

## Pflanzliche Aktivierung des Basis-Schutzsystems

Es gibt viele pflanzliche Wirkstoffgruppen, von denen speziell die Polyphenole eine Breitenwirkung aufweisen. Eine Untergruppe, die unter dem Begriff der Phytoöstrogene zusammengefasst wird, können das Basis-Schutzsystem über ER beta aktivieren. Daneben gibt es pflanzliche Wirkstoffe, die ohne Aktivierung von ER beta ähnlich wirken.

### Aufnahmewege

Von der Familie der Polyphenole ist bekannt, dass die meisten Isoflavone passiv per Diffusion die Darmwand passieren. Es gibt einige wenige Ausnahmen von Isoflavon-Glykosiden, die einen aktiven Transport benötigen. Die Aufnahme und biologische Verfügbarkeit verschiedener ER-beta-Aktivatoren wird mit 37% angegeben für Genistein (Isoflavon), mit 21% für Resveratrol (Stilben), mit 10% für Rutin (Flavonol) und mit weniger als 3% für Indol-3-Carbinol, eine eigene Substanzgruppe, die vorwiegend in Kohlgewächsen vorkommt. Isoflavone werden also recht gut aufgenommen (Andlauer W 2004, Bitsch R 2001, Hostettmann K 2004, Rowland I 2003). Je apolarer ein Molekül daherkommt, umso einfacher diffundiert es durch die Lipidmembranen von Darm, Haut, Blut-Hirn-Schranke und allen Organ- und Zelloberflächen. Dies zeigt sich in der besseren Aufnahme von Formononetin im Vergleich mit Daidzein: Formononetin gehört zu den phytoöstrogen wirksamen Isoflavonen und kommt in Rotklee und Weissdorn vor. Es ist einfach hydroxyliert, während Daidzein, ein hoch wirksames Isoflavon in Soja, zweifach an den gegenständigen Seiten des Moleküls hydroxyliert ist. Ansonsten ist die Struktur von Formononetin und Daidzein fast identisch: drei Hexanringe, wovon zwei aromatisiert sind sowie einer mit einem Sauerstoff substituiert und ketonisiert. Formononetin wird zu Daidzein metabolisiert (Krenn L 2004, Rowland I 2004). Für die Resorption allerdings ist eine Einfach-Hydroxylierung von Vorteil. Diese Struktur weisen neben dem Isoflavon Formononetin auch die Steroide Diosgenin, Testosteron und DHEA (Dihydroepiandrosteron) auf.

### Allgemeine Wirkweise

Für die Wirksamkeit der Isoflavone ist eine Abspaltung des Zuckerrestes nicht notwendig. Sie sind also recht unabhängig von den vorhandenen Darmbakterien (Andlauer W 2004). Die Zusammensetzung der Nahrung aber hat einen Einfluss auf die Wirksamkeit, so bindet das Milcheiweiss die meisten Katechine und macht sie chemisch unwirksam. Isoflavone wirken nicht bei allen Menschen gleich gut, da vor allem das aus Daidzein metabolisierte Equol hochwirksam ist. Diesen Prozess kann aber nur eine Minderheit der europäischen Bevölkerung durchführen, im Unterschied zur asiatischen Bevölkerung (Jackmann KA 2007, Rohr UD 2008). Die gegenständige Hydroxylierung der Isoflavone und Steroide bewirkt offensichtlich eine deutliche Aktivitätszunahme, sowohl bei Estradiol im Vergleich mit den übrigen Östrogenen Estriol und Östron als auch bei Colecalciferol (Vitamin D3), dessen aktive Form 1,25-Dihydroxy-Colecalciferol ist, und auch bei dem in Kindheit und Pubertät hoch wirksamen 3-beta-Adiol (eigentlich 5-alpha-Androstane- 3-beta,17-beta-Diol), das ebenfalls gegenständig hydroxyliert ist.

### Wirkweise am Knochen

Das physiologische Knochenaufbauhormon ist das präpubertäre, körpereigene 3-beta- Adiol. Es hat das Grundgerüst von Testosteron, führt aber anstelle einer Keton- eine Hydroxylgruppe und ist damit ein gegenständig hydroxyliertes Steroidmolekül. Wie Testosteron, DHEA, Progesteron und Diosgenin ist es nicht aromatisiert. Bei Hunger und Mangelernährung in Kindheit und Jugend wird zu wenig 3-beta-Adiol gebildet, was einen verminderten Knochenaufbau nach sich zieht sowie einige als „ER-beta- defizitäre Krankheiten“ bezeichnete Langzeitriskien, vor allem hormonabhängige Krebserkrankungen (Cabanes A 2004, Rohr UD 2008). Von pflanzlichen Stoffen ist bekannt, dass Isoflavone, hier vor allem Formononetin und Daidzein, Osteoblasten in Wachstum und Differenzierung stimulieren. Ebenfalls



