

Technische Universität München
Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt
Hochschuldozentur Humanernährung & Krebsprävention

Phytoöstrogene in der Ernährung und ihr Einfluss auf das Risiko für Brustkrebs

Regina Verena Piller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan
für Ernährung, Landnutzung und Umwelt der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. G. Karg, Ph.D./Iowa State Univ. Ames
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Jakob Linseisen
2. Univ.-Prof. Dr. Johann J. Hauner

Die Dissertation wurde am 12.06.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung
und Umwelt am 21.08.2006 angenommen.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dr. Jakob Linseisen, der mir die Möglichkeit gab, die vorliegende Dissertation zu erstellen. Sein entgegengebrachtes Vertrauen sowie das fachliche und persönliche Interesse trugen wesentlich zum Entstehen dieser Arbeit bei.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. med. Hans Hauner für die Übernahme des Zweitgutachtens sowie Herrn Prof. Dr. Georg Karg für die Bereitschaft zur Leitung der Prüfungskommission.

Der Kurt-Eberhard-Bode Stiftung danke ich für die Bereitstellung der finanziellen Mittel, die diese Dissertation ermöglichten.

Meinen Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe Humanernährung und Krebsprävention danke ich für die konstruktive und kollegiale Arbeitsatmosphäre sowie die Unterstützung bei den Laborarbeiten. Frau Henrike Seiler danke ich besonders für das offene Ohr zu jeder Zeit und die anregenden Diskussionen sowie die gute Zusammenarbeit.

Ein Dankeschön auch meinen Freunden, meiner Familie und ganz besonders meinem Mann für die Unterstützung und den Einsatz beim Korrekturlesen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XI
Abbildungsverzeichnis	XIX
Anhangsverzeichnis	XXI
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	7
2.1. Material und Analytik	7
2.1.1. Plasmagewinnung.....	7
2.1.2. Enterolacton- und Genisteinbestimmung im Plasma mittels TR-FIA.....	7
2.1.2.1. Reagenzien.....	7
2.1.2.2. Geräte.....	8
2.1.2.3. Methodik.....	8
2.1.2.4. CYP17-Genotypbestimmung.....	10
2.2. Erstellung einer Datenbank zum Gehalt von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln	10
2.3. Studien	12
2.3.1. Interventionsstudie zur Resorption von Lignanenen aus Leinsamen (Leinsamenstudie).....	12
2.3.1.1. Studiendesign.....	12
2.3.1.2. Studienkollektiv.....	13
2.3.2. Repräsentative Querschnittsstudie in Bayern: Bayerische Verzehrsstudie II (BVS II).....	13
2.3.2.1. Studiendesign.....	13
2.3.2.2. Studienkollektiv.....	14
2.3.2.3. Berechnung der Phytoöstrogenzufuhr.....	14
2.3.2.4. Biomarkerbestimmung im Plasma.....	16
2.3.2.5. Korrelationen zwischen Zufuhrdaten und Biomarkerdaten.....	16
2.3.3. Populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie zu Brustkrebs (Brustkrebsstudie).....	16
2.3.3.1. Studiendesign.....	16
2.3.3.2. Studienkollektiv.....	17
2.3.3.3. Berechnung der Phytoöstrogenzufuhr.....	18
2.3.3.4. Biomarkerbestimmung im Plasma.....	19
2.4. Statistische Auswertungen	19
2.4.1. Leinsamenstudie.....	19
2.4.2. BVS II.....	19
2.4.3. Brustkrebsstudie.....	20
3. Ergebnisse	23
3.1. Datenbank zum Gehalt von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln	23
3.2. Interventionsstudie zur Resorption von Lignanenen aus Leinsamen (Leinsamenstudie)	28

3.3. Phytoöstrogenzufuhr und Biomarker im Plasma in einer repräsentativen Querschnittsstudie in Bayern (BVS II)	30
3.3.1. Zufuhr von Phytoöstrogenen in der bayerischen Bevölkerung	30
3.3.1.1. Beschreibung wichtiger Kenndaten des Studienkollektivs.....	30
3.3.1.2. Phytoöstrogenzufuhr im gesamten Studienkollektiv sowie getrennt nach dem Geschlecht	31
3.3.1.3. Phytoöstrogenzufuhr stratifiziert nach Altersgruppen, BMI-Gruppen, Rauchstatus, Schichtzugehörigkeit und Jahreszeit	36
3.3.1.4. Lebensmittelquellen der Phytoöstrogenzufuhr	49
3.3.2. Enterolactonkonzentration im Plasma der bayerischen Bevölkerung	53
3.3.3. Korrelationen.....	58
3.4. Prüfung des Einflusses von Phytoöstrogenen auf das Risiko für Brustkrebs in einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie in Deutschland (Brustkrebsstudie)	60
3.4.1. Phytoöstrogenzufuhr und ihr Einfluss auf das Brustkrebsrisiko	60
3.4.1.1. Soziodemographische Variablen und Risikofaktoren für Brustkrebs.....	60
3.4.1.2. Zufuhr an Phytoöstrogenen	62
3.4.1.3. Lebensmittelquellen der Phytoöstrogenzufuhr	65
3.4.1.4. Einfluss auf das Brustkrebsrisiko	67
3.4.1.5. Sensitivitätsanalyse.....	71
3.4.1.6. Einfluss der Kombination ausgewählter Phytoöstrogene auf das Brustkrebsrisiko.....	73
3.4.1.7. Modifikation des Effekts der Phytoöstrogenzufuhr auf das Brustkrebsrisiko durch den Hormonrezeptorstatus des Tumors.....	73
3.4.2. Biomarker im Plasma und ihr Einfluss auf das Brustkrebsrisiko	74
3.4.2.1. Soziodemographische Variablen	74
3.4.2.2. Enterolacton- und Genisteinkonzentrationen im Plasma.....	76
3.4.2.3. Einfluss der Biomarkerkonzentrationen im Plasma auf das Brustkrebsrisiko	77
3.4.2.4. Sensitivitätsanalyse.....	78
3.4.2.5. Einfluss der Kombination ausgewählter Phytoöstrogene auf das Brustkrebsrisiko.....	79
3.4.2.6. Korrelationen zwischen der Zufuhr und den Biomarkerkonzentrationen.....	80
3.4.2.7. Modifikation des Effekts der Biomarkerkonzentrationen im Plasma auf das Brustkrebsrisiko durch den Hormonrezeptorstatus des Tumors.....	83
3.4.3. Modifikation des Einflusses von Phytoöstrogenen auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko durch den CYP17-Genotyp	85
3.4.3.1. Soziodemographische Variablen	85
3.4.3.2. Vorkommen des CYP17-Genotyps sowie dessen Einfluss auf das Risiko für prämenopausalen Brustkrebs.....	88
3.4.3.3. Interaktion zwischen CYP17-Genotyp und Phytoöstrogenen	89
3.4.3.4. Sensitivitätsanalyse.....	96
4. Diskussion	99
4.1. Datenbank zum Gehalt von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln	99
4.2. Interventionsstudie zur Resorption von Lignanzen aus Leinsamen (Leinsamenstudie)	103
4.3. Phytoöstrogenzufuhr und Biomarker im Plasma in einer repräsentativen Querschnittsstudie in Bayern (BVS II)	104
3.4.3.1. Zufuhr an Phytoöstrogenen in der bayerischen Bevölkerung.....	104
3.4.3.1.1. Phytoöstrogenzufuhr im gesamten Studienkollektiv	105
3.4.3.1.2. Phytoöstrogenzufuhr in Bayern stratifiziert nach Geschlecht, Altersgruppen, BMI-Gruppen, Rauchstatus und Schichtzugehörigkeit	117
3.4.3.1.3. Lebensmittelquellen der Phytoöstrogenzufuhr	119
3.4.3.2. Enterolactonkonzentrationen im Plasma der bayerischen Bevölkerung.....	121
3.4.3.3. Korrelationen.....	125

4.4. Prüfung des Einflusses von Phytoöstrogenen auf das Risiko für Brustkrebs in einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie in Deutschland (Brustkrebsstudie).....	126
4.4.1. Phytoöstrogenzufuhr und ihr Einfluss auf das Brustkrebsrisiko	126
4.4.1.1. Zufuhr von Phytoöstrogenen und Lebensmittelquellen der Phytoöstrogenzufuhr.....	126
4.4.1.2. Einfluss auf das Brustkrebsrisiko	127
4.4.1.3. Sensitivitätsanalyse und Einschränkungen von Fall-Kontroll-Studien.....	133
4.4.1.4. Modifikation des Effekts der Phytoöstrogenzufuhr auf das Brustkrebsrisiko durch den Hormonrezeptorstatus des Tumors	133
4.4.2. Biomarker im Plasma und ihr Einfluss auf das Brustkrebsrisiko	134
4.4.2.1. Enterolacton- und Genisteinkonzentrationen im Plasma.....	135
4.4.2.2. Einfluss der Biomarkerkonzentrationen im Plasma auf das Brustkrebsrisiko	137
4.4.2.3. Sensitivitätsanalyse.....	144
4.4.2.4. Einfluss der Kombination ausgewählter Phytoöstrogene auf das Brustkrebsrisiko.....	145
4.4.2.5. Korrelation zwischen der Zufuhr und den Biomarkerkonzentrationen	145
4.4.2.6. Modifikation des Effekts der Biomarkerkonzentrationen im Plasma auf das Brustkrebsrisiko durch den Hormonrezeptorstatus des Tumors.....	145
4.4.3. Modifikation des Einflusses von Enterolacton und Genistein auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko durch den CYP17-Genotyp.....	146
5. Zusammenfassung	151
6. Literaturverzeichnis	155
Anhang	167

Abkürzungsverzeichnis

BgVV	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Bio A	Biochanin A
BLS	Bundeslebensmittelschlüssel
BMI	Body Mass Index
BVS II	Bayerische Verzehrsstudie II
CI	Konfidenzintervall
Coum	Coumestrol
Daid	Daidzein
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
END	Enterodiol
ENL	Enterolacton
Eu	Europium
FFQ	Häufigkeitsfragebogen zur Ernährung (Food Frequency Questionnaire)
FKS	Fall-Kontroll-Studie
Formo	Formononetin
GC/MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
GC/MS/SIM	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie unter Verwendung der SIM (Selected Ion Monitoring)-Technik
Gen	Genistein
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)
IRR	Incidence Rate Ratio
IC	Ionenaustausch-Chromatographie
IQR	Interquartilabstand (Interquartilerange)
KK	Korrelationskoeffizient
KG	Körpergewicht
Konz.	Konzentration
LC/MS/MS	Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie gekoppelt
LH	luteinisierendes Hormon
Mat	Matairesinol
Max	Maximum
MW	arithmetischer Mittelwert
Min	Minimum
OR	Odds Ratio
P	Perzentile

PÖ	Phytoöstrogene
präm.	prämenopausal
postm.	postmenopausal
Seco	Secoisolariciresinol
SHBG	sexualhormonbindendes Globulin (Sex Hormone Binding Globulin)
SPE/HPLC/MS	Festphasenextraktion mit Hochdruckflüssigkeitschromatographie und Massenspektrometrie
TR-FIA	zeitverzögerte Fluorimmunoanalyse (time-resolved fluoroimmunoassay)
U/ml	Units pro Milliliter
USDA	United States Department of Agriculture
VENUS	Vegetal Estrogens in Nutrition and the Skeleton

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Beispiele einiger Analysenwerte von Daidzein und Genistein ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) in Lebensmitteln, nach der Konzentration absteigend sortiert.....	24
Tab. 2: Beispiele einiger Analysenwerte von Formononetin, Biochanin A und Coumestrol ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) in Lebensmitteln, nach der Konzentration absteigend sortiert.....	25
Tab. 3: Beispiele einiger Analysenwerte von Secoisolariciresinol und Matairesinol ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) in Lebensmitteln, nach der Konzentration absteigend sortiert.....	26
Tab. 4: Beispiele einiger Analysenwerte von der in vitro produzierten Menge an Enterodiol und Enterolacton ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) in Lebensmitteln, nach der Konzentration absteigend sortiert	27
Tab. 5: Alter (Jahre), Größe (m), Körpergewicht (KG in kg), Leinsamenportion (0,4g/kg KG) und Zufuhr der pflanzlichen Lignane aus Leinsamen, Secoisolariciresinol und Matairesinol ($\mu\text{g}/\text{Leinsamenportion}$) pro Teilnehmer der Leinsamenstudie	28
Tab. 6: Mittlere und mediane Enterolactonkonzentration (nmol/l) sowie Standardfehler des Mittelwertes (SEM) und die 25. sowie 75. Perzentile (P) im Nüchternplasma (nmol/l) an den einzelnen Messtagen der Interventionsstudie mit Leinsamen.....	29
Tab. 7: Interindividueller Variationskoeffizient der Enterolactonkonzentration im Nüchternplasma von sieben Personen an drei Messtagen ohne Supplementierung (Messung 1, 2, 6).....	29
Tab. 8: Intraindividueller Variationskoeffizient der Enterolactonkonzentration im Nüchternplasma über drei Messtage ohne Supplementierung (Messung 1, 2, 6)	29
Tab. 9: Alter (Jahre), BMI (kg/m^2), Größe (cm), Gewicht (kg) sowie Daten zur Zufuhr einiger ausgewählter Nährstoffe (g/Tag) des gesamten Studienkollektivs der BVS II sowie von Männern und Frauen getrennt mit Angabe von Mittelwert und Standardabweichung (SD)	31
Tab. 10: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) im gesamten Studienkollektiv der BVS II (n=800) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75 und 90; gewichtet.....	33
Tab. 11: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000\text{ kcal}$) im gesamten Studienkollektiv der BVS II (n=800) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75 und 90; gewichtet.....	34
Tab. 12: Mittlere und mediane Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) und Interquartilabstand (IQR) bei Männern (n=328) und Frauen (n=472) der BVS II sowie p-Wert für den Unterschied Männer - Frauen; gewichtet	35

Tab. 13: Mittlere und mediane Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) sowie der Interquartilabstand (IQR) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II sowie p-Wert für den Unterschied Männer - Frauen; gewichtet.....	35
Tab. 14: Absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten nach Altersgruppen, BMI-Gruppen, Rauchstatus, Schichtzugehörigkeit und Jahreszeit der Teilnahme im gesamten Studienkollektiv ($n=800$) der BVS II sowie nach Geschlecht.....	36
Tab. 15: Isoflavonzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Altersgruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	40
Tab. 16: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Altersgruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	41
Tab. 17: Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Altersgruppen in Jahren mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	42
Tab. 18: Isoflavon- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Rauchstatus mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	43
Tab. 19: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen in ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Rauchstatus mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	44
Tab. 20: Isoflavon-, Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach BMI-Gruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	45
Tab. 21: Isoflavon-, Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Schichtzugehörigkeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	46
Tab. 22: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Schichtzugehörigkeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	47
Tab. 23: Isoflavon-, Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Jahreszeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	48

Tab. 24: Lignanzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Jahreszeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	49
Tab. 25: Prozentuale Verteilung (%) der Phytoöstrogenzufuhr im gesamten Studienkollektiv ($n=800$) auf einzelne Lebensmittelgruppen	51
Tab. 26: Alter (Jahre), BMI (kg/m^2), Größe (cm), Gewicht (kg) sowie Daten zur Zufuhr einiger ausgewählter Nährstoffe (g/Tag) der BVS II-Teilnehmer (Männer, Frauen) mit Blutprobe ($n=568$) unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung (SD).....	53
Tab. 27: Absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten der BVS II-Teilnehmer (Männer und Frauen) mit Blutprobe ($n=568$) nach Altersgruppen, BMI-Gruppen, Rauchstatus, Schicht und Jahreszeit; gewichtet.....	54
Tab. 28: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) der Gesamtgruppe ($n=568$), sowie bei Männern ($n=243$) und Frauen ($n=325$) der BVS II mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen 10, 25, 75 und 90; gewichtet.....	55
Tab. 29: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Personen der BVS II, die nach Antibiotikaeinnahme in den letzten 12 Monaten befragt wurden ($n=334$), mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen 10, 25, 75, und 90; gewichtet	55
Tab. 30: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Männern ($n=243$) und Frauen ($n=325$) der BVS II, die nach Antibiotikaeinnahme in den letzten 12 Monaten befragt wurden, mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); gewichtet.....	56
Tab. 31: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) in der Gesamtgruppe der BVS II nach Dauer (in Monaten) seit der letzten Antibiotikaeinnahme mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwerts (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen 10, 25, 75, 90; gewichtet	56
Tab. 32: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Männern ($n=243$) und Frauen ($n=325$) der BVS II nach Altersgruppen (Jahre) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); gewichtet.....	57
Tab. 33: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Männern ($n=243$) und Frauen ($n=325$) der BVS II nach BMI-Gruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); gewichtet	57

Tab. 34: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Männern (n=243) und Frauen (n=325) der BVS II nach Rauchstatus mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); gewichtet.....	57
Tab. 35: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Männern (n=243) und Frauen (n=325) der BVS II nach Schichtzugehörigkeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); gewichtet	58
Tab. 36: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Männern (n=243) und Frauen (n=325) nach Jahreszeit der Studienteilnahme mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); gewichtet	58
Tab. 37: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) von prä- und postmenopausalen Frauen mit Angabe von Median, Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen 10, 25, 75, 90; gewichtet.....	58
Tab. 38: Spearmans Korrelationskoeffizient (KK) und Kappa-Wert für die Korrelation zwischen Enterolacton im Plasma und der Zufuhr von Phytoöstrogenen, Fett, Ballaststoffen und ausgewählten Lebensmittelgruppen.....	59
Tab. 39: Verteilung soziodemographischer Variablen und Risikofaktoren für Brustkrebs in Fällen und Kontrollen der Gesamtgruppe (n=1.193) sowie der prämenopausalen Gruppe (n=944) der Brustkrebsstudie.....	61
Tab. 40: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) und Energiezufuhr (kcal/Tag) der prämenopausalen Kontrollen (n=666) der Brustkrebsstudie mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), den Perzentilen (P) 10, 25, 75, 90 sowie p-Wert für den Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen	64
Tab. 41: Prozentuale Verteilung (%) der Zufuhr an Phytoöstrogenen auf einzelne Lebensmittelgruppen bei den prämenopausalen Kontrollen (n=666) der Brustkrebsstudie.....	66
Tab. 42: Nicht adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) in den Quartilen der Zufuhr der einzelnen Phytoöstrogene bei prämenopausalen Frauen (n=944) der Brustkrebsstudie.....	68
Tab. 43: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) sowie die Mediane ($\mu\text{g}/100\text{g}$) in den Quartilen der Zufuhr der einzelnen Phytoöstrogene bei prämenopausalen Frauen (n=944) der Brustkrebsstudie.....	69
Tab. 44: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) bei prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie, die den FFQ innerhalb eines Jahres nach der Diagnose ausgefüllt haben (Fälle n=213, Kontrollen n=666)	72

Tab. 45: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) bei den Kombinationen von jeweils niedrigen und hohen Zufuhrwerten von Isoflavonen (Daidzein und Genistein) und Enterolignanen (Enterodiol und Enterolacton) bei prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie	73
Tab. 46: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gesamtzufuhr an Daidzein und Genistein und prämenopausalem Brustkrebs, stratifiziert nach dem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors (Brustkrebsstudie)	74
Tab. 47: Verteilung der soziodemographischen Variablen und Risikofaktoren für prämenopausalen Brustkrebs bei Fällen (n=220) und Kontrollen (n=237) der Brustkrebsstudie, die eine Blutprobe abgaben	75
Tab. 48: Konzentrationen (nmol/l) von Enterolacton und Genistein im Plasma bei den Fällen (n=220) und Kontrollen (n=237) der prämenopausalen Gruppe der Brustkrebsstudie mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), den Perzentilen 10, 25, 75, 90 sowie dem p-Wert für den Unterschied Fälle - Kontrollen	77
Tab. 49: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für das Brustkrebsrisiko von prämenopausalen Frauen nach Quartilen der Enterolacton- und Genisteinkonzentration im Plasma, sowie Mediane (nmol/l) der Plasmakonzentrationen in den Quartilen	78
Tab. 50: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für das prämenopausale Brustkrebsrisiko von Frauen, die innerhalb eines Jahres nach der Brustkrebsdiagnose bzw. Teilnahme an der Studie eine Blutprobe abgaben (Fälle n=154; Kontrollen n= 234).....	79
Tab. 51: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gruppe der prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie nach Kombination von niedriger bzw. hoher berechneter Produktion von Enterolignanen (Enterolacton und Enterodiol) mit niedrigen bzw. hohen Konzentrationen von Enterolacton im Plasma.....	80
Tab. 52: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gruppe der prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie nach Kombination von niedriger bzw. hoher Aufnahme von Genistein mit niedrigen bzw. hohen Konzentrationen von Genistein im Plasma	80
Tab. 53: Spearmans Korrelationskoeffizient (KK) und Kappa-Wert für die Korrelation der Enterolactonkonzentration im Plasma mit der berechneten Zufuhr von Enterolignanen und pflanzlichen Lignanen bei prämenopausalen Frauen (n=423) der Brustkrebsstudie	81

Tab. 54: Spearmans Korrelationskoeffizient (KK) und Kappa-Wert für die Korrelation der Genisteinkonzentration im Plasma mit der berechneten Zufuhr von Genistein, Biochanin A, Summe aus Genistein und Daidzein und der Summe der Isoflavone bei prämenopausalen Frauen (n=423) der Brustkrebsstudie.....	81
Tab. 55: Berechnete verfügbare Menge von Enterolignanen (Enterolacton und Enterodiol; Median, geometrischer Mittelwert in $\mu\text{g}/\text{Tag}$) nach Quartilen der Enterolactonkonzentration im Plasma bei prämenopausalen Frauen (n=423) der Brustkrebsstudie	82
Tab. 56: Enterolactonkonzentration im Plasma (Median, geometrischer Mittelwert in nmol/l) in den Quartilen der berechneten verfügbaren Menge von Enterolignanen (Enterolacton und Enterodiol) bei prämenopausalen Frauen (n=423) der Brustkrebsstudie.....	82
Tab. 57: Genisteinzufuhr (Median, geometrischer Mittelwert in $\mu\text{g}/\text{Tag}$) in den Quartilen der Genisteinkonzentration im Plasma bei prämenopausalen Frauen (n=423) der Brustkrebsstudie	82
Tab. 58: Genisteinkonzentration im Plasma (Median, geometrischer Mittelwert in nmol/l) in den Quartilen der Genisteinzufuhr bei prämenopausalen Frauen (n=423) der Brustkrebsstudie	82
Tab. 59: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für Enterolacton im Plasma und dem Risiko für Brustkrebs, differenziert nach Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors bei prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie	84
Tab. 60: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für Genistein im Plasma und dem Risiko für Brustkrebs, differenziert nach Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors bei prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie	84
Tab. 61: Verteilung der soziodemographischen Variablen und einiger Risikofaktoren für Brustkrebs bei den prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie, mit Informationen zum CYP17-Genotyp und Blutprobe sowie mit Informationen zum CYP17-Genotyp und der Ernährung.....	86
Tab. 62: Mediane Plasmakonzentrationen (nmol/l) und mediane Zufuhrdaten ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) von Phytoöstrogenen bei Fällen und Kontrollen der prämenopausalen Frauen mit CYP17-Daten der Brustkrebsstudie.....	88
Tab. 63: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für den Zusammenhang zwischen dem CYP17-Genotyp und dem prämenopausalem Brustkrebsrisiko, unterteilt nach Untergruppen.....	89
Tab. 64: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für den Zusammenhang zwischen Enterolactonkonzentrationen im Plasma und Risiko für prämenopausalen Brustkrebs, stratifiziert nach dem CYP17-Genotyp (n=454)	92

Tab. 65: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für den Zusammenhang zwischen der berechneten Produktion an Enterolignanen sowie der Matairesinol- und Genisteinzufuhr und dem prämenopausalen Brustkrebsrisiko, stratifiziert nach dem CYP17-Genotyp.....	93
Tab. 66: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für den Zusammenhang zwischen Genisteinkonzentrationen im Plasma und Risiko für prämenopausalen Brustkrebs, stratifiziert nach dem CYP17-Genotyp (n=454).....	95
Tab. 67: Adjustierte Odds Ratios (OR) sowie 95 %-Konfidenzintervalle (CI) in den Quartilen der Enterolactonkonzentration im Plasma stratifiziert nach CYP17-Genotyp von Teilnehmern mit Blutproben innerhalb eines Jahres (n=385) nach Brustkrebsdiagnose.....	96
Tab. 68: Adjustierte Odds Ratios (OR) sowie 95 %-Konfidenzintervalle (CI) in den Quartilen der Enterolactonkonzentration im Plasma stratifiziert nach CYP17-Genotyp von Teilnehmern mit Ernährungsinterview innerhalb eines Jahres (n=385) nach Brustkrebsdiagnose	97
Tab. 69: Studien mit Angaben zur Gesamtphytoöstrogenezufuhr (Mittelwert MW bzw. Median in mg/Tag) in westlichen Ländern	106
Tab. 70: Studien zur Aufnahme von Isoflavonen (Mittelwert bzw. Median in µg/Tag) in westlichen Ländern.....	108
Tab. 71: Studien zur Aufnahme von Genistein und Daidzein und deren Summe (Median bzw. Mittelwert in µg/Tag) in westlichen Ländern	109
Tab. 72: Studien zur Aufnahme von Genistein und Daidzein und deren Summe (Median bzw. Mittelwert in µg/Tag) in asiatischen Ländern.....	111
Tab. 73: Studien zur Aufnahme der pflanzlichen Lignane Secoisolariciresinol und Matairesinol (Median bzw. Mittelwert in µg/Tag) in westlichen Ländern.....	112
Tab. 74: Studien zur berechneten Produktion an Enterolacton und Enterodiol und deren Summe (Median bzw. Mittelwert in µg/Tag) in westlichen Ländern.....	113
Tab. 75: Studien, die Enterolacton im Plasma (nmol/l) bestimmt haben (Median, Mittelwert, Range).....	122
Tab. 76: Beispiele für Kohortenstudien aus den USA und Japan zum Einfluss des Konsums sojabasierter Lebensmittel auf das Brustkrebsrisiko.....	127
Tab. 77: Beispiele für Fall-Kontroll-Studien aus den USA und asiatischen Ländern zum Einfluss des Konsums sojabasierter Lebensmittel auf das Brustkrebsrisiko	129
Tab. 78: Kohortenstudien aus westlichen Ländern sowie Japan zum Einfluss der Phytoöstrogenezufuhr auf das Brustkrebsrisiko	130

Tab. 79: Fall-Kontroll-Studien aus westlichen Ländern zum Einfluss der Phytoöstrogenzufuhr auf das Brustkrebsrisiko	132
Tab. 80: Mediane und mittlere Enterolactonkonzentrationen (nmol/l) in Studien, die den Einfluss der Enterolactonkonzentration im Plasma/Serum auf das Brustkrebsrisiko untersuchten	136
Tab. 81: Beispiele einiger Studien, die Genistein in Plasma bzw. Serum (nmol/l) bestimmt haben (Median, Mittelwert, Range).....	137
Tab. 82: Übersicht der Studien, die den Einfluss von Enterolacton auf das Brustkrebsrisiko untersuchten, mit Angabe von Odds Ratios (OR), 95 %-Konfidenzintervallen (CI), Cut-Off-Werten für die Quantileneinteilung und Teilnehmerzahl (sofern vorhanden)	139

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Strukturformeln des endogenen 17 β -Östradiols und der Phytoöstrogene Coumestrol, Biochanin A, Genistein, Formononetin und Daidzein	2
Abb. 2: Strukturformeln der pflanzlichen Lignane Secoisolariciresinol und Matairesinol sowie der Enterolignane Enterodiol und Enterolacton	4
Abb. 3: Verlauf der Enterolactonkonzentration im Nüchternplasma (nmol/l) bei den einzelnen Probanden an den sechs Messtagen (Werte 1 und 2: vor Intervention; Werte 3-5: während einwöchiger Leinsamensupplementierung; Wert 6: zwei Wochen nach Ende der Supplementierung)	30
Abb. 4: Adjustierte Odds Ratios (OR) für das Risiko für prämenopausalem Brustkrebs nach (a) Enterolactonkonzentration im Plasma und CYP17-Genotyp (n=454) sowie (b) berechnete Produktion an Enterolacton und CYP17-Genotyp (n=840); Adjustierungsvariablen siehe Tab. 64, Tab. 65	91

Anhangsverzeichnis

Tab. A1: Analysenwerte von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln ($\mu\text{g}/100\text{ g}$ Lebensmittel)	167
Tab. A2: Berechnete Menge der Phytoöstrogengehalte ($\mu\text{g}/100\text{g}$) von Rezepten und Lebensmittelzubereitungen	171
Tab. A3: Enterolactonkonzentrationen (nmol/l) der einzelnen Probanden an den sechs Messtagen ...	175
Tab. A4: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern der BVS II ($n=328$) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75 und 90; gewichtet.....	176
Tab. A5: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Frauen der BVS II ($n=472$) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75 und 90; gewichtet.....	177
Tab. A6: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000\text{ kcal}$) bei Frauen der BVS II ($n=472$) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75 und 90; gewichtet.....	178
Tab. A7: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1000\text{kcal}$) bei Männern der BVS II ($n=328$) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75 und 90; gewichtet.....	179
Tab. A8: Isoflavonzufuhr ($\mu\text{g}/1.000\text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Altersgruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	180
Tab. A9: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/1.000\text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Altersgruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	181
Tab. A10: Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000\text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Altersgruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	182
Tab. A11: Coumestrolzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$ und $\mu\text{g}/1.000\text{ kcal}$) und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Rauchstatus mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	182
Tab. A12: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/1.000\text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Rauchstatus mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	183

Tab. A13: Isoflavon- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Rauchstatus mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	184
Tab. A14: Isoflavon-, Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach BMI-Gruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	185
Tab. A15: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach BMI-Gruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	186
Tab. A16: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach BMI-Gruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	187
Tab. A17: Isoflavon-, Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Schichtzugehörigkeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	188
Tab. A18: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Schichtzugehörigkeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	189
Tab. A19: Isoflavon-, Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Jahreszeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	190
Tab. A20: Lignanzufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Jahreszeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet.....	191
Tab. A21: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) und Energiezufuhr (kcal/Tag) der Fälle ($n=278$) bei den prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) sowie den Perzentilen (P) 10, 25, 75, 90.....	192
Tab. A22: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) und Energiezufuhr (kcal/Tag) der Kontrollen ($n=838$) in der Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75, 90, sowie p für den Trend für den Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen.....	193

Tab. A23: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) und Energiezufuhr (kcal/Tag) der Fälle ($n=355$) in der Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) sowie den Perzentilen (P) 10, 25, 75, 90.....	194
Tab. A24: Prozentuale Verteilung (%) der Zufuhr an Phytoöstrogenen auf einzelne Lebensmittelgruppen bei den prämenopausalen Fällen ($n=278$) der Brustkrebsstudie	195
Tab. A25: Prozentuale Verteilung (%) der Zufuhr an Phytoöstrogenen auf einzelne Lebensmittelgruppen bei den Kontrollen (K) und Fällen (F) der Gesamtgruppe ($n=1193$) der Brustkrebsstudie	196
Tab. A26: Rohe Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) bei den Frauen der Gesamtgruppe ($n=1.193$) der Brustkrebsstudie	197
Tab. A27: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) sowie Mediane ($\mu\text{g}/100\text{g}$) in den Quartilen der Zufuhr der einzelnen Phytoöstrogene bei Frauen der Gesamtgruppe ($n=1.193$) der Brustkrebsstudie	198
Tab. A28: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) bei den Kombinationen von jeweils niedrigen und hohen Zufuhrwerten von Isoflavonen (Daidzein und Genistein) und Enterolignanen (Enterodiol und Enterolacton) bei Frauen der Gesamtgruppe	200
Tab. A29: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die berechnete Produktion an Enterolignanen (Enterolacton und Enterodiol) bei prämenopausalem Brustkrebs, stratifiziert nach dem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors (Brustkrebsstudie).....	200
Tab. A30: Adjustierte Odds Ratios und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gesamtzufuhr an Daidzein und Genistein und Brustkrebs in der Gesamtgruppe stratifiziert nach dem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors (Brustkrebsstudie)	201
Tab. A31: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die berechnete Produktion an Enterolignanen (Enterolacton und Enterodiol) und Brustkrebs in der Gesamtgruppe, stratifiziert nach dem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors (Brustkrebsstudie).....	201
Tab. A32: Konzentrationen (nmol/l) von Enterolacton und Genistein im Plasma bei den Fällen ($n=289$) und Kontrollen ($n=303$) der Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), den Perzentilen 10, 25, 75, 90 sowie dem p-Wert für den Unterschied Fälle - Kontrollen.....	202

Tab. A33: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie nach Quartilen der Enterolacton- und Genisteinkonzentration im Plasma sowie Mediane (nmol/l) der Plasmakonzentrationen in den Quartilen.....	202
Tab. A34: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie nach Kombination von niedriger bzw. hoher berechneter Produktion von Enterolignanen (Enterolacton und Enterodiol) mit niedrigen bzw. hohen Konzentrationen von Enterolacton im Plasma	203
Tab. A35: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie nach Kombination von niedriger bzw. hoher Aufnahme von Genistein mit niedrigen bzw. hohen Konzentrationen von Genistein im Plasma	203
Tab. A36: Spearmans Korrelationskoeffizient (KK) und Kappa-Wert für die Korrelation der Enterolactonkonzentration im Plasma mit der berechneten Zufuhr von Enterolignanen und pflanzlichen Lignanen in der Gesamtgruppe (n=535) der Brustkrebsstudie.....	203
Tab. A37: Spearmans Korrelationskoeffizient (KK) und Kappa-Wert für die Korrelation der Genisteinkonzentration im Plasma mit der berechneten Zufuhr von Genistein, Biochanin A, Summe aus Genistein und Daidzein und der Summe der Isoflavone in der Gesamtgruppe (n=535) der Brustkrebsstudie.....	204
Tab. A38: Berechnete verfügbare Menge der Enterolignane Enterolacton und Enterodiol (Median, geometrischer Mittelwert in µg/Tag) nach Quartilen der Enterolactonkonzentration im Plasma in der Gesamtgruppe (n=535) der Brustkrebsstudie	204
Tab. A39: Enterolactonkonzentration im Plasma (Median, geometrischer Mittelwert in nmol/l) in den Quartilen des berechneten verfügbaren Menge von Enterolignanen (Enterolacton und Enterodiol) in der Gesamtgruppe (n=535) der Brustkrebsstudie	204
Tab. A40: Genisteinzufuhr (Median, geometrischer Mittelwert in µg/Tag) in den Quartilen der Genisteinkonzentration im Plasma in der Gesamtgruppe (n=535) der Brustkrebsstudie.....	204
Tab. A41: Genisteinkonzentration im Plasma (Median, geometrischer Mittelwert in nmol/l) in den Quartilen der Genisteinzufuhr in der Gesamtgruppe (n=535) der Brustkrebsstudie	205
Tab. A42: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für Enterolacton im Plasma und Risiko für Brustkrebs, differenziert nach Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors in der Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie.....	205

Tab. A43: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für Genistein im Plasma und Risiko für Brustkrebs, differenziert nach Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors in der Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie	206
---	-----

1. Einleitung

Jährlich erkranken ca. 47.500 Frauen in Deutschland an **Brustkrebs**, davon sind etwa 41 % jünger als 60 Jahre (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2004). Brustkrebs ist somit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Aber auch in anderen westlichen Ländern ist Brustkrebs weit verbreitet, so findet man die höchste Inzidenzrate (97/100.000) bei weißen Amerikanerinnen. Im Gegensatz dazu ist die niedrigste Inzidenzrate (27/100.000) in asiatischen Ländern zu finden (Althuis et al., 2005). Westliche und asiatische Populationen unterscheiden sich in einer ganzen Reihe von Lebensstilfaktoren, die bei der Entstehung von Brustkrebs von Bedeutung sein könnten. Immigrantstudien aus den USA konnten zeigen, dass sich die Brustkrebsinzidenz bei asiatischen Frauen in den USA nach nur wenigen Generationen denen der kaukasischen Amerikanerinnen angenähert hat (Ziegler et al., 1993). Aber auch in asiatischen Ländern selbst stieg die Inzidenz von Brustkrebs in den letzten Jahren stark an. Dies wird unter anderem auf die „Verwestlichung“ der Ernährung und des Lebensstils zurückgeführt (Althuis et al., 2005).

Ist die westliche Ernährung eher von hohem Fett- und Fleischkonsum geprägt, so basiert die asiatische Ernährung auf ballaststoffreichen pflanzlichen Lebensmitteln. Das Lebensmittel, welches die asiatische Ernährung bereits seit Jahrhunderten prägt, ist die Sojabohne und daraus hergestellte Lebensmittel wie z.B. Tofu, Tempeh oder Miso-Suppe. Dies sind jedoch Lebensmittel, die der typischen westlichen Ernährung weitgehend fremd sind. Die Sojabohne unterscheidet sich von den meisten anderen Lebensmitteln durch ihren vergleichsweise sehr hohen Gehalt an Phytoöstrogenen.

Phytoöstrogene sind natürlich vorkommende Bestandteile von pflanzlichen Nahrungsmitteln. Wie der Name vermuten lässt, zeigen sie östrogenähnliche Eigenschaften. Im engeren Sinn zählen zu den Phytoöstrogenen sekundäre Pflanzenstoffe, die im Tierversuch östrogenähnliche Effekte im zentralen Nervensystem auslösen, den Zyklus induzieren und das Wachstum des Genitaltraktes bei weiblichen Tieren stimulieren (Lieberman, 1996). Eine etwas weiter gefasste Definition umfasst zudem Effekte, die einen Östrogenmechanismus vermuten lassen. Dazu zählen das Binden an den Östrogenrezeptor, die Induktion von spezifischen östrogenresponsiven Genprodukten und die Stimulation des Wachstums von östrogenrezeptorpositiven Brustzellen. In den vergangenen Jahren richtete sich der Fokus der Forschung im Bereich Phytoöstrogene auf drei Gruppen: die **Isoflavone**, die **Lignane** und die **Coumestane**. Alle drei sind heterozyklische Polyphenole (Abb. 1, Abb. 2), deren chemische Struktur dem endogenen 17β -Östradiol sehr ähnlich ist (Adlercreutz, 1998).

Darüber hinaus werden auch immer wieder neue Stoffe als Phytoöstrogene klassifiziert, wie z.B. das Resveratrol in Wein oder auch das 8-Phenylnaringenin oder Xanthohumol in Hopfen (Cos et al., 2003). Auf diese soll jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden.

