

Einleitung

Ein Meer von Forscherinnen und Forschern befasst sich seit mehreren Jahrzehnten mit den diffizilsten Momenten der Zellkernanregung. Ich erlaube mir, etwas Licht auf diese fast schon skurrilen Gegenden zu werfen mit bis anhin unbekanntem Rezeptoren mit so eigenartigen Namen wie Peroxisom Proliferator Activated Rezeptor Gamma (PPAR- γ), mit Enzymen wie der MAP Kinase, die Mitogen and Stress Activated Protein Kinase genannt wird. Dieser Name erinnert mich jedes Mal an die Katze mit dem weissen Schwanzspitz meiner Grossmutter. Ja sie hat effektiv so geheissen! Nun wie auch immer, ganz spannend scheinen mir die Gleichgewichtsprozesse zu sein, die der langen Entwicklungszeit der Säugetiere entsprechend unglaublich fein vernetzt und voneinander abhängig sind.

Da meine schon erwähnte Grossmutter Botanikerin war, beschäftige ich mich seit ich mich erinnern kann mit Pflanzen. Ich hege und pflege und liebe sie, ich spreche mit ihnen und sie gedeihen gut und geben mir immer neue Düfte und Ideen mit auf den Weg. Pflanzen tun uns gut.

Was ist eine Entzündung?

Entzündliche Prozesse können als zelluläre Reaktionen auf „Eindringlinge“ betrachtet werden, zum Beispiel gegenüber Lebewesen (Parasiten, Bakterien, Pilze und Viren), fremden Zellen (Rhesus-Inkompatibilität, Abstossungsreaktionen auf Transplantate), als fremd angesehenen Zellen (Auto-Immunreaktionen) oder gegen Fremdkörper (wie Holz, Metall etc.) und Oberflächenmoleküle wie Proteine und Peptide.

Entzündliche Prozesse sind in einem gesunden Organismus zeitlich begrenzte Reaktionen. Sie lassen eine Zellvermehrung zu (lymphatische Zellen, Leukozyten, Fibroblasten,), lassen Zellen über eine Gefässerweiterung und Erhöhung der Gefässwandpermeabilität in das betroffene Gebiet einwandern und schützen das „Eigene“ durch die Bildung von „Mauern“ aus Bindegewebe (Fibrosierung) und Kalk (Kalzifikation von Tuberkuloseherden, von Krebszellverbänden etc.). Wird der „Angriff“ als gefährlich beurteilt, kann der Organismus den Stoffwechsel durch eine Temperaturerhöhung ankurbeln. Entzündliche Prozesse geben oft Schmerz auslösende Stoffe ab als Warnsignal an den Gesamtorganismus und als Massnahme zur Ruhigstellung des betroffenen Areals.

Wie kann ein lebender Organismus entzündliche Reaktionen steuern und limitieren?

Die Zulassung und Hemmung von entzündlichen Prozessen ist ein hoch komplexes, beeindruckendes Balance-System. Wenn wir der Kunst des Selbstschutzes auf die Spur kommen wollen, lohnt es sich, uns bei den langlebigen Lebewesen umzusehen. Die ältesten komplexen Organismen finden wir unter den Pflanzen, insbesondere bei den Bäumen, sowie den Pilzen, denen wir wohl nicht zufällig sehr wirksame Antibiotika verdanken.

Pflanzen sind Millionen Jahre alte Künstler im Zusammenleben mit „Eindringlingen“ wie Pilzen, Viren und Bakterien, aber auch Frassfeinden, Feuer- und Trockenheitsschäden, Salzen und vielem mehr. Es sind eigentliche Informationsträger für ein langes Leben bei hoher Flexibilität.

Seit Jahren wird der Kontinent der pflanzlichen Phenole untersucht. Er wird auf über 8000 Mitglieder geschätzt, das Departement der stark wirksamen Flavonoide auf über 4000.¹ In immer wieder neuen Variationen werden pflanzliche Substanzen aus diesen Familien in ihrer beruhigenden, aufbauenden und stabilisierenden Wirkung beschrieben. Pflanzliche Phenole, vor allem Polyphenole, werden übereinstimmend als anti-inflammatorisch, anti-proliferativ, osteoprotektiv, anti-oxidativ, vasoprotektiv, neuroprotektiv und anti-diabetisch charakterisiert.²⁻⁶

Wie werden entzündliche Prozesse bei uns Menschen gesteuert?