## Pflanzliche Aktivierung des Basis-Schutzsystems

hemmen Isoflavone den TNF- $\alpha$ , die COX- und LOX-Wege sowie die MAP-Kinase und führen so zu einer Hemmung der Osteoklasten. Durch eine leicht androgene Wirkung mittels Hemmung der Aromatase wird zusätzlich das Knochenwachstum angeregt. Ein günstiger Einfluss auf den Knochenaufbau wird auch durch die verminderte Fibrosierung der extrazellulären Matrix mit Kollagen durch Formononetin, Daidzein und Equol angenommen sowie über den PPAR-gamma (den Peroxisom-Proliferator-Aktivator-Rezeptor Gamma), einen Genexpressionsvermittler, der ebenfalls durch Isoflavone und Flavonole angeregt wird.

### Wirkweise an der Haut

Isoflavone haben allgemein einen günstigen Effekt auf die Haut, da sie entzündliche Veränderungen vermindern über die Wege der Interleukine und des TNF- $\alpha$ . Isoflavone hemmen ebenfalls die Tyrosinkinase, die in der Haut das epidermale Tumorstadium anregen können (Stauber G 2001). Über Formononetin ist bekannt, dass dieses Isoflavon die Wundheilung fördert (Huh JE 2011). Auf das Vaginalepithel wirken Isoflavone nicht aufbauend (Foth D 2003).

### Wirkweise im Nervensystem

Die allgemeine Entzündungshemmung durch Isoflavone wirkt auch auf das Nervensystem positiv. Die Wege sind dieselben wie die in anderen Geweben: COX- und LOX-Hemmung, Interleukin-6-Abnahme, TNF- $\alpha$ -Abnahme und PPAR-gamma-Aktivierung. Schlaf und Entspannung, auch die allgemeine Befindlichkeit (Lebensqualität) werden durch Isoflavone (Daidzein, Genistein) verbessert (Foth D 2003, Kraft K 2008, Rohr UD 2008). Da das Nervensystem insbesondere für lipophile Substanzen erreichbar ist, sind besonders positive Wirkungen verständlicherweise mit den stark lipophilen Stilbenen (Rhaponticosid aus Russischem Rhabarber, *Rheum raphaniticum*) und Sesquiterpenen (Bilobalid und Ginkgolid aus *Ginkgo biloba*) bestätigt worden (Hostettmann K 2004). Das zentrale Nervensystem ist für Steroide ebenfalls gut erreichbar.

### Sicherheit pflanzlicher ER-beta-Aktivatoren

Das biochemisch-molekularbiologische Wissen über ER-beta-Aktivatoren stimmt bis anhin recht gut mit den epidemiologischen Studien beim Menschen überein. Dies zeigt sich als eine ausserordentliche Schutzfunktion hinsichtlich maligner Proliferationen in jenen Geweben, die sowohl ER alpha als auch ER beta aufweisen. Hierzu gehören Gehirn, Lunge, Leber, Kolon, Rektum, Brust, Endometrium, Ovar, Nieren und ableitende Harnwege sowie Prostata. Eine deutliche ER-beta-Anregung wurde sowohl für pflanzliche Polyphenole (Isoflavone, Phenolkarbonsäuren, Flavonole, Stilbene) als auch für pflanzliche (Diosgenin, Beta-Sitosterin) und körpereigene präpubertäre Steroide (3-beta-Adiol) belegt. Isoflavon-Studien beim Menschen belegen eine Schutzwirkung bei von Brustkrebs Betroffenen (Walji R 2007) sowie eine Verbesserung des Behandlungserfolges unter Tamoxifen (Mai Z 2007). Histologische Untersuchungen von Brustparenchym- und Endometriumbiopsien zeigen keine proliferativen Veränderungen (Cheng G 2007, Heger M 2006). Wird Diosgenin als ein schwach wirksamer, einfach hydroxylierter, pflanzlicher Imitator von 3-beta-Adiol angesehen, was vom biochemischen Grundgerüst und von seiner starken ER-beta-Wirkung her naheliegend ist, kann ebenfalls von einer Schutzwirkung von Diosgenin auf Brust, Knochen, Haut und Gehirn ausgegangen werden. Nachgewiesen ist neben anderem eine Verdrängung von Estradiol am ER alpha (Yen ML 2005), eine MAP-Kinase-Hemmung mit positiver Wirkung auf die Osteoblasten (Yen ML 2005) sowie eine tumorhemmende Wirkung durch Tumorzellapoptose (Liu M 2005).