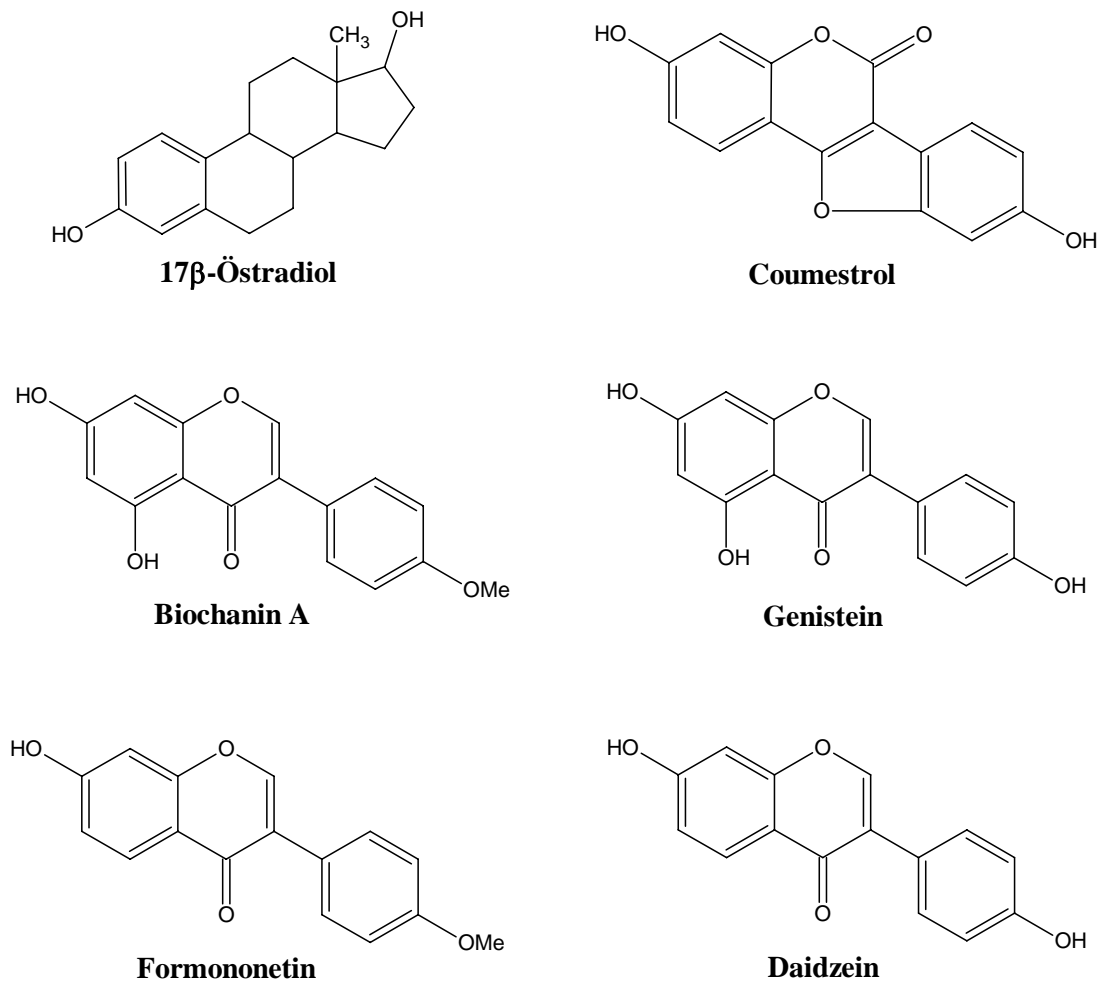


Abb. 1: Strukturformeln des endogenen 17β-Östradiols und der Phytoöstrogene Coumestrol, Biochanin A, Genistein, Formononetin und Daidzein

Isoflavone (3-Phenylchromonderivate) sind die am besten untersuchten Phytoöstrogene. Sie unterscheiden sich von den in pflanzlichen Lebensmitteln häufig vorkommenden Flavonen nur durch die Position der Verknüpfung von Chromon- und Phenylring. Isoflavone finden sich vorwiegend in Leguminosen und hier vor allem in hohen Mengen in Sojabohnen. Die beiden Hauptvertreter sind **Genistein** und **Daidzein** (Abb. 1), die im Verhältnis 5:4 in der Sojabohne enthalten sind. In pflanzlichen Lebensmitteln finden sich Isoflavone überwiegend als Glycoside. Bei Glycosiden werden verschiedene Resorptionswege diskutiert. Die Zuckerreste können entweder durch dünnarmeigene zytosolische Glucosidasen oder durch bakterielle Glucosidasen im Dickdarm abgespalten werden, um anschließend resorbiert zu werden. Es besteht aber auch die Möglichkeit eines aktiven Transports über spezifische Glucosetransporter. Die Bedeutung der einzelnen Wege ist bisher noch nicht geklärt (Kulling et al., 2003).

Im Gegensatz zu pflanzlichen Lebensmitteln wird in fermentierten Sojalebensmitteln der Zuckerrest durch die Mikroorganismen enzymatisch abgespalten, so dass in Sojaprodukten wie Miso oder Tempeh die Aglykone überwiegen. Aglykone werden vermutlich im Dünndarm aufgrund ihrer Lipophilie durch passive Diffusion resorbiert (Kulling et al., 2003).

Nicht resorbierte Isoflavone können im Dickdarm reduktiv metabolisiert werden. **Daidzein** wird zu Dihydrodaidzein reduziert, dieses kann entweder zu dem Isoflavan Equol oder durch Spaltung des C-Rings zu O-Demethylangolensin verstoffwechselt werden (Kulling et al., 2003). Nur etwa ein Drittel der Menschen ist in der Lage, Equol zu produzieren. Dies ist vermutlich auf die individuelle Zusammensetzung der Darmflora zurückzuführen (Setchell et al., 2002). **Genistein** wird ähnlich wie Daidzein zunächst zu Dihydrogenistein reduziert und kann dann zu 6'-Hydroxy-O-Demethylangolensin metabolisiert werden. Dieses kann weiter zu p-Ethylphenol abgebaut werden. Der analoge Equol-Metabolit wird hier jedoch nicht gebildet (Rowland et al., 2003).

Die aus dem Darm resorbierten Isoflavone und ihre reduktiven Metaboliten gelangen über die Pfortader in die Leber. Hier werden sie durch Phase-II-Konjugationsreaktionen zu Monoglucuroniden umgesetzt. Als Phase-II-Konjugate treten sie in die systematische Zirkulation ein oder werden über die Niere beziehungsweise die Galle ausgeschieden. Isoflavone unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf, ähnlich den endogenen Steroidhormonen werden sie mit der Galle wieder in den Darm abgegeben. Dort können die Konjugate durch Enzyme der Darmflora gespalten und die Aglykone erneut resorbiert werden. Der überwiegende Teil der Isoflavone wird renal ausgeschieden. Die Ausscheidung mit der Fäzes liegt unter fünf Prozent (Kulling et al., 2003).

Neben Daidzein und Genistein zählen auch deren Vorstufen Formononetin und Biochanin A (Abb. 1) zu den Isoflavonen. Formononetin kann zu Daidzein und Biochanin A zu Genistein metabolisiert werden (Kulling et al., 2003).

Aufmerksamkeit erlangten die Isoflavone zum ersten Mal in den vierziger Jahren, als bei australischen Schafen Fruchtbarkeitsprobleme auftraten. Diese wurden später auf das im dortigen Klee in sehr hohen Konzentrationen vorhandene Formononetin, einer Vorstufe des Daidzeins, zurückgeführt (Osofski et al., 2003).

Lignane sind unter den pflanzlichen Lebensmitteln weiter verbreitet als die Isoflavone. Sie dienen in Form von Lignin als Funktionsbaustein in der Zellwand (Peeters et al., 2003). Man findet sie typischerweise in hölzernen Pflanzenteilen, aber auch in der Schale von Samen und der Aleuronschicht von Getreide. In den höchsten Mengen sind Lignane in Leinsamen enthalten (Webb et al., 2005). Bei den Lignanen handelt es sich um zwei Phenylpropan-Einheiten, die meist 8,8'-verknüpft sind (Abb. 2) und eine große strukturelle Vielfalt zeigen. Die beiden Hauptvertreter sind **Secoisolariciresinol** und **Matairesinol**. Sie werden im Unterschied zu den Isoflavonen nahezu vollständig durch Mikroorganismen im humanen Darm in die Enterolignane Enterodiol und Enterolacton umgewandelt (Kulling et al., 2003). Auch zeigen die pflanzlichen Lignane Secoisolariciresinol und Matairesinol im Gegensatz zu den Enterolignanenen keine östrogenen Eigenschaften (Cornwell et al., 2004).

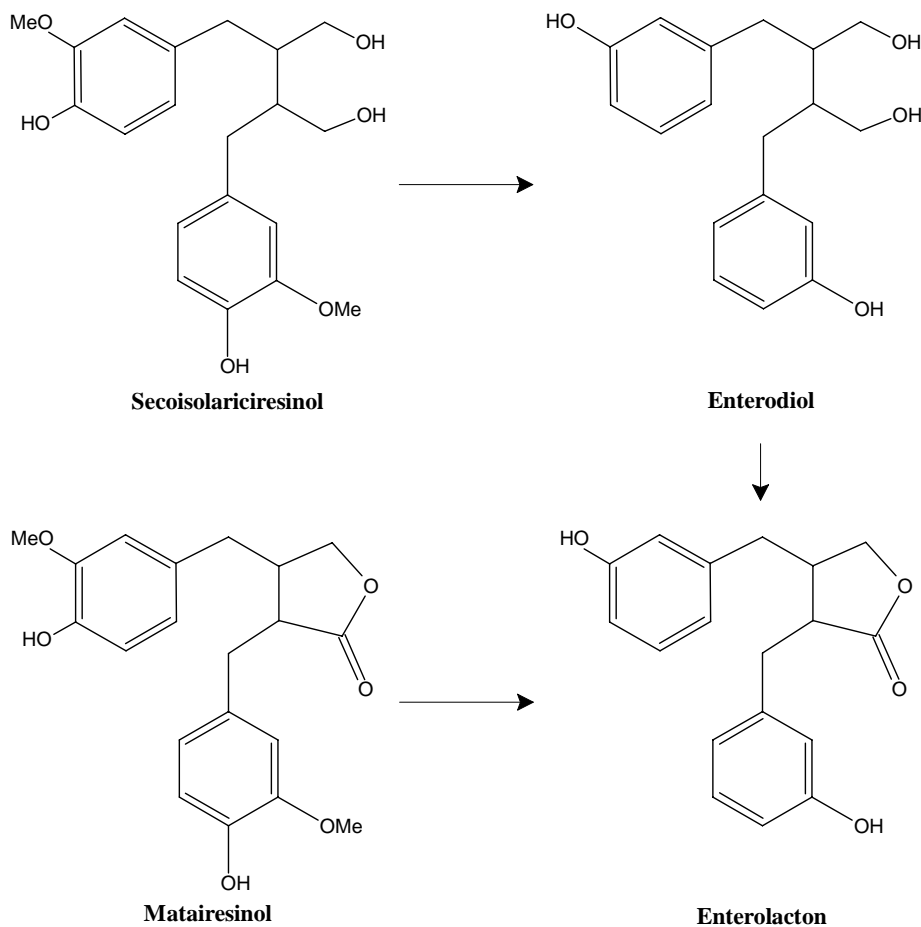


Abb. 2: Strukturformeln der pflanzlichen Lignane Secoisolariciresinol und Matairesinol sowie der Enterolignane Enterodiol und Enterolacton

Pflanzliche Lignane werden als Glucoside aufgenommen. Die Magensäure und β -Glucosidasen spalten die Zuckerreste ab. Anschließend werden sie durch eine Reihe von Reaktionen, bei denen die Mikroorganismen in der Darmflora eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen, in die entsprechenden Enterolignane umgewandelt. Dabei wird Matairesinol zu Enterolacton metabolisiert und Secoisolariciresinol zu Enterodiol. Enterodiol kann darüber hinaus durch die intestinalen Mikroorganismen weiter zu Enterolacton oxidiert werden (Rowland et al., 2003).

Die Enterolignane werden über die Epithelzellen im Intestinaltrakt resorbiert und gelangen so in den Blutkreislauf. In der Leber werden sie durch UDP-Glucuronosyltransferasen und Sulfotransferasen zu Glucuroniden konjugiert (Webb et al., 2005). Es gibt jedoch auch Hinweise, dass die Enterolignane nicht erst in der Leber, sondern bereits in den Epithelzellen des Kolons zu Enterolactonglucuroniden, Enterolactonsulfaten und Enterodiolglucuroniden konjugiert werden könnten (Jansen et al., 2005). Die konjugierten Formen werden hauptsächlich als Monoglucuronide renal ausgeschieden, in geringen Mengen auch als Monosulfate und zu einem sehr geringen Anteil als freies Enterolacton oder Enterodiol. Enterolignane können auch in den enterohepatischen Kreislauf gelangen und über die Galle ausgeschieden werden (Kulling et al., 2003).

Coumestane stellen die dritte, bisher am wenigsten untersuchte Gruppe der Phytoöstrogene dar. Sie spielen in der Ernährung eine eher untergeordnete Rolle, da sie nur in sehr wenigen Lebensmitteln vorkommen. Es gibt auch nur wenige Vertreter, die Östrogenwirkungen zeigen. Eines davon ist das **Coumestrol** (Abb. 1), das sogar eine höhere Östrogenwirkung aufweist als die Vertreter der Isoflavone und Lignane (Cornwell et al., 2004; Kulling et al., 2003).

Phytoöstrogene können nicht nur als **Östrogen**, sondern auch als **Anti-Östrogen** wirken. Als Agonisten wirken sie, indem sie Östrogene nachahmen und an die Östrogenrezeptoren binden. Sie zeigen damit Östrogenwirkungen, die jedoch um ein Vielfaches (10^3 bis 10^5) geringer sind als die endogener Östrogene. Als Antagonisten wirken sie, indem sie die Östrogenrezeptoren blockieren oder verändern und somit Östrogenaktivität verhindern. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sie einen Einfluss auf den Hormonstoffwechsel haben könnten. Neben diesen Wirkmechanismen werden auch eine Reihe von weiteren Eigenschaften von Phytoöstrogenen in Zusammenhang mit Krebs diskutiert wie die antioxidative Aktivität, die Hemmung der Signaltransduktion, die Apoptose-Induktion, die Hemmung der Angiogenese und die Induktion von Zelldifferenzierung (Adlercreutz, 1990).

Hohe Östrogenspiegel sind für die Entstehung von Brustkrebs von Bedeutung. Es ist daher naheliegend Phytoöstrogene genauer zu untersuchen, da diese möglicherweise die Östrogenspiegel im Blut beeinflussen könnten. In diesem Zusammenhang ist es auch interessant, Gene zu betrachten, die Enzyme kodieren, welche an der Synthese oder dem Metabolismus von Östrogenen beteiligt sind. Hierzu zählt beispielsweise das CYP17-Gen. CYP17 kodiert für das Cytochrom P450c 17 α Enzym, das zwei Schritte in der Synthese des Östradiols katalysiert. Die 5' untranslatierte Region des CYP17 enthält einen nukleotiden Polymorphismus (*Msp*A1), bei dem Thymin durch Cytosin ausgetauscht wird (Carey et al., 1994). Dadurch entstehen ein homozygoter Wildtyp (A1A1), eine heterozygote Variante (A1A2) und eine homozygote Variante (A2A2). Personen mit mindestens einem A2 Allel zeigen erhöhte Östrogenspiegel (Feigelson et al., 1998; Haiman et al., 1999; Tworoger et al., 2004). Zudem gibt es Hinweise, dass Personen mit der homozygoten Variante ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs haben, wobei die Ergebnisse inkonsistent sind (Ye et al., 2002). Es stellt sich nun die Frage, ob Phytoöstrogene möglicherweise in Abhängigkeit von den verschiedenen Genotypen des CYP17-Gens unterschiedlich auf das Risiko für Brustkrebs wirken können.

Phytoöstrogene stehen nicht nur in der Diskussion, einen protektiven Einfluss auf die Entstehung von Brustkrebs zu haben, sondern sie werden auch mit der Prävention einer Reihe weiterer Krebserkrankungen, wie etwa Prostata- und Darmkrebs, in Zusammenhang gebracht. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sie einen positiven Einfluss auf die Cholesterinkonzentration, das kardiovaskuläre System und die Knochendichte haben sowie die kognitiven Fähigkeiten verbessern könnten. Insbesondere bei

der Suche nach Alternativen zur Hormonersatztherapie (HRT) werden Phytoöstrogenen Eigenschaften zur Verbesserung von Menopausensymptomen zugesprochen (Cornwell et al., 2004).

Ziel dieser Arbeit ist es, Aussagen über die Phytoöstrogenversorgung in Deutschland zu treffen sowie den Einfluss der Phytoöstrogene auf das Risiko für Brustkrebs zu untersuchen.

Im Rahmen der Bayerischen Verzehrsstudie II, einer repräsentativen Querschnittsstudie, werden dazu die Phytoöstrogenzufuhr quantifiziert und die Lebensmittelquellen identifiziert. Zusätzlich wird die Konzentration von Enterolacton als Biomarker für die Lignanzufuhr mittels TR-FIA (zeitverzögerter Fluorimmunotest) im Plasma analysiert und die Korrelation zwischen Zufuhr und Biomarker berechnet. Für Zufuhr und Biomarkerkonzentration wird die Abhängigkeit von verschiedenen Parametern wie beispielsweise Geschlecht, Alter und BMI bestimmt.

Anhand einer Interventionsstudie mit Leinsamen wird die Variabilität der Biomarkerkonzentration bei definierter Phytoöstrogenzufuhr ermittelt.

Die Brustkrebsstudie ist eine in Deutschland durchgeführte populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie. Im Rahmen dieser Studie wird der Einfluss von Phytoöstrogenzufuhr sowie Plasmakonzentrationen der Biomarker Genistein und Enterolacton auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko berechnet. Von besonderem Interesse ist hierbei, ob sich die Resultate für Zufuhrberechnung und Biomarkerkonzentration unterscheiden oder gegenseitig bestätigen. Als mögliche Einflussgrößen auf die Wirkung der Phytoöstrogene werden der Hormonrezeptorstatus des Tumors sowie der CYP17-Genotyp der Studienteilnehmerinnen untersucht.

2. Material und Methoden

2.1. Material und Analytik

2.1.1. Plasmagewinnung

Den Probanden der Bayerischen Verzehrsstudie II (BVS II) sowie der Leinsamenstudie wurde Blut in Kalium-EDTA-Röhrchen (S-Monovetten®, 1,6 mg Kalium-EDTA/ml Blut, Sarstedt) abgenommen. Diese wurden zur besseren Vermischung sofort geschwenkt und für mindestens 45 Minuten kühl (4-8°C) gestellt und anschließend bei Raumtemperatur 15 Minuten zentrifugiert (bei 4000 Umdrehungen pro Minute, relative Zentrifugalbeschleunigung 1467 g). Bei der Leinsamenstudie wurde das von den anderen Blutbestandteilen getrennte Plasma sofort aliquotiert und bis zur Analyse bei -20°C tiefgefroren. In der BVS II dagegen wurde das Plasma nach der Trennung nochmals gekühlt gelagert und erst am nächsten Morgen aliquotiert und bei -80°C tiefgefroren.

Die EDTA-Plasmaproben der Probanden der Brustkrebsstudie stellte das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg im Rahmen einer Kooperation zur Verfügung.

2.1.2. Enterolacton- und Genisteinbestimmung im Plasma mittels TR-FIA

2.1.2.1. Reagenzien

- Enterolacton Test Kit (Labmaster Enterolactone Kit, Cat. Nr. 1212-2001, Labmaster Ltd., Turku, Finnland) enthält:
 - Enterolacton-Standard
 - Enterolacton-Eu-Tracer, lyophilisiert
 - Anti-Enterolacton-Antikörper, lyophilisiert
 - Assay-Puffer, 50 ml
 - Waschkonzentrat, 40 ml
 - Enhancement-Lösung, 50 ml
 - mit Antikörpern beschichtete Mikrotitrations-Streifen
- Genistein Test Kit (Labmaster Genistein Kit, Cat. Nr. 1212-2003, Labmaster Ltd., Turku, Finnland) enthält:
 - Genistein-Standard
 - Genistein-Eu-Tracer, lyophilisiert
 - Anti-Genistein-Antikörper, lyophilisiert
 - Assay-Puffer, 50 ml
 - Waschkonzentrat, 40 ml
 - Enhancement-Lösung, 50 ml
 - mit Antikörpern beschichtete Mikrotitrations-Streifen

- Diethylether p.A. (Riedel-de Haën AG, Art. 32203, Seelze, Germany)
- Sulfatase (Sigma S9626, LOT 101K1320: 15.500 Units Sulfatase, 614.000 Units β -Glucuronidase und LOT 093K1427: 15.100 Units Sulfatase, 437.000 Units β -Glucuronidase)
- Essigsäure 99,8 % p.A. (Merck, Art. 100063, Darmstadt)
- Natriumacetat wasserfrei p.A. (Merck, Art. 6268, Darmstadt)
- Stickstoff 50 (Linde, Art. 2210152, Unterschleißheim, Deutschland)
- Enterolacton (Fluka, Art. 45199, Buch, Schweiz)

2.1.2.2. Geräte

- Schüttler Vortex Genie 2TM (Bender & Hobein AG, Zürich, Schweiz)
- Plattenschüttler Titramax 100 (Heidolph Instruments, Schwabach, Deutschland)
- Wasserbad (Labora Mannheim GmbH für Labortechnik) mit Einhänge-Thermostat (Precitherm®PFV, Clinicon international GmbH)
- Analysenwaage, AT 261 DeltaRange® (Mettler GmbH, Gießen)
- Rotationsverdampfer Rotapor R-144 (Büchi, Konstanz)
- Multifunktionsreader Tecan Ultra (Tecan Deutschland GmbH, Crailsheim)
- Zentrifuge 203 (Sigma Laborzentrifugen GmbH, Osterode/Harz, Deutschland)
- PH-Meter (Wissenschaftlich-technische Werkstätten, Weilheim i. OB)

2.1.2.3. Methodik

Die Methode der konkurrierenden zeitverzögerten Fluoroimmunoanalyse wurde von Adlercreutz et al. (1998) für Enterolacton und von Wang et al. (2000) für Genistein entwickelt. Um die Enterolacton- sowie die Genisteinkonzentration im Plasma mit der zeitverzögerten Fluoreszenz messen zu können, müssen zunächst durch Hydrolyse die glukuronierten und sulfatierten Verbindungen enzymatisch gespalten werden, so dass die Konzentration des Aglykons bestimmt werden kann. Der erforderliche Acetatpuffer (0,1 M, pH 5,0) wird mit Na-Acetatpulver (wasserfrei) und Essigsäure in bi-distilliertem Wasser hergestellt. Dem Acetatpuffer wird das für die Hydrolyse notwendige Enzym, die Sulfatase S9626 von Sigma (Helix Pomatia), in entsprechendem Verhältnis beigegeben. Folglich enthält der Puffer 2,00 U/ml (Units per milliliter; Einheiten pro Milliliter) Sulfatase und 4,6 U/ml β -Glucuronidase (ebenfalls in S9626 enthalten). 200 μ l dieses mit Enzym versetzten Acetatpuffers werden zu 200 μ l Plasmaprobe gegeben, vermischt und über Nacht bei +37°C im Wasserbad inkubiert. Am folgenden Tag wird das freie Enterolacton (Genistein) mittels 1,5 ml Diethylether unter Schütteln für drei Minuten extrahiert. Dazu wird diese Lösung für 15 Minuten bei -80°C gefroren, um anschließend die wässrige Etherphase entweder in Spitzkolben (Brustkrebsstudie) oder in Reagenzglasern (BVS II) abzugießen. Dieser Vorgang wird mit dem gefrorenen Rest ein zweites Mal wiederholt. Der Ether wird entweder im Rotationsverdampfer (Brustkrebsstudie) oder im Wasserbad (BVS II)

unter Zuhilfenahme von Stickstoff verdampft. Die trockenen Rückstände werden in 200 µl Assaypuffer wieder gelöst, in Röhrchen überführt und bei -80°C bis zur weiteren Analyse tiefgefroren.

Zur Messung der zeitverzögerten Fluoreszenz wird die mit Enterolacton-Antikörpern (Genistein-Antikörpern) beschichtete Microtiterplatte zunächst mit der Waschlösung gespült und anschließend mit 20 µl der Proben-Assaypufferlösung befüllt. Jede Probe wird im Doppelansatz gemessen. Auf die 20 µl Probe wird zunächst 100 µl Enterolacton-Antikörper-Lösung (Genistein-Antikörper-Lösung) gegeben und danach 100 µl Enterolacton-Europium-Tracer-Lösung (Genistein-Europium-Tracer-Lösung). Die Microtiterplatte wird dann für 90 Minuten auf einem Plattenschüttler geschüttelt. Jetzt kann sich sowohl das Enterolacton (Genistein) als auch der Enterolacton-Europium-Tracer (Genistein-Europium-Tracer) an die Enterolacton-Antikörper (Genistein-Antikörper) binden. Nach diesem Schritt wird die Lösung verworfen und die Microtiterplatte viermal mit der Waschlösung gespült. Im Anschluss daran wird 200 µl Enhancement-Lösung in jedes Well gegeben und die Microtiterplatte für ca. 5 Minuten auf den Plattenschüttler gestellt. Dadurch geht das Europium (Eu), nicht jedoch das Enterolacton (Genistein) wieder in Lösung, um einen Komplex in Mizellenstruktur zu bilden. Innerhalb einer Stunde wird nun die Fluoreszenz des Europiums im Tecan Ultra Multifunktionsreader gemessen. Bei dieser zeitverzögerten Fluoreszenzmessung wird die Lösung mit Licht bestrahlt. Die Liganden im Komplex absorbieren dieses Licht und transferieren es zum Metallion im Chelat, d. h. zum Europium, welches das Licht emittiert. Diese Fluoreszenz tritt beim Europium im Gegensatz zu verschiedenen anderen Fluoreszenzstoffen jedoch zeitverzögert auf, so dass zu einem Zeitpunkt gemessen werden kann, an dem die Hintergrundfluoreszenz von Materialien wie Kunststoffen, Proteinen oder der Lösung selbst bereits abgeklungen ist. Dies erhöht die Sensitivität dieser Methode erheblich (Lovgren et al., 1984). Das Enterolacton (Genistein) wird somit nicht direkt, sondern indirekt über die Europiumemission bestimmt.

Bei jeder Fluoreszenzmessung wurde ein Blindwert (Assaypuffer ohne Probe= B_0), sowie ein bis zwei Standards verschiedener Konzentrationen mitgemessen. Jede Probe wurde doppelt bestimmt und aus den beiden Messungen der Mittelwert gebildet ($=B$). Überschritten die Abweichungen vorher festgelegte Werte, so wurde die Messung wiederholt. Für die jeweilige Messserie wurde eine eigene Eichkurve ermittelt. Durch Einsetzen des jeweiligen B/B_0 -Wertes konnte somit die Enterolacton- bzw. Genisteinkonzentration in nmol/l berechnet werden.

Im Folgenden sind die Regressionsgleichungen für die Eichkurven der jeweiligen Studien angegeben.

Gleichung der Regressionskurve für die Berechnung der Enterolactonkonzentration in der BVS II:

$$\ln(x) = 10,364 - 22,004 \cdot \frac{B}{B_0} + 26,069 \cdot \left(\frac{B}{B_0}\right)^2 - 15,749 \cdot \left(\frac{B}{B_0}\right)^3$$

Gleichung der Regressionskurve für die Berechnung der Enterolactonkonzentration in der Brustkrebsstudie sowie der Leinsamenstudie:

$$\ln(x) = 9,370 - 21,562 \cdot \frac{B}{B_0} + 25,598 \cdot \left(\frac{B}{B_0}\right)^2 - 14,976 \cdot \left(\frac{B}{B_0}\right)^3$$

Gleichung der Regressionskurve für die Berechnung der Genisteinkonzentration in der Brustkrebsstudie:

$$\ln(x) = 7,950 - 19,507 \cdot \frac{B}{B_0} + 31,149 \cdot \left(\frac{B}{B_0}\right)^2 - 20,323 \cdot \left(\frac{B}{B_0}\right)^3$$

Die Wiederfindung wurde bestimmt, indem dem Plasma vor der Inkubation mit der Enzymlösung ein Standard zugegeben wurde. Für Enterolacton wurde eine Wiederfindung von 109 % und für Genistein von 62 % ermittelt. Die Nachweisgrenze für Enterolacton liegt bei 0,7 nmol/l, der Inter- bzw. Intra-assay-Variationskoeffizient beträgt 9,3 bzw. 9,9. Die Nachweisgrenze für Genistein liegt bei 1,1 nmol/l, der Interassay-Variationskoeffizient beträgt 7,6 und der Intraassay-Variationskoeffizient 8,7.

2.1.2.4. CYP17-Genotypbestimmung

Die CYP17-Genotypisierung wurde im Rahmen einer Kooperation am DKFZ in Heidelberg durchgeführt. Die Extraktion genomischer DNA aus EDTA-Blutproben erfolgte mit Hilfe des QIAamp® DNA Blood Mini Kit nach Anleitung des Herstellers (Qiagen GmbH, Hilden, Deutschland). Der 5'-UTR *Msp*AI Polymorphismus des CYP17 Gens wurde nach der von Carey et al. (Carey et al., 1994) bereits beschriebenen Methode der PCR-RFLP (Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus) durchgeführt. Mit Hilfe von Primern (sense, 5'-CATTCGCACCTCTGGAGTC-3'; antisense, 5'-GGCTCTTGGGGTACTTG-3') wurde das Fragment der Polymerasenkettenreaktion (PCR), das den Austausch des Basenpaares enthielt, von der genomischen DNA amplifiziert. Nach der Amplifikation wurde das PCR-Produkt mit der Restriktionsendonuklease *Msp*AI verdaut und die DNA-Fragmente durch Agarosegel-Elektrophorese voneinander getrennt. Die mit Ethidiumbromid angefärbten Gele wurden unter UV-Licht visualisiert und fotografiert. Die unterschiedlichen Genotypen wurden auf Grund der Größe des verdauten Fragments bestimmt.

2.2. Erstellung einer Datenbank zum Gehalt von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln

Da keine aktuelle und etablierte Datenbank zur Berechnung von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln zu Beginn des Jahres 2002 zur Verfügung stand, wurde die veröffentlichte Literatur bis Ende 2002 in Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) nach folgenden Stichwörtern durchsucht: phytoestrogens, lignans, isoflavones, isoflavonoids, enterolactone, enterodiol, matairesinol, secoiso-

lariciresinol, genistein, daidzein, formononetin, biochanin A, coumestrol, coumestane. Eine Aktualisierung der Datenbank erfolgte Mitte 2004. Eingeschlossen wurden Studien, die den Gehalt von Lebensmitteln hinsichtlich Phytoöstrogenen analysierten. Der Fokus bei der Erstellung der Datenbank lag dabei auf Lebensmitteln, die vorwiegend in Europa verzehrt werden, also nicht unbedingt auf Sojabohnen und daraus hergestellten Produkten wie Tofu oder Tempeh. Aus dieser umfassenden Recherche wurden die sieben am häufigsten analysierten Phytoöstrogene in die Datenbank aufgenommen. Die Literaturquellen konzentrierten sich dabei auf Analysenwerte derjenigen Forschergruppen, die in den letzten Jahren auf diesem Gebiet veröffentlicht haben. Die umfassendsten Analysen führten dabei die Gruppe um Adlercreutz und Mazur (Adlercreutz et al., 1997; Mazur et al., 1996; Mazur et al., 1998a; Mazur, 1998; Mazur et al., 1998b; Mazur et al., 1998c), sowie die Gruppen um Liggins (2000b; 2000a; 2002) und Horn-Ross (2000a) durch. Es wurden aber auch Werte von Franke et al. (1995), Lapcik et al. (1998), Nurmi et al. (2003), Obermeyer et al. (1995) und Kraushofer et al. (2002) mit in die Datenbank aufgenommen.

Darüber hinaus wurden *in vitro* Daten (Thompson et al., 1991) für die Berechnung des intestinal gebildeten Enterolactons und Enterodiols herangezogen. Diese Daten wurden mit Hilfe von *in vitro* Fermentation des Lebensmittels mit menschlichem Fäzes erstellt. Somit waren für einige Lebensmittel sowohl Analysenwerte für pflanzliche als auch intestinal gebildete Lignane (Enterolignane) verfügbar.

Die Gehalte von Phytoöstrogenen (als Aglykon) in den Nahrungsmitteln wurden in μg pro 100 g essbarem Lebensmittel angegeben. Vielfach standen die Phytoöstrogenwerte der Analysen jedoch in Form von Phytoöstrogengehalten der getrockneten Lebensmittel zur Verfügung. In diesen Fällen wurden mit Hilfe von Wasserangaben aus Nährwerttabellen (Souci et al., 2000) die Phytoöstrogengehalte im verzehrfertigen Lebensmittel berechnet. Dies war besonders bei Bohnen der Fall. Bei getrockneten Früchten, die auch als solche verzehrt werden, fand keine Übertragung des Phytoöstrogengehaltes auf die frische Frucht statt. Wenn für ein Lebensmittel mehrere Analysedaten aus derselben oder auch verschiedenen Literaturquellen zur Verfügung standen, so wurde der Mittelwert bestimmt. Auch bei unterschiedlichen Verarbeitungsstufen wurden Mittelwerte gebildet, wie z.B. aus „roh“, „gekocht“, „frisch“ und „aus der Dose“. War ein Phytoöstrogen nur „in Spuren“ in der Analyse zu finden, so wurde mit $0,01 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ weitergerechnet. Bei vereinzelt pflanzlichen Lebensmitteln wurden unterschiedliche Sorten bzw. ähnliche Früchte zusammengefasst. So wurde z. B. nur ein Wert für Melonen aufgenommen (Mittelwerte aus allen Melonenwerten). Es wurde darauf verzichtet, den Gehalt von Fruchtsäften und Marmeladen über den Wert der Früchte zu berechnen. Fruchtsäfte wurden nur aufgenommen, wenn auch Analysenwerte hierzu gefunden wurden. Darüber hinaus wurde vermieden, die Analysenwerte von bestimmten Früchten oder Gemüse auf andere Sorten zu übertragen, z. B. bei Nektarinen auf Pfirsiche. Eine Sonderstellung bei der Ermittlung des Phytoöstrogengehaltes nimmt die Sojabohne ein. Gerade bei Sojabohnen sind in der Literatur eine ganze Reihe von Analysenwerten ver-

füßbar. In diesem Fall wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit Analysenwerte aus Quellen bevorzugt, aus denen auch andere Lebensmittel in die Datenbank aufgenommen wurden.

Im Food Frequency Questionnaire (FFQ; Häufigkeitsfragebogen zur Ernährung) der Brustkrebsstudie waren einige Gerichte und Lebensmittelzubereitungen aufgeführt, die nicht im Bundeslebensmittelschlüssel II.3 (BLS) des BgVV (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin) als Standardgericht enthalten sind. Auch die Teilnehmer der BVS II nannten im 24-Stunden-Recall (24-Stunden-Erinnerungsprotokoll) solche Gerichte und Lebensmittelzubereitungen. Wenn diese Phytoöstrogene enthielten, wurde deren Gehalt mit Hilfe von gängigen Rezepten berechnet. Hierzu wurden Koch- und Fachbücher (Hofmann et al., 1998; Skobranek, 1998; Stuber, 2000) sowie elektronische Medien (i12 AG, 2004; Kartmann, 2004; pixelhouse GmbH, 2004) verwendet. In Anlehnung an die Standardrezepte bzw. dem Standardrezept im BLS wurden die verzehrten Gerichte in die Einzelbestandteile zerlegt. Diesen wurden, sofern vorhanden, Phytoöstrogengehalte zugeteilt. Die Gehalte der Einzelbestandteile wurden dann addiert, um für jedes Gericht (Brot, Kuchen, Hauptspeisen, etc.) den Gesamtgehalt an Phytoöstrogenen zu ermitteln. Lagen keine prozentualen Anteile von Zutaten in Lebensmitteln vor, so wurde deren Anteil geschätzt. Zur Erstellung von Früchte-, Gemüse- und Nussmischungen für Nahrungsmittel, wie beispielsweise Joghurt, Quark oder Schokoladenprodukte, sowie für die Zusammensetzung von industriell gefertigten Lebensmitteln, wurde in Supermärkten und Discountern recherchiert.

2.3. Studien

2.3.1. Interventionsstudie zur Resorption von Lignanen aus Leinsamen (Leinsamenstudie)

2.3.1.1. Studiendesign

Bei der Leinsamenstudie handelt es sich um eine Interventionsstudie am Menschen. Die Gesamtstudiendauer betrug vier Wochen, wobei diese eingeteilt wurden in eine Woche Vorperiode, eine Woche Intervention und zwei Wochen Nachbeobachtung. In der Interventionsphase verzehrten die Probanden morgens an sieben aufeinander folgenden Tagen 0,4 g/kg Körpergewicht (KG) geschroteten Leinsamen der Handelsmarke „Das gesunde Plus“ (Drogeriemarkt). Die Probanden sollten ihre üblichen Verzehrsgewohnheiten beibehalten, jedoch auf den zusätzlichen Konsum von Leinsamen, Kürbiskernen und Sojaprodukten verzichten.

Die Nüchternblutabnahmen (morgens) fanden genau eine Woche vor der Interventionsphase (Tag -7), am Tag der ersten Leinsamengabe vor dem ersten Verzehr (Tag 1), am zweiten (Tag 2) und vierten Supplementationsstag (Tag 4) und einen Tag nach der letzten Leinsamengabe (Tag 8) statt. Die letzte Blutprobe wurde zwei Wochen nach der letzten Supplementierung genommen (Tag 21).

2.3.1.2. Studienkollektiv

Das Studienkollektiv setzte sich aus sieben offensichtlich gesunden Männern im Alter zwischen 20 und 40 Jahren zusammen, die Angestellte der TU waren. Eingeschlossen wurden nur Männer, die in den letzten drei Monaten keine Antibiotika eingenommen hatten.

2.3.2. Repräsentative Querschnittsstudie in Bayern: Bayerische Verzehrsstudie II (BVS II)

2.3.2.1. Studiendesign

Die zweite Bayerische Verzehrsstudie (BVS II), eine repräsentative Querschnittsstudie für Bayern, wurde mit Mitteln und im Auftrag des Bayerischen Staatsministeriums für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz durchgeführt. Die Studie hatte zum Ziel, für die bayerische Bevölkerung aktuelle und repräsentative Daten zum Ernährungsverhalten zu ermitteln. Die Feldphase lief kontinuierlich über 40 Wochen, vom 1. September 2002 bis 28. Mai 2003, wodurch saisonale Schwankungen berücksichtigt wurden. Zu Weihnachten, Silvester und Ostern wurde nicht erhoben.

Mit der Ziehung der Stichprobe nach einem dreistufigen Random-Route-Verfahren wurde ein externes Auftragsforschungsinstitut betraut. Durch geschulte Interviewer des Forschungsinstituts wurde der persönliche erste Kontakt mit den Probanden in deren Privathaushalt hergestellt. Bei dem computergestützten Erstinterview wurden allgemeine Daten zur Person, sozioökonomische und anthropometrische Daten, sowie die Krankheitsanamnese abgefragt. Darüber hinaus wurden spezielle Fragen zum Ernährungsverhalten und -wissen, zu Ernährungseinstellungen sowie zum Schlafverhalten gestellt. Waren die Probanden mit der weiteren Teilnahme an der Studie einverstanden, so wurden sie innerhalb von vier Wochen nach dem Erstkontakt von Mitarbeitern der TU München mindestens dreimal telefonisch kontaktiert. Bei diesen Telefoninterviews (24-Stunden-Recalls) wurden die Probanden über die Ernährung am Vortag (zwei Werktage und ein Wochenend- oder Feiertag) befragt. Die computergestützte und standardisierte Ernährungserhebung erfolgte mit der Software EPIC-SOFT, die im Rahmen der europäischen Studie „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ (EPIC) von der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon entwickelt wurde. Beim Erstinterview erhielten die Teilnehmer für die Telefonbefragungen ein Vorlagenheft. Zur besseren Quantifizierung der von den Teilnehmern verzehrten Lebensmittelmengen waren darin Schablonen für Brot, Wurst etc. sowie Portionsgrößen für Lebensmittel, Speisen und Getränke abgebildet. Darüber hinaus wurde zusätzlich ein eigens zu diesem Zweck entwickeltes Tätigkeitsprotokoll über die Art und Dauer sportlicher und anderer schwerer körperlicher Aktivitäten abgefragt. Frühestens nach dem ersten Ernährungsinterview wurden die Probanden schriftlich und telefonisch zur Teilnahme an der Blutabnahme in das zuständige Gesundheitsamt eingeladen. Bei diesen Terminen wurden auch Größe, Gewicht sowie Hüft- und Taillenumfang der Probanden gemessen. Darüber hinaus wurden weitere Daten mittels Paper-Pencil Methode erfasst. So wurde nach der letzten Mahlzeit, Medikamenteneinnahme,

Antibiotikaeinnahme in den letzten zwölf Monaten, Menopausenstatus und Verzehr von probiotischen Milchprodukten gefragt.

2.3.2.2. Studienkollektiv

Die Grundgesamtheit der BVS II umfasst alle zum Zeitpunkt der Stichprobenziehung in bayerischen Privathaushalten lebenden, deutsch sprechenden Personen beider Geschlechter im Alter von 14-80 Jahren. Ein erfolgreich durchgeführtes Erstinterview liegt von 1050 Personen, das entspricht 71 % der aufgesuchten Haushalte, vor.