Das Balance-System zwischen entzündungs-fördernden und -hemmenden Prozessen kann als ein Basisschutzsystem verstanden werden, das wahrscheinlich zeitgleich mit der Entwicklung von Säugetieren um ein äusserst anpassungsfähiges, von hoch aktiven Steroidhormonen abhängiges, Luxus-Adaptationssystem erweitert wurde.

Die Entwicklung von Säugetieren, die ein lebendes Wesen aus „Fremdzellen“ in sich gedeihen lassen können, bedingt ein perfektioniertes System an zeitlich und örtlich begrenzter Hemmung und Zulassung

Basis-Schutzsystem und Luxus-Adaptationssystem

von entzündlich-proliferativen Prozessen. Dies gilt selbstverständlich ebenso für lebendgebärende Reptilien, über die ich aber sehr wenig berichten kann. Ich bleibe also lieber bei den Säugetieren.

Gelingt die Balance nicht und überwiegen entzündliche Prozesse, kann es zur Abstossung (Abort) kommen sowie, neben anderem, zu Gefässsystem-Problemen wie Präeklampsie mit Bluthochdruck, Gefässwand- und Permeabilitätsveränderungen. Werden jedoch entzündliche Prozesse zu stark gehemmt, können „Fremdzellen“ in den mütterlichen Körper eindringen, wie zum Beispiel bei den Trophoblasttumoren oder den Plazentationsstörungen wie Plazenta accreta, percreta.⁷⁻⁹

Hängen entzündliche und proliferative Prozesse zusammen?

Werden Entzündungen als zelluläre Reaktionen auf „Fremdes“ verstanden, ist der enge Zusammenhang von entzündlichen und proliferativen Vorgängen einfacher zu verstehen. Eine Entzündungshemmung bedeutet im menschlichen Körper ebenso in den meisten Organen eine Proliferationshemmung entzündlicher, bindegewebiger und tumoröser Zellen.¹⁰⁻¹³

Basis-Schutzsystem und Luxus-Adaptationssystem

Im Basisschutz-System können alle stabilisierenden Prozesse zusammengefasst werden, die über den so genannten Östrogen-Rezeptor Beta (ER-β) laufen und über spezifische, Östrogen-Rezeptor-unabhängige Prozesse. Im Luxus-Adaptationssystem sind die hoch adaptiven Vorgänge über den Östrogen-Rezeptor Alpha (ER-α) zusammengefasst.

Die 1995 erstmals beschriebenen Östrogenrezeptoren ER-α und ER-β durch Dr. J Gustafsson und seine Arbeitsgruppe am Karolinska Institut Stockholm differieren sowohl in ihrer Funktion als auch in ihrer Organpräferenz.¹³⁻¹⁵

Die ER-β befinden sich in Knochen, Hirn und Haut sowie im Herz, Gefässen, Lungen, Nieren und Harnwegen sowie in geringerem Umfang in Prostata, Ovar, Uterus und Brustgewebe. Die Leber scheint keine oder wenig ER-β zu entwickeln. Die ER-β Anregung ist ein lebenslanger Prozess. Hauptaktivatoren sind pflanzliche Stoffe, als Phytoöstrogene bezeichnet, wie pflanzliche Polyphenole, Lignane und pflanzliche Steroide. Wird eine genügende ER-β Anregung erreicht und beibehalten, verfügt der Organismus über eine starke entzündungs- und tumorhemmende Kraft bei gleichzeitigem Aufbau einer guten Parenchymfunktion (tiefer Blutdruck, guter Knochenaufbau, gut funktionierendes Nervensystem).

