttke D, et al. Beta-ecdysone has bone protective but no estrogenic effects in ovariectomized rats. *Phytomedicine* 2010; 17: 884–889.
34. Puri P, Wuttke W, Seidlová-Wuttke D. 20-OH-ecdysone prevents hot flushes in ovariectomized rats. *Planta Med* 2012; 78: 109–114.
35. Chaudhary KD, Lupien PJ, Hinse C. Effect of ecdysone on glutamic decarboxylase in rat brain. *Experientia* 1969; 25: 250–251.
36. Butenandt A. [Not Available]. *Arb Paul Ehrlich Inst Georg Speyer Haus Ferdinand Blum Inst Frankf A M* 1954; 51: 5–18.
37. Seidlová-Wuttke D, Ehrhardt C, Wuttke W. Metabolic effects of 20-OH-ecdysone in ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 119: 121–126.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, für die Firma *Bionorica SE (Klimadynon)* als Berater tätig zu sein.

Prof. Dr. W. WUTTKE
Hormon- und Gewichtssprechstunde
Bahnhofsallee 1d
37081 Göttingen

w.wuttke@verdevital.de