Zufuhrauswertungen

Für die Zufuhrauswertungen kamen zunächst alle Personen in Betracht, von denen mindestens zwei Ernährungsinterviews vorlagen, das entspricht insgesamt 896 Personen. Von diesen wurden 96 Personen als Underreporter ausgeschlossen, somit wurde die Zufuhr von Phytoöstrogenen bei insgesamt 800 Probanden berechnet.

Als Underreporter wurden diejenigen Personen eingestuft, bei denen der Quotient aus Energieaufnahme und BMR (Basal Metabolic Rate; Grundumsatz) kleiner als 0,8 war. Der Grundumsatz wurde in diesem Fall nach FAO (1985) berechnet.

Plasmaauswertungen

Zur Blutabnahme wurden nur volljährige Probanden, die an mindestens zwei Ernährungsinterviews teilgenommen hatten, eingeladen. Von den 847 eingeladenen Probanden gaben 568 eine Blutprobe ab. Das entspricht 67 % der eingeladenen Probanden. Von sieben Probanden mit Blutprobe standen jedoch keine Ernährungsdaten zur Verfügung, da für sie nur ein Ernährungsinterview vorlag, somit konnte die Korrelation zwischen Plasmakonzentrationen und Zufuhr von Phytoöstrogenen von 561 Personen berechnet werden.

Ab der zweiten Hälfte der Studie wurden von 334 Teilnehmern an der Blutabnahme zusätzlich Informationen hinsichtlich der Antibiotikaeinnahme in den letzten 12 Monaten erfragt.

2.3.2.3. Berechnung der Phytoöstrogenzufuhr

Die in den drei 24-Stunden-Recalls erhobenen Ernährungsdaten wurden mit den Nährstoffdaten des BLS II.3 verknüpft, dadurch konnte eine Zufuhrauswertung auf Nährstoffbasis erfolgen. Darüber hinaus wurde auch die Zufuhrmenge der Lebensmittel von drei Tagen, mit Gewichtung für Wochentag und Wochenende, auf die Zufuhr pro Tag umgerechnet. Dadurch standen für weitere Auswertungen die pro Person und Tag zugeführten Lebensmittelmengen und Nährstoffe zur Verfügung.

Da Phytoöstrogene im BLS nicht enthalten sind, wurde als Grundlage für die Zufuhrberechnung die zuvor erstellte Phytoöstrogenatenbank verwendet. Diese in Excel erstellte Datenbank wurde mit den Datensätzen in SPSS verknüpft, so dass für jede Person die pro Tag verzehrten Phytoöstrogenmengen ermittelt werden konnten. Um Abweichungen von der Repräsentativität zu kompensieren, wurden die Zufuhrwerte der einzelnen Probanden mit einem Gewichtungsfaktor berichtigt. Dieser Faktor gleicht das Teilnehmerkollektiv in Bezug auf Alter, Geschlecht und Regierungsbezirk an die demographische

Gesamtbevölkerung Bayerns an. Ist eine Bevölkerungsgruppe in der Erhebung über- bzw. unterrepräsentiert, so ist dieser Faktor größer bzw. kleiner als eins. In die Zufuhrauswertungen gingen ausschließlich die gewichteten Daten ein, somit konnte die Zufuhr an Phytoöstrogenen in der deutschsprachigen bayerischen Bevölkerung berechnet werden.

Zur differenzierteren Betrachtung der Zufuhr an Phytoöstrogenen in der bayerischen Bevölkerung wurde diese nach folgenden Kennzeichen stratifiziert und auf signifikante Unterschiede getestet:

- Geschlecht:
 - männlich
 - weiblich
- Alter:
 - unter 18
 - 18 bis 29
 - 30 bis 39
 - 40 bis 49
 - 50 bis 64
 - älter als 64
- BMI (Body Mass Index): Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm und Körpergröße in Metern zum Quadrat (World Health Organization, 2000)
 - untergewichtig ($\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$)
 - normalgewichtig ($\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ bis $< 25 \text{ kg/m}^2$)
 - übergewichtig ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$ bis $< 30 \text{ kg/m}^2$)
 - adipös ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- Rauchstatus:
 - Raucher
 - Exraucher
 - Nichtraucher
- Schichtzugehörigkeit: Berechnung des Schichtindex anhand der Variablen Schul- und Berufsausbildung, berufliche Stellung, Haushaltseinkommen (Himmerich et al., 2004)
 - Unterschicht
 - Mittelschicht
 - Oberschicht
- Jahreszeit der Teilnahme:
 - Frühling (20.03.-20.06.)
 - Sommer (21.06.-21.09.)
 - Herbst (22.09.-20.12.)
 - Winter (21.12.-19.03.)

Des Weiteren wurde der Anteil (%) von Lebensmitteln bzw. Lebensmittelgruppen an der Gesamtzufuhr von Phytoöstrogenen berechnet. Hierbei wurden die Daten nicht gewichtet. Die Einteilung erfolgte dabei in folgende Lebensmittelgruppen:

- Gemüse
- Obst
- Nüsse und Samen
- Gewürze und Kräuter
- Getreide und Getreideprodukte
- Brot
- Schokolade und Schokoladenprodukte
- Kuchen und Gebäck
- Suppen und Soßen
- Kartoffeln
- Hülsenfrüchte
- Eier und Eierprodukte
- Sojaprodukte
- Obst- und Gemüsesäfte
- Kaffee
- Schwarz- und Grüntee
- Wein
- Bier
- Cocktails und Punsch

2.3.2.4. Biomarkerbestimmung im Plasma

In der BVS II wurde als Biomarker für die Zufuhr das Enterolacton im Plasma mittels oben beschriebener TR-FIA Methode bestimmt. Auch hier wurde analog zu den Zufuhrwerten gewichtet. Die Plasmakonzentrationen wurden nach Geschlecht, Alter, BMI, Rauchstatus, Schichtzugehörigkeit und Jahreszeit der Studienteilnahme entsprechend den Zufuhrwerten stratifiziert und auf signifikante Unterschiede getestet. Darüber hinaus wurde die Plasmakonzentration nach der Antibiotikaeinnahme in den letzten zwölf Monaten vor Studienteilnahme differenziert betrachtet.

2.3.2.5. Korrelationen zwischen Zufuhrdaten und Biomarkerdaten

Da sowohl Phytoöstrogenzufuhrdaten als auch die Enterolactonkonzentrationen im Plasma zur Verfügung standen, konnte die Korrelation zwischen beiden bestimmt werden. Darüber hinaus konnten die Zufuhr- und Plasmadaten auch in Bezug auf weitere Nahrungsinhaltsstoffe wie z. B. Ballaststoffe betrachtet werden.

2.3.3. Populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie zu Brustkrebs (Brustkrebsstudie)

2.3.3.1. Studiendesign

Bei der Brustkrebsstudie, einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie, fand die Datenerhebung in zwei Studienregionen in Deutschland, Freiburg und Rhein-Neckar-Odenwald, in der Zeit von Januar 1992 bis Dezember 1995 statt. In das Studienkollektiv wurden alle deutsch sprechenden Frauen dieser Regionen, die zum Zeitpunkt der Diagnose eines (in situ oder invasiven) Mammakarzinoms jünger als 51 Jahre waren, eingeschlossen. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte in den 38 teilnehmenden Krankenhäusern, indem die Krankenhauseinweisungen, die Operationspläne sowie die Krankenakten in regelmäßigen Abständen geprüft wurden. Die Probanden wurden entweder vor ihrer Entlassung aus

dem Krankenhaus zur Teilnahme an der Studie eingeladen oder nach ihrer Entlassung schriftlich vom behandelnden Arzt kontaktiert. Klinische und pathologische Charakteristika des diagnostizierten Brustkrebses wurden mit den Krankenakten und wenn möglich mit den Pathologieberichten verglichen.

Die Kontrollen wurden zufällig aus Listen der Einwohnermeldeämter rekrutiert, nachdem die zuständigen Gemeinden ihr Einverständnis dazu erteilt hatten. Ziel war es, zwei Kontrollen pro Fall zu erhalten, die in Alter und Studienregion mit den Fällen übereinstimmten. Es wurde bis zu dreimal versucht, die Kontrollen schriftlich zur Studienteilnahme zu bewegen. Gegebenenfalls wurde auch noch mehrfach versucht, die Personen telefonisch zu kontaktieren. Kontrollen wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn sie nicht deutsch sprechen konnten, in eine andere Region verzogen waren, bereits eine Brustkrebsdiagnose hatten, geistig behindert oder verstorben waren. Der Median des zeitlichen Abstands zwischen Diagnose und Interview betrug zwei Monate (Fälle).

Fälle und Kontrollen beantworteten einen selbst auszufüllenden Risikofragebogen, in dem detaillierte Informationen hinsichtlich demographischer Faktoren, anthropometrischer Daten, Menstruation, Fortpflanzung, Stillen, Verwendung oraler Kontrazeptiva oder anderer exogener Hormone, Krankheitsgeschichte, Teilnahme an Screenings, familiäre Brustkrebsgeschichte ersten und zweiten Grades, ausgewählte berufliche Expositionen, Rauchgewohnheiten und Alkoholkonsum abgefragt wurden.

Stichtag (Referenzdatum) für die Erfassung der Daten war bei den Fällen der Tag der Diagnose und bei den Kontrollen der Tag, an dem der Risikofragebogen ausgefüllt wurde. Das Alter wurde zum Zeitpunkt des Referenzdatums erfasst.

Frauen wurden als postmenopausal eingestuft, wenn sie eine natürliche Menopause vor dem Referenzdatum angegeben haben oder eine bilaterale Oophorektomie hatten. Der Menopausenstatus von Frauen, die eine Hysterektomie angaben, die nicht von einer bilateralen Oophorektomie begleitet wurde, wurde als unbekannt eingestuft.

2.3.3.2. Studienkollektiv

Fälle/Kontrollen

Für die Teilnahme an der Studie kamen 1.020 Brustkrebspatientinnen der beiden Studienregionen in Frage. 706 (70,2 %) der 1.005 (98,5 %) lebenden Fälle haben den Studienfragebogen vollständig ausgefüllt. Von den 2.257 in Frage kommenden Bevölkerungskontrollen nahmen 1.381 (61,2 %) an der Studie teil.

Auswertung der Zufuhr an Phytoöstrogenen

1.451 Teilnehmer (Fälle und Kontrollen) der Studienregion „Rhein-Neckar-Odenwald“ wurden gebeten, einen 176 Items umfassenden Häufigkeitsfragebogen zur Ernährung (FFQ) auszufüllen. 1.288 Personen haben den Fragebogen zurückgesendet (88,8 %). Davon wurden Personen ausgeschlossen, deren Fragebogen trotz Korrekturen mehr als zehn Missings hatte, sowie Over- und Underreporter (jeweils das eine Prozent der Probanden mit der höchsten und der niedrigsten Energiezufuhrmenge).

Somit konnte von 1.193 Teilnehmerinnen (355 Fälle und 838 Kontrollen), das entspricht 82,2 % der Personen, die einen FFQ erhalten haben, bzw. 55,6 % der Gesamtstudienteilnehmer, die Zufuhr an Phytoöstrogenen berechnet werden. Davon wurde der überwiegende Teil von 944 Personen (entspricht 79 %) dieser Gruppe als prämenopausal eingestuft (278 Fälle und 666 Kontrollen). Die restliche Gruppe setzte sich aus 59 Frauen mit natürlicher Menopause, 17 mit Ovariectomie und fünf mit einer Menopause aus sonstigen Gründen zusammen. Bei 161 Frauen wurde der Menopausenstatus als unbekannt kodiert, da bei diesen der Uterus entfernt wurde.

Auswertung der Plasmawerte

Für die Messung der Enterolacton- und Genisteinkonzentration im Plasma stellte das DKFZ in Heidelberg von insgesamt 592 Teilnehmern (289 Fälle, 303 Kontrollen) der Studienregion „Rhein-Neckar-Odenwald“ Blutproben für die Analyse zur Verfügung. Davon waren 220 Fälle und 237 Kontrollen (77 %) prämenopausal. Die restlichen 116 Personen setzen sich wie folgt zusammen: 23 Personen mit natürlicher Menopause, acht mit Ovariectomie, vier mit einer Menopause aus sonstigen Gründen und 81 Personen mit einer Uterusentfernung.

Auswertung des CYP17-Genotyps

Die Auswertungen zum CYP17-Genotyp erfolgten ausschließlich bei den prämenopausalen Frauen. Angaben zum CYP17-Genotyp waren demnach für 1.066 Personen (341 Fälle, 725 Kontrollen) der Studienregion „Rhein-Neckar-Odenwald“ verfügbar. Von 840 Personen (267 Fälle, 573 Kontrollen) lagen sowohl Werte für die Phytoöstrogenzufuhr als auch der CYP17-Genotyp vor. Darüber hinaus standen bei 454 Probandinnen (219 Fälle, 235 Kontrollen) gleichzeitig Informationen hinsichtlich der Phytoöstrogenkonzentration im Plasma und dem CYP17-Genotyp zur Verfügung.

2.3.3.3. Berechnung der Phytoöstrogenzufuhr

Nachdem die Studienteilnehmer den Risikofragebogen ausgefüllt hatten, wurden die Probanden der Studienregion „Rhein-Neckar-Odenwald“ gebeten, zusätzlich einen 176 Items umfassenden FFQ über die Ernährung des Jahres vor der Krebsdiagnose (Fälle) bzw. über das Jahr vor der Studienteilnahme (Kontrollen) auszufüllen.

Der FFQ wurde am DKFZ in Heidelberg entwickelt. Er ist dem Fragebogen von EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) sehr ähnlich. Bei EPIC handelt es sich um eine groß angelegte prospektive Studie im europäischen Raum zur Erforschung des Zusammenhangs zwischen Ernährung und Krebs. Der Fragebogen wurde validiert für Lebensmittelgruppen, Energieaufnahme und Nährstoffzufuhr. Die Liste der Lebensmittelitems wurde auf Basis der Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie erstellt.

Der Median der Zeitdauer zwischen Diagnose und Ausfüllen des FFQ lag bei 209 Tagen. Personen, die den FFQ später als 2 Jahre nach der Diagnose ausgefüllt hatten, wurden ausgeschlossen.

Die Probanden wurden für jedes Item gefragt, ob sie das Lebensmittel jemals verzehrt haben. Falls ja, wurde nach der Portionsgröße (in üblichen Haushaltsmaßen angegeben und auf Fotos gezeigt) und der Häufigkeit (wie viele Portionen innerhalb welchen Zeitraums wie Tag, Woche, Monat, Jahr) gefragt.

Darüber hinaus gehende Informationen über das verzehrte Lebensmittel, wie z. B. Fettgehalt von Milch oder Zutaten zu Kaffee wurden über weitere Fragen ermittelt. Die Menge an verzehrten Lebensmittelitems in Gramm pro Tag wurde auf der Grundlage der Portionsgröße und der Häufigkeit am DKFZ in Heidelberg berechnet. Grundlage der Berechnung der Nährstoffzufuhr war dabei der BLS Version II.1 (BgVV, Berlin). Die zuvor erstellte Phytoöstrogen Datenbank wurde auch hier zur Berechnung der Phytoöstrogenzufuhr herangezogen. Des Weiteren wurden die einzelnen Lebensmittelitems in die gleichen 14 Lebensmittelgruppen wie bei der BVS II (S. 16) eingeteilt.

Fehlende Werte im FFQ wurden je nach Antworttyp entsprechend bearbeitet. Wenn die Portionsgröße fehlte, wurde die Zeitinformaton aufgenommen und die fehlende Portionsgröße durch die von den meisten anderen Teilnehmern bei diesem Item und dieser Zeiteinheit angegebene Portionsgröße ersetzt. Die gleiche Methode wurde angewandt, wenn die durchschnittliche Anzahl der Portionen fehlte. Wenn der Proband ein Lebensmittelitem nicht angekreuzt hat, ging man davon aus, dass er dieses Lebensmittel nicht verzehrt hat. Ein Lebensmittelitem wurde als Missing eingestuft, wenn mehr als ein Wert fehlte, nicht vollständig war oder wenn die Zeiteinheit fehlte (Hermann et al., 2002).

2.3.3.4. Biomarkerbestimmung im Plasma

Im Rahmen der Brustkrebsstudie wurde Enterolacton als Biomarker für die Zufuhr von Lignan und Genistein als Biomarker für die Zufuhr von Isoflavonen bestimmt. Ermittelt wurden die Plasmakonzentrationen nach oben beschriebener TR-FIA Methode.

2.4. Statistische Auswertungen

2.4.1. Leinsamenstudie

Die Berechnung der deskriptiven Statistik erfolgte mit dem Softwarepaket SPSS 12.0. Der Intraklassenkoeffizient wurde mit Hilfe des Reliability-Befehls unter Verwendung einer Oneway ANOVA Analyse mit SPSS ermittelt.

2.4.2. BVS II

Unter Anwendung des Softwarepaketes SPSS 12.0.1 wurde die deskriptive Statistik berechnet. Um Unterschiede in der Zufuhr bzw. den Plasmakonzentrationen zwischen Männern und Frauen statistisch abzusichern, wurde die Signifikanztestung zweier unabhängiger Stichproben mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Testung ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal 5 % falsifiziert und mit einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von mindestens 95 % verifiziert. Unter Einsatz des nicht parametrischen Tests für mehrere unabhängige Stichproben von Kruskal-Wallis wurde überprüft, ob sich die Zufuhr- bzw. Plasmawerte in den einzelnen Gruppen bestimmter Kenngrößen (z.B. Alter, BMI, Schicht, Rauchstatus) signifikant unterscheiden.

Bei der Plasmakonzentration handelt es sich um ein stetiges Merkmal, das nicht normalverteilt ist. Daher wird für die Bestimmung des Ausmaßes des linearen Zusammenhangs zwischen der Konzentra-

tion im Plasma und der Zufuhr an Phytoöstrogenen (Nährstoffe bzw. Nährstoffgruppen) die Rangkorrelation nach Spearman angewendet. Je näher der Korrelationskoeffizient bei eins liegt, umso stärker ist der lineare Zusammenhang.

Der Kappa-Wert ist laut Fleiss (Fleiss, 1981) der Korrelationskoeffizient der einzelnen Kategorien. Mit Hilfe des Kappa-Wertes kann daher die Quartilenzuordnung bei Plasmakonzentration und Phytoöstrogenzufuhr (Nährstoffe, Nährstoffgruppen) geprüft werden.

2.4.3. Brustkrebsstudie

Der Zusammenhang zwischen der Phytoöstrogenzufuhr bzw. Plasmakonzentrationen von Enterolacton und Genistein sowie CYP17 einerseits und dem Risiko für prämenopausalen Brustkrebs andererseits wurde mit Hilfe von Modellen der konditionalen logistischen Regression ermittelt. Odds Ratios und ihre entsprechenden Konfidenzintervalle (95 %) wurden mit der PHREG Prozedur des statistischen Software Paketes SAS, Version 8.2 (SAS Institute, Cary, NC) berechnet, nachdem mit exaktem Alter stratifiziert wurde. Höhere Quartilen der Phytoöstrogenzufuhr bzw. Phytoöstrogenkonzentrationen im Plasma wurden mit der jeweils niedrigsten Zufuhrquartile bzw. Plasmaquartile verglichen. Die Verteilung der Phytoöstrogenzufuhr bzw. Phytoöstrogenkonzentration im Plasma der Kontrollen wurde als Grundlage für die Einteilung der Quartilen herangezogen. Die Ergebnisse wurden je nach Modell mit einigen der folgenden Variablen adjustiert:

- Familiengeschichte mit Brustkrebs ersten Grades: ja, nein
- Anzahl der Geburten: 0, 1 oder 2, ≥ 3
- Stilldauer (Monate): 0, 1-6, 7-12, >12
- Verwendung von oralen Kontrazeptiva: niemals, jemals
- Alter bei Menarche (Jahre): ≤ 12 , 13-14, ≥ 15
- Energieaufnahme: Dezentilen
- BMI: Untergewicht ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), Normalgewicht ($18,5\text{-}30 \text{ kg/m}^2$), Adipositas ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- Bildungsniveau: niedrig, mittel, hoch
- Alkoholkonsum (g Ethanol/Tag): 0, 1-18, >18
- Tag der TR-FIA-Analyse: Tag 1-16
- Zeit (Tage) zwischen Operation und Blutabnahme: <30 , 30-182, 183-365, 366-721, >721

Für die Berechnung des Trends wurden die kategorisierten Variablen bei den Zufuhrberechnungen bzw. die Mediane der Kategorien bei den Plasmaauswertungen als ordinale Variablen in das Regressionsmodell aufgenommen.

Die Korrelation zwischen Aufnahme mit der Nahrung und Biomarkerkonzentration im Plasma wurde mittels Spearmans Korrelationskoeffizienten sowie dem Kappa-Wert mit dem Softwarepaket SPSS Version 12.0.1 bestimmt.

Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen betreffend soziodemographischer Variablen und bekannter Risikofaktoren, wurden mit dem χ^2 -Test getestet, da alle Variablen in Kategorien unterteilt waren.

Für die Bestimmung der Abweichung der CYP17-Genotypverteilung vom Hardy-Weinberg Equilibrium wurde ebenfalls der χ^2 -Test verwendet. Bei Auswertungen, die das Risiko des CYP17-Genotyps auf das Brustkrebsrisiko betreffen, fungierten die Probanden mit dem homozygoten Wildtyp (A1A1) als Referenzgruppe. Um den Effekt des CYP17-Genotyps auf den Einfluss von Phytoöstrogenen auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko zu bestimmen wurde nach CYP17-Genotyp stratifiziert und die Analysen wie oben beschrieben durchgeführt.

In einer weiteren Auswertung wurde der A1A1 Genotyp mit der niedrigsten Enterolactonzufuhr bzw. der niedrigsten Enterolactonkonzentration im Plasma als Referenzquartile gesetzt. Darüber hinaus wurde an Hand des Log-Likelihood-Tests formal auf Interaktion zwischen Phytoöstrogenen und CYP17 getestet.

Um die Sensitivität der Ergebnisse zu untersuchen, wurden die Modelle nochmals mit einem eingeschränkten Kollektiv durchgeführt. So wurden in diese Auswertungen nur diejenigen eingeschlossen, die den Fragebogen bzw. die Blutprobe innerhalb eines Jahres nach der Diagnose (Fälle) oder nach Teilnahme (Kontrollen) abgaben.

3. Ergebnisse

3.1. Datenbank zum Gehalt von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln

In die Datenbank wurden neben den Isoflavonen Daidzein und Genistein auch deren jeweilige Vorstufen Formononetin und Biochanin A aufgenommen. Darüber hinaus enthält die Datenbank Werte für die pflanzlichen Lignane Secoisolariciresinol und Matairesinol sowie in vitro Daten zu den Enterolignanen Enterodiol und Enterolacton. Als ein Vertreter der Coumestane wurde Coumestrol in die Datenbank aufgenommen. Insgesamt konnten für 127 Lebensmittel die Analysenwerte der jeweiligen Phytoöstrogene, angegeben in $\mu\text{g}/100\text{ g}$ essbarem Lebensmittel, in die Datenbank integriert werden (Tab. A1). Es sind dabei nicht für jedes Lebensmittel Werte zu allen neun Phytoöstrogenen vorhanden. Insbesondere Formononetin, Biochanin A und Coumestrol wurden bisher in nur wenigen Lebensmitteln untersucht. Darüber hinaus gibt es Lebensmittel, von denen Analysenwerte zu pflanzlichen Lignanen, jedoch nicht von Enterolignanen oder umgekehrt zur Verfügung standen.

Im Anhang (Tab. A1) sind die Lebensmittel, geordnet nach Lebensmittelgruppen, mit den jeweiligen Phytoöstrogengehalten aufgelistet. In den Tabellen 1 bis 4 finden sich für jedes Phytoöstrogen einige ausgewählte Beispiele an Lebensmitteln, in denen es enthalten ist. Die Tabellen sind nach der Konzentration absteigend sortiert. Konzentrationen kleiner als $5\text{ }\mu\text{g}/100\text{g}$ wurden in diese Tabellen nicht mit aufgenommen.

Das Isoflavon **Daidzein** ist mit Abstand in den höchsten Mengen in Sojabohnen (Tab. 1) und daraus hergestellten Lebensmitteln enthalten. Sojamehl und Miso weisen dabei höhere Mengen an Daidzein auf als ihr Ausgangsprodukt, Tofu, Sojamilch und Sojasoße dagegen weniger. **Genistein** (Tab. 1) findet man in noch höheren Konzentrationen als Daidzein in Sojabohnen und deren Produkten und ebenso in Sprossen. Zudem enthalten auch Lakritze und Mungobohnensprossen relativ hohe Mengen an Daidzein und Genistein. Im Gegensatz zu den Leguminosen, bei denen Daidzein und Genistein häufig zu finden sind, enthält nur sehr wenig Obst und Gemüse diese Isoflavone. Auffällig ist auch, dass in Rosinen/Korinthen nennenswerte Mengen an diesen Stoffen zu finden sind. Daidzein, jedoch nicht Genistein, findet sich darüber hinaus in nicht zu vernachlässigenden Mengen in Eiern und in Kaffee.

Formononetin (Tab. 2), eine Vorstufe von Daidzein, ist in beachtlichen Mengen in Lakritze, grünen Bohnen und Alfalfasprossen enthalten. Die höchsten Mengen an **Biochanin A** finden sich in Kichererbsen. In Sprossen ist **Coumestrol** in hohen Konzentrationen nachzuweisen. Nennenswerte Mengen wurden auch in frischem Orangensaft und Grapefruits gefunden. In verschiedenen anderen Leguminosen sind Formononetin, Biochanin A und Coumestrol ebenfalls zu finden.

Tab. 1: Beispiele einiger Analysenwerte von Daidzein und Genistein ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) in Lebensmitteln, nach der Konzentration absteigend sortiert

Konzentration	Daidzein	$\mu\text{g}/100\text{ g}$	Genistein	$\mu\text{g}/100\text{ g}$
Hoch	Sojamehl	76.614,3	Sojamehl	93.972,7
	Miso	36.486,3	Miso	40.835,5
	Sojabohnen	22.921,1	Sojabohnen	27.277,5
	Sojabohnensprossen	12.424,8	Sojabohnensprossen	12.088,1
	Tofu	5.994,4	Tofu	8.770,3
	Sojasoße	3.351,8	Sojamilch	3.268,1
	Sojamilch	3.351,8	Sojasoße	1.879,0
Mittel	Lakritze	293,0	Lakritze	599,3
	Mungobohnensprossen	158,3	Dicke Bohnen	258,2
	Knäckebrot	91,9	Mungobohnensprossen	223,0
	Erbsen	77,1	Rosinen/Korinthen	101,0
	Sesamsamen	68,2	Knäckebrot	89,1
	Alfalfasprossen	51,9	Erdnüsse	43,0
	Rosinen/Korinthen	35,0	Alfalfasprossen	39,3
	Erdnüsse	28,4	Kichererbsen	37,3
	Eier	27,6	Mungobohnen	29,2
	Kaffee	26,3	Kekse	25,5
	Spargel	19,4	Müsli	18,1
	Grapefruits	17,8	Gries	18,1
	Mohnsamen	16,8	Erbsen	17,5
	Kichererbsen	15,8	Gerstenkleie	14,4
	Gerstenkörner	12,2	Grüne Bohnen	14,3
	Kekse	14,5	Grapefruits	13,6
Niedrig	Brokkoli	9,3	Erdnussbutter	9,8
	Müsli	8,3	Haselnüsse	9,2
	Passionsfrüchte	6,6	Kidneybohnen	8,2
	Kokosnüsse, frisch	7,6	Sesamsamen	7,5
	Lima/Mond/Butterbohnen	7,6	Pflaumen, getrocknet	7,3
	Gries	5,5	Maismehl	7,1
	Gerstenkleie	5,7	Gerstenkörner	6,7
	Schwarze Mungobohnen	5,7	Mohnsamen	6,3
	Grüne Bohnen	5,2	Lima/Mond/Butterbohnen	6,2
	Kidneybohnen	5,5	Datteln, getrocknet	5,2

Die **pflanzlichen Lignane Secoisolariciresinol und Matairesinol** (Tab. 3) sind unter pflanzlichen Lebensmitteln weiter verbreitet als die Isoflavone. Man findet sie in Gemüse, Obst, Beeren, Nüssen, Ölsaaten, Getreide und Leguminosen. Leinsamen enthält mit Abstand die höchsten Mengen an Secoisolariciresinol und Matairesinol. Ein guter Lieferant für Secoisolariciresinol sind zudem Kürbiskerne. Darüber hinaus konnten in Brombeeren und Sonnenblumenkernen vergleichbar hohe Gehalte an Secoisolariciresinol gefunden werden. Erwähnenswert ist auch, dass Kakaobohnen, Kaffee, schwarzer und grüner Tee sowie Wein Secoisolariciresinol enthalten.

Matairesinol ist, verglichen mit Secoisolariciresinol, in deutlich weniger Lebensmitteln und auch in erheblich geringeren Konzentrationen zu finden. Vergleichsweise hohe Gehalte an Matairesinol sind in Sesamsamen zu finden.

Betrachtet man die **Enterolignane** (Tab. 4), so ist festzustellen, dass die höchsten Gehalte sowohl für Enterodiol als auch Enterolacton entsprechend den pflanzlichen Vorstufen wieder in Leinsamen zu finden sind. Dabei wird Enterodiol (Vorstufe Secoisolariciresinol) in entsprechend höheren Mengen gebildet als Enterolacton (Vorstufe Matairesinol). Darüber hinaus entstehen bei der in vitro Fermentation von Weizen und Karotten hohe Mengen an Enterolacton. Auffällig ist, dass bei einigen Lebensmitteln wie z. B. bei Spargel und Orangen zwar Enterolignane gebildet werden, in den Analysen der pflanzlichen Vorstufen (Secoisolariciresinol, Matairesinol) jedoch keine nennenswerten Mengen gefunden wurden.

Zusätzlich zu den Analysenwerten wurden für 116 Gerichte bzw. Lebensmittelzubereitungen die Phytoöstrogengehalte auf Grundlage der Analysenwerte berechnet (Tab. A2). Dies war erforderlich, da diese zwar in den Studien, bei denen die Phytoöstrogenzufuhr berechnet wurde, von den Probanden verzehrt wurden, aber deren Rezepte im BLS fehlten.

Tab. 2: Beispiele einiger Analysenwerte von Formononetin, Biochanin A und Coumestrol ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) in Lebensmitteln, nach der Konzentration absteigend sortiert

Konz. *	Formononetin	$\mu\text{g}/100\text{ g}$	Biochanin A	$\mu\text{g}/100\text{ g}$	Coumestrol	$\mu\text{g}/100\text{ g}$
Hoch	Lakritze	1.493,1	Kichererbsen	824,5	Alfalfasprossen	1.197,1
	Alfalfasprossen	1.126,2				
	Grüne Bohnen	1055,0				
Mittel	Sojabohnensprossen	186,7	Erbsen	105,3	Mungobohnenspr.	685,0
	Mungobohnen	82,4	Kidneybohnen	77,9	Sojabohnenspr.	536,5
	Dicke Bohnen	72,8	Pintobohnen	47,2	Pintobohnen	300,8
	Kichererbsen	44,3	L/M/Butterbohnen **	31,7	Sojamilch	230,4
	L/M/Butterbohnen **	42,6	Sojamehl	30,1	Tofu	225,0
	Knäckebrot	31,0	Erdnüsse	29,4	Sojasoße	152,4
	Mungobohnensprossen	13,1	Alfalfasprossen	18,7	Erbsen	148,8
	Sojamehl	12,2	Schw. Mungobohnen	8,4	L/M/Butterbohnen **	105,2
	Sonnenblumenkerne	12,1			O-Saft, frisch	52,9
					Grapefruit	50,0
Niedrig	Sojabohnen	8,7		Sojabohnen	6,2	

*Konz. = Konzentration; ** Lima-, Mond- und Butterbohnen

Tab. 3: Beispiele einiger Analysenwerte von Secoisolariciresinol und Matairesinol ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) in Lebensmitteln, nach der Konzentration absteigend sortiert

Konzentration	Secoisolariciresinol	$\mu\text{g}/100\text{ g}$	Matairesinol	$\mu\text{g}/100\text{ g}$
Hoch	Leinsamen	287.240,1	Leinsamen	1.249,2
	Kürbiskerne	19.959,6		
Mittel	Brombeere	568,9	Sesamsamen	576,4
	Sonnenblumenkerne	422,3	Roggenkleie	147,8
	Kürbis	348,3	Haferkleie	137,2
	Aprikose, getrocknet	328,3	Roggenmehl, Vollkorn	56,3
	Erdnüsse	299,1	Rosinen/Korinthen	52,2
	Walnüsse	155,9	Knäckebrot	46,2
	Erdbeeren	142,3	Schwarze Mungobohnen	42,6
	Blaubeeren	128,6	Süßkartoffeln	40,6
	Haselnüsse	112,8		
	Mandeln	101,0		
	Knoblauch	100,0		
	Weizenkleie	97,4		
	Sesamsamen	85,3		
	Johannisbeeren, schwarz	72,6		
	Sojabohnen	71,4		
	Spargel	68,4		
	Lima/Mond/Butterbohnen	65,9		
	Zucchini	57,2		
	Wein, rot	42,9		
	Kakao (-bohnen)	41,5		
	Roggenmehl, Vollkorn	40,8		
	Karotten	34,9		
	Brokkoli	29,8		
	Kaffee	28,9		
	Pfirsiche	27,9		
	Tee, grün	25,6		
	Tee, schwarz	21,7		
	Himbeeren	21,6		
Blumenkohl	19,5			
Niedrig	Reis	13,9	Knoblauch	12,9
	Rote Beete	13,8	Dicke Bohnen	12,0
	Rotkohl	12,7	Mohnsamen	11,4
	Mungobohnensprossen	12,4	Avocado	5,4
	Wein, weiß	11,1	Kümmelsamen	5,4
	Orangen	11,0		
	Chicoree	10,3		
	Zwiebeln	9,5		
	Paprika	9,0		
	Sellerie	8,0		
	Auberginen	7,4		
	Weizenmehl, weiß	7,0		

Tab. 4: Beispiele einiger Analysenwerte von der in vitro produzierten Menge an Enterodiol und Enterolacton ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) in Lebensmitteln, nach der Konzentration absteigend sortiert

Konzentration	Enterodiol	$\mu\text{g}/100\text{ g}$	Enterolacton	$\mu\text{g}/100\text{ g}$
Hoch	Leinsamen	49.942,5	Leinsamen	10.167,5
Mittel	Haferkleie	386,0	Weizen, ganzes Korn	411,0
	Kürbis	348,3	Karotten	284,0
	Knoblauch	326,0	Weizenkleie	269,0
	Weizenkleie	298,0	Sojabohnen	268,5
	Linsen	255,5	Haferkleie	265,0
	Spargel	238,0		
	Sonnenblumenkerne	195,0	Gerstenkleie	243,0
	Porree/Lauch	174,0	Süßkartoffel	240,0
	Gerstenkleie	140,0	Linsen	202,2
	Vollkornreis	128,0	Sonnenblumenkerne	201,0
	Zwiebeln	101,0	Brokkoli	161,0
	Pflaumen	98,0	Spargel	136,0
	Roggenmehl, Vollkorn	91,0	Kidneybohnen	116,9
	Hafer, ganzes Korn	89,0	Birnen	112,0
	Kidneybohnen	82,5	Rote Beete	109,0
	Weizen, ganzes Korn	79,0	Erdnüsse	105,0
	Weißer Rüben	78,0	Pintobohnen	85,8
	Blumenkohl	77,0	Knoblauch	81,0
	Gerstenkörner	74,0	Weißer Rüben	78,0
	Birnen	69,0	Roggenmehl, Vollkorn	69,0
	Sojabohnen	65,8	Blumenkohl	68,0
	Brokkoli	65,0	Bananen	55,0
	Karotten	62,0	Pflaumen	47,0
	Erdnüsse	56,0	Pilze	43,0
	Salat	55,0	Salat	42,5
	Süßkartoffeln	55,0	Erdbeeren	41,0
	Kartoffeln	50,0	Erbsen	36,3
	Erdbeeren	38,0	Äpfel	34,0
	Weißkohl	34,0	Kartoffeln	33,0
	Pintobohnen	29,6	Weißkohl	30,0
Rote Beete	26,0	Orangen	27,0	
		Rettich/Radieschen	25,0	
		Porree/Lauch	24,0	
		Melonen	21,0	
Niedrig	Rosenkohl	18,0	Gurken	18,0
	Melonen	16,0	Sellerie	17,0
	Bananen	14,0	Tomaten	11,0
	Pilze	13,0	Zwiebeln	11,0
	Orangen	12,0		
	Gurken	11,0		
	Tomaten	10,0		
	Erbsen	9,4		

3.2. Interventionsstudie zur Resorption von Lignan en aus Leinsamen (Leinsamenstudie)

In Tab. 5 ist pro Proband das Körpergewicht, die Größe der individuellen Leinsamenportion sowie die aufgenommene Menge der pflanzlichen Lignane Secoisolariciresinol und Matairesinol dargestellt. Die Teilnehmer wogen im Durchschnitt 81 kg. Pro kg Körpergewicht supplementierten sie 0,4 g Leinsamen, daher betrug die durchschnittliche Leinsamenportion 32,2 g. Pro Leinsamenportion wurden im Mittel 92.901,6 µg Secoisolariciresinol und 404,0 µg Matairesinol aufgenommen.

Der Verlauf der Enterolactonkonzentration der einzelnen Probanden an den sechs Messtagen ist in Abb. 3 dargestellt, die exakten Messwerte pro Messung sind Tab. A3 zu entnehmen. Die Enterolactonkonzentration vor Beginn der Studie (Tab. 6) betrug im Mittel 4,8 nmol/l (Median 5,5 nmol/l). Durch die Intervention mit Leinsamen stieg die Enterolactonkonzentration im Plasma bei allen Probanden an, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Das Maximum der Enterolactonkonzentration im Plasma reichte von 11,8 nmol/l bis zu 55,8 nmol/l und wurde am vierten oder fünften Einnahmetag erreicht. Die maximale mittlere Konzentration wurde am vierten Messtag erreicht mit 30,4 nmol/l (Median 25,7 nmol/l). Nach dem Absetzen der Supplementierung sank die mittlere Enterolactonkonzentration im Plasma auf 6,2 nmol/l (Median 5,3 nmol/l) ab.

Betrachtet man nur die zwei Baseline Messungen (1. und 2. Blutabnahme) sowie die Messung am Ende der Nachbeobachtungsphase, so ergibt sich ein gesamter interindividueller Variationskoeffizient von 0,97 (Tab. 7) und ein intraindividueller Variationskoeffizient von 0,41 (Tab. 8). Der Intraklassenkoeffizient (Maß für die Zuverlässigkeit) einer einzelnen Messung lag bei 0,74.