ER-α wird mit Beginn der Pubertät aktiviert. Das ER-α-System bleibt auf hohem Niveau aktiv während der gesamten fruchtbaren Zeit der Frauen, auf etwas tieferem Niveau bei Männern. ER-α kommt vor allem in Leber, Uterus, Ovar, Brustgewebe, Prostata, Nieren und Harnwegen vor. Das ER-α-System wird durch körpereigene Östrogene in einer perfekten Balance zu etwa 50% ER-α und 50% ER-β aktiviert. Synthetische Östrogene (Ethinyl-Estradiol und andere) wie auch Xenoöstrogene (Industriechemikalien wie Herbizide, Insektizide, Weichmacher, Phthalate, Polyphenole, UV-Filter, künstliche Süsstoffe etc.) aktivieren fast ausschliesslich ER-α (99% werden angegeben). Der Versuch, synthetische ER-β Aktivatoren zu produzieren, scheint bis anhin mit einem hohen Risiko an gefährlichen Nebenwirkungen verbunden zu sein (Glitazone, Bisphosphonate, SERMs etc.). Es erinnert an die Idee, künstliche Muttermilch als „bessere Milch“ anzupreisen mit ebenso gefährlichen Folgen.

Zum Basis-Schutzsystem:

Das lebensnotwendige Basis-Schutzsystem kann als Koordinator von stabilisierenden Funktionen verstanden werden. Es beruhigt und unterstützt das Nervensystem, hemmt entzündliche Prozesse, baut den Knochen auf, schützt vor Tumorwachstum und –ausbreitung, reguliert den Blutzucker und die Blutfette und senkt den Blutdruck.

Das ER-β-System wird durch das mit der Pubertät in Gang kommende ER-α-System zusätzlich aktiviert, die Rezeptoren werden verstärkt exprimiert. Das ER-β-System wiederum wirkt beruhigend und leicht hemmend auf das ER-α-System, so dass ein Gleichgewicht für die fruchtbaren Jahre angestrebt wird. Mit der Menopause und im zunehmenden Alter fällt das ER-α-System zusammen und entzieht damit dem ER-β-System seine Zusatzförderung. Bei ungenügender Basis-Aktivierung kann so ein Mangel an ER-β-Wirkung auftreten und ein Schub an entzündlichen und proliferativen Prozessen in Gang kommen.

Basis-Schutzsystem und Luxus-Adaptationssystem

Ein paar Beispiele:

Der Knochenaufbau in der Kindheit bis Anfang Pubertät wird einer aus Di-Hydro-Epi-Androsteron (DHEA) gebildeten Substanz, dem 3- β -Adiol, einem potenten ER- β -Aktivator, zugeschrieben. Dieselbe Substanz wird beim älteren Mann aus Dihydro-Testosteron gebildet und schützt vor Prostata-Karzinomentstehung und –ausbreitung.¹¹ Epidemiologische Studien zeigen, dass eine stärkere Einnahme von ER- β -Aktivatoren mit einer niedrigeren Brustkrebsrate korreliert ist und mit einer selteneren Inzidenz von Ovarial-Karzinomen.^{16–19} Auch weitere epidemiologische Studien weisen auf einen grossen Nutzen von pflanzlichen ER- β -Aktivatoren hin, der jedoch mit zunehmender Verarbeitung der Pflanzen und Zerlegung in Einzelmoleküle sinkt. Die Einnahme und Bioverfügbarkeit von ER- β -Aktivatoren, vor allem von Lignan und Isoflavonen, kann recht einfach anhand von Urinalanalysen, etwas aufwendiger auch mittels Blutanalysen, erhoben werden über Enterolactone, Enterodiole, Equol, Matairesinol.¹⁸

Beispiel 1:

Werden zum Beispiel Radikale im Blut nicht abgefangen, die LDL-Cholesterine oxidieren, kann es zu einer entzündlichen Reaktion der Gefässwand kommen (Plaque-Bildung), die vom Einwandern von Entzündungszellen abhängig ist. Mit Hilfe von Thrombozyten, Fibrin und Fibroblasten kann die Gefässwand sich weiter schützen, dadurch aber zunehmend verdickt, starr und brüchig werden. Hier ist eine körpereigene entzündliche Proliferation im Gange zur „Ummauerung“ der als gefährlich erkannten, oxydierten Lipide.

Was bewirkt nun ein einfacher, synthetischer Entzündungshemmer?

Eine Entzündungshemmung ohne Beeinflussung der auslösenden Verursacher, würde zum Beispiel eine Plättchenhemmung bedeuten. Plättchenhemmer, wie zum Beispiel Acetyl-Salicylsäure, wirken über eine Cyclo-Oxygenase-Hemmung (COX-Hemmung) auf eine verminderte Interleukin 6 (IL-6) Produktion sowie eine verminderte Tumor-Nekrose-Faktor Alpha (TNF-alpha) Produktion und damit indirekt über eine verminderte Hemmung des Faktors I Kappa Beta auf eine Abnahme des Nukleären Faktors (NF) Kappa Beta, der ein stark proliferativ wirkender Faktor bei einigen Krebsarten ist. Die COX-Hemmung wiederum führt zu einer verstärkten Lipo-Oxygenase-Tätigkeit (LOX-Wirkung), die eine Erhöhung der Magensäureproduktion und eine Engstellung der Bronchien (Zunahme von Asthma) zur Folge hat.

Die oben erwähnten Wege der Entzündungshemmung, die in den Zellwänden mit dem Arachidonsäure-Umbau starten, in die Gebiete der Prostaglandine (COX-Wege) und der Lipide (LOX-Wege) führen und von dort in das Reich der Interleukine und nukleären Faktoren eintreten, sind in sich und unter sich in einem Gleichgewicht. So ist zum Beispiel die COX- und LOX-Anregung equilibriert wie auch das Feedback-System zwischen der Zunahme von Interleukin 6 (IL-6) und einer verminderten Aktivität des NF $\kappa\beta$ - Hemmers I $\kappa\beta$.

Entzündungshemmung und Proliferationshemmung sind in unserem Körper auf vielfältige Weise eng vernetzt. Eine Entzündungshemmung bewirkt, zumindest für eine gewisse Zeit, eine Hemmung von proliferativen Vorgängen. Ob dies unveränderte Zellen sind wie Fibroblasten und Lymphozyten oder veränderte Zellen wie Krebszellen, unterscheidet der Körper aber nicht.

Das Luxus-Adaptationssystem:

Mit Beginn der Pubertät kommt das Luxus-Adaptationssystem der ER- α vor allem bei Mädchen ins Spiel. Es ist ein System, das offensichtlich eine hohe Anpassungsfähigkeit bewirkt. Sehr deutlich zeigt sich dies im Vier-Wochen-Rhythmus des Menstruationszyklus, während dem offensichtlich unglaubliche 15% der gesamten Knochenmasse als «Bone Remodelling» umgebaut werden.²⁰ Körpereigenes Estradiol kann als ein Adaptationshormon aufgefasst werden. Es lässt Frauen wöchentlich andere Hormonzusammensetzungen mitmachen, hält uns fit für die grossen Hormonschwankungen während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett, macht uns adaptativ für Neugeborene mit ihren Zeit- und Rhythmusänderungen und lässt es uns kaum je langweilig werden. Der Preis dafür ist eine grosse Empfindlichkeit für äussere Beeinflussungen, die das diffizile Gleichgewicht des ER- α und ER- β -Systems

Basis-Schutzsystem und Luxus-Adaptationssystem

stören können. Das ist wohl der Grund dafür, dass Frauen in allen traditionellen Gesellschaften Pflanzen pflegen, sammeln, kennen und verarbeiten.

Biochemisch betrachtet, hält das Basis-Schutzsystem mit der Aktivierung von ER- β auf vielfältige Weise das ER- α -System im Gleichgewicht. Hier einige Beispiele für ER- β -Wirkungen:

- eine Verminderung des freien Estradiols über eine leichte Aromatasewirkung sowie eine Zunahme des SHBG (Sex Hormon Bindung Globulin)
- ein Proliferationsschutz durch eine verminderte Aktivität der DNA-Topoisomerase (mitogen), der Tyrosinkinase (TNF- α), der MAP-Kinase (Mitogen and Stress Activated Protein), des NF κ B (Nuklear Faktor) und des PPAR- α
- ein Schutz vor Neo-Angiogenese durch eine Hemmung der NO-Synthase
- eine Blutzuckerregulation mit Hilfe des PPAR- γ (Peroxisom Proliferator Activated Receptor) und anderes mehr

Wird die fruchtbare Zeit betrachtet, muss insbesondere ein Augenmerk auf Beginn und Ende, also auf das „Starten“ in der weiblichen Pubertät sowie auf das „Landen“ in der Menopause gerichtet werden. Da die Aktivierung der ER- α auch eine Aktivierung der ER- β bewirkt, wird offensichtlich eine Balance auf „hohem Niveau“ erreicht.