Tab. 5: Alter (Jahre), Größe (m), Körpergewicht (KG in kg), Leinsamenportion (0,4g/kg KG) und Zufuhr der pflanzlichen Lignane aus Leinsamen, Secoisolariciresinol und Matairesinol (µg/Leinsamenportion) pro Teilnehmer der Leinsamenstudie

Probanden	Alter (Jahre)	Größe (m)	KG (kg)	Leinsamen- portion (g)	Secoisolariciresinol (µg pro Leinsamenportion)	Matairesinol
A	25	1,73	61	24,4	70.086,6	304,8
D	35	1,82	85	34,0	97.661,6	424,7
M	30	1,81	72	28,8	82.725,1	359,8
K	35	1,86	82	32,8	94.214,8	409,7
R	22	1,90	91	36,4	104.555,4	454,7
PA	43	1,64	85	34,0	97.661,6	424,7
PS	25	1,83	90	36,0	103.406,4	449,7
Mittelwert	31	1,80	81	32,3	92.901,6	404,0

Tab. 6: Mittlere und mediane Enterolactonkonzentration (nmol/l) sowie Standardfehler des Mittelwertes (SEM) und die 25. sowie 75. Perzentile (P) im Nüchternplasma (nmol/l) an den einzelnen Messtagen der Interventionsstudie mit Leinsamen

Phase	Tag	Mittelwert (nmol/l)	SEM (nmol/l)	Median (nmol/l)	25. P (nmol/l)	75. P (nmol/l)
Vorphase	-7	4,8	1,5	5,5	1,4	7,2
Intervention	1*	8,4	3,9	5,4	1,4	14,2
	2	24,9	5,9	21,8	8,1	42,4
	4	30,4	7,0	25,7	14,7	48,5
	8 [#]	22,0	5,2	14,7	12,1	32,0
Nachbeobachtung	21	6,2	2,0	5,3	1,5	10,6

* vor der Supplementierung am 1. Tag

[#] ein Tag nach der letzten Supplementierung

Tab. 7: Interindividueller Variationskoeffizient der Enterolactonkonzentration im Nüchternplasma von sieben Personen an drei Messtagen ohne Supplementierung (Messung 1, 2, 6)

Tag	Interindividueller Variationskoeffizient
-7	0,84
1	1,21
21	0,87
Durchschnitt	0,97

Tab. 8: Intraindividueller Variationskoeffizient der Enterolactonkonzentration im Nüchternplasma über drei Messtage ohne Supplementierung (Messung 1, 2, 6)

Person	Intraindividueller Variationskoeffizient
A	0,07
D	1,73
M	0,33
K	0,21
R	0,02
PA	0,04
PS	0,48
Durchschnitt	0,41

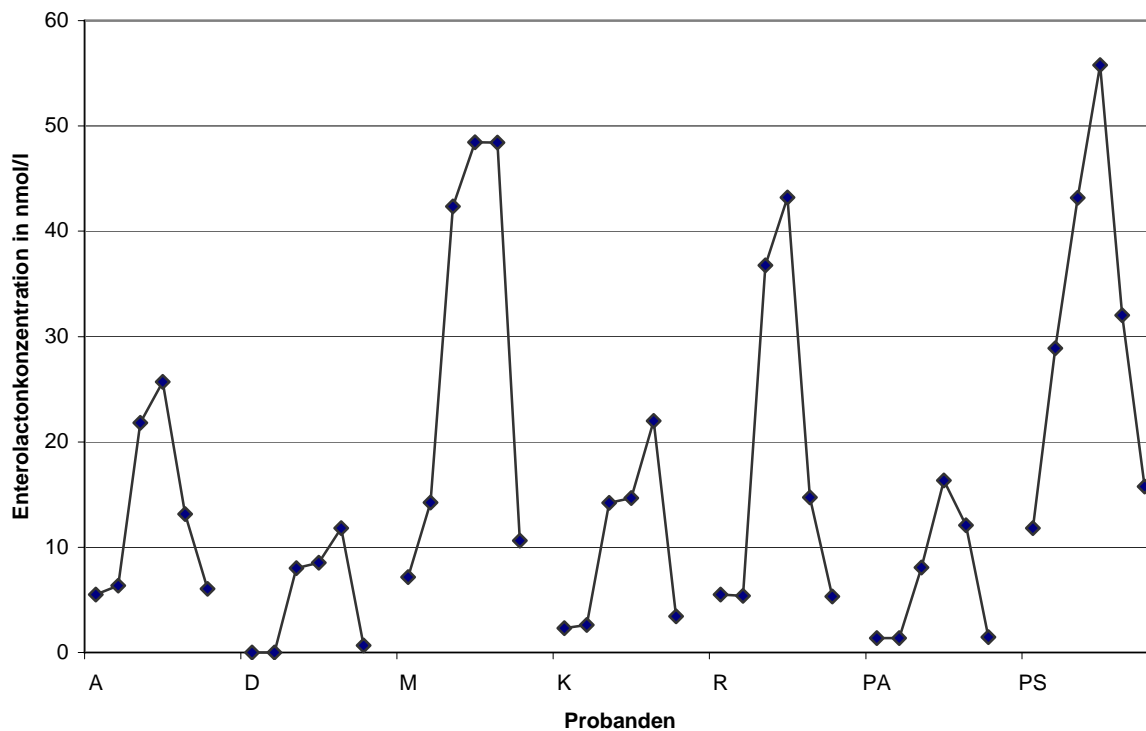


Abb. 3: Verlauf der Enterolactonkonzentration im Nüchternplasma (nmol/l) bei den einzelnen Probanden an den sechs Messtagen (Werte 1 und 2: vor Intervention; Werte 3-5: während einwöchiger Leinsamensupplementierung; Wert 6: zwei Wochen nach Ende der Supplementierung)

3.3. Phytoöstrogenzufuhr und Biomarker im Plasma in einer repräsentativen Querschnittsstudie in Bayern (BVS II)

3.3.1. Zufuhr von Phytoöstrogenen in der bayerischen Bevölkerung

3.3.1.1. Beschreibung wichtiger Kenndaten des Studienkollektivs

Die Phytoöstrogenzufuhr in Bayern konnte anhand der Ernährungsdaten von 328 Männern und 472 Frauen berechnet werden. In Tab. 9 ist das Studienkollektiv der BVS II anhand einiger Kenndaten dargestellt. Die Teilnehmer waren im Mittel 46,5 Jahre alt. Sie wogen durchschnittlich 73,0 kg bei einer mittleren Größe von 1,68 m und hatten im Durchschnitt einen BMI von 25,8 kg/m². Die tägliche mittlere Kalorienaufnahme betrug 2.039,7 kcal, wobei im Schnitt 73,2 g Eiweiß, 83,8 g Fett, 221,5 g Kohlenhydrate, 12,3 g Alkohol und 18,3 g Ballaststoffe aufgenommen wurden. Die Kenndaten der Männer lagen über denen der Frauen.

Tab. 9: Alter (Jahre), BMI (kg/m^2), Größe (cm), Gewicht (kg) sowie Daten zur Zufuhr einiger ausgewählter Nährstoffe (g/Tag) des gesamten Studienkollektivs der BVS II sowie von Männern und Frauen getrennt mit Angabe von Mittelwert und Standardabweichung (SD)

	Gesamtgruppe n=800			Männer n=328			Frauen n=472		
	Mittelwert	±	SD	Mittelwert	±	SD	Mittelwert	±	SD
Alter (Jahre)	46,5	±	16,8	47,5	±	18,0	45,8	±	15,9
BMI (kg/m^2)	25,8	±	5,0	26,4	±	2,5	25,4	±	5,4
Größe (cm)	168,1	±	8,7	174,8	±	7,0	163,5	±	6,4
Gewicht (kg)	73,0	±	15,5	80,7	±	14,9	67,6	±	13,5
Energie (kcal/Tag)	2.039,7	±	598,9	2.389,9	±	580,9	1.796,3	±	479,0
Eiweiß (g/Tag)	73,2	±	24,4	87,0	±	25,7	63,7	±	18,1
Fett (g/Tag)	83,8	±	30,7	98,5	±	32,7	73,5	±	24,5
Kohlenhydrate(g/Tag)	221,5	±	73,9	249,1	±	74,8	202,3	±	67,0
Alkohol (g/Tag)	12,3	±	16,1	19,7	±	19,2	7,2	±	10,2
Ballaststoffe (g/Tag)	18,3	±	7,6	19,6	±	9,1	17,4	±	6,3

3.3.1.2. Phytoöstrogenzufuhr im gesamten Studienkollektiv sowie getrennt nach dem Geschlecht

Die bayerische Bevölkerung nimmt im Mittel ca. 1.391 μg Phytoöstrogene pro Tag auf (Tab. 10). Wie jedoch am Median von 653,7 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ersichtlich, verzehren mehr als die Hälfte der Bayern weniger als 1.000 μg Phytoöstrogene täglich. Der große Unterschied zwischen dem Mittelwert und dem Median liegt in dem Vorkommen einiger weniger hoher Maxima begründet, so vor allem bei Secoisolariciresinol (37.975,6 $\mu\text{g}/\text{Tag}$), Genistein (18.145,6 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) und Daidzein (15.505,9 $\mu\text{g}/\text{Tag}$). Die 10. und 90. Perzentile umfasst bereits einen deutlich engeren Bereich und liegt bei der Gesamtphytoöstrogenzufuhr zwischen 165,2 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ und 2.513,9 $\mu\text{g}/\text{Tag}$. Die 25. Perzentile liegt bei 341,4 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ und die 75. Perzentile bei 1.454,7 $\mu\text{g}/\text{Tag}$, dies ergibt einen Interquartilabstand von 1.113,3. Dieser hohe Interquartilabstand der Gesamtphytoöstrogenzufuhr ist auf den hohen Interquartilabstand bei Secoisolariciresinol zurückzuführen, bei allen anderen Phytoöstrogenen ist er deutlich geringer.

Den Hauptanteil an der Phytoöstrogenzufuhr stellen die Lignane mit 1.087,1 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ im Mittel (Median 356,5 $\mu\text{g}/\text{Tag}$). Sie werden überwiegend als Secoisolariciresinol (Mittelwert 1071,7 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) aufgenommen, Matairesinol (Mittelwert 15,4 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) macht nur einen kleinen Teil der Lignanzufuhr aus.

Isoflavone werden im Gegensatz zu den Lignanen in deutlich geringeren Mengen von durchschnittlich 271,2 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (Median 131,4 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) verzehrt. Sie werden hauptsächlich als Daidzein zu 154,2 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ zugeführt. Formononetin, eine Vorstufe des Daidzein, wird in Mengen von durchschnittlich 43,0 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ aufgenommen. Genistein, ein weiteres Isoflavon, wird in Mengen von durchschnittlich 68,4 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ verzehrt. Biochanin A, eine Vorstufe des Genisteins, spielt bei der Zufuhr an Isoflavonen eine eher untergeordnete Rolle, da es nur in sehr geringen Mengen von durchschnittlich 5,6 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ konsumiert wird. Zudem nehmen mindestens 25 % der Bayern kein Biochanin A auf (25. Perzentile 0,0 $\mu\text{g}/\text{Tag}$). Die dritte untersuchte Gruppe der Phytoöstrogene stellen die Coumestane mit

ihrem Vertreter Coumestrol dar. Coumestane werden nur in geringen Mengen von durchschnittlich 32,5 µg/Tag aufgenommen, auch hier liegt, ähnlich wie bei Biochanin A, die 25. Perzentile bei 0 µg/Tag.

Die berechnete Produktion an Enterolignanen beträgt durchschnittlich 473,1 µg/Tag. Es wird im Mittel mehr Enterodiol als Enterolacton gebildet, wobei der Median bei Enterolacton höher liegt.

Neben der Phytoöstrogenzufuhr pro Tag wurde auch die Phytoöstrogenzufuhr pro 1.000 kcal (Nährstoffdichte) berechnet (Tab. 11). Die Nährstoffdichte beträgt bei der Summe der Phytoöstrogene im Mittel 967,3 µg/1.000 kcal. Der Median liegt mit 294,6 µg/1.000 kcal wieder deutlich unter dem arithmetischen Mittelwert. Auch bei den anderen Phytoöstrogenen sind die Mittelwerte deutlich höher als die Mediane. Hervorzuheben ist der sehr niedrige Median von 0,06 µg/1.000 kcal von Biochanin A.

Betrachtet man die tägliche Phytoöstrogenzufuhr differenziert nach dem Geschlecht, so liegt diese bei den bayerischen Männern im Mittel bei 1.520,9 µg/Tag und bei den bayerischen Frauen etwas niedriger bei 1.268,8 µg/Tag (Tab. 12). Der Median ist im Gegensatz zum arithmetischen Mittelwert bei den Frauen mit 654,9 µg/Tag etwas höher als bei den Männern mit 644,0 µg/Tag. Die Zufuhrwerte der einzelnen Phytoöstrogene bei Männern und Frauen sind dem Anhang (Tab. A4, Tab. A5) zu entnehmen. Bis auf Formononetin und Biochanin A sind alle mittleren Zufuhrwerte der einzelnen Phytoöstrogene bei den Männern höher als bei den Frauen, bei den Medianen wechselt dies.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen besteht jedoch lediglich für die Zufuhr von Biochanin A (Tab. 12), für alle anderen Phytoöstrogene ist kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen zu finden.

Ganz anders ist dies bei Betrachtung der Nährstoffdichte (Phytoöstrogenzufuhr in µg pro 1.000 kcal). Hier unterscheiden sich Männer und Frauen bei allen Einzelstoffen sowie bei den Summen der Stoffklassen signifikant (Tab. 13). Bei Frauen (Tab. A6) liegen alle Mittelwerte der Phytoöstrogenzufuhr in µg pro 1.000 kcal über den Werten der Männer (Tab. A7). Gleiches gilt mit Ausnahme von Biochanin A auch für die Mediane. Demnach nehmen Frauen pro 1.000 kcal mehr Phytoöstrogene (in µg) auf als Männer, in µg/Tag betrachtet liegt die Aufnahme der Männer jedoch höher.

Tab. 10: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) im gesamten Studienkollektiv der BVS II (n=800) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75 und 90; gewichtet

Phytoöstrogene ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	Median	IQR	Mittelwert	\pm	SD	Min	P 10	P 25	P 75	P 90	Max
Daidzein	99,25	123,75	154,20	\pm	535,81	0,25	9,96	34,60	158,34	225,38	15.505,94
Genistein	9,14	7,92	68,42	\pm	634,97	0,49	3,73	6,06	13,98	23,04	18.145,56
Σ Daid + Gen	108,74	125,90	222,63	\pm	1.166,00	1,74	16,69	42,72	168,62	245,19	33.651,50
Formononetin	10,99	17,51	43,00	\pm	122,97	0,00	0,43	4,48	21,99	77,84	1.402,74
Biochanin A	0,11	1,81	5,55	\pm	23,80	0,00	0,00	0,01	1,81	12,28	258,91
Σ Isoflavone	131,43	164,66	271,18	\pm	1.188,68	1,74	20,32	57,13	221,79	386,55	33.824,80
Secoisolariciresinol	343,35	985,46	1.071,69	\pm	2.779,54	9,85	89,05	162,88	1.148,35	2.063,24	37.975,58
Matairesinol	10,02	14,75	15,37	\pm	18,43	0,08	1,54	4,74	19,50	36,06	188,57
Σ Lignane	356,53	977,93	1.087,06	\pm	2.793,62	10,36	96,91	175,41	1.153,35	2.080,33	38.156,36
Coumestrol	6,76	38,22	32,47	\pm	63,53	0,00	0,00	0,00	38,22	94,29	736,82
Σ Phytoöstrogene	653,66	1.113,28	1.390,71	\pm	3.055,45	12,72	165,15	341,43	1.454,71	2.513,87	38.309,37
Enterolacton	163,66	158,25	209,14	\pm	176,31	2,34	55,96	103,82	262,07	411,29	1.727,04
Enterodiol	146,30	207,52	263,96	\pm	494,87	4,68	48,71	81,52	289,04	489,60	6.678,86
Σ Enterolignane	326,66	347,61	473,10	\pm	636,61	7,03	113,91	206,09	553,70	879,06	8.307,40

Tab. 11: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) im gesamten Studienkollektiv der BVS II (n=800) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75 und 90; gewichtet

Phytoöstrogene ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	Median	IQR	Mittelwert	\pm	SD	Min	P 10	P 25	P 75	P 90	Max
Daidzein	48,04	64,40	72,23	\pm	174,21	0,11	4,47	16,23	80,62	120,23	4.131,99
Genistein	4,55	4,00	28,11	\pm	208,39	0,38	1,77	2,96	6,96	11,55	4.835,39
Σ Daid + Gen	53,18	64,91	100,34	\pm	379,05	0,75	7,54	21,49	86,40	130,40	8.967,38
Formononetin	5,75	9,49	20,99	\pm	57,41	0,00	0,16	2,20	11,70	40,12	521,90
Biochanin A	0,06	0,89	2,61	\pm	10,97	0,00	0,00	0,00	0,89	6,07	124,85
Σ Isoflavone	66,25	79,71	123,94	\pm	390,42	0,75	8,68	30,41	110,12	186,58	9.013,56
Secoisolariciresinol	106,87	1.159,63	820,31	\pm	1.450,82	1,01	18,12	38,57	1.198,20	2.336,77	19.129,26
Matairesinol	4,97	7,78	7,64	\pm	9,36	0,06	0,78	2,22	10,00	16,94	136,97
Σ Lignane	118,25	1.163,09	827,96	\pm	1.456,24	1,17	20,22	42,03	1.205,12	2.351,43	19.266,23
Coumestrol	2,91	20,26	15,43	\pm	27,55	0,00	0,00	0,00	20,26	45,70	213,55
Σ Phytoöstrogene	294,63	1.190,75	967,33	\pm	1.508,26	1,93	55,31	126,55	1.317,30	2.501,68	19.317,92
Enterolacton	84,51	83,53	104,26	\pm	87,69	1,38	25,89	48,86	132,40	200,15	1.083,47
Enterodiol	72,74	104,56	129,96	\pm	252,52	2,64	23,04	40,37	144,94	239,88	4.673,39
Σ Enterolignane	169,71	179,36	234,22	\pm	323,41	4,13	53,62	98,26	277,62	439,71	5.756,86

Tab. 12: Mittlere und mediane Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) und Interquartilabstand (IQR) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II sowie p-Wert für den Unterschied Männer - Frauen; gewichtet

Phytoöstrogene ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	Männer			Frauen			p*
	Median	Mittelwert	IQR	Median	Mittelwert	IQR	
Daidzein	95,38	164,40	141,67	105,46	144,65	109,22	0,348
Genistein	9,23	75,56	8,13	9,02	61,74	7,13	0,979
Σ Daid + Gen	103,40	239,97	141,83	115,05	206,39	113,39	0,408
Formononetin	10,59	40,63	21,14	11,62	45,23	14,76	0,583
Biochanin A	0,30	4,46	2,49	0,02	6,57	1,58	0,000
Σ Isoflavone	125,67	285,06	186,00	133,19	258,19	147,48	0,488
Secoisolariciresinol	350,40	1.185,72	1.127,18	341,40	964,91	824,82	0,462
Matairesinol	10,22	16,04	15,00	9,79	14,75	14,76	0,531
Σ Lignane	357,94	1.201,75	1.126,69	355,87	979,66	833,75	0,461
Coumestrol	4,73	34,08	38,86	7,92	30,95	38,06	0,209
Σ Phytoöstrogene	643,95	1.520,89	1.307,19	654,93	1.268,80	1.029,26	0,381
Enterolacton	164,18	212,06	153,22	163,59	206,41	167,21	0,876
Enterodiol	151,27	287,78	237,05	138,33	241,65	178,22	0,176
Σ Enterolignane	344,10	499,85	372,11	315,67	448,06	338,69	0,269

*Mann-Whitney-U-Test

Tab. 13: Mittlere und mediane Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000$ kcal) sowie der Interquartilabstand (IQR) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II sowie p-Wert für den Unterschied Männer - Frauen; gewichtet

Phytoöstrogene ($\mu\text{g}/1.000$ kcal)	Männer			Frauen			p*
	Median	Mittelwert	IQR	Median	Mittelwert	IQR	
Daidzein	41,38	63,94	55,52	58,78	80,00	58,38	0,000
Genistein	3,86	25,48	3,56	5,26	30,57	4,42	0,000
Σ Daid + Gen	46,07	89,41	59,09	65,64	110,58	64,76	0,000
Formononetin	4,71	17,13	8,34	6,71	24,60	9,48	0,000
Biochanin A	0,12	1,83	0,92	0,01	3,35	0,85	0,000
Σ Isoflavone	54,93	108,37	76,21	78,78	138,53	81,72	0,000
Secoisolariciresinol	67,97	652,51	948,93	140,82	977,46	1.280,03	0,000
Matairesinol	4,36	6,73	6,86	5,67	8,49	9,09	0,002
Σ Lignane	79,13	659,24	954,41	152,64	985,95	1.279,84	0,000
Coumestrol	1,97	13,63	14,83	4,79	17,11	23,76	0,008
Σ Phytoöstrogene	237,23	781,24	1.014,89	353,85	1.141,59	1.383,69	0,000
Enterolacton	73,01	89,55	69,12	97,80	118,04	91,26	0,000
Enterodiol	66,66	121,72	108,56	79,70	137,67	102,50	0,003
Σ Enterolignane	144,59	211,27	166,34	189,37	255,71	182,13	0,000

*Mann-Whitney-U-Test

3.3.1.3. Phytoöstrogenzufuhr stratifiziert nach Altersgruppen, BMI-Gruppen, Rauchstatus, Schichtzugehörigkeit und Jahreszeit

Die Teilnehmer der BVS II werden in den nachfolgenden Auswertungen nach Altersgruppen, BMI-Gruppen, Rauchstatus, Schichtzugehörigkeit und Jahreszeit der Teilnahme stratifiziert. Die absoluten und relativen Häufigkeiten in den Untergruppen der einzelnen Stratifizierungsvariablen der Gesamtgruppe, sowie von Männern und Frauen getrennt, sind der Tab. 14 zu entnehmen.

Tab. 14: Absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten nach Altersgruppen, BMI-Gruppen, Rauchstatus, Schichtzugehörigkeit und Jahreszeit der Teilnahme im gesamten Studienkollektiv (n=800) der BVS II sowie nach Geschlecht

	Gesamtgruppe		Männer		Frauen	
	n	%	n	%	n	%
Alter (Jahre)						
<18	39	4,9	23	7,0	16	3,4
18-29	86	10,8	34	10,4	52	11,0
30-39	171	21,4	58	17,7	113	23,9
40-49	172	21,5	60	18,3	112	23,7
50-64	200	25,0	88	26,8	112	23,7
≥65	132	16,5	65	19,8	67	14,2
BMI (kg/m²)						
<18,5	33	4,1	9	2,7	24	5,1
18,5-<25	353	44,1	122	37,2	231	48,9
25-<30	279	34,9	145	44,2	134	28,4
≥30	135	16,9	52	15,9	83	17,6
Rauchstatus						
Nichtraucher	434	54,3	141	43,0	293	62,1
Exraucher	163	20,4	87	26,5	76	16,1
Raucher	202	25,3	100	30,5	102	21,6
Missing	1	0,1			1	0,2
Schicht						
Untere Schicht	114	14,3	41	12,5	73	15,5
Untere MS*	199	24,9	91	27,7	108	22,9
Mittelschicht	240	30,0	90	27,4	150	31,8
Obere MS*	162	20,3	55	16,8	107	22,7
Oberschicht	85	10,6	51	15,5	34	7,2
Jahreszeit						
Frühling	259	32,4	125	38,1	134	28,4
Sommer	100	12,5	31	9,5	69	14,6
Herbst	225	28,1	75	22,9	150	31,7
Winter	214	26,8	96	29,3	118	25,0
Missing	2	0,3	1	0,3	1	0,2

* MS=Mittelschicht

In den folgenden Tabellen ist der Median der Phytoöstrogenzufuhr, der Interquartilabstand bei Männern und Frauen sowie der p-Wert nach Kruskal-Wallis in den einzelnen Untergruppen der Stratifizierungsvariablen angegeben.

Betrachtet man die Zufuhr an Phytoöstrogenen in den einzelnen **Altersgruppen** (Tab. 15, Tab. 16, Tab. 17), so ist zu beobachten, dass sowohl für Männer als auch für Frauen bei der Zufuhr von Isoflavonen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen bestehen (Tab. 15). Personen unter 18 Jahren führen am wenigsten Isoflavone zu, wobei die Zufuhr mit dem Alter ansteigt, jedoch nicht linear. Frauen ab 40 Jahre haben höhere Zufuhrwerte als jüngere (Ausnahme Biochanin A), wobei die Gruppe der 40-50 Jährigen die höchsten Zufuhrwerte zeigt. Männer älter als 50 Jahre haben höhere mediane Zufuhrwerte an Daidzein, der Summe aus Daidzein und Genistein, sowie der Summe der Isoflavone als Männer unter 50 Jahren.

Bei den Frauen findet man signifikante Unterschiede in den Altersgruppen bei allen Lignan- und Enterolignan-Substanzen einzeln und in der Summe. Dabei sind die niedrigsten Werte bei den Frauen unter 30 Jahren und die höchsten Werte bei den Probandinnen älter 50 Jahre zu finden. In der männlichen Bevölkerung sind signifikante Unterschiede nur bei Enterolacton und der Summe der Enterolignane zu beobachten (Tab. 16).

Bei Coumestrol konnte kein signifikanter Einfluss der Altersgruppe auf die Höhe der Zufuhr an Phytoöstrogenen beobachtet werden (Tab. 17). Für die Summe der Phytoöstrogenzufuhr konnte ein signifikanter Einfluss der Altersgruppen für die Frauen, nicht jedoch für die Männer gefunden werden (Tab. 17).

Stratifiziert man die Phytoöstrogenzufuhr pro 1.000 kcal nach den Altersgruppen, sind ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Signifikanz zu beobachten (Tab. A8, Tab. A9, Tab. A10), jedoch mit einem wichtigen Unterschied: In der männlichen Bevölkerung zeigen sich nun auch signifikante Ergebnisse bei der Zufuhr an Secoisolariciresinol, der berechneten Produktion an Enterodiol und der Summe der Lignane (Tab. A1). Die Mediane der Frauen sind auch bei den Lignan- und Enterolignan-Substanzen bei den Personen älter 50 Jahre stets am höchsten, bei den Männern variiert dies. Auffällig bei den Männern ist die sehr hohe Secoisolariciresinolzufuhr in der Personengruppe unter 18 Jahren.

Ein signifikanter Einfluss des **BMI** auf die Höhe der Zufuhr an Phytoöstrogenen ist bei Männern und Frauen für einige der Isoflavone zu finden (Tab. 20). Signifikante Unterschiede der absoluten Zufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) finden sich bei den selben Isoflavonen auch in der Zufuhruntersuchung bezogen auf 1.000 kcal wieder (Tab. A14). Die Isoflavonzufuhr in $\mu\text{g}/\text{Tag}$ und $\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$ ist bei untergewichtigen und normalgewichtigen Personen niedriger als bei übergewichtigen und adipösen Personen (Ausnahme Biochanin A). Für Coumestrol ist das Gegenteil zu beobachten. Bei der Summe der Phytoöstrogene und Lignane sowie der Enterolignane kann sowohl bei den absoluten Zufuhrwerten (Tab. A15) als auch bei der Nährstoffdichte (Tab. A16) kein signifikanter Einfluss des BMI beobachtet werden, eine Ausnahme stellt die berechnete Zufuhr an Enterolacton in μg pro 1.000 kcal bei den Frauen dar.

Die Isoflavonzufuhr unterscheidet sich hinsichtlich des **Rauchstatus** sowohl bei Männern als auch bei Frauen (Ausnahme Biochanin A bei Frauen) signifikant (Tab. 18). Wider Erwarten haben Nichtraucher die niedrigsten medianen Zufuhrwerte, mit Ausnahme von Genistein bei Frauen. Die höchste Zufuhr findet sich bei Männern bei den Rauchern (Ausnahme Genistein). Bei den Frauen sind die höchsten Werte bei Raucherinnen (Daidzein, Formononetin, Biochanin A) oder Ex-Raucherinnen (Genistein, Summe aus Genistein und Daidzein, Summe Isoflavone) zu finden.

Bei den Lignan- und Enterolignan-Produkten beeinflusst der Rauchstatus die Phytoöstrogenzufuhr nur bei den Frauen signifikant (Tab. 19). Erwartungsgemäß haben hier die Raucherinnen die niedrigsten Zufuhrwerte und die Nichtraucherinnen die höchsten.

Die Zufuhr an Coumestrol in μg pro Tag und in μg pro 1.000 kcal sowie die Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) werden vom Rauchstatus nicht beeinflusst (Tab. A11).

Geht man von den absoluten Zufuhrwerten über zur Nährstoffdichte (μg pro 1.000 kcal), so fällt auf, dass bei Frauen nur die Genisteinzufuhr signifikant vom Rauchstatus beeinflusst wird, die anderen Isoflavone nicht mehr. Bei den Männern bleibt der Einfluss mit Ausnahme von Genistein bestehen. Bei den Lignan- und Enterolignan-Produkten treten prinzipiell keine Änderungen in der Aussage im Vergleich zu den Ergebnissen in $\mu\text{g}/\text{Tag}$ auf (Tab. A12).

Die Gesamtphytoöstrogenzufuhr in μg pro 1.000 kcal wird bei Frauen signifikant vom Rauchstatus beeinflusst, wobei Raucherinnen die niedrigsten und Ex-Raucherinnen die höchsten Werte zeigen (Tab. A13).

Stratifiziert man die Zufuhr der einzelnen Phytoöstrogene nach Schichtzugehörigkeit, so ist mit wenigen Ausnahmen zu beobachten, dass die Oberschicht die höchsten und die untere Schicht die niedrigsten Zufuhrwerte zeigen. Der Einfluss der **Schichtzugehörigkeit** auf die Zufuhr von Biochanin A, Coumestrol und Gesamtphytoöstrogenen bei den Männern ist signifikant (Tab. 21). Bei den Frauen hat die Schicht einen signifikanten Einfluss auf die Zufuhr von Daidzein, Summe aus Daidzein und Genistein, Gesamtisoflavonen, Coumestrol und Gesamtphytoöstrogenen.

Betrachtet man die Zufuhr in μg pro 1.000 kcal, so bleibt der signifikante Einfluss der Schichtzugehörigkeit bei Männern für Biochanin A und Gesamtphytoöstrogene bestehen, bei den Frauen zeigt sich kein signifikanter Einfluss mehr (Tab. A17). Betrachtet man die Zufuhr an Gesamtisoflavonen in μg pro 1.000 kcal, so zeigen sich bei den Männern in der Mittelschicht anstelle der Oberschicht die höchsten Werte. Bei den Frauen führt nicht die untere Schicht am wenigsten Gesamtphytoöstrogene zu, sondern die Mittelschicht.

Die Lignanzufuhr und die berechnete Produktion an Enterolignan-Produkten wird bei Männern sowohl in μg pro Tag (Tab. 22) als auch in μg pro 1.000 kcal (Tab. A18) signifikant von der Schichtzugehörigkeit beeinflusst. Auch hier führt wieder die untere Schicht am wenigsten und die Oberschicht am meisten zu. Bei den Frauen zeigt sich ein signifikanter Einfluss bei den Lignan-Produkten, wenn die absoluten Zufuhrwerte betrachtet werden (Tab. 22), in μg pro 1.000 kcal zeigt sich dieser signifikante Einfluss jedoch

nur noch bei Matairesinol, aber nicht mehr für Secoisolariciresinol und Gesamtlignane (Tab. A18). Die berechnete Produktion an Enterolignanen in μg pro 1.000 kcal ist bei den Frauen nicht von der Schichtzugehörigkeit abhängig.

Die **Jahreszeit**, in der die Probanden an der Studie teilgenommen haben, beeinflusst bei den Männern die Formononetinzufuhr pro Tag und in μg pro 1.000 kcal sowie die Genisteinzufuhr in μg pro 1.000 kcal (Tab. 23, Tab. A19). Alle anderen Isoflavone sowie Coumestrol zeigen keine signifikanten Ergebnisse. Auch die Gesamtphytoöstrogenzufuhr in μg pro Tag und in μg pro 1.000 kcal sowie die Secoisolariciresinol- und Gesamtlignanzufuhr (Tab. 24, Tab. A20) unterscheidet sich bei den Männern signifikant in den Jahreszeiten. Hier zeigen sich im Herbst die höchsten Mediane. Für die weiblichen Studienteilnehmer konnte ein Einfluss der Jahreszeit lediglich für die Zufuhr an Matairesinol ($\mu\text{g}/\text{Tag}$ und $\mu\text{g}/1.000$ kcal) beobachtet werden. Eine Aussage darüber, in welcher Jahreszeit die höchste und in welcher die niedrigste Menge an Phytoöstrogenen zugeführt wird, ist nicht pauschal zu treffen. Die Unterschiede in den Werten für die einzelnen Phytoöstrogene sind dafür zu unterschiedlich (Tab. 23, Tab. A19, Tab. 24, Tab. A20).

Tab. 15: Isoflavonzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Altersgruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Altersgruppe (Jahre)	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*
Daidzein			<i>0,000</i>			<i>0,000</i>
<18	10,2	15,8		15,3	12,3	
18-<30	71,3	94,4		58,8	102,1	
30-<40	103,5	128,1		84,9	108,6	
40-<50	99,2	95,2		128,6	75,4	
50-<65	117,7	173,4		119,4	107,9	
≥ 65	115,1	86,6		108,7	84,1	
Genistein			<i>0,004</i>			<i>0,000</i>
<18	5,7	5,0		6,6	3,1	
18-<30	11,1	6,5		8,8	6,6	
30-<40	9,2	6,8		7,9	9,0	
40-<50	9,0	8,3		9,4	5,6	
50-<65	9,9	8,6		9,8	7,0	
≥ 65	11,0	7,3		9,5	8,7	
Σ Daid + Gen			<i>0,000</i>			<i>0,000</i>
<18	18,5	18,1		20,1	16,0	
18-<30	85,5	96,9		64,8	120,2	
30-<40	116,7	134,8		100,3	113,5	
40-<50	107,0	109,4		144,6	73,3	
50-<65	128,0	183,0		129,3	107,2	
≥ 65	126,2	103,5		117,1	83,8	
Formononetin			<i>0,000</i>			<i>0,000</i>
<18	0,5	3,3		1,4	10,9	
18-<30	8,1	43,6		5,8	19,7	
30-<40	13,9	16,9		11,4	15,2	
40-<50	10,8	22,6		13,4	13,7	
50-<65	12,3	22,1		13,1	13,2	
≥ 65	13,7	40,6		11,6	13,6	
Biochanin A			<i>0,000</i>			<i>0,015</i>
<18	0,01	0,02		0,03	8,46	
18-<30	1,21	8,08		0,07	9,48	
30-<40	0,31	2,34		0,06	3,14	
40-<50	0,31	1,11		0,01	0,13	
50-<65	0,32	0,85		0,01	0,13	
≥ 65	0,30	4,55		0,04	0,76	
Σ Isoflavone			<i>0,000</i>			<i>0,000</i>
<18	20,3	34,9		28,1	35,4	
18-<30	106,1	188,4		85,0	193,5	
30-<40	132,5	166,2		117,8	143,6	
40-<50	124,1	159,6		160,6	122,7	
50-<65	146,7	190,9		157,2	136,9	
≥ 65	156,3	124,7		131,8	127,1	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. 16: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Altersgruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Altersgruppe (Jahre)	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*
Secoisolariciresinol			<i>0,060</i>			<i>0,000</i>
<18	550,0	1.099,7		122,9	500,2	
18-<30	324,3	1.302,2		142,3	329,2	
30-<40	274,2	779,3		359,9	921,0	
40-<50	351,3	832,1		345,2	714,5	
50-<65	628,0	1.443,1		593,4	1.147,8	
≥ 65	353,6	1.023,8		490,4	1.034,6	
Matairesinol			<i>0,364</i>			<i>0,000</i>
<18	7,2	9,8		8,0	17,4	
18-<30	8,8	10,7		5,2	9,9	
30-<40	10,3	12,4		9,7	14,4	
40-<50	10,1	13,3		10,8	12,1	
50-<65	10,4	20,0		12,6	14,8	
≥ 65	12,5	20,3		9,6	21,7	
Σ Lignane			<i>0,061</i>			<i>0,000</i>
<18	558,0	1.104,1		164,9	490,8	
18-<30	333,1	1.308,2		147,6	332,9	
30-<40	279,9	782,3		393,2	921,2	
40-<50	363,8	884,5		356,4	725,5	
50-<65	638,0	1.433,3		600,9	1.158,4	
≥ 65	379,8	1.053,7		504,8	1.027,1	
Enterolacton			<i>0,008</i>			<i>0,000</i>
<18	154,6	132,4		102,0	115,1	
18-<30	151,1	171,1		133,9	118,5	
30-<40	159,8	154,9		150,5	175,4	
40-<50	144,7	132,5		165,3	135,2	
50-<65	196,3	201,1		202,8	161,6	
≥ 65	196,7	163,2		179,4	169,3	
Enterodiol			<i>0,069</i>			<i>0,000</i>
<18	151,3	189,9		99,3	98,2	
18-<30	135,3	211,3		93,5	119,7	
30-<40	128,0	207,0		151,3	212,3	
40-<50	141,2	224,2		133,9	163,9	
50-<65	202,3	320,2		189,4	240,3	
≥ 65	161,9	248,2		157,4	227,9	
Σ Enterolignane			<i>0,036</i>			<i>0,000</i>
<18	313,7	326,7		244,8	164,6	
18-<30	331,8	366,8		219,6	240,3	
30-<40	293,8	327,7		311,3	350,8	
40-<50	335,3	349,2		312,6	317,8	
50-<65	424,5	502,7		409,0	383,4	
≥ 65	376,3	339,7		325,0	357,0	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. 17: Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Altersgruppen in Jahren mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Altersgruppe (Jahre)	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*
Coumestrol			<i>0,191</i>			<i>0,083</i>
<18	9,5	47,2		28,4	124,9	
18-<30	10,7	37,5		16,0	45,3	
30-<40	5,3	42,7		9,5	38,3	
40-<50	4,1	51,0		3,2	38,2	
50-<65	0,6	22,7		2,5	33,1	
≥ 65	6,3	20,5		4,7	37,8	
Σ Phytoöstrogene			<i>0,140</i>			<i>0,000</i>
<18	699,7	1.300,5		381,4	1.264,8	
18-<30	535,9	1.498,9		369,2	734,7	
30-<40	499,0	861,5		701,1	1.117,6	
40-<50	622,0	1.133,5		679,5	793,7	
50-<65	1.057,2	1.439,8		776,3	1.291,3	
≥ 65	660,5	1.057,3		718,0	1.049,6	

*Kruskal-Wallis-Test

Tab. 18: Isoflavon- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Rauchstatus mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Rauchstatus	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*
Daidzein			<i>0,000</i>			<i>0,018</i>
Nichtraucher	59,4	124,0		91,9	97,3	
Ex-Raucher	108,0	107,9		119,5	126,3	
Raucher	115,1	137,5		120,8	132,0	
Genistein			<i>0,022</i>			<i>0,047</i>
Nichtraucher	7,8	6,5		8,7	7,4	
Ex-Raucher	10,3	7,6		10,8	8,2	
Raucher	9,9	9,3		8,6	6,0	
Σ Daid + Gen			<i>0,000</i>			<i>0,018</i>
Nichtraucher	69,6	125,5		101,4	103,7	
Ex-Raucher	115,1	115,4		133,5	133,4	
Raucher	125,0	149,7		128,7	128,7	
Formononetin			<i>0,002</i>			<i>0,025</i>
Nichtraucher	8,1	20,8		10,7	14,7	
Ex-Raucher	11,0	17,0		15,3	17,9	
Raucher	13,3	29,7		12,8	14,8	
Biochanin A			<i>0,012</i>			<i>0,986</i>
Nichtraucher	0,18	0,9		0,02	1,3	
Ex-Raucher	0,31	2,9		0,02	3,3	
Raucher	0,41	5,0		0,03	3,0	
Σ Isoflavone			<i>0,000</i>			<i>0,047</i>
Nichtraucher	106,1	162,7		128,9	141,8	
Ex-Raucher	145,0	158,3		174,3	168,6	
Raucher	156,0	165,2		142,1	149,9	
Σ Phytoöstrogene			<i>0,643</i>			<i>0,080</i>
Nichtraucher	587,6	1.210,9		656,8	1.054,7	
Ex-Raucher	709,6	1.344,9		793,3	1.081,0	
Raucher	749,0	1.314,0		528,7	690,6	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. 19: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen in ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Rauchstatus mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Rauchstatus	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*
Secoisolariciresinol			<i>0,494</i>			<i>0,029</i>
Nichtraucher	338,1	1.025,6		346,4	1.038,2	
Ex-Raucher	329,1	1.123,4		389,7	784,3	
Raucher	364,5	1.100,0		279,3	595,4	
Matairesinol			<i>0,724</i>			<i>0,001</i>
Nichtraucher	10,4	19,2		11,1	16,1	
Ex-Raucher	10,0	18,4		10,9	13,9	
Raucher	10,0	10,5		6,3	12,5	
Σ Lignane			<i>0,505</i>			<i>0,025</i>
Nichtraucher	354,5	1.039,8		369,6	1.038,8	
Ex-Raucher	336,1	1.126,1		393,3	800,0	
Raucher	378,4	1.098,8		293,2	630,2	
Enterolacton			<i>0,051</i>			<i>0,000</i>
Nichtraucher	171,6	163,8		175,4	163,9	
Ex-Raucher	167,3	167,8		172,2	161,6	
Raucher	155,4	127,2		126,5	144,7	
Enterodiol			<i>0,633</i>			<i>0,009</i>
Nichtraucher	149,7	242,2		151,3	184,5	
Ex-Raucher	153,4	287,5		151,5	166,0	
Raucher	154,8	196,9		111,9	120,0	
Σ Enterolignane			<i>0,346</i>			<i>0,001</i>
Nichtraucher	335,3	403,0		337,9	350,7	
Ex-Raucher	356,9	526,4		325,5	333,8	
Raucher	344,3	278,2		234,1	294,2	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. 20: Isoflavon-, Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach BMI-Gruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