In der Pubertät wie auch in der Menopause kann es leicht zu einer Gleichgewichtsverschiebung der beiden ER-Systeme kommen. Dies wiederum zeigt sich in einer Zunahme von entzündlichen und proliferativen Prozessen.

Nehmen wir an, dass die ER- α erst ab einer gewissen Stärke (Ausprägung) zu einer ER- β Zusatzaktivierung führen, wären die Zunahme der Entzündungsvorgänge beim „Starten und Landen“ erklärbar. In jener Zwischenzeit, die der Aufbau des ER- α -Systems unbalanciert benötigt, sind bei tiefer Anregung der ER- β (ernährungsbedingt) zu Beginn der Pubertät entzündliche und proliferative Prozesse verstärkt vorhanden z. B. können Endometriose, Dysmenorrhoe und Fibroadenomentstehung hier eingeordnet werden. Ebenso wird bei einem Abfall der körpereigenen Östrogene das durch die ER- α -Aktivierung mit gestärkte ER- β -System zuerst zusammenfallen. Falls nun keine genügende Grundaktivierung des ER- β -Systems vorliegt, kommt es erneut zu ungehinderten Zunahme von entzündlichen und proliferativen Prozessen für eine gewisse Zeit, bis ein neues Gleichgewicht eintritt. Für diese heikle Zeit der frühen Menopause sind ER- β -Mangelkrankheiten typisch, wie ein beschleunigter Knochensubstanzverlust, eine Tendenz zur Fibrosierung in Lunge und Niere, die Zunahme an arteriosklerotischen Prozessen, Krebs und Depressionen.

Bei einer unphysiologischen Verschiebung der Balance zu Gunsten der ER- α , zum Beispiel durch die Einnahme eines kombinierten Ovulationshemmers oder einer perimenopausalen Hormontherapie, kann nicht vorausgesetzt werden, dass eine genügende ER- β -Anregung stattfinden wird. Es kann eine Kaskade von entzündlichen Prozessen in verschiedenen Geweben ablaufen, die zu den bekannten Folgeschäden führen können wie Tumorwachstum, Thrombose und Depression. Da es sich um Langzeitbehandlungen handelt, kann es zu einer immer deutlicheren Verschiebung des Balance-Systems zu Gunsten der ER- α kommen und damit zu einer Förderung inflammatorischer und proliferativer Prozesse.

Ähnliches kann kurzfristig bei einer chemischen Hemmung des ER- α -Systems eintreten, zum Beispiel über synthetische Aromatasen oder GnRH-Analoga, wie auch beim Beenden eines kombinierten Ovulationshemmers oder einer perimenopausalen Hormontherapie. Ist die Grundaktivierung des Basis-Schutzsystems tief, können bis zur Erreichung eines neuen Gleichgewichtes ebenfalls vermehrt entzündlich-proliferative Prozesse auftreten wie Wallungen, Thrombosen und Depressionen unter Tamoxifen, Wallungen nach Absetzen einer perimenopausalen Hormontherapie oder starke Dysmenorrhoe bei Jugendlichen nach Beendigung der Pille. Erst langfristig zeigt sich der Nutzen, auf

Basis-Schutzsystem und Luxus-Adaptationssystem

eine ER- α -Anregung zu verzichten, beispielsweise in der deutlichen Abnahme an Brustkrebshäufigkeit in den USA nach einem Rückgang der perimenopausalen Hormontherapie.

Beispiel 2:

Beginnt die weibliche Pubertät heftig mit einer raschen Zunahme an Östradiol, kann es bei einem Mangel an pflanzlichen Schutzstoffen (Aktivatoren des ER- β) zu starken entzündlichen und proliferativen Prozessen im Bereich des kleinen Beckens und der Bauchhöhle, unter Umständen sogar in der Lunge, kommen. Diese Veränderungen werden unter dem Begriff der Endometriose zusammengefasst.^{21,22}

Wird nun mit einem kombinierten Ovulationshemmer behandelt, werden die ER- α konstant hochgehalten und damit die Expression des ER- β aktiviert. Es stellt sich ein Gleichgewicht „auf hohem Niveau“ ein. Das künstlich hohe Gleichgewicht der beiden Östrogen-Rezeptoren ist jedoch sehr labil. Schon ein kurzer Entzug des Ethinyl-Estradiols zur Menstruationsauslösung kann zu entzündlichen Symptomen führen (Schmerz, Schwellung, Proliferation), weswegen eine Langzeitbehandlung mit nur kurzen Hormonpausen alle sechs Monate empfohlen wird. Auch hier wird langfristig ohne Unterstützung des ER- β -Systems eine Zunahme entzündlich-proliferativer Veränderungen gefördert.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen:

Die hohe Fruchtbarkeit und Anpassungsfähigkeit der Frauen werden mit Hilfe eines Luxus-Adaptationssystems von Entzündungshemmung und -zulassung aufrechterhalten, dem ER- α -System. Je nach Anregung und Versorgung des Basis-Schutzsystems, kann es auch ohne sichtbare äussere Beeinflussung vor allem zu Beginn der Pubertät und in der Perimenopause zu einer unbalancierten Zunahme von entzündlich-proliferativen Prozessen kommen. Eine zusätzliche Balance-Veränderung zu Gunsten der prinzipiell adaptativ, aber auch entzündlich-proliferativ wirkenden ER- α durch Synthetika, Insektizide und Industriechemikalien kann den Organismus überfordern und zu gefährlichen Erkrankungen führen.

Die Grundanregung des Basis-Schutzsystems bei Frauen und Männern hat direkt mit der Ernährung zu tun. In traditionellen Gesellschaften beruht die Grundnahrung auf über 800 verschiedenen Pflanzen, in industrialisierten Gesellschaften wird eine massive Verarmung auf etwa 40 Pflanzenarten festgestellt.¹ Es muss somit von einer deutlichen Abnahme der ER- β -Aktivierung und des gesamten Basis-Schutzsystems ausgegangen werden in einer „industrieller Nahrung“ ausgesetzten Bevölkerung.

Der Aufbau des ER-beta Systems ist ein lebenslanger Prozess. Auch eine mangelhafte Ernährung in der Kindheit und Jugend kann offensichtlich recht rasch durch eine bewusste Zusatzpflege des ER- β -Systems korrigiert werden.

Welche einfachen und günstigen Massnahmen können empfohlen werden?

- Reduktion der Entzündungsmacher wie Zucker, Alkohol, Weissmehl und Nikotin.
- Separierung der tierischen Milchprodukte mit mindestens einer Mahlzeit täglich ohne tierische Milch / Milchprodukte wegen der Hemmung der Polyphenole durch das Milcheiweiss.
- Empfehlung eines täglich frisch gemixten Grünsaftes (Medical Green Smoothie) für die ganze Familie mit 2/3 rohen Blatt-Gemüse, Blattsalate und Wildblättern sowie 1/3 Früchten. Dieses köstliche und sehr gesunde Getränk kann unendlich variiert werden. Es enthält rohe frische Blätter in gut aufzunehmender Form (gemixt) mit einer Vielfalt an Mineralien, Polyphenolen und Vitaminen.