BMI (kg/m^2)	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*
Daidzein			<i>0,000</i>			<i>0,005</i>
<18,5	10,0	72,6		21,4	95,9	
18,5-<25	66,6	117,0		98,1	109,7	
25-<30	105,5	123,0		112,1	97,7	
≥ 30	146,1	118,1		113,2	92,2	
Genistein			<i>0,081</i>			<i>0,274</i>
<18,5	6,1	4,4		7,7	10,9	
18,5-<25	8,0	9,3		8,7	6,8	
25-<30	10,2	7,7		10,2	7,3	
≥ 30	9,9	8,6		9,0	6,0	
Σ Daid + Gen			<i>0,000</i>			<i>0,007</i>
<18,5	14,7	76,4		29,0	99,6	
18,5-<25	75,0	120,1		108,0	110,7	
25-<30	116,7	131,7		122,6	97,7	
≥ 30	155,9	116,8		123,3	93,0	
Formononetin			<i>0,000</i>			<i>0,120</i>
<18,5	0,2	7,5		2,7	30,0	
18,5-<25	7,8	19,7		11,0	14,9	
25-<30	12,5	20,3		12,4	14,3	
≥ 30	15,0	36,2		12,1	12,6	
Biochanin A			<i>0,874</i>			<i>0,037</i>
<18,5	0,02	1,01		0,83	10,67	
18,5-<25	0,30	4,20		0,02	0,94	
25-<30	0,29	1,11		0,05	3,33	
≥ 30	0,39	1,11		0,01	0,09	
Σ Isoflavone			<i>0,000</i>			<i>0,012</i>
<18,5	15,3	87,0		48,9	121,5	
18,5-<25	90,9	144,9		127,3	147,9	
25-<30	145,0	175,8		142,1	134,3	
>30	176,1	167,3		157,2	138,5	
Coumestrol			<i>0,073</i>			<i>0,024</i>
<18,5	4,3	9,5		17,4	42,0	
18,5-<25	9,6	47,2		8,9	45,3	
25-<30	4,1	38,0		6,9	37,8	
≥ 30	0,1	28,1		0,4	30,2	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. 21: Isoflavon-, Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Schichtzugehörigkeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Schicht	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*
Daidzein			<i>0,177</i>			<i>0,016</i>
Untere Schicht	77,4	133,3		85,0	117,3	
Mittelschicht	96,0	144,8		107,4	108,7	
Oberschicht	98,9	133,4		113,9	122,1	
Genistein			<i>0,305</i>			<i>0,091</i>
Untere Schicht	7,8	6,9		8,7	5,4	
Mittelschicht	9,0	8,2		8,9	7,0	
Oberschicht	10,1	7,4		11,1	10,2	
Σ Daid + Gen			<i>0,168</i>			<i>0,015</i>
Untere Schicht	85,1	138,3		95,5	118,2	
Mittelschicht	105,5	149,8		115,8	112,6	
Oberschicht	111,9	140,1		126,0	128,6	
Formononetin			<i>0,766</i>			<i>0,064</i>
Untere Schicht	9,1	19,5		10,0	17,9	
Mittelschicht	10,4	18,7		11,7	14,2	
Oberschicht	13,3	29,4		19,2	29,5	
Biochanin A			<i>0,027</i>			<i>0,993</i>
Untere Schicht	0,2	0,7		0,0	5,6	
Mittelschicht	0,3	1,1		0,0	1,3	
Oberschicht	0,6	6,7		0,0	1,6	
Σ Isoflavone			<i>0,727</i>			<i>0,02</i>
Untere Schicht	115,0	189,2		115,1	145,3	
Mittelschicht	124,1	173,4		134,4	143,0	
Oberschicht	136,4	186,4		221,0	217,6	
Coumestrol			<i>0,049</i>			<i>0,045</i>
Untere Schicht	0,4	37,8		1,0	29,2	
Mittelschicht	2,9	37,8		8,9	38,3	
Oberschicht	12,1	49,3		37,8	69,5	
Σ Phytoöstrogene			<i>0,000</i>			<i>0,04</i>
Untere Schicht	415,9	529,1		575,7	1.101,9	
Mittelschicht	727,6	1.317,1		652,9	1.003,9	
Oberschicht	873,7	1.470,0		1.038,2	1.032,6	

*Kruskal-Wallis-Test

Tab. 22: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Schichtzugehörigkeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Schicht	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*
Secoisolariciresinol			<i>0,000</i>			<i>0,029</i>
Untere Schicht	184,6	177,2		286,0	1.149,9	
Mittelschicht	357,5	1.170,8		323,0	769,4	
Oberschicht	551,7	1.436,0		594,7	1.016,3	
Matairesinol			<i>0,000</i>			<i>0,000</i>
Untere Schicht	4,7	8,3		6,8	9,1	
Mittelschicht	9,7	12,4		10,3	14,3	
Oberschicht	20,2	26,0		15,3	17,8	
Σ Lignane			<i>0,000</i>			<i>0,028</i>
Untere Schicht	186,5	175,6		303,9	1.152,0	
Mittelschicht	384,2	1.182,7		344,8	782,8	
Oberschicht	599,4	1.425,2		608,3	1.014,6	
Enterolacton			<i>0,000</i>			<i>0,155</i>
Untere Schicht	102,5	104,4		135,1	181,9	
Mittelschicht	154,8	234,0		133,9	172,0	
Oberschicht	208,3	378,8		182,3	237,3	
Enterodiol			<i>0,000</i>			<i>0,120</i>
Untere Schicht	120,5	159,9		153,4	154,6	
Mittelschicht	159,6	154,9		161,2	166,6	
Oberschicht	222,8	245,7		199,0	215,2	
Σ Enterolignane			<i>0,000</i>			<i>0,117</i>
Untere Schicht	247,2	242,6		314,6	296,9	
Mittelschicht	344,3	349,7		315,0	345,1	
Oberschicht	474,1	487,7		335,7	491,0	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. 23: Isoflavon-, Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenezufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Jahreszeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Jahreszeit	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*
Daidzein			<i>0,163</i>			<i>0,468</i>
Frühling	89,3	136,0		109,5	112,2	
Sommer	108,0	168,9		109,2	115,7	
Herbst	103,5	165,1		97,2	101,4	
Winter	96,2	114,7		93,8	122,7	
Genistein			<i>0,069</i>			<i>0,101</i>
Frühling	7,8	8,0		8,7	5,3	
Sommer	11,2	12,5		9,5	7,8	
Herbst	10,7	7,4		9,6	7,1	
Winter	9,3	8,1		8,5	9,2	
Σ Daid + Gen			<i>0,173</i>			<i>0,517</i>
Frühling	94,4	137,6		118,8	116,2	
Sommer	113,9	172,5		122,6	119,3	
Herbst	116,6	171,3		107,4	98,3	
Winter	113,2	123,3		100,9	124,2	
Formononetin			<i>0,013</i>			<i>0,799</i>
Frühling	8,3	17,5		12,1	19,4	
Sommer	11,0	18,1		11,0	14,8	
Herbst	15,9	24,4		11,7	11,9	
Winter	11,9	20,8		11,1	16,1	
Biochanin A			<i>0,412</i>			<i>0,907</i>
Frühling	0,30	0,71		0,02	3,05	
Sommer	0,25	2,99		0,03	0,83	
Herbst	0,35	4,97		0,03	1,26	
Winter	0,30	4,64		0,01	2,52	
Σ Isoflavone			<i>0,129</i>			<i>0,493</i>
Frühling	111,0	178,0		141,8	159,8	
Sommer	132,5	192,2		144,8	142,0	
Herbst	138,5	197,3		131,3	121,2	
Winter	144,4	128,8		127,4	168,8	
Coumestrol			<i>0,077</i>			<i>0,344</i>
Frühling	2,0	38,0		13,6	49,6	
Sommer	17,1	43,6		17,8	40,5	
Herbst	8,2	45,3		3,3	37,8	
Winter	0,3	37,8		4,9	34,8	
Σ Phytoöstrogene			<i>0,000</i>			<i>0,554</i>
Frühling	534,6	1.020,3		652,8	1.102,1	
Sommer	555,3	859,4		735,0	1.067,6	
Herbst	1.242,9	1.749,9		655,0	838,8	
Winter	758,4	1.235,3		586,6	874,0	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. 24: Lignanzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Jahreszeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Jahreszeit	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	p*
Secoisolariciresinol			<i>0,001</i>			<i>0,565</i>
Frühling	239,7	875,2		319,1	800,8	
Sommer	357,5	654,7		499,3	1.054,9	
Herbst	896,3	1.728,9		343,8	803,6	
Winter	388,2	944,2		284,8	770,7	
Matairesinol			<i>0,164</i>			<i>0,000</i>
Frühling	7,8	11,5		7,2	13,1	
Sommer	13,6	13,7		15,4	19,3	
Herbst	10,4	19,2		11,7	16,4	
Winter	11,6	18,7		9,1	10,6	
Σ Lignane			<i>0,000</i>			<i>0,536</i>
Frühling	265,1	881,8		324,8	812,8	
Sommer	384,2	654,3		505,8	1.056,4	
Herbst	906,8	1.786,2		350,6	813,0	
Winter	404,8	949,8		306,9	769,2	
Enterolacton			<i>0,702</i>			<i>0,781</i>
Frühling	159,6	129,5		157,1	167,3	
Sommer	139,0	96,0		193,5	186,9	
Herbst	171,6	222,9		153,5	163,8	
Winter	195,1	173,5		158,8	146,4	
Enterodiol			<i>0,024</i>			<i>0,355</i>
Frühling	137,3	193,0		139,1	178,8	
Sommer	147,0	144,8		157,4	223,7	
Herbst	240,6	365,8		151,3	172,5	
Winter	178,2	215,8		114,1	180,1	
Σ Enterolignane			<i>0,113</i>			<i>0,520</i>
Frühling	320,8	309,2		310,1	328,8	
Sommer	319,1	292,4		360,8	353,1	
Herbst	397,1	549,6		315,0	360,5	
Winter	364,8	400,3		304,7	343,2	

* Kruskal-Wallis-Test

3.3.1.4. Lebensmittelquellen der Phytoöstrogenezufuhr

Phytoöstrogene werden von den Teilnehmern der BVS II überwiegend durch Brot, Nüsse und Samen, Kaffee sowie Sojaprodukte aufgenommen (Tab. 25).

Betrachtet man die einzelnen Phytoöstrogengruppen, so ist zu beobachten, dass die **Isoflavone** hauptsächlich über Soja und Kaffee verzehrt werden. Beide zusammen machen etwa 75 % der Isoflavonzufuhr aus. Die **Lignanzufuhr** erfolgt etwa zur Hälfte über Brot. Ein erheblicher Teil entfällt aber auch auf Nüsse und Samen. **Coumestrol** wird vorwiegend durch Obst- und Gemüsesäfte zugeführt. Für die im Darm gebildeten **Enterolignane** erfolgt die Ausgangsproduktzufuhr, im Gegensatz zu den anderen

Phytoöstrogenen, nicht überwiegend aus ein oder zwei Lebensmittelgruppen, sondern ist auf verschiedene Lebensmittel verteilt. Enterolignane werden über Brot sowie über verschiedene Gemüse, Nüsse und Samen sowie Früchte zugeführt.

Kaffee und Sojaprodukte sind die Hauptzufuhrquellen für Daidzein. Darüber hinaus steuern die Sojaprodukte auch den größten Anteil zur Genisteinversorgung bei. Gemüse bildet bei Formononetin und Biochanin A die prozentual größte Lebensmittelquelle. Biochanin A wird zudem durch Hülsenfrüchte aufgenommen.

Brot, Nüsse und Samen sind nicht die alleinigen Zufuhrquellen für Matairesinol und Secoisolariciresinol. Matairesinol wird auch über Schwarz- und Grüntee sowie über Wein konsumiert, Secoisolariciresinol zusätzlich auch über Kaffee.

Tab. 25: Prozentuale Verteilung (%) der Phytoöstrogenezufuhr im gesamten Studienkollektiv (n=800) auf einzelne Lebensmittelgruppen

Lebensmittelgruppe	Anteil der einzelnen Lebensmittelgruppen an der Zufuhr des jeweiligen Phytoöstrogens in %													
	Daid	Gen	Σ D+G*	Formo	Bio A**	Σ Iso [§]	Seco	Mat	Lignane	Coum	Σ PÖ [#]	ENL	END	Entero-lignane
Kartoffel	0,2	0,9	0,4	-	-	0,4	0,1	4,7	0,2	-	0,2	10,4	8,3	9,4
Blattgemüse	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	2,0	1,9	2,0
Fruchtgemüse	0,1	0,9	0,4	59,0	-	8,5	0,7	1,0	0,7	-	2,4	2,8	3,0	2,9
Wurzelgemüse	-	-	-	-	-	-	0,3	0,1	0,3	-	0,2	2,0	10,9	6,0
Kohl	0,1	0,1	0,1	0,1	-	0,1	0,2	0,3	0,2	-	0,2	2,4	3,9	3,0
Hülsen- und Schotengemüse	0,6	0,3	0,5	0,6	30,3	0,9	0,0	-	-	5,8	0,3	-	0,2	0,1
Zwiebel, Knoblauch	-	-	-	-	-	-	0,1	0,4	0,1	-	-	2,2	0,3	1,3
Stengelgemüse, Sprossen	0,3	-	0,2	0,1	-	0,2	0,2	-	0,2	0,3	0,2	3,6	2,0	2,9
gemischter Salat, Gemüse	0,6	0,3	0,5	12,2	26,8	2,5	0,1	-	0,1	5,2	0,7	1,1	3,1	2,0
Hülsenfrüchte	-	1,1	0,4	0,8	32,5	0,9	-	0,3	-	0,1	0,2	1,5	1,5	1,5
Früchte	0,3	0,9	0,5	-	0,1	0,4	0,9	1,7	0,9	2,1	0,9	4,4	19,6	11,2
Nüsse und Samen	0,2	0,5	0,3	0,1	5,5	0,3	28,3	10,5	28,1	-	21,3	18,0	5,0	12,1
Getreide- und Getreide- produkte ohne Brot	0,9	1,5	1,1	0,5	0,4	1,0	0,4	4,3	0,4	0,1	0,6	3,2	9,4	6,0
Brot	0,6	0,9	0,7	0,8	-	0,7	52,8	40,6	52,6	-	40,0	41,1	22,7	32,8
Eier	1,5	-	1,0	-	-	0,8	-	-	-	-	0,2	-	-	-

* Σ D+G = Summe aus Daidzein und Genistein; ** Bio A = Biochanin A; § Σ Iso = Summe der Isoflavone; # PÖ = Phytoöstrogene

Fortsetzung Tab. 25: Prozentuale Verteilung (%) der Phytoöstrogenzufuhr im gesamten Studienkollektiv (n=800) auf einzelne Lebensmittelgruppen

Lebensmittelgruppe	Anteil der einzelnen Lebensmittelgruppen an der Zufuhr des jeweiligen Phytoöstrogens in %													
	Daid	Gen	Σ D+G*	Formo	Bio A**	Σ Iso [§]	Seco	Mat	Lignane	Coum	Σ PÖ [#]	ENL	END	Entero-lignane
Süßigkeiten ohne Schokolade	0,1	0,4	0,2	2,0	-	0,4	-	-	-	-	0,1	-	-	-
Kuchen	1,2	0,7	1,0	-	-	0,9	0,5	2,5	0,5	-	0,6	0,8	2,2	1,4
Frucht- und Gemüsesäfte	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	76,4	1,8	-	-	-
Kaffee	54,5	3,5	37,2	22,5	-	34,6	9,8	0,0	9,7	-	14,9	-	-	-
Tee	-	0,3	0,1	-	-	0,1	2,8	17,8	3,0	0,6	2,3	-	-	-
Wein	-	-	-	-	-	-	1,5	12,6	1,7	-	1,3	-	-	-
Bier	-	0,1	-	-	2,2	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-
Cocktails, Punsch, Glühwein	-	-	-	-	-	-	0,2	1,4	0,2	-	0,1	-	-	-
Suppen, Boullion	0,1	0,2	0,2	0,1	0,5	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	2,0	2,8	2,4
Sojaprodukte	32,1	76,9	47,4	0,3	-	40,1	-	-	-	7,5	9,0	-	-	-
Snacks	4,1	7,7	5,4	0,2	-	4,6	-	-	-	0,9	1,0	-	-	-
Soßen	1,9	2,3	2,1	0,0	-	1,8	0,1	0,5	0,1	0,5	0,5	1,3	1,7	1,5

* Σ D+G = Summe aus Daidzein und Genistein; ** Bio A = Biochanin A; § Σ Iso = Summe der Isoflavone; # PÖ = Phytoöstrogene

3.3.2. Enterolactonkonzentration im Plasma der bayerischen Bevölkerung

Das mittlere Alter der Teilnehmer an der Blutabnahme lag bei 48,5 Jahren. Weitere wichtige Kenndaten wie BMI, Größe, Gewicht sowie die Zufuhr an einigen Nährstoffen ist für die Probanden mit vorliegender Blutprobe aus Tab. 26 zu entnehmen. In Tab. 27 ist darüber hinaus die Verteilung der Probanden auf die einzelnen Gruppen, nach denen stratifiziert wurde, dargestellt.

Tab. 26: Alter (Jahre), BMI (kg/m^2), Größe (cm), Gewicht (kg) sowie Daten zur Zufuhr einiger ausgewählter Nährstoffe (g/Tag) der BVS II-Teilnehmer (Männer, Frauen) mit Blutprobe (n=568) unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung (SD)

	Gesamtgruppe			Männer			Frauen		
	Mittelwert	±	SD	Mittelwert	±	SD	Mittelwert	±	SD
Alter (Jahre)	48,5	±	15,3	51,0	±	16,0	46,0	±	15,0
BMI (kg/m^2)	26,7	±	5,0	27,3	±	4,2	26,3	±	5,5
Größe (cm)	168,2	±	8,7	174,7	±	7,1	163,3	±	6,4
Gewicht (kg)	75,6	±	15,2	83,3	±	13,9	69,8	±	13,5
Energie (kcal/Tag)	1.990,4	±	632,6	2.344,4	±	640,8	1.731,5	±	484,5
Eiweiß (g/Tag)	71,8	±	24,6	85,7	±	26,4	61,6	±	17,3
Fett (g/Tag)	81,0	±	31,7	95,3	±	34,5	70,5	±	24,8
Kohlenhydrate (g/Tag)	215,5	±	78,3	243,7	±	81,9	194,9	±	68,7
Alkohol (g/Tag)	13,2	±	16,9	21,1	±	20,7	7,4	±	10,2
Ballaststoffe (g/Tag)	18,3	±	8,1	19,9	±	9,8	17,1	±	6,4

Tab. 27: Absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten der BVS II-Teilnehmer (Männer und Frauen) mit Blutprobe (n=568) nach Altersgruppen, BMI-Gruppen, Rauchstatus, Schicht und Jahreszeit; gewichtet

	Gesamtgruppe		Männer		Frauen	
	n	%	n	%	n	%
Altersgruppen (Jahre)						
18-29	58	10,2	23	9,5	35	10,8
30-39	130	22,9	44	18,1	86	26,5
40-49	125	22,0	41	16,9	84	25,8
50-64	157	27,6	81	33,3	76	23,4
≥65	98	17,3	54	22,2	44	13,5
BMI (kg/m²)						
<18,5	7	1,2	1	0,4	6	1,8
18,5-<25	229	40,3	81	33,3	148	45,5
25-<30	218	38,4	110	45,3	108	33,2
≥30	114	20,1	51	21,0	63	19,4
Rauchstatus						
Nichtraucher	293	52,0	98	40,3	195	60,2
Exraucher	133	23,6	72	29,6	61	18,8
Raucher	138	24,4	71	29,2	67	20,7
Missing	3		2		1	
Schicht						
Untere Schicht	79	13,9	32	13,2	47	14,5
Untere MS*	137	24,1	58	23,9	79	24,3
Mittelschicht	177	31,2	74	30,5	103	31,7
Obere MS*	120	21,1	47	19,3	73	22,5
Oberschicht	55	9,7	32	13,2	23	7,1
Jahreszeit						
Frühling	166	32,2	78	35,6	88	29,7
Sommer	57	11,1	21	9,6	36	12,2
Herbst	154	29,9	54	24,7	100	33,8
Winter	138	26,8	66	30,1	72	24,3
Antibiotikaeinnahme						
Nein	236	70,7	117	73,1	119	68,4
Ja	98	29,3	43	26,9	55	31,6
Monate seit letzter Antibiotikaeinnahme						
0-3	31	31,6	12	27,9	19	34,5
4-6	34	34,7	14	32,6	20	36,4
7-9	18	10,4	7	16,3	11	20,0
10-12	15	15,3	10	23,3	5	9,1
Menopausenstatus						
postmenopausal					170	58,4
prämenopausal					121	41,6
Missing					34	

* MS = Mittelschicht

Die Enterolactonkonzentration der Gesamtgruppe lag im Mittel bei 9,22 nmol/l (Tab. 28). Der Median lag deutlich darunter bei 4,42 nmol/l. Der Range (Spannweite) reichte von 0,10 nmol/l bis 111,81 nmol/l. Betrachtet man die 10. und 90. Perzentile so stellt man fest, dass 80 % der Probanden

Enterolactonkonzentrationen im Bereich von 0,75 bis 21,61 nmol/l aufweisen. Zwischen den Enterolactonkonzentrationen von Männern und Frauen besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$). Männer haben sowohl im Mittel als auch im Median geringere Werte.

Tab. 28: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) der Gesamtgruppe ($n=568$), sowie bei Männern ($n=243$) und Frauen ($n=325$) der BVS II mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen 10, 25, 75 und 90; gewichtet

	n	Median	IQR	MW	±	SD	Min	Perzentilen				Max	p*
								10	25	75	90		
Gesamt-													0,002
gruppe	568	4,41	10,08	9,22	±	12,95	0,10	0,75	1,75	11,83	21,61	111,81	
Männer	243	3,74	7,82	7,80	±	11,22	0,17	0,59	1,48	9,29	19,73	111,81	
Frauen	325	5,38	10,99	10,66	±	14,38	0,10	0,78	2,18	13,17	26,12	109,04	

* Mann-Whitney-U-Test für den Unterschied Männer-Frauen

Von den 334 Probanden, die in der zweiten Studiehälfte nach Antibiotikaeinnahme befragt wurden, nahmen 98 Personen (29 %) **Antibiotika** in den letzten zwölf Monaten ein. 236 Personen (71 %) haben dagegen keine Antibiotika zu sich genommen. Teilnehmer, die eine Antibiotikaeinnahme angegeben hatten, wiesen signifikant geringere Enterolactonkonzentrationen im Blut auf als Teilnehmer ohne Antibiotikaeinnahme (Tab. 29). Der signifikante Unterschied in den Enterolactonkonzentrationen zwischen Probanden mit Antibiotikaeinnahme und Probanden ohne Antibiotikaeinnahme bleibt auch bei Stratifizierung nach dem Geschlecht bestehen (Tab. 30). Der Zeitraum, wie lange die Einnahme von Antibiotika zurückliegt, hat keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Enterolactonkonzentration im Plasma (Tab. 31).

Tab. 29: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Personen der BVS II, die nach Antibiotikaeinnahme in den letzten 12 Monaten befragt wurden ($n=334$), mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen 10, 25, 75, und 90; gewichtet

	n	Median	IQR	MW	±	SD	Min	Perzentilen				Max	p*
								10	25	75	90		
Gesamt-													0,000
gruppe	334	3,44	8,60	8,76	±	13,80	0,10	0,60	1,49	10,09	21,43	111,81	
nein	236	4,28	11,16	10,15	±	15,38	0,10	0,81	1,83	12,99	24,31	111,81	
ja	98	2,17	6,52	5,56	±	8,37	0,16	0,43	0,97	7,48	15,57	54,28	

* Mann-Whitney-U-Test für den Unterschied Antibiotikakonsum ja - nein

Tab. 30: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Männern (n=243) und Frauen (n=325) der BVS II, die nach Antibiotikaeinnahme in den letzten 12 Monaten befragt wurden, mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); gewichtet

Antibiotika- einnahme	Männer						Frauen					
	n	Median	IQR	MW	± SD	p*	n	Median	IQR	MW	± SD	p*
nein	117	4,14	10,22	9,61	± 14,18	0,000	119	4,51	12,88	10,83	± 16,85	0,013
ja	43	1,53	2,90	4,78	± 8,29		55	2,98	7,91	6,29	± 8,47	

*Mann-Whitney-U-Test für den Unterschied Antibiotikakonsum ja – nein jeweils in der Gruppe der Männer und der Frauen

Tab. 31: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) in der Gesamtgruppe der BVS II nach Dauer (in Monaten) seit der letzten Antibiotikaeinnahme mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen 10, 25, 75, 90; gewichtet

Dauer (Monate)	n	Median	IQR	MW	± SD	Min	Max	Perzentilen				p*
								10	25	75	90	
0-3	31	1,97	7,39	4,72	± 5,62	0,17	24,31	0,33	1,02	8,41	12,41	0,676
4-6	34	2,05	2,94	5,56	± 10,53	0,26	54,28	0,44	0,87	3,81	17,21	
7-9	18	2,97	4,80	5,06	± 6,80	0,16	32,30	0,18	1,48	6,28	17,22	
10-12	15	6,98	13,66	8,22	± 9,89	0,44	41,55	0,45	0,84	14,50	24,73	

*Kruskal-Wallis-Test

Bei Männern und Frauen konnte darüber hinaus ein Einfluss der **Altersgruppe** auf die Höhe der Enterolactonkonzentration im Plasma beobachtet werden (Tab. 32). Die über 65-jährigen Männer weisen deutlich höhere Konzentrationen auf als die jüngeren, ähnliches ist bei den Frauen zu finden.

Zudem ist ein signifikanter Einfluss des **BMI** zu beobachten (Tab. 33). Männliche und weibliche Personen mit einem BMI größer 30 (adipös) haben niedrigere Enterolactonkonzentrationen als Personen die normalgewichtig bzw. übergewichtig sind.

Des Weiteren beeinflusst der **Rauchstatus** die Enterolactonkonzentrationen im Plasma bei Frauen signifikant (Tab. 34), wobei Nichtraucherinnen die höchsten Enterolactonkonzentrationen zeigen. Bei Männern ist mit einem p-Wert von 0,075 der Einfluss des Rauchens auf die Enterolactonkonzentration nicht signifikant.

Hinsichtlich der **Schichtzugehörigkeit** konnten weder bei Männern noch bei Frauen signifikante Unterschiede festgestellt werden (Tab. 35). Männer und Frauen zeigen jedoch in der Oberschicht die höchsten Enterolactonkonzentrationen im Plasma.

Bei den Männern konnte, im Gegensatz zu den Frauen, kein Einfluss der **Jahreszeit** auf die Plasmakonzentrationen gefunden werden (Tab. 36). Frauen zeigen im Herbst die höchsten und im Frühling die niedrigsten Enterolactonkonzentrationen im Plasma.

Bei Frauen ist die Höhe der Enterolactonkonzentration im Plasma darüber hinaus vom **Menopausenstatus** abhängig (Tab. 37). Frauen mit Regelblutungen haben signifikant niedrigere Enterolactonkonzentrationen im Plasma als Frauen ohne Regelblutungen.

Tab. 32: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Männern (n=243) und Frauen (n=325) der BVS II nach Altersgruppen (Jahre) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); gewichtet

Alter (Jahre)	Männer						Frauen							
	n	Median	IQR	MW	±	SD	p*	n	Median	IQR	MW	±	SD	p*
							0,000							0,008
18-29	23	3,50	6,11	5,62	±	5,65		35	4,93	11,13	6,94	±	6,47	
30-39	44	2,20	7,63	5,78	±	8,01		86	5,05	8,60	8,07	±	8,55	
40-49	41	2,91	5,91	4,83	±	5,56		84	3,23	10,26	8,92	±	11,27	
50-64	81	3,96	8,64	7,44	±	9,39		76	8,29	11,83	10,86	±	11,67	
≥65	54	10,00	17,16	16,80	±	19,77		44	10,09	23,50	19,08	±	25,35	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. 33: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Männern (n=243) und Frauen (n=325) der BVS II nach BMI-Gruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); gewichtet

BMI (kg/m ²)	Männer						Frauen							
	n	Median	IQR	MW	±	SD	p*	n	Median	IQR	MW	±	SD	p*
							0,000							0,000
<18,5	1	0,85	-	0,85	±	-		6	5,74	5,15	5,06	±	2,73	
18,5-<25	81	6,73	8,55	7,70	±	7,03		148	6,77	12,79	11,07	±	11,87	
25->30	110	3,82	8,79	8,80	±	12,29		108	7,80	12,13	12,48	±	18,32	
≥30	51	2,21	5,47	6,09	±	14,61		63	3,28	7,50	7,65	±	12,73	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. 34: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Männern (n=243) und Frauen (n=325) der BVS II nach Rauchstatus mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); gewichtet

Rauch- status	Männer						Frauen							
	n ¹	Median	IQR	MW	±	SD	p*	n ²	Median	IQR	MW	±	SD	p*
							0,075							0,000
Nichtraucher	98	3,96	7,77	8,95	±	13,15		195	8,54	14,38	13,41 ^a	±	17,01	
Ex-Raucher	72	4,08	8,64	8,47	±	12,01		61	5,29	9,83	9,24 ^a	±	10,20	
Raucher	71	3,16	7,22	5,57	±	6,40		67	3,23	5,42	4,72	±	4,67	

* Kruskal-Wallis-Test; n¹ 2 Missings; n² 1 Missing

Tab. 35: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Männern (n=243) und Frauen (n=325) der BVS II nach Schichtzugehörigkeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); gewichtet

Schichtzu- hörigkeit	Männer						Frauen					p*		
	n	Median	IQR	MW ± SD			n	Median	IQR	MW ± SD				
													0,339	0,097
Untere Schicht	30	2,72	7,81	10,21 ± 18,43			37	5,16	8,17	11,84 ± 16,92				
Mittelschicht	208	3,50	7,69	7,23 ± 9,95			218	4,93	10,57	10,00 ± 13,79				
Oberschicht	39	4,15	8,93	9,00 ± 10,46			17	11,81	15,92	16,37 ± 15,37				

p* Kruskal-Wallis-Test

Tab. 36: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) bei Männern (n=243) und Frauen (n=325) nach Jahreszeit der Studienteilnahme mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); gewichtet

Jahres- zeiten	Männer						Frauen					p*		
	n	Median	IQR	MW ± SD			n	Median	IQR	MW ± SD				
													0,634	0,000
Frühling	78	2,95	7,74	7,46 ± 9,26			88	3,40	8,82	7,69 ± 9,24				
Sommer	21	7,03	6,10	7,72 ± 7,03			36	6,47	12,69	11,88 ± 12,55				
Herbst	54	4,17	8,86	6,46 ± 6,00			100	9,75	12,75	13,47 ± 15,05				
Winter	66	4,04	8,84	10,12 ± 16,41			72	4,95	9,28	11,86 ± 20,06				

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. 37: Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l) von prä- und postmenopausalen Frauen mit Angabe von Median, Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen 10, 25, 75, 90; gewichtet

Menopau- senstatus	n	Median	IQR	MW ± SD	Min	Max	Perzentilen				p#	
							10	25	75	90		
prä.*	170	5,16	10,15	8,95 ± 10,44	0,13	57,33	0,91	2,10	12,25	22,63		
postm.**	121	8,40	13,18	13,54 ± 18,54	0,10	109,04	0,70	2,94	16,12	32,71		0,026

Mann-Whitney-U-Test für den Unterschied prä- und postmenopausal;

* prä. = prämenopausal, ** postm. = postmenopausal

3.3.3. Korrelationen

Es besteht eine signifikante positive Korrelation (Spearman's Korrelationskoeffizient) zwischen der Enterolactonkonzentration im Plasma und der Zufuhr an Lignan, Enterolignan, Phytoöstrogenen (Summe) und Genistein (Tab. 38). Dieser Zusammenhang ist jedoch sehr schwach. Auch bei der Berechnung des Kappa-Wertes sind, mit Ausnahme von Enterodiol, signifikante Ergebnisse zu beobachten. Der Kappa-Wert ist jedoch als sehr niedrig einzustufen, er ist durchwegs kleiner gleich 0,1. Demnach wurden Personen bei der Einteilung in Zufuhrquartilen und Plasmaquartilen überwiegend nicht in die gleichen Quartilen eingeteilt.

Eine signifikante positive Korrelation konnte auch zwischen der Enterolactonkonzentration im Plasma und der Zufuhr an Ballaststoffen, Zellulose, Lignin, wasserlöslichen und wasserunlöslichen Ballaststoffen sowie dem Obstkonsum beobachtet werden. Auch hier ist der Kappa-Wert kleiner 0,1 und, mit Ausnahme von Zellulose und dem Obstkonsum, auch signifikant.

Die Fettzufuhr und der Konsum von Fleisch- und Fleischwaren korrelieren invers mit der Enterolactonkonzentration. Für Fleisch- und Fleischwaren ist auch der Kappa-Wert signifikant, für die Fettzufuhr jedoch nicht.

Weitere Korrelationen zwischen der Enterolactonkonzentration im Plasma und der Zufuhr von Kaffee, Tee, alkoholischen Getränken, Obst- und Gemüsesäften, Gemüse, Hülsenfrüchten, Nüssen und Samen und Getreideprodukten wurden getestet. Jedoch waren diese nicht signifikant und wurden deshalb in Tab. 38 nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Korrelationen bestehen, diese jedoch sehr schwach ausgeprägt sind. Darüber hinaus ist der Kappa-Wert durchwegs sehr gering, so dass davon ausgegangen werden muss, dass Personen, die auf Grund ihrer Plasmakonzentrationen in die ersten Quartile fallen, bei der Zufuhr nicht in die erste Quartile eingeteilt werden.

Tab. 38: Spearmans Korrelationskoeffizient (KK) und Kappa-Wert für die Korrelation zwischen Enterolacton im Plasma und der Zufuhr von Phytoöstrogenen, Fett, Ballaststoffen und ausgewählten Lebensmittelgruppen

Zufuhr	ENL im Plasma	
	Spearmans KK	Kappa-Wert
Secoisolariciresinol	0,148*	0,078*
Matairesinol	0,231*	0,093*
Σ Lignane	0,153*	0,081*
Enterodiol	0,129*	0,044
Enterolacton	0,169*	0,087*
Σ Enterolignane	0,153*	0,081*
Σ Phytoöstrogene	0,143*	0,089*
Genistein	0,141*	0,062*
Fett	-0,153*	- 0,029
Ballaststoffe	0,127*	0,105*
Cellulose	0,120*	0,006
Lignin	0,105*	0,092*
Wasserlösliche Ballaststoffe	0,116*	0,061*
Wasserunlösliche Ballaststoffe	0,132*	0,063*
Obst	0,162*	0,039
Fleisch und Fleischwaren	- 0,219*	- 0,052*

* signifikant, Niveau 0,05

3.4. Prüfung des Einflusses von Phytoöstrogenen auf das Risiko für Brustkrebs in einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie in Deutschland (Brustkrebsstudie)

Da die prämenopausalen Frauen mit einem Anteil von 79 % (n=944) den Großteil der Gesamtgruppe stellen, wird bei den nachfolgenden Auswertungen das Hauptaugenmerk auf diese Gruppe gelegt. Die Ergebnisse der Gesamtgruppe werden jedoch zur Vollständigkeit, auf das Wesentliche reduziert und in gekürzter Form, ebenfalls angegeben, wobei die dazugehörigen Tabellen jeweils im Anhang zu finden sind. Auf die separate Darstellung der restlichen 21 % wurde verzichtet, da diese Gruppe nicht pauschal als postmenopausal klassifiziert werden kann. Bei der Mehrzahl der Frauen in dieser Gruppe wurde der Uterus entfernt, weshalb deren Menopausenstatus als unbekannt eingestuft wird. Um eine Risikoschätzung für diese spezielle Gruppe der Frauen mit Uterusentfernung durchzuführen, ist die Fallzahl als zu gering einzustufen (Zufuhr 53 Fälle, Plasma 43 Fälle).

3.4.1. Phytoöstrogenzufuhr und ihr Einfluss auf das Brustkrebsrisiko

3.4.1.1. Soziodemographische Variablen und Risikofaktoren für Brustkrebs

In Tab. 39 ist die Verteilung der wichtigsten soziodemographischen Variablen in den Fällen und Kontrollen der Gesamtgruppe sowie in der Gruppe der prämenopausalen Frauen dargestellt. Darüber hinaus enthält die Tabelle die Verteilung einiger Risikofaktoren bzw. möglicher Confounder für Brustkrebs, welche als Adjustierungsvariablen eingesetzt wurden. Das mittlere Alter der prämenopausalen Fälle und Kontrollen lag bei 41,6 Jahren ($\pm 5,61$ bzw. $\pm 5,78$). In der Gesamtgruppe lag das mittlere Alter der Fälle und Kontrollen bei 42,6 Jahren ($\pm 5,48$ bzw. $\pm 5,77$).

Tab. 39: Verteilung soziodemographischer Variablen und Risikofaktoren für Brustkrebs in Fällen und Kontrollen der Gesamtgruppe (n=1.193) sowie der prämenopausalen Gruppe (n=944) der Brustkrebsstudie

	Gesamtgruppe				Prämenopausale Gruppe				
	Fälle		Kontrollen		Fälle		Kontrollen		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alter bei Diagnose (Jahre)									
	24-29	10	2,8	26	3,1	10	3,6	26	3,9
	30-34	25	7,1	62	7,4	25	9,0	62	9,3
	35-39	53	14,9	130	15,5	50	18,0	123	18,5
	40-44	118	33,2	249	29,8	94	33,8	220	33,0
	45-49	126	35,5	293	34,9	85	30,6	206	30,9
	50-52	23	6,5	78	9,3	14	5,0	29	4,4
BMI (kg/m²)									
	<18,5	12	3,4	18	2,1	8	2,9	15	2,3
	18,5-<30	307	86,5	750	89,5	241	87,0	609	91,4
	≥30	35	9,9	70	8,4	28	10,1	42	6,3
Brustkrebsgeschichte 1. Grades									
	Nein	318	89,6	804	95,9	250	89,9	641	96,2
	Ja	37	10,4	34	4,1	28	10,1	25	3,8
Alter bei Menarche (Jahre)									
	<13	145	40,8	311	37,1	108	39,0	250	37,6
	13-14	163	45,9	407	48,6	131	47,3	323	48,6
	>14	46	13,0	119	14,2	38	13,7	92	13,8
Hormonrezeptorstatus									
	Östrogenrezeptor								
	positiv	181	63,5	-	-	139	62,6	-	-
	negativ	104	36,5	-	-	83	37,4	-	-
	Progesteronrezeptor								
	positiv	158	56,4	-	-	122	56,0	-	-
	negativ	122	43,6	-	-	96	44,0	-	-
Menopausenstatus									
	prämenopausal	278	78,3	666	79,5	-	-	-	-
	postmenopausal	16	4,5	43	5,1	-	-	-	-
	unnatürliche Menopause	8	2,2	14	1,6	-	-	-	-
	unbekannter Status*	53	14,9	115	13,7	-	-	-	-
Anzahl der Geburten									
	0	79	22,3	183	21,8	70	25,2	158	23,7
	1-2	248	69,9	542	64,7	190	68,3	417	62,6
	>2	28	7,9	113	13,5	18	6,5	91	13,7
Stilldauer (Monate)									
	0	167	47,0	378	45,1	128	46,0	295	44,3
	1-6	133	37,5	286	34,1	102	36,7	219	32,9
	7-12	35	9,9	104	12,4	29	10,4	92	13,8
	≥13	20	5,6	70	8,4	19	6,8	60	9,0

*Hysterektomie (siehe Methode)

Fortsetzung Tab. 39: Verteilung soziodemographischer Variablen und Risikofaktoren für Brustkrebs in Fällen und Kontrollen der Gesamtgruppe (n=1193) sowie der prämenopausalen Gruppe (n=944) der Brustkrebsstudie

	Gesamtgruppe				Prämenopausale Gruppe				
	Fälle		Kontrollen		Fälle		Kontrollen		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Bildung									
	Niedrig	42	11,8	101	12,1	31	11,2	65	9,8
	Mittel	232	65,4	512	61,1	178	64,0	396	59,5
	Hoch	81	22,8	225	26,8	69	24,8	205	30,8
Rauchstatus									
	Nichtraucher	158	44,5	382	45,6	128	46,0	308	46,2
	Exraucher	80	22,5	204	24,3	61	21,9	164	24,6
	Raucher	117	33,0	252	30,1	89	32,0	194	29,1
Alkoholkonsum (g/Tag)									
	0	71	20,0	129	15,4	52	18,7	101	15,2
	1-18	235	66,2	627	74,8	191	68,7	500	75,1
	>18	49	13,8	82	9,8	35	12,6	65	9,8
Körperliche Aktivität (MET*Std./Woche)[#]									
	<83,15	95	26,8	220	26,3	78	41,7	191	36,4
	83,15-132,42	73	20,6	217	25,9	59	31,6	178	33,9
	>132,42	78	22,0	215	25,7	50	26,7	156	29,7

[#] MET, Metabolisches Äquivalent; Daten für 187 Fälle und 525 Kontrollen

3.4.1.2. Zufuhr an Phytoöstrogenen

Die Zufuhr an Phytoöstrogenen wird ausführlich für die prämenopausalen bevölkerungsbasierten Kontrollen beschrieben, da diese Gruppe am ehesten mit dem Phytoöstrogenkonsum der durchschnittlichen weiblichen Bevölkerung dieser Altersgruppe zu vergleichen ist. Die **prämenopausalen** Kontrollen verzehrten im Mittel 1.520 µg Phytoöstrogene pro Tag (Tab. 40). Der Median lag deutlich niedriger bei 963 µg/Tag. Den größten Anteil an der Phytoöstrogenzufuhr stellt die Zufuhr von Secoisolariciresinol mit durchschnittlich 1.126 µg/Tag dar. Daidzein, das Isoflavon mit der höchsten Zufuhrmenge, wurde im Mittel mit einer Menge von 143 µg/Tag aufgenommen, Formononetin mit 112 µg/Tag. Die mittleren Zufuhrmengen von Genistein, Matairesinol und Coumestrol lagen dagegen unter 71 µg/Tag. Die berechnete Menge an zu erwartenden Enterolignanen lag im Mittel bei 941 µg/Tag. Dabei wurde eine etwas höhere Menge an Enterodiol (470 µg//Tag) als an Enterolacton (366 µg/Tag) berechnet. Die Mediane lagen grundsätzlich bei allen Phytoöstrogenen deutlich unter den arithmetischen Mittelwerten. Bei Secoisolariciresinol lag der arithmetische Mittelwert sogar mehr als doppelt so hoch wie der Median.

Die Spannweite der Zufuhr der einzelnen Phytoöstrogene bei den Kontrollen der prämenopausalen Frauen war extrem hoch, sie reichte bei Secoisolariciresinol von 59 bis 13.551 µg/Tag. Der Range der Phytoöstrogenzufuhr insgesamt betrug 134 bis 13.944 µg/Tag.

Das Maximum der gesamten Phytoöstrogenzufuhr lag, in der prämenopausalen Untergruppe (Tab. 40, Tab. A21) bei den Kontrollen höher als bei den Fällen.

Bei den prämenopausalen Frauen waren die Mediane der Zufuhr von Matairesinol für Fälle und Kontrollen nahezu gleich. Die Zufuhr von Formononetin, Biochanin A, Secoisolariciresinol und Coumestrol ist dagegen bei den Fällen etwas höher als bei den Kontrollen. Für Daidzein, Genistein, sowie Enterodiol und Enterolacton war es umgekehrt (Tab. 40, Tab. A21). Signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen hinsichtlich der Phytoöstrogenzufuhr bestehen bei den prämenopausalen Frauen jedoch nur in der Zufuhr von Formononetin und Genistein (Tab. 40). Zudem war die Energiezufuhr (in kcal/Tag) bei den prämenopausalen Frauen zwischen Fällen und Kontrollen signifikant unterschiedlich, wobei die Fälle eine höhere Energiezufuhr als die Kontrollen zeigten.

Betrachtet man die **gesamte Studiengruppe** (n=1.193), so zeigt sich, dass die Zufuhrwerte in vergleichbaren Bereichen liegen. Hervorzuheben ist dabei, dass sich in der Gesamtgruppe nur die Genisteinzufuhr zwischen Kontrollen (Tab. A22) und Fällen (Tab. A23) signifikant unterscheidet. Für Formononetin und Biochanin A lag p für den Unterschied Fälle-Kontrollen bei 0,088 bzw. 0,080.

Tab. 40: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) und Energiezufuhr (kcal/Tag) der prämenopausalen Kontrollen ($n=666$) der Brustkrebsstudie mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), den Perzentilen (P) 10, 25, 75, 90 sowie p-Wert für den Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen

Phytoöstrogene ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	Median	IQR	Mittelwert	\pm	SD	Min	P 10	P 25	P 75	P 90	Max	p*-Wert
Daidzein	112,94	132,36	142,52	\pm	117,07	8,77	35,76	60,24	192,60	270,21	1.036,15	0,434
Genistein	48,14	50,37	70,46	\pm	72,17	5,35	20,73	30,64	81,02	135,84	649,99	0,022
Σ Gen und Daid	172,07	168,56	212,98	\pm	167,37	17,25	63,15	101,39	269,94	398,15	1.441,67	0,138
Formononetin	76,94	107,50	112,47	\pm	120,21	2,94	20,94	42,07	149,57	233,61	1.045,32	0,034
Biochanin A	10,86	13,39	15,31	\pm	14,74	0,60	3,69	6,35	19,74	32,83	133,49	0,174
Σ Isoflavone	289,16	240,95	340,76	\pm	245,66	24,26	117,79	173,71	414,66	615,11	2.158,91	0,992
Secoisolariciresinol	528,99	1.005,69	1.125,90	\pm	1.549,17	59,14	170,52	274,15	1.279,84	2.813,84	13.550,64	0,844
Matairesinol	28,52	18,54	31,73	\pm	16,37	5,32	14,23	20,04	38,58	53,07	115,70	0,500
Σ Lignane	563,10	1.032,26	1.157,64	\pm	1.556,61	67,05	187,29	298,38	1.330,65	2.851,95	13.634,39	0,851
Coumestrol	14,61	18,92	21,15	\pm	22,53	0,16	3,87	7,07	25,99	44,62	195,06	0,753
Σ Phytoöstrogene	962,88	1.172,02	1.519,54	\pm	1.616,42	133,73	363,70	588,83	1.760,85	3.335,21	1.3944,48	0,902
Enterolacton	330,79	340,09	366,49	\pm	194,87	54,12	169,29	226,46	453,39	601,58	1.359,24	0,731
Enterodiol	376,03	226,93	470,49	\pm	338,02	69,80	177,96	241,65	581,73	908,82	2.686,26	0,815
Σ Enterolignane	752,07	680,17	940,98	\pm	676,05	139,59	355,91	483,29	1.163,47	1.817,63	5.372,51	0,815
Energiezufuhr (kcal/Tag)	2.093,49	961,44	2.279,42	\pm	881,56	869,46	1.363,18	1.684,56	2.646,00	3.395,91	6.359,74	0,009

*Mann-Whitney-U-Test für den Unterschied Fälle - Kontrollen

3.4.1.3. Lebensmittelquellen der Phytoöstrogenzufuhr

Der Anteil der verschiedenen Lebensmittelgruppen an der Zufuhr der einzelnen Phytoöstrogene wird auch hier wieder exemplarisch anhand der **Kontrollen der prämenopausalen Frauen** (Tab. 41) dargestellt. Darüber hinaus werden in den Tabellen nur diejenigen Lebensmittelgruppen aufgeführt, die bei mindestens einem einzelnen Phytoöstrogen mehr als 1 % zur Zufuhr beitragen. Diese Lebensmittelgruppen werden für die anderen Phytoöstrogene auch dann aufgeführt, wenn der Anteil zur Zufuhr dort unter 1 % liegt.

Bei vier Phytoöstrogenen wird die Zufuhr zu mehr als 50 % von einer einzigen Lebensmittelgruppe bestimmt. Diese sind **Formononetin** (87 %), **Biochanin A** (80 %) und **Coumestrol** (61 %), welche hauptsächlich über Hülsenfrüchte aufgenommen werden. Dazu zählt auch **Secoisolariciresinol** (75 %), dessen Hauptlieferant die Lebensmittelgruppe der Nüsse und Samen ist. Bei Secoisolariciresinol setzen sich die restlichen 25 % aus einer Vielzahl von verschiedenen Lebensmittelgruppen, die jeweils nur einen Anteil unter 5 % haben (Ausnahme Kaffee 6 %), zusammen. Biochanin A wird darüber hinaus zu einem Anteil von 17 % über die Lebensmittelgruppe gemischter Salat und Gemüse aufgenommen. Coumestrol wird ebenfalls über die Lebensmittelgruppe gemischter Salat und Gemüse (17 %), aber auch zu gleichen Anteilen über die Gruppe Sprossen und Stängelgemüse zugeführt.

Hauptlieferant für **Daidzein** ist Kaffee (47 %), aber auch Sprossen und Stängelgemüse (25 %) tragen erheblich zur Daidzeinzufuhr bei. **Genistein** wird vorwiegend über Sprossen und Stängelgemüse (43 %) sowie über Sojaprodukte (24 %) zugeführt. 33 % der Genisteinzufuhr wird auch hier über eine Reihe weiterer Lebensmittel aufgenommen, deren Anteile jedoch jeweils geringer als 10 % sind.

Matairesinol wird hauptsächlich (41 %) über Brot konsumiert. Zudem tragen die Lebensmittelgruppen Zwiebeln und Knoblauch sowie Wein noch jeweils zu 11 % zur Matairesinolaufnahme bei.

Im Gegensatz zu Formononetin, Biochanin A und Coumestrol, welche jeweils nur in wenigen (fünf bis acht) Lebensmittelgruppen vorkommen, sind Daidzein und Genistein sowie Secoisolariciresinol und Matairesinol erheblich weiter verbreitet, kommen dafür jedoch zum Teil nur in sehr geringen Mengen vor.

Betrachtet man die zu erwartende Menge an berechneten **Enterolignan**en, so fällt auf, dass deren produzierte Menge nicht vorwiegend von einer einzigen Lebensmittelgruppe bestimmt wird. Im Gegensatz zu den anderen Phytoöstrogenen hat hier keine Lebensmittelgruppe einen Anteil größer als 30 %. Die Enterodiolproduktion ist vorwiegend abhängig von der Aufnahme der Lebensmittelgruppen Nüsse und Samen, Zwiebeln und Knoblauch, Sprossen und Stängelgemüse, Kartoffeln sowie von Früchten. Enterolacton dagegen wird vorwiegend aus den Lebensmittelgruppen Früchte, Brot, Sprossen und Stängelgemüse, Wurzelgemüse, Kartoffeln sowie Nüsse und Samen produziert.

Vergleicht man prämenopausale Fälle (Tab. A24) und Kontrollen (Tab. 41), so sind die Unterschiede im Anteil an den einzelnen Lebensmittelgruppen meist kleiner 3 %. Dies gilt auch für die **Gesamtgruppe** (Tab. A25)

Tab. 41: Prozentuale Verteilung (%) der Zufuhr an Phytoöstrogenen auf einzelne Lebensmittelgruppen bei den prämenopausalen Kontrollen (n=666) der Brustkrebsstudie

Lebensmittelgruppe	Anteil der einzelnen Lebensmittelgruppen an der Zufuhr des jeweiligen Phytoöstrogens in %								
	Daidzein	Genistein	Formononetin	Biochanin A	Coumestrol	Seco	Matairesinol	Enterolacton	Enterodiol
Kartoffeln	0,4	1,8	-	-	-	0,2	3,7	7,9	9,4
Blattgemüse	-	-	-	-	-	0,3	7,8	-	-
Fruchtgemüse	-	1,0	-	-	-	0,8	0,9	2,4	1,4
Wurzelgemüse	0,1	0,2	-	-	-	0,3	0,1	10,8	3,3
Kohl	0,5	0,2	-	-	0,1	0,4	5,1	5,1	2,7
Zwiebeln und Knoblauch	--	0,1	-	-	0,0	2,4	11,0	6,1	19,6
Stängelgemüse und Sprossen	25,5	42,5	2,3	0,2	17,2	2,5	3,5	10,7	14,6
gemischter Salat und Gemüse	1,6	0,7	3,8	16,9	17,3	0,2	0,1	3,0	1,3
Hülsenfrüchte	5,1	9,5	87,1	80,3	61,3	0,1	0,5	2,5	1,7
Früchte	0,3	2,0	-	-	-	3,9	2,0	23,0	8,3
Nüsse und Samen	0,3	0,8	-	2,0	-	74,7	5,3	8,3	30,3
Getreide und Getreideprodukte ohne Brot	1,5	3,1	-	0,4	-	0,4	0,5	1,7	0,8
Brot	1,5	2,9	0,6	-	-	1,3	40,9	17,2	6,0
Eier	3,1	0,0	-	-	-	-	-	-	-
Kuchen	0,9	2,1	-	-	-	-	0,2	0,1	-
Kaffee	46,5	3,2	6,1	-	-	6,5	-	-	-
Tee	-	0,1	-	-	0,4	2,3	7,5	-	-
Wein	-	-	-	-	0,0	3,3	10,7	-	-
Sojaprodukte	8,2	24,1	-	-	2,3	-	-	-	-
Soßen	4,6	5,4	-	-	1,4	0,0	0,1	0,3	0,3

3.4.1.4. Einfluss auf das Brustkrebsrisiko

Betrachtet man die nicht adjustierten Odds Ratios bei den **prämenopausalen** Frauen (Tab. 42), so finden sich bis auf Formononetin (3. versus 1. Quartile), Biochanin A (3. versus 1. Quartile) und Genistein (4. versus 1. Quartile) keine signifikanten Ergebnisse.

Nach Adjustierung (Tab. 43) für mögliche Risikofaktoren und Confounder, wie Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum und Bildung, sinkt mit steigender Genisteinzufuhr das Risiko für Brustkrebs um bis zu 53 %. Darüber hinaus sinkt nun auch das Risiko für prämenopausalen Brustkrebs in der höchsten Zufuhrquartile von Daidzein. Sowohl bei Genistein als auch bei Daidzein ist der Trend signifikant. Für Matairesinol kann nach der Adjustierung nun ebenfalls ein inverser Zusammenhang zwischen einer hohen Zufuhr und dem Risiko für prämenopausalen Brustkrebs beobachtet werden. Bei einem hohen Verzehr von Secoisolariciresinol, dem zweiten untersuchten pflanzlichen Lignan, kann kein Zusammenhang zum Brustkrebsrisiko festgestellt werden. Für die berechneten zu erwartenden Enterolignane sinkt das Brustkrebsrisiko in der vierten Quartile signifikant. Für Enterodiol liegt das Odds Ratio (OR) bei 0,61 (CI 0,39-0,98) und für Enterolacton bei 0,57 (CI 0,35-0,92). Sowohl für Enterodiol als auch für Enterolacton ist zudem der Trend signifikant.

Für Formononetin und Biochanin A bleibt nach der Adjustierung der signifikante Anstieg des prämenopausalen Brustkrebsrisikos in der dritten Quartile bestehen.

Berechnet man den Risikoschätzer für die Summe aus Daidzein und Genistein und die Summe aus Enterodiol und Enterolacton, so findet man auch hier in der höchsten Quartile eine Reduzierung des Brustkrebsrisikos. Für die Summe aus Daidzein und Genistein kann man sogar bereits in der dritten Quartile eine signifikante Risikosenkung beobachten. Für beide ist auch hier der Trend für eine risiko-reduzierende Wirkung mit steigendem Konsum signifikant. Für die Summe der Isoflavone, die Summe der Phytoöstrogene sowie Coumestrol kann dagegen kein Zusammenhang zum prämenopausalen Brustkrebsrisiko gezeigt werden.

Tab. 42: Nicht adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) in den Quartilen der Zufuhr der einzelnen Phytoöstrogene bei prämenopausalen Frauen (n=944) der Brustkrebsstudie

	Quartilen				<i>p</i> Trend
	I	II	III	IV	
Daidzein					0,450
OR roh	1	0,74	0,83	0,82	
(95 % CI)		(0,50-1,10)	(0,56-1,25)	(0,55-1,22)	
Genistein					0,040
OR roh	1	0,77	0,81	0,63	
(95 % CI)		(0,52-1,15)	(0,55-1,19)	(0,42-0,94)	
Σ Daidzein + Genistein					0,083
OR roh	1	0,89	0,73	0,73	
(95 % CI)		(0,60-1,30)	(0,49-1,09)	(0,49-1,10)	
Formononetin					0,089
OR roh	1	1,27	1,70	1,33	
(95 % CI)		(0,83-1,93)	(1,13-2,56)	(0,87-2,03)	
Biochanin A					0,181
OR roh	1	0,90	1,76	1,04	
(95 % CI)		(0,58-1,39)	(1,18-2,63)	(0,68-1,60)	
Σ Isoflavone					0,858
OR roh	1	1,16	0,82	1,16	
(95 % CI)		(0,78-1,73)	(0,54-1,25)	(0,78-1,73)	
Secoisolariciresinol					0,549
OR roh	1	1,00	0,98	1,14	
(95 % CI)		(0,66-1,51)	(0,65-1,48)	(0,76-1,70)	
Matairesinol					0,365
OR roh	1	0,91	0,89	0,83	
(95 % CI)		(0,61-1,36)	(0,60-1,32)	(0,55-1,24)	
Σ Lignane					0,695
OR roh	1	1,04	0,91	1,13	
(95 % CI)		(0,69-1,57)	(0,60-1,38)	(0,76-1,68)	
Coumestrol					0,542
OR roh	1	1,05	1,22	1,08	
(95 % CI)		(0,69-1,58)	(0,82-1,82)	(0,72-1,64)	
Σ Phytoöstrogene					0,775
OR roh	1	0,91	0,91	0,94	
(95 % CI)		(0,61-1,35)	(0,61-1,37)	(0,63-1,40)	
Enterolacton					0,302
OR roh	1	1,13	0,91	0,86	
(95 % CI)		(0,76-1,68)	(0,61-1,36)	(0,57-1,29)	
Enterodiol					0,326
OR roh	1	0,98	0,89	0,83	
(95 % CI)		(0,66-1,46)	(0,60-1,33)	(0,56-1,25)	
Σ Enterolignane					0,326
OR roh	1	0,98	0,89	0,83	
(95 % CI)		(0,66-1,46)	(0,60-1,33)	(0,56-1,25)	

Tab. 43: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) sowie die Mediane ($\mu\text{g}/100\text{g}$) in den Quartilen der Zufuhr der einzelnen Phytoöstrogene bei prämenopausalen Frauen (n=944) der Brustkrebsstudie

	Quartilen				<i>p</i> Trend
	I	II	III	IV	
Daidzein					<i>0,065</i>
Fälle/Kontrollen	78/164	69/179	65/159	66/164	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	37,56	87,81	149,29	265,11	
OR adjustiert*	1	0,62	0,72	0,62	
(95 % CI)		(0,41-0,94)	(0,47-1,09)	(0,40-0,95)	
Genistein					<i>0,002</i>
Fälle/Kontrollen	77/154	66/165	75/173	60/174	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	21,81	37,47	57,84	113,70	
OR adjustiert*	1	0,72	0,68	0,47	
(95 % CI)		(0,47-1,10)	(0,44-1,05)	(0,29-0,74)	
Σ Daidzein + Genistein					<i>0,005</i>
Fälle/Kontrollen	78/162	77/171	62/168	61/165	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	68,20	137,77	213,08	367,65	
OR adjustiert*	1	0,79	0,63	0,56	
(95 % CI)		(0,53-1,19)	(0,41-0,96)	(0,36-0,87)	
Formononetin					<i>0,395</i>
Fälle/Kontrollen	56/175	69/174	85/164	68/153	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	27,02	57,22	107,99	217,17	
OR adjustiert*	1	1,32	1,65	1,14	
(95 % CI)		(0,85-2,04)	(1,07-2,54)	(0,72-1,82)	
Biochanin A					<i>0,747</i>
Fälle/Kontrollen	55/158	57/175	103/168	63/165	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	3,98	8,41	14,74	27,78	
OR adjustiert*	1	0,90	1,63	0,85	
(95 % CI)		(0,57-1,41)	(1,07-2,49)	(0,53-1,38)	
Σ Isoflavone					<i>0,229</i>
Fälle/Kontrollen	67/170	78/166	58/173	75/157	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	126,47	232,83	343,97	572,55	
OR adjustiert*	1	1,03	0,71	0,85	
(95 % CI)		(0,68-1,56)	(0,46-1,10)	(0,54-1,33)	
Secoisolariciresinol					<i>0,648</i>
Fälle/Kontrollen	64/158	66/165	68/171	80/172	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	178,74	355,46	752,39	2263,09	
OR adjustiert*	1	0,96	0,91	1,12	
(95 % CI)		(0,62-1,49)	(0,59-1,41)	(0,73-1,73)	
Matairesinol					<i>0,025</i>
Fälle/Kontrollen	74/165	65/160	71/170	68/171	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	15,83	24,12	32,49	50,22	
OR adjustiert*	1	0,80	0,72	0,58	
(95 % CI)		(0,52-1,22)	(0,47-1,11)	(0,37-0,94)	

*Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

Fortsetzung Tab. 43: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) sowie die Mediane ($\mu\text{g}/100\text{g}$) in den Quartilen der Zufuhr der einzelnen Phytoöstrogene bei prämenopausalen Frauen ($n=944$) der Brustkrebsstudie

	Quartilen				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Σ Lignane					0,837
Fälle/Kontrollen	65/158	69/165	64/171	80/172	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	198,64	389,33	791,17	2304,15	
OR adjustiert*	1	1,00	0,84	1,10	
(95 % CI)		(0,65-1,54)	(0,54-1,30)	(0,72-1,70)	
Coumestrol					0,855
Fälle/Kontrollen	60/160	67/165	82/178	69/163	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	4,31	10,51	20,47	38,52	
OR adjustiert*	1	1,05	1,16	0,92	
(95 % CI)		(0,68-1,61)	(0,76-1,77)	(0,59-1,44)	
Σ Phytoöstrogene					0,366
Fälle/Kontrollen	70/162	69/168	66/165	73/171	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	406,37	758,02	1220,89	2865,52	
OR adjustiert*	1	0,87	0,80	0,83	
(95 % CI)		(0,57-1,33)	(0,52-1,24)	(0,53-1,24)	
Enterolacton					0,008
Fälle/Kontrollen	67/163	78/161	69/173	64/169	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	178,96	268,67	385,86	576,48	
OR adjustiert*	1	1,04	0,72	0,57	
(95 % CI)		(0,68-1,57)	(0,46-1,12)	(0,35-0,92)	
Enterodiol					0,034
Fälle/Kontrollen	70/160	71/163	70/172	67/171	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	185,62	302,84	453,48	820,27	
OR adjustiert*	1	0,86	0,77	0,61	
(95 % CI)		(0,57-1,32)	(0,50-1,19)	(0,39-0,98)	
Σ Enterolignane					0,034
Fälle/Kontrollen	70/160	71/163	70/172	67/171	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	371,23	605,68	906,96	1640,55	
OR adjustiert*	1	0,86	0,77	0,61	
(95 % CI)		(0,57-1,32)	(0,50-1,19)	(0,39-0,98)	

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

In der **Gesamtgruppe** (Tab. A26) konnten bei den nicht adjustierten Odds Ratios ebenfalls für Genistein, Formononetin und Biochanin A signifikante Einflüsse beobachtet werden. Der Hauptunterschied zwischen der Gesamtgruppe und der Gruppe der prämenopausalen Frauen besteht darin, dass in der Gesamtgruppe bei den adjustierten Odds Ratios für Enterodiol, Enterolacton und deren Summe kein Einfluss auf das Brustkrebsrisiko zu finden ist (Tab. A27). Es deuten auch keine Trends auf eine mögliche risikoreduzierende Wirkung hin. Darüber hinaus sinken zwar die Odds Ratios mit steigendem Konsum von Matairesinol, jedoch ist dieser Effekt nicht signifikant (OR 0,69; CI 0,46-1,04), wobei p für den Trend gleich 0,085 ist. Auch die Niveaus der Odds Ratios differieren etwas zwischen der Ge-

samtgruppe (Tab. A27) und der Gruppe der prämenopausalen Frauen (Tab. 43), wobei die Werte in der Gesamtgruppe meist höher liegen, d. h. die Effekte sind für die prämenopausale Gruppe ausgeprägter.

3.4.1.5. Sensitivitätsanalyse

Für die prämenopausalen Frauen wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden in das adjustierte Modell nur diejenigen prämenopausalen Fälle eingeschlossen, die den FFQ innerhalb eines Jahres nach der Brustkrebsdiagnose ausgefüllt haben (n=213). Bei der Kontrollgruppe (n=666) wurden keine Einschränkungen vorgenommen, da hier im Unterschied zu den Brustkrebsfällen keine Ernährungsumstellung auf Grund der Krankheitsdiagnose vorliegt. Durch diese Einschränkung des Kollektivs ergeben sich einige geringe Abweichungen (Tab. 44).

Daidzein senkt das Brustkrebsrisiko bereits ab der zweiten Quartile signifikant. Die Gesamtisoflavonzufuhr zeigt in der dritten Quartile eine signifikante Risikoreduzierung. Für Matairesinol, Enterolacton, Enterodiol und die Summe der Enterolignane sind die Odds Ratios jedoch nicht mehr signifikant, auch wenn sie weiterhin sinken.

Tab. 44: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) bei prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie, die den FFQ innerhalb eines Jahres nach der Diagnose ausgefüllt haben (Fälle n=213, Kontrollen n=666)

	Quartile				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Daidzein					0,032
OR adjustiert*	1	0,56	0,49	0,61	
(95 % CI)		(0,36-0,89)	(0,30-0,80)	(0,38-0,97)	
Genistein					0,016
OR adjustiert*	1	0,69	0,70	0,51	
(95 % CI)		(0,43-1,10)	(0,43-1,14)	(0,31-0,85)	
Σ Daidzein + Genistein					0,003
OR adjustiert*	1	0,71	0,43	0,55	
(95 % CI)		(0,46-1,12)	(0,26-0,70)	(0,34-0,89)	
Formononetin					0,454
OR adjustiert*	1	1,32	1,73	0,88	
(95 % CI)		(0,54-1,48)	(1,07-2,73)	(0,51-1,50)	
Biochanin A					0,647
OR adjustiert	1	0,90	1,71	1,14	
(95 % CI)		(0,76-1,63)	(1,32-2,68)	(0,78-1,67)	
Σ Isoflavone					0,172
OR adjustiert*	1	0,83	0,59	0,78	
(95 % CI)		(0,52-1,31)	(0,37-0,97)	(0,47-1,28)	
Secoisolariciresinol					0,781
OR adjustiert*	1	0,85	0,81	0,94	
(95 % CI)		(0,53-1,36)	(0,50-1,30)	(0,58-1,51)	
Matairesinol					0,099
OR adjustiert*	1	0,73	0,73	0,64	
(95 % CI)		(0,45-1,17)	(0,45-1,16)	(0,38-1,06)	
Σ Lignane					0,678
OR adjustiert*	1	0,85	0,77	0,93	
(95 % CI)		(0,53-1,36)	(0,47-1,24)	(0,58-1,49)	
Coumestrol					0,912
OR adjustiert*	1	1,03	1,26	0,95	
(95 % CI)		(0,64-1,67)	(0,80-2,00)	(0,58-1,57)	
Σ Phytoöstrogene					0,119
OR adjustiert	1	0,86	0,73	0,70	
(95 % CI)		(0,54-1,36)	(0,45-1,18)	(0,43-1,14)	
Enterolacton					0,060
OR adjustiert*	1	0,92	0,73	0,63	
(95 % CI)		(0,57-1,46)	(0,45-1,19)	(0,37-1,07)	
Enterodiol					0,062
OR adjustiert*	1	0,88	0,68	0,66	
(95 % CI)		(0,55-1,40)	(0,42-1,10)	(0,40-1,09)	
Σ Enterolignane					0,062
OR adjustiert*	1	0,88	0,68	0,66	
(95 % CI)		(0,55-1,40)	(0,42-1,10)	(0,40-1,09)	

*Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

3.4.1.6. Einfluss der Kombination ausgewählter Phytoöstrogene auf das Brustkrebsrisiko

Um den Kombinationseffekt der Summe von Daidzein und Genistein und der Summe von Enterodiol und Enterolacton zu untersuchen, wurden die Frauen nach niedrigem (1. und 2. Quartile) und hohem (3. und 4. Quartile) Verzehr (Isoflavone) bzw. berechneter Produktion (Enterolignane) eingeteilt.

Bei den **prämenopausalen** Frauen (Tab. 45) reduzierte sich das Brustkrebsrisiko signifikant, wenn sowohl die Zufuhr an Daidzein und Genistein als auch die berechnete Produktion an Enterodiol und Enterolacton am höchsten war (OR 0,57; CI 0,36-0,83). Bei den gemischten Kombinationen sanken die Odds Ratios ebenfalls, im Vergleich zur niedrigsten Zufuhr bzw. niedrigsten berechneten Produktion von beiden, die Reduktion war jedoch nicht signifikant.

In der **Gesamtgruppe** konnte durch keine Kombination eine signifikante Veränderung beobachtet werden (Tab. A28).

Tab. 45: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) bei den Kombinationen von jeweils niedrigen und hohen Zufuhrwerten von Isoflavonen (Daidzein und Genistein) und Enterolignanen (Enterodiol und Enterolacton) bei prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie

Σ Daidzein + Genistein	Kombination[#]			
	niedrig	hoch	niedrig	hoch
Σ Enterodiol + Enterolacton	niedrig	niedrig	hoch	hoch
Fälle/Kontrollen	91/192	50/131	64/141	73/202
OR adjustiert*	1	0,71	0,86	0,57
(95 % CI)		(0,46-1,10)	(0,54-1,25)	(0,36-0,83)

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

[#] niedrige Zufuhrwerte beziehen sich auf die 1. und 2. Quartile und hohe Zufuhrwerte beziehen sich auf die 3. und 4. Quartile

3.4.1.7. Modifikation des Effekts der Phytoöstrogenzufuhr auf das Brustkrebsrisiko durch den Hormonrezeptorstatus des Tumors

Betrachtet man den Effekt der Phytoöstrogene differenziert nach dem Hormonrezeptorstatus des Tumors, so stellt man fest, dass ein inverser Zusammenhang zwischen einer hohen Zufuhr von Daidzein und Genistein und dem **prämenopausalen** Brustkrebsrisiko nur für östrogenrezeptorpositive und progesteronrezeptorpositive prämenopausale Frauen beobachtet werden kann (Tab. 46). Die Signifikanz zeigt sich bei beiden Hormonrezeptoren in der dritten und vierten Quartile der Zufuhr, wobei auch der Trend bei beiden Rezeptoren signifikant ist. Im Gegensatz zur Daidzein- und Genisteinzufuhr ist der inverse Effekt einer hohen berechneten Produktion an Enterolignanen nicht vom Hormonrezeptorstatus des Tumors abhängig (Tab. A29).

Tab. 46: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gesamtzufuhr an Daidzein und Genistein und prämenopausalem Brustkrebs, stratifiziert nach dem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors (Brustkrebsstudie)

	Quartilen der Daidzein- und Genisteinzufuhr				<i>p</i> Trend
	I	II	III	IV	
Östrogenrezeptor-positiv					0.003
Fälle/Kontrollen	43/162	40/171	30/168	26/165	
OR adjustiert*	1	0.72	0.55	0.43	
(95 % CI)		(0.43-1.22)	(0.32-0.95)	(0.24-0.78)	
Östrogenrezeptor-negativ					0.983
Fälle/Kontrollen	20/162	20/171	18/168	25/165	
OR adjustiert*	1	0.83	0.71	1.03	
(95 % CI)		(0.40-1.69)	(0.34-1.49)	(0.41-1.49)	
Progesteronrezeptor-positiv					0.002
Fälle/Kontrollen	38/162	36/171	27/168	21/165	
OR adjustiert*	1	0.71	0.54	0.37	
(95 % CI)		(0.41-1.22)	(0.30-0.97)	(0.19-0.71)	
Progesteronrezeptor-negativ					0.642
Fälle/Kontrollen	25/162	23/171	20/168	28/165	
OR adjustiert*	1	0.79	0.63	0.90	
(95 % CI)		(0.41-1.52)	(0.32-1.24)	(0.47-1.72)	

*Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

In der **Gesamtgruppe** ist der inverse Zusammenhang zwischen Daidzein- und Genisteinzufuhr ebenfalls nur für östrogenrezeptorpositive sowie für progesteronrezeptorpositive Frauen zu beobachten, wobei hier die Signifikanz jedoch erst in der vierten Quartile auftritt (Tab. A30). Für beide Rezeptoren ist auch der Trend signifikant. Der Effekt der Enterolignane ist analog zu der prämenopausalen Gruppe nicht abhängig vom Hormonrezeptorstatus des Tumors (Tab. A31).

3.4.2. Biomarker im Plasma und ihr Einfluss auf das Brustkrebsrisiko

3.4.2.1. Soziodemographische Variablen

In Tab. 47 ist die Verteilung der wichtigsten soziodemographischen Variablen und Risikofaktoren für Brustkrebs für Fälle und Kontrollen der prämenopausalen Teilnehmerinnen, die eine Blutprobe abgegeben haben, aufgeführt. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer lag bei 42 Jahren. Fälle und Kontrollen unterscheiden sich nicht signifikant im BMI, Alter bei Menarche, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Bildung, Rauchstatus, Alkoholkonsum und körperlicher Aktivität. Signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen findet man bei der Brustkrebsgeschichte ersten Grades.

Tab. 47: Verteilung der soziodemographischen Variablen und Risikofaktoren für prämenopausalen Brustkrebs bei Fällen (n=220) und Kontrollen (n=237) der Brustkrebsstudie, die eine Blutprobe abgaben

	Fälle		Kontrollen		p-Wert*
	n	%	n	%	
Alter bei Diagnose (Jahre)					0,67
24-29	7	3,2	8	3,4	
30-34	17	7,7	22	9,3	
35-39	34	15,5	45	19,0	
40-44	75	34,1	79	33,3	
45-49	76	34,5	77	32,5	
50-52	11	5,0	6	2,5	
BMI (kg/m²)					0,23
<18,5	7	3,2	6	2,5	
18,5-<30	190	86,4	217	91,6	
≥30	22	10,0	14	5,9	
Missing	1	0,5			
Brustkrebsgeschichte 1. Grades					<0,001
Nein	192	87,3	229	96,6	
Ja	28	12,7	8	3,4	
Alter bei Menarche (Jahre)					0,60
<13	79	35,9	89	37,6	
13-14	109	49,5	108	45,6	
>14	31	14,1	40	16,9	
Missing	1	0,5			
Anzahl der Geburten					0,07
0	47	21,4	53	22,4	
1-2	158	71,4	153	64,6	
>2	15	6,8	31	13,1	
Stilldauer (Monate)					0,57
0	99	45,0	108	45,6	
1-6	85	38,6	80	33,8	
7-12	23	10,5	33	13,9	
≥13	13	5,9	16	6,8	
Bildung					0,34
Niedrig	21	9,5	29	12,2	
Mittel	148	67,3	144	60,8	
Hoch	51	23,2	64	27,0	
Rauchstatus					0,29
Nichtraucher	105	47,7	121	51,1	
Exraucher	44	20,0	55	23,1	
Raucher	71	32,0	61	25,7	

* χ^2 -Test (kategorisierte Variablen)

Fortsetzung Tab. 47: Verteilung der soziodemographischen Variablen und Risikofaktoren für prämenopausalen Brustkrebs bei Fällen (n=220) und Kontrollen (n=237) der Brustkrebsstudie, die eine Blutprobe abgaben

	Fälle		Kontrollen		p-Wert*
	n	%	n	%	
Alkoholkonsum (g/Tag)					0,16
0	46	20,9	35	14,8	
1-18	150	68,2	180	75,9	
>18	24	10,9	22	9,3	
Körperliche Aktivität (MET*Std./Woche)[#]					0,53
<83,15	65	40,4	69	36,5	
83,15-132,42	52	32,3	58	30,7	
>132,42	44	27,3	62	32,8	

[#] MET, Metabolisches Äquivalent

* χ^2 -Test (kategorisierte Variablen)

3.4.2.2. Enterolacton- und Genisteinkonzentrationen im Plasma

Die mediane **Enterolactonkonzentration** liegt bei den prämenopausalen Kontrollen bei 9,7 nmol/l, und bei den prämenopausalen Fällen etwas niedriger bei 6,3 nmol/l (Tab. 48). Die Mittelwerte sind höher als die Mediane und liegen bei den prämenopausalen Kontrollen bei 12,2 nmol/l und den prämenopausalen Fällen bei 11,6 nmol/l. Die Enterolactonkonzentration ist zwischen prämenopausalen Fällen und Kontrollen signifikant unterschiedlich. Das Minimum der Enterolactonkonzentration liegt bei Fällen und Kontrollen unter 1 nmol/l, das Maximum bei den prämenopausalen Fällen bei 225,7 nmol/l, für die Kontrollen liegt es deutlich niedriger bei 65,6 nmol/l. Trotz dieses großen Ranges liegen 80 % der Probanden (10. bis 90. Perzentile) in einem Bereich von etwa 2 bis 26 nmol/l.

Der Median der **Genisteinkonzentration** liegt deutlich niedriger als der von Enterolacton (Tab. 48). Bei den prämenopausalen Kontrollen lag der Median bei 3,7 nmol/l, bei den prämenopausalen Fällen sogar etwas höher bei 4,5 nmol/l. Die Mittelwerte der Genisteinkonzentrationen liegen auch hier deutlich über den Medianen. Die Genisteinkonzentrationen von Fällen und Kontrollen zeigen jedoch keine signifikanten Unterschiede, dennoch weisen die Fälle etwas höhere Mittelwerte als die Kontrollen auf. Das Minimum bei Fällen und Kontrollen liegt unter 1 nmol/l. Das Maximum lag bei Genistein mit 393,9 nmol/l bei den Kontrollen der prämenopausalen Frauen deutlich höher als das Maximum von Enterolacton. Die 10. bis 90. Perzentile umfasst einen Bereich von ca. 1 bis 24 nmol/l.

Die Plasmaenterolactonkonzentrationen von Fällen und Kontrollen der **Gesamtgruppe** sind dem Anhang (Tab. A32) zu entnehmen, sie unterscheiden sich nicht wesentlich von den Werten der prämenopausalen Gruppe.

Tab. 48: Konzentrationen (nmol/l) von Enterolacton und Genistein im Plasma bei den Fällen (n=220) und Kontrollen (n=237) der prämenopausalen Gruppe der Brustkrebsstudie mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), den Perzentilen 10, 25, 75, 90 sowie dem p-Wert für den Unterschied Fälle - Kontrollen

	Median	IQR	MW	SD	Min	Perzentilen				Max	p-Wert*	
						10	25	75	90			
ENL (nmol/l)												
Fälle	6,3	11,6	11,6	19,8	0,0	0,8	2,4	14,0	25,7	225,7	0,013	
Kontrollen	9,7	13,7	12,2	11,6	0,1	0,9	3,4	17,1	26,0	65,6		
Genistein (nmol/l)												
Fälle	4,5	9,8	11,9	27,0	0,3	1,2	2,2	12,0	21,5	303,8	0,358	
Kontrollen	3,7	7,8	11,0	31,3	0,7	1,4	2,1	9,9	23,5	393,9		

* Mann-Whitney U-Test

3.4.2.3. Einfluss der Biomarkerkonzentrationen im Plasma auf das Brustkrebsrisiko

Das Brustkrebsrisiko der prämenopausalen Frauen sinkt mit steigender **Enterolactonkonzentration** im Plasma (Tab. 49). Im Vergleich zur niedrigsten Quartile beträgt das nicht adjustierte Odds Ratio in der höchsten Quartile 0,47 (95 % CI 0,27-0,82). Nach Adjustierung mit bekannten Risikofaktoren für Brustkrebs sinkt das Risiko in der prämenopausalen Gruppe bereits in der dritten Quartile. Die Risikoreduzierung beträgt in der vierten Quartile sogar 62 %. Der p-Wert für den Trend ist in der prämenopausalen Gruppe sowohl in dem nicht adjustierten als auch in dem adjustierten Modell signifikant.