Referenzen:

1. Andlauer, Stumpf, Hubert, Rings, Fürst. Influence of Cooking Process on Phenolic Marker Compounds of Vegetables. *Int J Vitam Nutr Res.* 2003;73(2):152-159. doi:10.1024/0300-9831.73.2.152
2. Cruz MN, Luksha L, Logman H, Poston L, Agewall S, Kublickiene K. Acute responses to phytoestrogens in small arteries from men with coronary heart disease. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2006;290(5):H1969-H1975. doi:10.1152/ajpheart.01065.2005
3. Cruz MN, Agewall S, Schenck-Gustafsson K, Kublickiene K. Acute dilatation to phytoestrogens and estrogen receptor subtypes expression in small arteries from women with coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2008;196(1):49-58. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.038
4. Bairey Merz CN, Johnson BD, Braunstein GD, et al. Phytoestrogens and Lipoproteins in Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2209-2213. doi:10.1210/jc.2005-1853
5. Briese V, Stammwitz U, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment—Results of a large-scale, controlled, observational study. *Maturitas.* 2007;57(4):405-414. doi:10.1016/j.maturitas.2007.04.008
6. Rohr UD, Gocan AG, Bachg D, Schindler AE. Cancer protection of soy resembles cancer protection during pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2010;3(2). doi:10.1515/hmbci.2010.063
7. Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JÅ. Estrogen Receptor β : An Overview and Update. *Nucl Recept Signal.* 2008;6(1):nrs.06003. doi:10.1621/nrs.06003
8. Matthews J. Estrogen Signaling: A Subtle Balance Between ER and ER. *Mol Interv.* 2003;3(5):281-292. doi:10.1124/mi.3.5.281
9. Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson JÅ. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(4):557-568. doi:10.1016/j.beem.2015.04.008
10. Droke EA, Hager KA, Lerner MR, et al. Soy isoflavones avert chronic inflammation-induced bone loss and vascular disease. *J Inflamm.* 2007;4(1):17. doi:10.1186/1476-9255-4-17
11. Guerini V, Sau D, Scaccianoce E, et al. The Androgen Derivative 5 α -Androstane-3 β ,17 β -Diol Inhibits Prostate Cancer Cell Migration Through Activation of the Estrogen Receptor B Subtype. *Cancer Res.* Published online 2005:10.
12. Imamov O, Shim GJ, Warner M, Gustafsson JÅ. Estrogen Receptor beta in Health and Disease1. *Biol Reprod.* 2005;73(5):866-871. doi:10.1095/biolreprod.105.043497
13. Lindberg MK, Movérare S, Skrtic S, et al. Estrogen Receptor (ER)- β Reduces ER α -Regulated Gene Transcription, Supporting a "Ying Yang" Relationship between ER α and ER β in Mice. *Mol Endocrinol.* 2003;17(2):203-208. doi:10.1210/me.2002-0206
14. Gustafsson JA. Receptor-mediated toxicity. *Toxicol Lett.* 1995;82-83:465-470. doi:10.1016/0378-4274(95)03576-1
15. Gustafsson JÅ. What pharmacologists can learn from recent advances in estrogen signalling. *Trends Pharmacol Sci.* 2003;24(9):479-485. doi:10.1016/S0165-6147(03)00229-3
16. Cabanes A. Prepubertal estradiol and genistein exposures up-regulate BRCA1 mRNA and reduce mammary tumorigenesis. *Carcinogenesis.* 2003;25(5):741-748. doi:10.1093/carcin/bgh065
17. Elias SG. The 1944-1945 Dutch Famine and Subsequent Overall Cancer Incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(8):1981-1985. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0839

18. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, Lopez D. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *The Lancet*. 1997;350(9083):990-994. doi:10.1016/S0140-6736(97)01339-1
19. Chang ET, Lee VS, Canchola AJ, et al. Dietary Patterns and Risk of Ovarian Cancer in the California Teachers Study Cohort. *Nutr Cancer*. 2008;60(3):285-291. doi:10.1080/01635580701733091
20. Druckmann R, Rohr UD. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas*. 2002;41:65-83. doi:10.1016/S0378-5122(02)00016-6
21. Youseflu S, Jahanian Sadatmahalleh S, Mottaghi A, Kazemnejad A. Dietary Phytoestrogen Intake and The Risk of Endometriosis in Iranian Women: A Case-Control Study. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4). doi:10.22074/ijfs.2020.5806
22. Harris HR, Eke AC, Chavarro JE, Missmer SA. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2018;33(4):715-727. doi:10.1093/humrep/dey014