In der **Gesamtgruppe** (Tab. A33) konnte ebenfalls ein inverser Zusammenhang zwischen der Enterolactonkonzentration im Plasma und dem Risiko für Brustkrebs beobachtet werden.

Im Unterschied zu Enterolacton kann bei **Genistein** im Plasma bei den prämenopausalen Frauen (Tab. 49) kein signifikantes Ergebnis beobachtet werden. In der **Gesamtgruppe** (Tab. A33) dagegen verdoppelt sich das Brustkrebsrisiko in der vierten Quartile des adjustierten Modells. Sowohl im adjustierten als auch im nicht adjustierten Modell ist ein signifikanter Trend für eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos mit steigender Genisteinkonzentration im Plasma in der Gesamtgruppe zu beobachten.

Tab. 49: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für das Brustkrebsrisiko von prämenopausalen Frauen nach Quartilen der Enterolacton- und Genisteinkonzentration im Plasma, sowie Mediane (nmol/l) der Plasmakonzentrationen in den Quartilen

	Quartilen				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Enterolacton					
Fälle/Kontrollen	74/59	62/59	47/60	37/59	
Median (nmol/l)	1,38	5,98	12,96	24,96	
OR roh	1	0,81	0,60	0,47	0,005
(95 % CI)		(0,49-1,35)	(0,36-1,02)	(0,27-0,82)	
OR adjustiert*	1	0,91	0,42	0,38	0,007
(95 % CI)		(0,45-1,82)	(0,20-0,90)	(0,17-0,85)	
Genistein					
Fälle/Kontrollen	50/59	42/59	66/60	62/59	
Median (nmol/l)	1,46	2,78	5,97	19,66	
OR roh	1	0,85	1,19	1,21	0,330
(95 % CI)		(0,49-1,49)	(0,70-2,04)	(0,71-2,05)	
OR adjustiert*	1	0,75	1,29	1,41	
(95 % CI)		(0,35-1,61)	(0,61-2,74)	(0,70-2,84)	0,098

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Alter bei Menarche, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Alkoholkonsum, BMI, Bildung, Tag der TR-FIA Analyse, Tage zwischen Operation und Blutabnahme

3.4.2.4. Sensitivitätsanalyse

An der Gruppe der prämenopausalen Frauen wurde exemplarisch eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. In das Modell wurden nur prämenopausale Frauen eingeschlossen, die die Blutprobe innerhalb eines Jahres nach der Diagnose des Brustkrebs (Fälle n=154) bzw. nach Teilnahme an der Studie (Kontrollen n=234) abgegeben hatten. Der inverse Zusammenhang zwischen hohen Enterolactonkonzentrationen im Plasma und dem prämenopausalen Brustkrebsrisiko wird auch in dieser Gruppe gefunden. Die Odds Ratios sind auch hier in der dritten und vierten Quartile signifikant, jedoch sinkt das prämenopausale Brustkrebsrisiko etwas stärker (Tab. 50). Für Genistein steigen die Odds Ratios etwas geringer und erreichen hier auch keine Signifikanz.

Tab. 50: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für das prämenopausale Brustkrebsrisiko von Frauen, die innerhalb eines Jahres nach der Brustkrebsdiagnose bzw. Teilnahme an der Studie eine Blutprobe abgaben (Fälle n=154; Kontrollen n= 234)

	Quartilen				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Enterolacton					
OR adjustiert*	1	0,75	0,38	0,24	<0,001
(95 % CI)		(0,39-1,43)	(0,19-0,78)	(0,11-0,51)	
Genistein					
OR adjustiert*	1	0,71	1,10	1,19	
(95 % CI)		(0,35-1,44)	(0,56-2,20)	(0,62-2,29)	0,178

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Alter bei Menarche, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Alkoholkonsum, BMI, Bildung, Tag der TR-FIA Analyse, Tage zwischen Operation und Blutabnahme

3.4.2.5. Einfluss der Kombination ausgewählter Phytoöstrogene auf das Brustkrebsrisiko

Bei den prämenopausalen Frauen sinkt das Risiko für Brustkrebs, wenn die Konzentration von Enterolacton im Plasma und gleichzeitig die berechnete verfügbare Menge an Enterolignanen (Tab. 51) hoch ist (OR adjustiert 0,36; CI 95 % 0,17-0,78). Ist nur die Konzentration im Plasma hoch, sinkt das Risiko ebenfalls (OR adjustiert 0,26; CI 95 % 0,12-0,60). Ist die Konzentration im Plasma jedoch niedrig und dafür die verfügbare Menge an Enterolignanen hoch, kann kein signifikantes Ergebnis beobachtet werden.

Ist bei den prämenopausalen Frauen die Genisteinkonzentration im Plasma hoch und der Verzehr von Genistein niedrig (Tab. 52), so ist ein signifikanter Anstieg des Brustkrebsrisikos im adjustierten Modell zu beobachten (OR adjustiert 2,63; CI 95 % 1,25-5,52).

Im Gegensatz zu den prämenopausalen Frauen wurde für die Gesamtgruppe kein signifikanter Effekt gefunden (Tab. A34, Tab. A35).

Tab. 51: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gruppe der prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie nach Kombination von niedriger bzw. hoher berechneter Produktion von Enterolignanen (Enterolacton und Enterodiol) mit niedrigen bzw. hohen Konzentrationen von Enterolacton im Plasma

Produktion von Enterolignanen Konz. ENL im Plasma	Kombination [#]			
	niedrig niedrig	hoch niedrig	niedrig hoch	hoch hoch
Prämenopausale Frauen				
Fälle/Kontrollen	71/57	50/57	32/53	39/64
OR roh	1	0,65	0,43	0,46
(95 % CI)		(0,38-1,11)	(0,24-0,77)	(0,26-0,80)
OR adjustiert*	1	0,52	0,26	0,36
(95 % CI)		(0,26-1,04)	(0,12-0,60)	(0,17-0,78)

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Alter bei Menarche, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Alkoholkonsum, BMI, Bildung, Tag der TR-FIA Analyse, Tage zwischen Operation und Blutabnahme

[#] niedrige Zufuhr-/Plasmawerte beziehen sich auf die 1. und 2. Quartile und hohe Zufuhr-/Plasmawerte beziehen sich auf die 3. und 4. Quartile

Tab. 52: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gruppe der prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie nach Kombination von niedriger bzw. hoher Aufnahme von Genistein mit niedrigen bzw. hohen Konzentrationen von Genistein im Plasma

Zufuhr von Genistein Konz. Genistein im Plasma	Kombination [#]			
	niedrig niedrig	hoch niedrig	niedrig hoch	hoch hoch
Prämenopausale Frauen				
Fälle/Kontrollen	42/60	39/54	65/55	46/62
OR roh	1	1,09	1,65	1,02
(95 % CI)		(0,60-1,96)	(0,95-2,86)	(0,58-1,80)
OR adjustiert*	1	1,36	2,63	1,18
(95 % CI)		(0,63-2,91)	(1,25-5,52)	(0,56-2,50)

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Alter bei Menarche, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Alkoholkonsum, BMI, Bildung, Tag der TR-FIA Analyse, Tage zwischen Operation und Blutabnahme

[#] niedrige Zufuhr-/Plasmawerte beziehen sich auf die 1. und 2. Quartile und hohe Zufuhr-/Plasmawerte beziehen sich auf die 3. und 4. Quartile

3.4.2.6. Korrelationen zwischen der Zufuhr und den Biomarkerkonzentrationen

Die Korrelation zwischen Plasmawerten und Zufuhrwerten wurde zum einen mit dem Spearmans Korrelationskoeffizienten berechnet und zum anderen wurde der Kappa-Wert bestimmt. Eine geringe, jedoch signifikante Korrelation nach Spearman ist bei prämenopausalen Frauen zwischen Enterolactonkonzentration im Plasma und der Secoisolariciresinol bzw. Matairesinolzufuhr sowie für die Summe aus beiden zu beobachten (Tab. 53). Eine Korrelation mit der berechneten verfügbaren Menge an Enterolignanen sowie mit Enterolacton allein war nicht festzustellen.

Die Genisteinkonzentration im Plasma (Tab. 54) korreliert negativ mit der Summe der Isoflavone (prämenopausale Frauen: -0,102). Für die Zufuhr an Genistein, Biochanin A und der Summe aus Genistein und Daidzein besteht dagegen keine signifikante Korrelation.

Der Kappa-Wert als Maß für die Übereinstimmung der Zuordnung der Personen in Quartilen der Zufuhr und des Plasmawertes zeigt Werte kleiner 0,1 (Tab. 53, Tab. 54).

Ähnliche Beobachtungen hinsichtlich Korrelation und dem Kappa-Wert wurden auch für die Gesamtgruppe gemacht (Tab. A36, Tab. A37).

Tab. 53: Spearmans Korrelationskoeffizient (KK) und Kappa-Wert für die Korrelation der Enterolactonkonzentration im Plasma mit der berechneten Zufuhr von Enterolignanen und pflanzlichen Lignanen bei prämenopausalen Frauen (n=423) der Brustkrebsstudie

	Zufuhr				
	Σ Enterolignan	Enterolacton	Σ Lignane	Secoisolariciresinol	Matairesinol
Enterolactonkonz.					
Spearmans KK	0,058	0,043	0,129**	0,127**	0,119*
Kappa-Wert	0,053	0,036	0,071	0,060	0,042

*signifikant auf 0,05 Niveau

**signifikant auf 0,01 Niveau

Tab. 54: Spearmans Korrelationskoeffizient (KK) und Kappa-Wert für die Korrelation der Genisteinkonzentration im Plasma mit der berechneten Zufuhr von Genistein, Biochanin A, Summe aus Genistein und Daidzein und der Summe der Isoflavone bei prämenopausalen Frauen (n=423) der Brustkrebsstudie

	Zufuhr			
	Genistein	Biochanin A	Σ Genistein + Daidzein	Σ Isoflavone
Genisteinkonzentration				
Spearmans KK	-0,067	-0,088	-0,072	-0,102*
Kappa-Wert	0,007	0,007	-0,016	-0,039

*signifikant auf 0,05 Niveau

Die geometrischen Mittelwerte der berechneten verfügbaren Menge an Enterolignanen steigen in den Quartilen der Enterolactonkonzentration bei den prämenopausalen Frauen an (Tab. 55). Die Mediane steigen von der ersten bis zur dritten Quartile ebenfalls an. Die geometrischen Mittelwerte der Enterolactonkonzentration in den Quartilen der Enterolignanzufuhr steigen von der zweiten bis zur vierten Quartile an (Tab. 56). Für die Mediane wird dies nicht beobachtet. Derartige Zusammenhänge konnten für Genistein bei den prämenopausalen Frauen nicht gefunden werden (Tab. 57, Tab. 58).

Tab. 55: Berechnete verfügbare Menge von Enterolignan (Enterolacton und Enterodiol; Median, geometrischer Mittelwert in $\mu\text{g}/\text{Tag}$) nach Quartilen der Enterolactonkonzentration im Plasma bei prämenopausalen Frauen (n=423) der Brustkrebsstudie

Quartilen der Enterolacton- Konzentration im Plasma	Berechnete verfügbare Entero- lignanmenge ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	
	Median	Geom. MW*
I	670	724
II	713	762
III	831	770
IV	787	846

* Geometrischer Mittelwert

Tab. 56: Enterolactonkonzentration im Plasma (Median, geometrischer Mittelwert in nmol/l) in den Quartilen der berechneten verfügbaren Menge von Enterolignan (Enterolacton und Enterodiol) bei prämenopausalen Frauen (n=423) der Brustkrebsstudie

Quartilen der berechneten verfügbaren Enterolignanmenge	Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l)	
	Median	Geom. MW*
I	7,40	5,90
II	6,62	5,20
III	9,79	7,04
IV	8,03	8,12

* Geometrischer Mittelwert

Tab. 57: Genisteinzufuhr (Median, geometrischer Mittelwert in $\mu\text{g}/\text{Tag}$) in den Quartilen der Genisteinkonzentration im Plasma bei prämenopausalen Frauen (n=423) der Brustkrebsstudie

Quartilen der Genistein- konzentration im Plasma	Genisteinzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	
	Median	Geom. MW*
I	52	57
II	41	42
III	46	50
IV	45	48

* Geometrischer Mittelwert

Tab. 58: Genisteinkonzentration im Plasma (Median, geometrischer Mittelwert in nmol/l) in den Quartilen der Genisteinzufuhr bei prämenopausalen Frauen (n=423) der Brustkrebsstudie

Quartilen der Genisteinzufuhr	Genisteinkonz. im Plasma (nmol/l)	
	Median	Geom. MW*
I	4,59	5,81
II	3,86	4,55
III	4,53	5,86
IV	3,32	3,89

* Geometrischer Mittelwert

Betrachtet man die Gesamtgruppe, so sind keine erwähnenswerten Abweichungen zu beobachten. Die genauen Werte sind den Tabellen im Anhang zu entnehmen (Tab. A38, Tab. A39, Tab. A40, Tab. A41)

3.4.2.7. Modifikation des Effekts der Biomarkerkonzentrationen im Plasma auf das Brustkrebsrisiko durch den Hormonrezeptorstatus des Tumors

Der Hormonrezeptorstatus des Tumors beeinflusst den inversen Zusammenhang zwischen einer hohen Enterolactonkonzentration im Blut und dem Brustkrebsrisiko nicht (Tab. 59). Das Brustkrebsrisiko sinkt mit steigenden Enterolactonkonzentrationen im Blut sowohl bei östrogenrezeptorpositiven und -negativen als auch bei progesteronrezeptorpositiven und -negativen Frauen in der prämenopausalen Gruppe (Tab. 59) als auch in der Gesamtgruppe (Tab. A42).

Für die Genisteinkonzentrationen im Blut ist bei prämenopausalen Frauen (Tab. 60) kein signifikanter Effekt zu beobachten, wobei die adjustierten Odds Ratios bei östrogenrezeptorpositiven Frauen in der dritten und vierten Quartile sinken (nicht signifikant). Bei östrogenrezeptornegativen prämenopausalen Frauen steigen die adjustierten Odds Ratios jedoch (nicht signifikant). Es ist auch kein signifikanter Trend zu beobachten.

In der Gesamtgruppe (Tab. A43) konnte, im Gegensatz zur Gruppe der prämenopausalen Frauen, eine Erhöhung des Risikos für Brustkrebs bei progesteronrezeptorpositiven Frauen in der vierten Quartile der Genisteinkonzentration festgestellt werden (signifikant), wobei hier auch ein signifikanter Trend zu beobachten war. Bei progesteronrezeptornegativen Frauen steigen die Odds Ratios zwar mit höheren Genisteinkonzentrationen im Plasma auch etwas an, werden jedoch nicht signifikant.

Tab. 59: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für Enterolacton im Plasma und dem Risiko für Brustkrebs, differenziert nach Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors bei prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie

	Enterolactonkonzentration im Plasma				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Östrogenrezeptor-positiv					0,000
Fälle/Kontrollen	30/58	29/56	21/59	9/58	
OR adjustiert*	1	1,04	0,56	0,17	
(95 % CI)		(0,48-2,27)	(0,26-1,24)	(0,06-0,45)	
Östrogenrezeptor-negativ					0,003
Fälle/Kontrollen	28/58	18/56	10/59	9/58	
OR adjustiert*	1	0,62	0,28	0,26	
(95 % CI)		(0,26-1,45)	(0,10-0,76)	(0,09-0,71)	
Progesteronrezeptor-positiv					0,001
Fälle/Kontrollen	24/58	26/56	19/59	10/58	
OR adjustiert*	1	0,86	0,53	0,20	
(95 % CI)		(0,37-1,97)	(0,22-1,23)	(0,07-0,55)	
Progesteronrezeptor-negativ					0,001
Fälle/Kontrollen	33/58	20/56	10/59	8/58	
OR adjustiert*	1	0,71	0,32	0,22	
(95 % CI)		(0,32-1,60)	(0,12-0,84)	(0,08-0,58)	

*Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

Tab. 60: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für Genistein im Plasma und dem Risiko für Brustkrebs, differenziert nach Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors bei prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie

	Genisteinkonzentration im Plasma				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Östrogenrezeptor-positiv					0,592
Fälle/Kontrollen	20/56	21/58	27/59	21/58	
OR adjustiert*	1	1,01	0,96	0,77	
(95 % CI)		(0,38-2,70)	(0,35-2,61)	(0,28-2,07)	
Östrogenrezeptor-negativ					0,152
Fälle/Kontrollen	16/56	6/58	23/59	20/58	
OR adjustiert*	1	0,49	2,23	1,50	
(95 % CI)		(0,13-1,89)	(0,75-6,65)	(0,53-4,25)	
Progesteronrezeptor-positiv					0,143
Fälle/Kontrollen	14/56	19/58	24/59	22/58	
OR adjustiert*	1	1,45	1,62	2,33	
(95 % CI)		(0,44-4,74)	(0,51-5,17)	(0,75-7,31)	
Progesteronrezeptor-negativ					0,436
Fälle/Kontrollen	18/56	8/58	26/59	19/58	
OR adjustiert*	1	0,64	1,86	1,11	
(95 % CI)		(0,21-1,96)	(0,68-5,06)	(0,41-2,97)	

*Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

3.4.3. Modifikation des Einflusses von Phytoöstrogenen auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko durch den CYP17-Genotyp

3.4.3.1. Soziodemographische Variablen

Nachfolgend ist die Verteilung der soziodemographischen Variablen und einiger Risikofaktoren für Brustkrebs bei den prämenopausalen Frauen dargestellt (Tab. 61). Innerhalb der prämenopausalen Frauen wird zwischen zwei Untergruppen unterschieden. Bei Untergruppe 1 lagen Informationen hinsichtlich der Ernährung und des CYP17-Genotyps vor, bei Untergruppe 2 standen gleichzeitig die Informationen hinsichtlich der Enterolacton- und Genisteinkonzentrationen im Plasma sowie dem CYP17-Genotyp zur Verfügung.

Die Verteilung der soziodemographischen Variablen und der Risikofaktoren für Brustkrebs wie Alter, Bildung, BMI, Alter bei Menarche, Stilldauer, Einnahme von oralen Kontrazeptiva und Alkoholkonsum waren zwischen den Untergruppen und der Gesamtgruppe vergleichbar. In allen drei Gruppen unterscheiden sich Fälle und Kontrollen hinsichtlich des Vorkommens von Brustkrebs in der Verwandtschaft ersten Grades (Brustkrebsgeschichte ersten Grades) signifikant. Innerhalb der Untergruppe 1 und der Gesamtgruppe unterscheiden sich Fälle und Kontrollen darüber hinaus auch hinsichtlich der Anzahl der Geburten. Des Weiteren treten in der Gesamtgruppe, jedoch nicht in den beiden Untergruppen signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen beim Alkoholkonsum auf.

Tab. 61: Verteilung der soziodemographischen Variablen und einiger Risikofaktoren für Brustkrebs bei den prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie, mit Informationen zum CYP17-Genotyp und Blutprobe sowie mit Informationen zum CYP17-Genotyp und der Ernährung

	Ernährung und CYP17 (n=840)					Plasma und CYP17 (n=454)					Gesamtgruppe Rhein-Neckar-Odenwald (n=1.193)				
	Gruppe 1					Gruppe 2									
	Fälle	Kontrollen			p-Wert*	Fälle	Kontrollen			p-Wert*	Fälle	Kontrollen			p-Wert*
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
Alter bei Diagnose (Jahre)					0,958					0,634					0,642
24-29	8	3,0	20	3,5		6	2,7	8	3,4		10	2,8	26	3,1	
30-34	23	8,6	54	9,4		17	7,8	22	9,4		24	6,8	62	7,4	
35-39	49	18,4	105	18,3		34	15,5	45	19,1		54	15,2	130	15,5	
40-44	90	33,7	186	32,5		75	34,2	78	33,2		116	32,7	249	29,7	
45-49	83	31,1	185	32,3		76	34,7	76	32,3		128	36,1	293	35,0	
50-52	14	5,2	23	4,0		11	5,0	6	2,6		23	6,5	78	9,3	
BMI (kg/m²)					0,363					0,235					0,411
<18,5	7	2,6	13	2,3		7	3,2	6	2,6		11	3,1	18	2,1	
18,5-<30	231	86,5	516	90,1		189	86,3	215	91,5		308	87,0	750	89,5	
≥30	28	10,5	44	7,7		22	10	14	6,0		35	9,9	70	8,4	
Brustkrebsgeschichte 1. Grades					0,001					0,000					0,000
Ja	241	90,3	550	96,0		191	87,2	227	96,6		318	89,6	804	95,9	
Nein	26	9,7	23	4,0		28	12,8	8	3,4		37	10,4	34	4,1	
Alter bei Menarche (Jahre)					0,925					0,523					0,460
<13	105	39,3	220	38,4		79	36,1	88	37,4		145	41,0	311	37,2	
13-14	128	47,9	276	48,2		109	49,8	107	45,5		163	46,0	407	48,6	
>14	33	12,4	76	13,3		30	13,7	40	17,0		46	13,0	119	14,2	
Anzahl der Geburten					0,004					0,064					0,022
0	67	25,1	131	22,9		46	31,0	52	22,1		79	22,3	183	21,8	
1-2	183	68,5	360	62,8		158	72,1	152	64,7		248	69,9	542	64,7	
>2	17	6,4	82	14,3		15	6,8	31	13,2		28	7,9	113	13,5	

Fortsetzung Tab. 61: Verteilung der soziodemographischen Variablen und einiger Risikofaktoren für Brustkrebs bei den prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie, mit Informationen zum CYP17-Genotyp und Blutprobe sowie mit Informationen zum CYP17-Genotyp und der Ernährung

	Ernährung und CYP17 (n=840)					Plasma und CYP17 (n=454)					Gesamtgruppe Rhein-Neckar-Odenwald (n=1.193)				
	Gruppe 1					Gruppe 2									
	Fälle	Kontrollen			p-Wert*	Fälle	Kontrollen			p-Wert*	Fälle	Kontrollen			p-Wert*
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
Stilldauer (Monate)					0,213					0,542					0,087
0	122	45,7	252	44,0		98	44,7	107	45,5		167	47	378	45,1	
1-6	97	36,3	182	31,8		85	38,8	79	33,6		133	37,5	286	34,1	
7-12	29	10,9	84	14,7		23	10,5	33	14,0		35	9,9	104	12,4	
≥13	19	7,1	55	9,6		13	5,9	16	6,8		20	5,6	70	8,4	
Bildung					0,531					0,321					0,314
niedrig	30	11,2	58	10,1		21	9,6	29	12,3		42	11,8	101	12,1	
mittel	168	62,9	346	60,4		147	67,1	142	60,4		232	65,4	512	61,1	
hoch	69	25,8	169	29,5		51	23,3	64	27,2		81	22,8	225	26,8	
Orale Kontrazeptiva					0,468					0,274					0,234
niemals	48	19,0	115	20,1		36	16,4	48	20,4		60	16,9	166	19,9	
jedals	219	82,0	457	79,8		183	83,6	187	19,6		295	83,1	670	80,1	
Alkoholkonsum (g/Tag)					0,127					0,166					0,009
0	51	19,1	86	15,0		46	21,0	35	14,9		71	20,0	129	15,4	
1-18	182	68,2	429	74,9		149	68,0	178	75,7		235	66,2	627	74,8	
>18	34	12,7	58	10,1		24	11,0	22	9,4		49	13,8	82	9,8	
CYP17-Genotyp					0,567					0,530					0,706
A1A1	88	33,0	209	36,5		68	31,1	84	35,7		112	32,8	257	35,4	
A1A2	126	47,2	262	45,7		107	48,9	110	46,8		163	47,8	334	46,1	
A2A2	53	19,9	102	17,8		44	20,1	41	17,4		66	19,4	134	18,5	

*p-Wert für den Unterschied Fälle und Kontrollen mit χ^2 -Test

Tab. 62: Mediane Plasmakonzentrationen (nmol/l) und mediane Zufuhrdaten ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) von Phytoöstrogenen bei Fällen und Kontrollen der prämenopausalen Frauen mit CYP17-Daten der Brustkrebsstudie

	Fälle		Kontrollen	
	n	Median	n	Median
Plasma und CYP17 (nmol/l)				
Enterolacton im Plasma	219	6,3	235	9,7
Genistein im Plasma	219	4,5	235	3,7
Ernährung und CYP17 ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)				
Enterolacton (berechnet)	267	316,7	573	331,8
Enterodiol (berechnet)	267	364,6	573	382,0
Matairesinolzufuhr	267	28,0	573	28,8
Genisteinzufuhr	267	44,0	573	48,1

3.4.3.2. Vorkommen des CYP17-Genotyps sowie dessen Einfluss auf das Risiko für prämenopausalen Brustkrebs

Da die Studiengruppe überwiegend aus prämenopausalen Frauen besteht und dort sowohl für die Zufuhrwerte als auch für die Plasmawerte von Enterolignanene eindeutige inverse Zusammenhänge gefunden wurden, betrachtete man innerhalb dieser speziellen Gruppe zusätzlich den Einfluss des CYP17-Genotyps auf eine mögliche Modifikation dieses Zusammenhangs. Zuerst soll jedoch geprüft werden, ob der Genotyp per se einen Einfluss auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko zeigt.

Die Allelhäufigkeiten des CYP17-Genotyps liegen im Hardy-Weinberg-Equilibrium und weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen auf (Tab. 61). Von den Probanden mit Informationen sowohl zur Ernährung als auch zum CYP17-Genotyp haben 36,5 % der Kontrollen den homozygoten Wildtyp (A1A1), 45,7 % die heterozygote Variante (A1A2) und 17,8 % die homozygote Variante (A2A2).

Die medianen Enterolacton- und Genisteinkonzentrationen im Plasma von Fällen und Kontrollen sind in den zwei Untergruppen gleich und zeigen nur geringe Unterschiede ($<1\%$ Differenz) zur Gesamtgruppe. Daher sind in Tab. 62 nur die Werte der prämenopausalen Frauen dargestellt. Bei der Zufuhr von Phytoöstrogenen wurden nur diejenigen Phytoöstrogene betrachtet, die in den vorherigen Auswertungen bereits inverse Zusammenhänge zum prämenopausalen Brustkrebsrisiko zeigten. Die mediane Zufuhr der Lignane, des Genisteins und der berechneten Produktion an Enterolignanene in der Untergruppe ist ähnlich den Werten in der Gesamtgruppe (Unterschiede kleiner 1 %).

Es konnte in keiner der beiden Untergruppen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem CYP17-Genotyp und dem Risiko für prämenopausalen Brustkrebs beobachtet werden (Tab. 63). Sowohl die nicht adjustierten als auch die adjustierten Odds Ratios steigen zwar mit der Häufigkeit von A2 Allelen, erreichen jedoch keine Signifikanz.

Tab. 63: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für den Zusammenhang zwischen dem CYP17-Genotyp und dem prämenopausalem Brustkrebsrisiko, unterteilt nach Untergruppen

CYP17-Genotyp	Ernährung und CYP17 (n=840)			Plasma und CYP 17 (n=454)		
	A1A1	A1A2	A2A2	A1A1	A1A2	A2A2
Fälle/Kontrollen	88/209	126/262	53/102	68/84	107/110	44/41
OR roh	1	1,15	1,22	1	1,29	1,32
(95 % CI)		(0,82-1,60)	(0,80-1,85)		(0,83-1,98)	(0,76-2,30)
OR adjustiert	1 ^a	1,13 ^a	1,17 ^a	1 ^b	1,28 ^b	1,35 ^b
(95 % CI)		(0,80-1,59)	(0,76-1,82)		(0,81-2,01)	(0,75-2,43)

^a Adjustiert für Alter bei Menarche, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Bildung, Alkoholkonsum, BMI, Dezentilen der täglichen Gesamtenergieaufnahme

^b Adjustiert für Alter bei Menarche, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Bildung, Alkoholkonsum, BMI

3.4.3.3. Interaktion zwischen CYP17-Genotyp und Phytoöstrogenen

Nachdem für den CYP17-Genotyp stratifiziert wurde, konnte ein inverser Zusammenhang zwischen der Enterolactonkonzentration im Plasma und dem Risiko für prämenopausalen Brustkrebs nur in der Gruppe der homozygoten Variante (A2A2) beobachtet werden (Tab. 64). Die nicht adjustierten und adjustierten Odds Ratios in der dritten und vierten Quartile im Vergleich zur ersten Quartile waren signifikant geringer. Beim homozygoten Wildtyp (A1A1) und der heterozygoten Variante (A1A2) sanken die Odds Ratios zwar mit steigender Enterolactonkonzentration im Plasma, wurden aber nicht signifikant. Zwischen der Enterolactonkonzentration im Plasma und dem CYP17-Genotyp konnte eine statistisch signifikante Interaktion mit p für Interaktion $<0,01$ berechnet werden.

Für die berechnete verfügbare Menge an Enterolacton und Enterodiol sowie auch für Matairesinol, als direkte Vorstufe von Enterolacton, waren die Ergebnisse ähnlich (Tab. 65). Auch hier konnte nur für A2A2 Träger ein signifikant geringeres Brustkrebsrisiko mit steigender Zufuhr beobachtet werden. Eine statistisch signifikante Interaktion mit $p < 0,1$ wurde für diese berechneten Enterolignane als auch für Matairesinol nicht nachgewiesen.

Steigende Genisteinkonzentrationen im Plasma senken das Risiko für Brustkrebs bei A2A2 Trägerinnen in der zweiten und dritten Quartile im Vergleich zur ersten signifikant (Tab. 66). In der vierten Quartile steigt das Odds Ratio jedoch wieder an (nicht signifikant). Im Gegensatz zur Plasmakonzentration sinkt das Brustkrebsrisiko bei steigender Zufuhr von Genistein bei A1A2 Trägerinnen in der höchsten Zufuhrquartile. Darüber hinaus konnte keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Genistein im Plasma oder Genisteinaufnahme und CYP17-Genotyp beobachtet werden. Durch formales Testen des multiplikativen Terms (Genistein, CYP17-Genotyp) konnte kein signifikantes Ergebnis mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 % erreicht werden.

Um den gemeinsamen Effekt vom CYP17-Genotyp mit Phytoöstrogenen zu untersuchen, wurde die Gruppe mit dem A1A1 Genotyp und der niedrigsten Enterolactonversorgung (Plasma, bzw. berechne-

te Produktion) als Referenzquartile gewählt (Abb. 4). Es konnte ein signifikant erhöhtes Odds Ratio von 3,6 (95 % CI 1,1-12,1) für die A2A2 Träger mit niedrigen Enterolactonwerten (Plasma, bzw. berechnete Produktion) beobachtet werden. Der Effekt der Risikoreduzierung in der zweiten und dritten Quartile der A2A2 Trägerinnen war jedoch im Vergleich zu den anderen besonders ausgeprägt.

Sowohl die Auswertungen der Plasmakonzentrationen als auch die berechnete verfügbare Menge an Enterolacton über die Lignanzufuhr zeigen, dass die Trägerinnen der homozygoten Variante am stärksten von einer hohen Enterolactonversorgung profitieren.

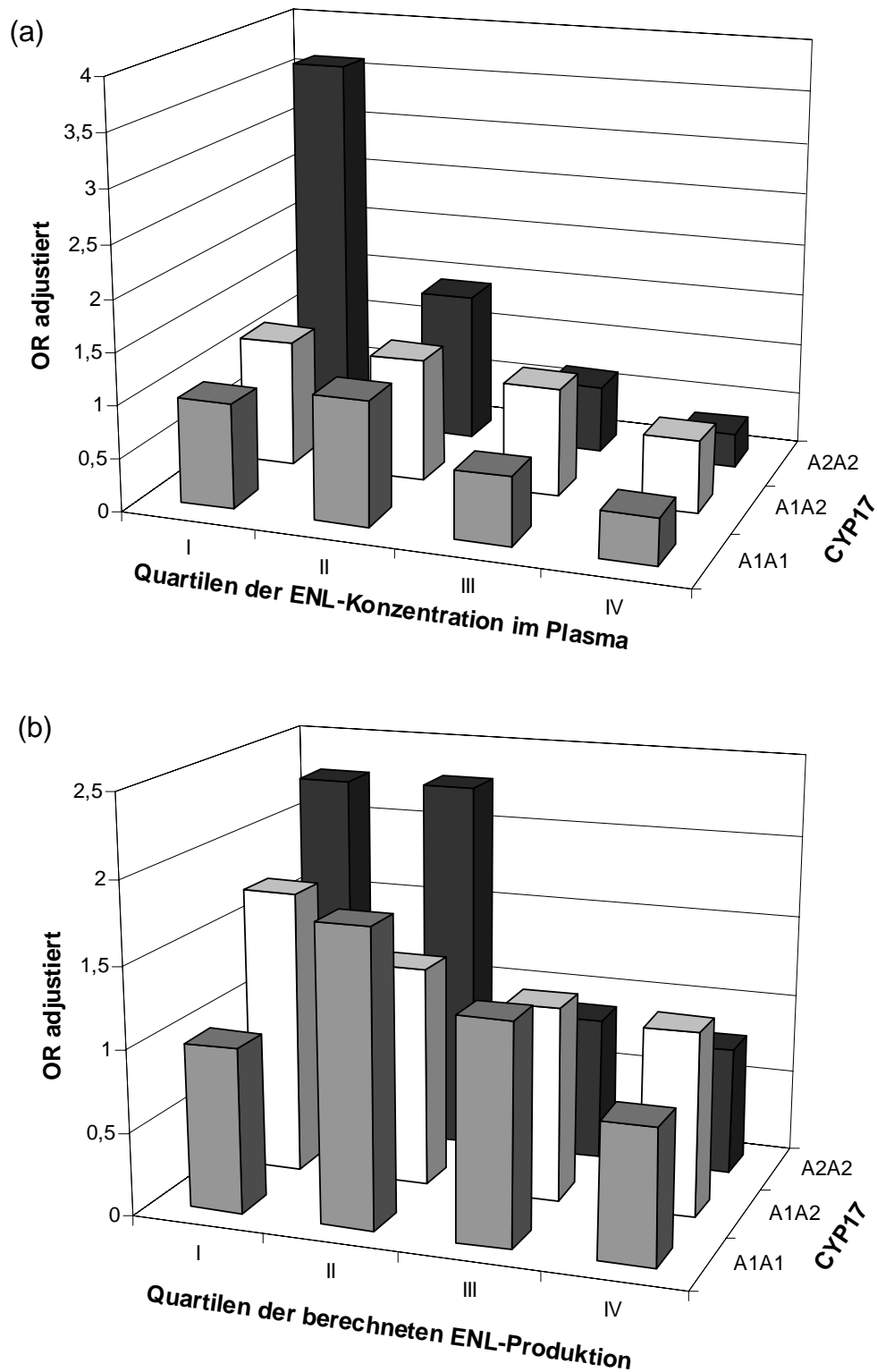


Abb. 4: Adjustierte Odds Ratios (OR) für das Risiko für prämenopausalem Brustkrebs nach (a) Enterolactonkonzentration im Plasma und CYP17-Genotyp (n=454) sowie (b) berechnete Produktion an Enterolacton und CYP17-Genotyp (n=840); Adjustierungsvariablen siehe Tab. 64, Tab. 65

Tab. 64: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für den Zusammenhang zwischen Enterolactonkonzentrationen im Plasma und Risiko für prämenopausalen Brustkrebs, stratifiziert nach dem CYP17-Genotyp (n=454)

	Quartilen der Enterolactonkonzentration im Plasma				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Median (nmol/l)	1,37	5,96	12,96	24,96	
CYP17 A1A1					
Fälle/Kontrollen	17/19	23/22	17/20	11/23	
OR	1	0,96	0,86	0,63	<i>0,340</i>
(95 % CI)		(0,38-2,45)	(0,33-2,23)	(0,23-1,74)	
OR adjustiert*	1	1,04	0,67	0,52	<i>0,205</i>
(95 % CI)		(0,35-3,06)	(0,23-2,00)	(0,16-1,77)	
A1A2					
Fälle/Kontrollen	37/33	26/29	23/25	21/23	
OR	1	0,81	0,75	0,73	<i>0,432</i>
(95 % CI)		(0,38-1,73)	(0,34-1,63)	(0,33-1,59)	
OR adjustiert*	1	1,13	0,76	0,53	<i>0,128</i>
(95 % CI)		(0,48-2,68)	(0,31-1,90)	(0,21-1,32)	
A2A2					
Fälle/Kontrollen	20/6	12/8	7/14	5/13	
OR	1	0,68	0,14	0,06	<i>0,001</i>
(95 % CI)		(0,16-2,84)	(0,03-0,70)	(0,01-0,35)	
OR adjustiert*	1	0,15	0,02	0,01	<i>0,002</i>
(95 % CI)		(0,01-1,68)	(0,00-0,41)	(0,00-0,21)	

* Adjustiert für Alter bei Menarche, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Bildung, Alkoholkonsum, BMI

Tab. 65: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für den Zusammenhang zwischen der berechneten Produktion an Enterolignanen sowie der Matairesinol- und Genisteinzufuhr und dem prämenopausalen Brustkrebsrisiko, stratifiziert nach dem CYP17-Genotyp

	Quartilen der berechneten Produktion				<i>p</i> Trend
	I	II	III	IV	
Enterolacton (berechnet)					
Median (µg/Tag)	177,97	270,84	387,82	579,28	
CYP17 A1A1					
Fälle/Kontrollen	17/60	18/49	22/45	21/55	
OR	1	2,09	1,57	1,39	<i>0,742</i>
(95 % CI)		(1,01-4,33)	(0,74-3,34)	(0,65-2,96)	
OR adjustiert*	1	2,47	1,28	0,96	<i>0,344</i>
(95 % CI)		(1,03-5,96)	(0,51-3,26)	(0,34-2,71)	
A1A2					
Fälle/Kontrollen	33/63	30/69	33/67	30/63	
OR	1	0,81	0,86	0,86	<i>0,745</i>
(95 % CI)		(0,44-1,50)	(0,47-1,59)	(0,47-1,59)	
OR adjustiert*	1	0,76	0,68	0,65	<i>0,292</i>
(95 % CI)		(0,39-1,54)	(0,34-1,37)	(0,31-1,39)	
A2A2					
Fälle/Kontrollen	12/20	20/25	11/32	10/25	
OR	1	1,22	0,40	0,54	<i>0,089</i>
(95 % CI)		(0,45-3,30)	(0,14-1,16)	(0,19-1,53)	
OR adjustiert*	1	0,88	0,26	0,21	<i>0,012</i>
(95 % CI)		(0,26-3,02)	(0,07-0,95)	(0,05-0,88)	
Enterodiol (berechnet)					
Median (µg/Tag)	189,23	307,31	457,69	820,27	
CYP17 A1A1					
Fälle/Kontrollen	20/54	25/50	23/50	20/55	
OR	1	1,48	1,28	0,97	<i>0,631</i>
(95 % CI)		(0,71-3,06)	(0,62-2,63)	(0,45-2,05)	
OR adjustiert*	1	1,27	1,03	0,60	<i>0,144</i>
(95 % CI)		(0,54-3,02)	(0,43-2,47)	(0,23-1,56)	
A1A2					
Fälle/Kontrollen	30/66	33/73	31/58	32/65	
OR	1	0,96	1,08	1,08	<i>0,719</i>
(95 % CI)		(0,52-1,77)	(0,58-2,02)	(0,58-2,02)	
OR adjustiert*	1	0,82	1,06	1,00	<i>0,785</i>
(95 % CI)		(0,42-1,61)	(0,53-2,14)	(0,48-2,07)	
A2A2					
Fälle/Kontrollen	18/23	11/20	13/36	11/23	
OR	1	0,55	0,31	0,47	<i>0,185</i>
(95 % CI)		(0,20-1,51)	(0,11-0,85)	(0,17-1,29)	
OR adjustiert*	1	0,47	0,31	0,31	<i>0,079</i>
(95 % CI)		(0,15-1,48)	(0,10-0,98)	(0,09-1,09)	

Fortsetzung Tab. 65: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für den Zusammenhang zwischen der berechneten Produktion an Enterolignanenen sowie der Matairesinol- und Genisteinzufuhr und dem prämenopausalen Brustkrebsrisiko, stratifiziert nach dem CYP17-Genotyp

	Quartilen der Zufuhr				<i>p</i> Trend
	I	II	III	IV	
Matairesinolzufuhr					
Median (µg/Tag)	16,28	24,69	33,33	50,61	
CYP17 A1A1					
Fälle/Kontrollen	26/58	16/52	28/50	18/49	
OR	1	0,65	1,27	0,80	<i>0,879</i>
(95 % CI)		(0,31-1,35)	(0,65-2,48)	(0,38-1,68)	
OR adjustiert*	1	0,55	0,72	0,47	<i>0,196</i>
95 % CI		(0,23-1,29)	(0,31-1,67)	(0,18-1,26)	
A1A2					
Fälle/Kontrollen	38/68	29/69	24/63	35/62	
OR	1	0,82	0,67	1,03	<i>0,874</i>
(95 % CI)		(0,45-1,50)	(0,36-1,26)	(0,57-1,85)	
OR adjustiert*	1	0,71	0,58	0,85	<i>0,702</i>
(95 % CI)		(0,37-1,38)	(0,29-1,15)	(0,30-1,80)	
A2A2					
Fälle/Kontrollen	14/17	17/22	9/31	13/32	
OR	1	0,68	0,21	0,37	<i>0,061</i>
(95 % CI)		(0,25-1,88)	(0,07-0,69)	(0,13-1,03)	
OR adjustiert*	1	0,60	0,18	0,27	<i>0,038</i>
(95 % CI)		(0,19-1,93)	(0,04-0,69)	(0,07-1,00)	
Genisteinzufuhr					
Median (µg/Tag)	23,36	39,68	60,49	119,45	
CYP17 A1A1					
Fälle/Kontrollen	33/52	19/53	20/54	16/50	
OR	1	0,55	0,58	0,53	<i>0,161</i>
(95 % CI)		(0,28-1,11)	(0,29-1,15)	(0,25-1,12)	
OR adjustiert*	1	0,52	0,44	0,46	<i>0,178</i>
(95 % CI)		(0,22-1,23)	(0,19-1,04)	(0,18-1,16)	
A1A2					
Fälle/Kontrollen	37/63	30/59	32/68	27/72	
OR	1,00	0,78	0,77	0,57	<i>0,084</i>
(95 % CI)		(0,42-1,45)	(0,43-1,39)	(0,31-1,05)	
OR adjustiert*	1	0,75	0,59	0,41	<i>0,024</i>
(95 % CI)		(0,39-1,46)	(0,30-1,17)	(0,19-0,87)	
A2A2					
Fälle/Kontrollen	12/28	18/31	10/22	13/21	
OR	11	1,72	1,37	1,43	<i>0,748</i>
(95 % CI)		(0,64-4,59)	(0,43-4,34)	(0,51-4,05)	
OR adjustiert*	1	1,62	1,01	0,85	<i>0,534</i>
(95 % CI)		(0,48-5,47)	(0,22-4,62)	(0,18-4,14)	

* Adjustiert für Alter bei Menarche, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Bildung, Alkoholkonsum, BMI, Dezentilen der täglichen Gesamtenergieaufnahme

Tab. 66: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für den Zusammenhang zwischen Genesteinkonzentrationen im Plasma und Risiko für prämenopausalen Brustkrebs, stratifiziert nach dem CYP17-Genotyp (n=454)

	Quartilen der Genesteinkonzentration im Plasma				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Median (nmol/l)	1,45	2,76	6,04	19,66	
CYP17 A1A1					
Fälle/Kontrollen	16/19	18/19	15/22	19/24	
OR	1	1,24	0,65	0,97	0,877
(95 % CI)		(0,46-3,37)	(0,24-1,75)	(0,37-2,53)	
OR adjustiert*	1	1,47	0,64	0,84	0,587
(95 % CI)		(0,45-4,75)	(0,20-2,06)	(0,28-2,50)	
A1A2					
Fälle/Kontrollen	23/30	19/31	38/21	27/26	
OR	1	0,77	2,26	1,25	0,569
(95 % CI)		(0,34-1,76)	(0,99-5,12)	(0,56-2,76)	
OR adjustiert*	1	0,92	2,41	1,23	0,718
(95 % CI)		(0,35-2,39)	(0,94-6,14)	(0,49-3,10)	
A2A2					
Fälle/Kontrollen	10/9	6/9	12/14	16/9	
OR	1	0,16	0,28	1,38	0,135
(95 % CI)		(0,03-1,08)	(0,06-1,28)	(0,33-5,77)	
OR adjustiert*	1	0,02	0,02	3,17	0,037
(95 % CI)		(0,00-0,49)	(0,00-0,54)	(0,36-28,10)	

* Adjustiert für Alter bei Menarche, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Bildung, Alkoholkonsum, BMI

3.4.3.4. Sensitivitätsanalyse

Berücksichtigt man bei der Untersuchung der Plasmawerte nur die Personen, die ihre Blutprobe innerhalb eines Jahres nach Operation (Fälle, n=153), bzw. innerhalb eines Jahres nach dem Ausfüllen des FFQs (Kontrollen, n=232) abgaben, so verändern sich die Ergebnisse für Enterolacton im Plasma nur leicht. Die adjustierten Odds Ratios sinken bei allen Genotyp-Varianten bereits in der zweiten Quartile, wobei diese auch hier nur bei den A2A2 Trägerinnen signifikant sind (Tab. 67).

Beschränkt man sich bei Auswertungen der Phytoöstrogenzufuhr auf die Probanden, die den FFQ innerhalb eines Jahres nach der Operation (Fälle, n=204), bzw. bei Kontrollen (n=569) innerhalb eines Jahres nach Rekrutierung ausfüllten, so verändern sich die Ergebnisse leicht. Für die berechnete verfügbare Menge an Enterolacton und Enterodiol sowie auch für Matairesinol sind die adjustierten Odds Ratios in diesem Fall nicht mehr statistisch signifikant (Tab. 68).

Für Genistein im Plasma konnte eine Sensitivitätsanalyse nicht durchgeführt werden, da auf Grund der Stratifizierung die Anzahl in den einzelnen Gruppen zu gering wurde. Bei der Genisteinzufuhr wurden die signifikanten Ergebnisse in den gleichen Quartilen und Genotyp-Varianten erreicht.

Tab. 67: Adjustierte Odds Ratios (OR) sowie 95 %-Konfidenzintervalle (CI) in den Quartilen der Enterolactonkonzentration im Plasma stratifiziert nach CYP17-Genotyp von Teilnehmern mit Blutproben innerhalb eines Jahres (n=385) nach Brustkrebsdiagnose

		Quartilen der Enterolactonkonzentration im Plasma				
		I	II	III	IV	p-Wert
A1A1	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,86 (0,33-2,26)	0,67 (0,24-1,88)	0,44 (0,16-1,26)	0,115
A1A2	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,02 (0,00-0,97)	0,00 (0,00-0,25)	0,00 (0,00-0,20)	0,005
A2A2	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,83 (0,23-2,95)	0,61 (0,16-2,31)	0,45 (0,10-0,93)	0,231

* Adjustiert für Alter bei Menarche, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Bildung, Alkoholkonsum, BMI

Tab. 68: Adjustierte Odds Ratios (OR) sowie 95 %-Konfidenzintervalle (CI) in den Quartilen der Enterolactonkonzentration im Plasma stratifiziert nach CYP17-Genotyp von Teilnehmern mit Ernährungsinterview innerhalb eines Jahres (n=385) nach Brustkrebsdiagnose

		Quartilen der Zufuhr (berechneten Produktion)				
		I	II	III	IV	p-Wert
Enterolacton (berechnet)						
A1A1	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,68 (0,31-1,48)	0,70 (0,32-1,50)	0,64 (0,27-1,51)	<i>0,390</i>
A1A2	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,68 (0,16-2,90)	0,48 (0,12-1,93)	0,29 (0,06-1,42)	<i>0,108</i>
A2A2	OR adjustiert* (95 % CI)	1	2,08 (0,76-5,73)	0,98 (0,33-2,96)	0,98 (0,29-3,31)	<i>0,573</i>
Enterodiol (berechnet)						
A1A1	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,87 (0,42-1,81)	0,73 (0,32-1,64)	0,98 (0,43-2,21)	<i>0,941</i>
A1A2	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,35 (0,09-1,35)	0,37 (0,09-1,51)	0,65 (0,14-2,96)	<i>0,799</i>
A2A2	OR adjustiert* (95 % CI)	1	1,19 (0,44-3,19)	0,97 (0,34-2,74)	0,60 (0,19-1,87)	<i>0,248</i>
Matairesinolzufuhr						
A1A1	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,78 (0,37-1,64)	0,60 (0,28-1,31)	1,01 (0,44-2,33)	<i>0,975</i>
A1A2	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,26 (0,06-1,07)	0,33 (0,07-1,47)	0,25 (0,06-1,11)	<i>0,170</i>
A2A2	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,34 (0,11-1,03)	0,60 (0,22-1,67)	0,47 (0,15-1,42)	<i>0,375</i>
Secoisolariciresinolzufuhr						
A1A1	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,99 (0,48-2,05)	0,90 (0,41-1,99)	1,33 (0,59-2,99)	<i>0,389</i>
A1A2	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,75 (0,20-2,80)	0,41 (0,10-1,68)	1,08 (0,26-4,57)	<i>0,629</i>
A2A2	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,53 (0,19-1,48)	0,83 (0,32-2,17)	0,41 (0,14-1,21)	<i>0,167</i>
Genisteinzufuhr						
A1A1	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,70 (0,34-1,44)	0,45 (0,20-1,01)	0,40 (0,17-0,92)	0,045
A1A2	OR adjustiert* (95 % CI)	1	1,95 (0,49-7,75)	0,80 (0,15-4,23)	0,67 (0,11-4,02)	<i>0,351</i>
A2A2	OR adjustiert* (95 % CI)	1	0,59 (0,22-1,57)	0,56 (0,21-1,49)	0,54 (0,19-1,56)	<i>0,373</i>

* Adjustiert für Alter bei Menarche, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Bildung, Alkoholkonsum, BMI, Dezentilen der täglichen Gesamtenergieaufnahme

4. Diskussion

4.1. Datenbank zum Gehalt von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln

Zu Beginn dieser Arbeit hatten bereits Pillow et al. (1999) sowie das USDA (U.S. Department of Agriculture - Agricultural Research Service, 2002) Datenbanken zum Gehalt von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln veröffentlicht. Diese Datenbanken wurden jedoch aus mehreren Gründen nicht für diese Arbeit verwendet. Zum Teil basieren sie auf Ergebnissen älterer Studien, die heute als überholt zu bewertende Analysemethoden einsetzten. Darüber hinaus wurden einige Phytoöstrogenkonzentrationen durch Analysen nur einer einzigen Lebensmittelprobe ermittelt. Der Fokus der USDA-Datenbank war zudem sehr stark auf amerikanische Lebensmittel sowie Sojalebensmittel gerichtet. Sojalebensmittel spielen jedoch in der europäischen Ernährung eine eher untergeordnete Rolle (Keinan-Boker et al., 2002a). Die USDA-Datenbank enthält zudem nur Angaben zu den Isoflavonen, nicht jedoch zu den Lignanen. Gerade von den Lignanen wird jedoch angenommen, dass sie in westlichen Populationen in den dort üblichen Lebensmitteln weiter verbreitet sind und daher in Mengen verzehrt werden, die eine mögliche gesundheitliche Wirkung hervorrufen könnten. Der größte Nachteil dieser beiden Datenbanken ist jedoch deren fehlende Aktualität, da neue umfangreiche Studien noch keine Berücksichtigung fanden. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit eine eigene Datenbank zum Gehalt von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln auf Grundlage aktueller Studienergebnisse erstellt.

2001 veröffentlichten de Kleijn et al. (2001) eine Datenbank, die Analysenwerte einiger aktueller Studien enthält. Diese Datenbank umfasst eine Reihe von Früchten und Gemüsen sowie Getränke und einige industriell gefertigte Lebensmittel. Keinan-Boker et al. (2002b) erweiterten die Datenbank sowohl um einige Lebensmittel als auch um einige Phytoöstrogene. Darüber hinaus gibt es, bisher jedoch nur in japanischer Sprache erhältlich, eine Online-Datenbank zu sekundären Pflanzenstoffen inklusive Phytoöstrogenen (Watanabe et al., 2004). Eine weitere Online-Datenbank zum Gehalt von Phytoöstrogenen ist die VENUS-Datenbank (VENUS = Vegetal Estrogens in Nutrition and the Skeleton), die speziell für den europäischen Raum konzipiert wurde (Erp-Baart et al., 2003). Diese Datenbanken enthalten jedoch zum Teil unterschiedliche Phytoöstrogene, so wurden z. B. die Enterolignane Enterolacton und Enterodiol nur in die Datenbanken von Pillow et al. (1999) und Keinan-Boker et al. (2002b) sowie in die hier erstellte Datenbank aufgenommen. Zudem haben die neueren Datenbanken von de Kleijn et al. (2001), Keinan-Boker et al. (2002b) und die VENUS-Datenbank (Erp-Baart et al., 2003) im Gegensatz zu den älteren Datenbanken von Pillow et al. (1999) und der USDA-Datenbank den Vorteil, dass auf eine größere Anzahl an Studien zurückgegriffen werden konnte, weshalb sie eine größere Auswahl an Lebensmitteln enthalten.

Dennoch ist die Anzahl der Studien, die Phytoöstrogengehalte von Lebensmitteln bestimmt haben, überschaubar. Folglich beruhen die meisten Datenbanken im Wesentlichen auf denselben Quellen.

Trotzdem unterscheiden sich die Phytoöstrogengehalte einzelner Lebensmittel in den jeweiligen Datenbanken. Ein Grund hierfür liegt in den **unterschiedlichen Methoden der Datenbankerstellung**. In manchen Datenbanken werden auch bisher unveröffentlichte Analysenwerte miteingeschlossen (de Kleijn et al., 2001; Keinan-Boker et al., 2002b). Bei der Erstellung der vorliegenden Datenbank wurde Wert darauf gelegt, nur Lebensmittel aufzunehmen, von denen veröffentlichte Analysendaten verfügbar waren. Es wurden zudem keine Annahmen über Phytoöstrogengehalte eines Lebensmittels getroffen oder Phytoöstrogengehalte eines Lebensmittels auf ähnliche Lebensmittel übertragen. Das bedeutet beispielsweise, dass der Phytoöstrogengehalt von Pfirsichen nicht auf Nektarinen übertragen wurde. Bei der VENUS-Datenbank (Valsta et al., 2003) wurde dagegen versucht, für möglichst viele Lebensmittel Phytoöstrogengehalte zu ermitteln. So wurden die Lignanwerte zum Teil über den Ballaststoffanteil berechnet oder identische Isoflavongehalte für ähnliche Lebensmittel angesetzt. Auch de Kleijn et al. (2001) und Keinan-Boker et al. (2002b) übertrugen Phytoöstrogengehalte auf ähnliche Lebensmittel oder berechneten bei Frühstückscerealien den Phytoöstrogengehalt über den Ballaststoffanteil. Darüber hinaus schätzten sie bei manchen Lebensmitteln den Gehalt an pflanzlichen Lignanen über den Enterolignanwert, der mit der *in vitro* Fermentation von Thompson et al. (1991) ermittelt wurde. Bei manchen Lebensmitteln unterscheiden sich jedoch die Analysenwerte der pflanzlichen Vorstufen Matairesinol und Secoisolariciresinol erheblich von den Enterolignanwerten von Thompson et al. (1991). Dies deutet auf das Vorhandensein weiterer Vorstufen von Enterolignanen hin. Heinonen et al. (2001) und Milder et al. (2005a) bestätigten dies bereits. Daher ist die Berechnung der pflanzlichen Vorstufen Secoisolariciresinol und Matairesinol aus den Enterolignanen als potentiell fehlerbehaftet zu betrachten. Die Verwendung von Annahmen und die Übertragung der Analysenwerte auf ähnliche Lebensmittel ermöglicht, die Phytoöstrogenzufuhr vollständiger zu erfassen. Dieses Vorgehen birgt jedoch auch eine größere Gefahr von Fehlern in sich, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Bei der vorliegenden Datenbank wurde beim Vorhandensein mehrerer Werte für ein Lebensmittel jeweils der Mittelwert in die Datenbank aufgenommen. De Kleijn et al. (2001) und Keinan-Boker et al. (2002b) wählten dagegen den jeweils höchsten Wert und bildeten dann zur Kompensation der Ungenauigkeiten sieben Scores, nach denen sie die Lebensmittel gruppierten. Valsta et al. (2003) und Kiely et al. (2003) erwähnen in der Beschreibung der Methode zur Erstellung der VENUS-Datenbank nicht, wie im Falle von mehreren Werten für ein Lebensmittel verfahren wurde.

Es gibt auch eine Reihe von **Einschränkungen, die bei der Anwendung und Beurteilung aller Datenbanken** zu beachten sind. So sind die zugrunde liegenden Analysendaten mit unterschiedlichen **Labormethoden** ermittelt worden. Es kamen neben Radioimmunoassays (Lapcik et al., 1998) auch verschiedene HPLC-Methoden (Franke et al., 1995; Horn-Ross et al., 2000a; Nurmi et al., 2003; Obermeyer et al., 1995) und Abwandlungen der GC-MS-Methode (Liggins et al., 2000a; Mazur et al.,

1996) zum Einsatz, was zu unterschiedlichen Werten und Nachweisgrenzen führen kann. Adlercreutz et al. (1997) ermittelten mit ID-GC-MS-SIM einen Secoisolariciresinolwert von 546.000 µg/100 g Trockengewicht Leinsamen, Obermeyer et al. (1995) unter Anwendung der HPLC mit MS dagegen nur 81.700 µg/100 g Trockengewicht. Diese immensen Unterschiede in den Phytoöstrogenkonzentrationen einzelner Lebensmittel können sich nicht nur durch die Anwendung unterschiedlicher Labormethoden ergeben. Hierbei spielen sicherlich auch **geographische Unterschiede in Klima, Boden und Anbaumethoden** sowie Unterschiede in den **Sorten** eine Rolle (Eldridge et al., 1983; Thompson et al., 1997; Wang et al., 1994). Neben den natürlichen Variationen können auch unterschiedliche **Verarbeitungsmethoden** den Gehalt an Phytoöstrogenen verändern. So konnten Kochverluste bei den Isoflavonen Genistein und Daidzein von bis zu 75 % (Liggins et al., 2000a) und bei Lignanenen von bis zu 25 % beobachtet werden (Milder et al., 2005a). Dagegen erhöhte Frittieren von lignanhaltigen Lebensmitteln deren Phytoöstrogengehalte um 30 %. Beim Rösten von Kürbiskernen verschwindet der Gehalt von Secoisolariciresinol vollständig (Murkovic et al., 2004). Im Gegensatz dazu konnten Horn-Ross et al. (2000a) jedoch keinen bedeutenden Effekt der unterschiedlichen Garmethoden auf den Gehalt der Phytoöstrogene im Lebensmittel beobachten.

Auch der **Herstellungsprozess** der auf Sojabohnen basierenden Lebensmittel hat einen Einfluss auf ihren Isoflavongehalt. Beispielsweise unterscheidet sich der Gehalt von Isoflavonen in Sojaprotein je nachdem, ob mit Wasser oder Alkohol extrahiert wurde. Der Isoflavongehalt in typischen Sojalebensmitteln wie Tofu oder Sojamilch ist geringer als im Ausgangsprodukt Sojabohne, da diese Lebensmittel im Laufe der Produktion meist mit Wasser verdünnt werden (Fletcher, 2003).

Aber auch die unterschiedlichen Herstellungsmethoden verschiedener Anbieter von industriell gefertigten Lebensmitteln können zu deutlich unterschiedlichen Phytoöstrogengehalten im Endprodukt führen. Bei Chilis aus der Dose (Horn-Ross et al., 2000a) wird bei manchen Marken Sojaprotein mit hohen Gehalten an Isoflavonen zugesetzt. Andere Hersteller verzichten darauf, in deren Produkten wurden keinerlei Isoflavone nachgewiesen. Diese unterschiedliche Handhabung beim Zusatz von Soja in industriell gefertigte Lebensmittel erschwert die korrekte Zufuhrberechnung erheblich. Um derartige Fehlerquellen zu minimieren, orientierten sich Horn-Ross et al. (2000a) bei der Auswahl der zu analysierenden Lebensmittel an den Angaben der Studienteilnehmer. So konnten sie auch den Kaufort, die Marke sowie die Verarbeitung des Lebensmittels berücksichtigen. Aus diesen ermittelten Analysenwerten wurde eine Datenbank zur Berechnung der Phytoöstrogenzufuhr in diesem speziellen Kollektiv erstellt. Dies ermöglichte im Vergleich zu anderen Studien eine präzisere Berechnung der Zufuhr an Phytoöstrogenen, da einige potenzielle Fehlerquellen ausgeschaltet wurden. Jedoch sind solche zeit- und kostenintensiven Analysen im Rahmen der wenigsten Studien realisierbar.

Ein wichtiger, aber noch ungeklärter Punkt ist der **Einsatz von Sojaderivaten** aus technologischen oder ökonomischen Gründen in Lebensmitteln wie Fleischprodukten, Brot und Backwaren. So wird in Europa Sojaprotein z. B. als Füllstoff in Fleischprodukten oder auch zur Verbesserung der Textur von

Brot eingesetzt (Fletcher, 2003). Die VENUS-Datenbank hat gegenüber den anderen Datenbanken den Vorteil, dass im Zuge ihrer Erstellung auch bei Herstellern von Fleischprodukten, Brot und Backwaren nach möglichen Quellen für Isoflavone recherchiert wurde. Dadurch konnten versteckte Sojazusätze in diesen Lebensmitteln mit berücksichtigt werden. Für die hier vorliegende Datenbank standen keine Informationen zur Verfügung, ob und in welchen Mengen Soja in Deutschland zu derartigen Lebensmitteln zugesetzt wird. Die Zugabe von Soja zu diesen Lebensmitteln ist nicht in allen europäischen Ländern üblich, so konnten in den Niederlanden, im Gegensatz zu Finnland, keine zugesetzten Phytoöstrogene in Brot gefunden werden (Fletcher, 2003; Valsta et al., 2003). Sowohl in den Niederlanden als auch in Finnland werden jedoch Sojazusätze bei der Herstellung von Wurst verwendet. In Großbritannien (Clarke et al., 2004a) wurden sogar in verarbeitetem Fisch SojaIsoflavone gefunden. Liggins et al. (2002) analysierten verschiedene Brotsorten in Großbritannien und ermittelten zum Teil recht hohe Gehalte an Genistein und Daidzein, die vermutlich auf die Zugabe von Sojamehl zurückzuführen sind. Da Soja sehr hohe Mengen an Genistein und Daidzein enthält, würden auch schon relativ kleine Zusatzmengen die Zufuhrwerte erheblich beeinflussen. Wegen der möglichen Unterschiede hinsichtlich des Einsatzes von Soja bei verschiedenen Lebensmitteln in den unterschiedlichen Ländern wäre es hilfreich, über länderspezifische Informationen zu verfügen. Die VENUS-Datenbank berücksichtigt bereits die Unterschiede zwischen vier europäischen Ländern. Die anderen Datenbanken unterschätzen vermutlich eher die Isoflavonzufuhr auf Grund fehlender Informationen über Sojazusätze zu Lebensmitteln wie Brot oder Wurstwaren. Zudem gibt es Unzulänglichkeiten bei der Bestimmung der Lignanzufuhr. Da die eigentliche biologisch aktive Form der Lignane die Enterolignane Enterolacton und Enterodiol darstellen, sind besonders solche Lignane von Interesse, die zu diesen metabolisiert werden können. Bereits 2001 (Heinonen et al., 2001) wurde bei weiteren pflanzlichen Lignanen die Fähigkeit beobachtet, *in vitro* Enterolignane zu metabolisieren. Dabei fielen besonders Pinoresinol und Lariciresinol auf, da diese mindestens in gleichem Ausmaß wie Secoisolariciresinol und Matairesinol zu Enterolacton und Enterodiol metabolisiert werden.

Eine kürzlich erschienene Veröffentlichung (Milder et al., 2005a) quantifizierte die pflanzlichen Lignane in Lebensmitteln und Getränken, die in den Niederlanden verzehrt werden. Interessanterweise wurde festgestellt, dass die Gehalte an Lariciresinol und Pinoresinol häufig höher waren als die Gehalte von Secoisolariciresinol und Matairesinol. Dadurch ließe sich auch die Diskrepanz zwischen einigen Enterolignanwerten von Thompson et al. (1991) und Analysenwerten von pflanzlichen Lignanen erklären, wie sie z. B. bei Orangen und Spargel zu finden sind. Leider konnten diese beiden neuen Vorstufen bei der Erstellung der Datenbank nicht mehr berücksichtigt werden.

Keine der bisher erstellten Datenbanken erhebt den Anspruch auf absolute Vollständigkeit. Dennoch bietet die hier erstellte Datenbank, unter Beachtung der Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse, eine aktuelle und solide Ausgangsposition zur Quantifizierung der Phytoöstrogenzufuhr in Deutschland. Dies gilt insbesondere, da sie mit den Enterolignanen die eigentliche biologisch wirksa-

me Form der Lignane enthält und somit nicht auf die vollständige Erfassung der pflanzlichen Vorstufen angewiesen ist.

4.2. Interventionsstudie zur Resorption von Lignanenen aus Leinsamen (Leinsamenstudie)

Die **mittlere Ausgangskonzentration** des Enterolactons von 4,8 nmol/l der ausschließlich männlichen Studienteilnehmer der Leinsamenstudie ist vergleichbar mit den mittleren Ausgangskonzentrationen von 6,0 nmol/l bei Männern einer Interventionsstudie mit Vollkornbrot aus den USA (Jacobs, Jr. et al., 2002). Bei anderen Interventionsstudien lag der Mittelwert der Ausgangskonzentration von Enterolacton deutlich höher und reichte von 10,3 nmol/l (Mazur et al., 2000) bis 39,3 nmol/l (Juntunen et al., 2000).

In vorangegangenen **Interventionsstudien** mit Leinsamen (Hutchins et al., 2000; Lampe et al., 1994; Nesbitt et al., 1999; Tarpila et al., 2002) und anderen lignanreichen Lebensmitteln (Jacobs, Jr. et al., 2002; Juntunen et al., 2000; Mazur et al., 2000; Stumpf et al., 2000) konnte durch die Supplementierung eine Erhöhung der Enterolactonkonzentration im Blut bzw. Urin beobachtet werden. In der hier durchgeführten Leinsamenstudie stiegen die mittleren Werte um das Sechsfache an. Dies bedeutet, dass die Enterolactonkonzentration im Plasma abhängig ist von der Zufuhr an lignanreichen Lebensmitteln. Das Ausmaß des Anstiegs unterschied sich jedoch bei den Probanden. Das Maximum lag zwischen 11,8 und 55,8 nmol/l. Diese hohe Variationsbreite lag möglicherweise daran, dass sich die zugeführte Leinsamenmenge am Körpergewicht orientierte. Die absoluten Leinsamenmengen unterschieden sich daher entsprechend dem Gewicht und lagen zwischen 24,4 und 36,4 g Leinsamen pro Tag. Die Ausgangskonzentrationen liegen zwischen 0,21 und 11,8 nmol/l. Diese Spannbreite resultiert vermutlich aus den unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten und damit dem unterschiedlichen Konsum von lignanhaltigen Lebensmitteln. Daraus ergibt sich auch der hohe **interindividuelle Variationskoeffizient** von 0,97 bei den Messungen ohne Supplementierung. Diese hohe Variabilität wurde auch in anderen Studien beobachtet (Juntunen et al., 2000; Mazur et al., 2000; Stumpf et al., 2000). Neben der Zufuhr trägt vermutlich auch die individuelle Zusammensetzung der **intestinalen Mikroflora** dazu bei, dass Enterolacton in unterschiedlichen Mengen produziert wird. In der Darmflora werden Enzyme produziert, welche den Metabolismus (Dehydroxylation, Demethylation) von Secoisolariciresinol zu Enterodiol katalysieren. Dieses kann dann durch fakultativ aerobe Bakterien im Darm zu Enterolacton oxidiert werden. Enterolacton kann jedoch auch direkt aus Matairesinol synthetisiert werden. Bisher ist jedoch nicht bekannt, welche Bakterienstämme genau für den Metabolismus von Lignanenen verantwortlich sind (Borriello et al., 1985; Setchell et al., 1982).

Der **intraindividuelle Variabilitätskoeffizient** der Enterolactonkonzentrationen im Plasma von 0,41 aus drei Messungen innerhalb eines Monats ist im Vergleich zu Ergebnissen anderer Interventionsstudien mit Leinsamen niedrig. Er besagt, dass sich die drei Messwerte des Enterolactons innerhalb eines Monats um bis zu 41 % unterscheiden. Bei Stumpf et al. (2003) lag dieser Wert innerhalb eines Monats bei 0,68. Bei Hausner et al. (2004) lag er für Unterschiede zwischen zwei Tagen sogar bei 0,72 und Zeleniuch-Jacquotte et al. (1998) hatten einen intraindividuellen Variabilitätskoeffizienten für drei Messungen innerhalb eines Jahres von 0,80. Daher ist die Enterolactonkonzentration im Plasma als Biomarker für die aktuelle, kurzfristige Aufnahme von Enterolacton zu verstehen und spiegelt weniger die langfristige Versorgung mit Lignanen wider.

Der **Intraklassenkorrelationskoeffizient** von 0,74, der als Maß für die Zuverlässigkeit eines Biomarkers genommen wird, liegt in ähnlichen Bereichen wie bei Stumpf et al. (2003), die einen Wert von 0,77 innerhalb eines Monats ermittelten. Jacobs et al. (2002) beobachteten ebenfalls einen Intraklassenkorrelationskoeffizient in dieser Größenordnung (0,70). In einem amerikanischen Kollektiv lag der Intraklassenkorrelationskoeffizient für drei Messungen innerhalb von zwei Jahren etwas niedriger bei 0,55 (Zeleniuch-Jacquotte et al., 1998). Dieser Wert wurde von den Autoren als mittelmäßig hoch eingestuft. Sie folgerten daher, dass in ihrem Kollektiv möglicherweise zu mehreren Zeitpunkten die Enterolactonkonzentrationen gemessen werden sollte, um die Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich der langfristigen Enterolactonproduktion zu erhöhen. Dieser Forderung nach mehreren Messungen kann jedoch nicht nachgekommen werden, wenn Enterolactonbestimmungen erst nach Studienende mit aufgenommen werden. Häufig sprechen auch der Aufwand, die Kosten und die abnehmende Compliance, die durch mehrere Messungen entsteht, dagegen. In solchen Fällen ist bei der Interpretation der Ergebnisse die hohe intraindividuelle Variabilität und der mittelmäßige Intraklassenkorrelationskoeffizient zu beachten. Die Bestimmung der Enterolactonkonzentration im Plasma spiegelt demnach die aktuelle kurzfristige Versorgung mit Lignanen wider und ist nicht unbedingt ein Biomarker für die langfristige Versorgung. Hierfür würde sich die Erfassung der Lignanversorgung über die Zufuhr besser eignen.

4.3. Phytoöstrogenzufuhr und Biomarker im Plasma in einer repräsentativen Querschnittsstudie in Bayern (BVS II)

4.3.1. Zufuhr an Phytoöstrogenen in der bayerischen Bevölkerung

Im Rahmen der Diskussion der Zufuhrwerte in der BVS II wird auch die Brustkrebsstudie berücksichtigt, da es hierbei viele Überschneidungen gibt. Bei der Diskussion der Brustkrebsstudie stehen dann die Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses der Phytoöstrogene auf das Brustkrebsrisiko im Vordergrund und nicht die Zufuhr an sich.

4.3.1.1. Phytoöstrogenzufuhr im gesamten Studienkollektiv

In der bayerischen Bevölkerung werden im Mittel 1,39 mg Phytoöstrogene pro Tag aufgenommen. Dieser Wert ist vergleichbar (Tab. 69) mit der mittleren **Phytoöstrogenzufuhr** der prämenopausalen Kontrollen der Brustkrebsstudie in Deutschland und der Zufuhr der postmenopausalen Frauen der Framingham Study in den USA (de Kleijn et al., 2001). Auch in Finnland wurde die Phytoöstrogenzufuhr in ähnlicher Höhe berechnet, wobei hier jedoch Formononetin und Coumestrol nicht mit eingingen (Valsta et al., 2003). Amerikanische Männer zeigen eine etwas geringere mittlere Gesamtphytoöstrogenzufuhr von etwa 1 mg (van der Schouw et al., 2005b). Eine höhere Zufuhr von ca. 2 mg Phytoöstrogenen pro Tag konnte sowohl bei Teilnehmerinnen von EPIC Niederlande (Keinan-Boker et al., 2002b) als auch bei Teilnehmerinnen der prospektiven California Teachers Study (Horn-Ross et al., 2002) beobachtet werden. Bei den Kontrollen einer multiethnischen Studie zum Thema Brustkrebs in den USA wurde sogar eine mittlere Phytoöstrogenzufuhr von 3,3 mg pro Tag berechnet (Horn-Ross et al., 2001).

Um eine falsche Interpretation der mittleren Zufuhr zu vermeiden, sollte auch der Median angegeben werden. Dieser ist robuster gegen die bei Phytoöstrogenen vorkommenden Ausreißer. Die mediane Gesamtphytoöstrogenzufuhr der Bayern liegt bei 0,65 mg/Tag und ist somit deutlich niedriger als der Mittelwert von 1,39 mg/Tag. In der Brustkrebsstudie ist der Median etwas höher und liegt für die prämenopausalen Kontrollen bei 0,96 mg/Tag. Keinan-Boker et al. (2004) konnten bei Teilnehmerinnen (Fälle und Kontrollen) einer in EPIC Niederlande eingebetteten Fall-Kontroll-Studie zum Thema Brustkrebs eine mediane Gesamtphytoöstrogenzufuhr von 1,07 mg/Tag beobachten. Anstelle der pflanzlichen Lignane floss hier jedoch die berechnete Produktion von Enterolignanen in die Berechnung mit ein, so dass die Werte nicht direkt vergleichbar sind. Van der Schouw et al. (2005a) haben in einer in EPIC Niederlande eingebetteten Fall-Kontroll-Studie im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen eine deutlich höhere mediane Gesamtphytoöstrogenzufuhr von 2,20 mg/Tag berechnet. In diese Auswertungen gingen nicht die Enterolignane, sondern die pflanzlichen Lignane mit ein.

Tab. 69: Studien mit Angaben zur Gesamtphytoöstrogenzufuhr (Mittelwert MW bzw. Median in mg/Tag) in westlichen Ländern

Autor (Jahr) Ort, Teilnehmer, Alter, Studienname bzw. -art, Erhebungsmethode	MW mg/Tag	Median mg/Tag	Phytoöstrogene
Van der Schouw et al. (2005b) USA, Männer n=468, 47-83 Jahre, Health Professional Follow-up Study, FFQ	1,00		Daid, Gen, Formo, Bio A, Coum, Seco, Mat
Valsta et al. (2003) Finnland, Männer und Frauen n=2.862, 25-64 Jahre, National Dietary Survey (FINDIET 1997), 24-Stunden-Recall	1,22		Daid, Gen, Seco, Mat
De Kleijn et al. (2001) USA, Frauen n=964, postmenopausal, The Framingham Study, FFQ	1,42		Daid, Gen, Formo, Bio A, Coum, Seco, Mat
Keinan-Boker et al. (2002b) Niederlande, Frauen n=17.357, 50-69 Jahre, EPIC, FFQ	1,99		Daid, Gen, Formo, Bio A, Coum, Seco, Mat
Horn-Ross et al. (2002) USA, Frauen n=111.526 (Fälle und Kontrollen), 21-103 Jahre, nested FKS* in California Teachers Study, FFQ	2,00		Daid, Gen, Formo, Bio A, Coum, Seco, Mat
Horn Ross et al. (2001) USA, Frauen (Kontrollen) n=1.657 multiethnisch, 35-79 Jahre, FKS, FFQ	3,33		Daid, Gen, Formo, Bio A, Coum, Seco, Mat
Van der Schouw et al. (2005a) Niederlande, Frauen n=16.165 Baseline, 49-70 Jahre, nested FKS in EPIC, FFQ		2,20	Daid, Gen, Formo, Bio A, Coum, Seco, Mat
Keinan Boker et al. (2004) Niederlande, Frauen n=15.555, 49-70 Jahre, nested FKS in EPIC, FFQ		1,07	Daid, Gen, Formo, Bio A, Coum, END, ENL
BVS II Deutschland, Männer und Frauen n=800, 14-80 Jahre, Querschnittsstudie, 24-Stunden-Recall	1,39	0,65	Daid, Gen, Formo, Bio A, Coum, Seco, Mat
BKS Deutschland, prämen. Frauen (Kontrollen) n=666, FKS, FFQ	1,52	0,96	Daid, Gen, Formo, Bio A, Coum, Seco, Mat

* FKS = Fall-Kontroll-Studie

Aufgrund der, im Gegensatz zu Isoflavonen, weiten Verbreitung von Lignanen in verschiedensten pflanzlichen Lebensmitteln wird vermutet, dass diese mit der westlichen Ernährung in deutlich höheren Mengen als Isoflavone aufgenommen werden. Isoflavone werden hauptsächlich über sojabasierte Lebensmittel zugeführt, welche in westlichen Ländern eher selten konsumiert werden. Dies konnte insoweit bestätigt werden, als dass die **Lignane** sowohl in der BVS II als auch in der Brustkrebsstudie den **größten Teil der Gesamtphytoöstrogenzufuhr** stellen. Auch in einer Reihe weiterer Studien konnte dies beobachtet werden (Keinan-Boker et al., 2004; Keinan-Boker et al., 2002b; Kreijkamp-Kaspers et al., 2004; van der Schouw et al., 2005a; van der Schouw et al., 2005b). In einer multiethnischen Studie in den USA (Horn-Ross et al., 2001; Horn-Ross et al., 2003) sowie bei südasiatischen Frauen in England (dos Santos Silva et al., 2004) wurde genau das Gegenteil festgestellt. Aber auch in einer finnischen Studie (Valsta et al., 2003) sowie in der California Teachers Study (Horn-Ross et al., 2002) mit überwiegend kaukasischen Teilnehmerinnen liegt die Isoflavonzufuhr über der Lignanzufuhr. Bei de Kleijn et al. (2001) ist, je nachdem ob man den Median oder den Mittelwert betrachtet, entweder der Lignan- oder der Isoflavonanteil an der Phytoöstrogenzufuhr höher.

Die **Zufuhr der Isoflavone** (Tab. 70; inklusive Formononetin und Biochanin A) von 131 µg/Tag (Median) in der bayerischen Bevölkerung ist vergleichbar mit den medianen Zufuhrwerten von de Kleijn et al. (2001) in der Framingham Study in den USA. Die Werte für die Brustkrebsstudie in Deutschland und anderer Studien in den Niederlanden (Keinan-Boker et al., 2004; van der Schouw et al., 2005a) und den USA (van der Schouw et al., 2005b) liegen zwischen 280 und 370 µg/Tag. Horn-Ross et al. berechneten in ihren Studien in den USA mit Abstand die höchsten Isoflavonzufuhrmengen von über 1 mg/Tag im Median (Horn-Ross et al., 2003) bzw. im Mittel (Horn-Ross et al., 2002). Es gibt auch eine Reihe von Studien, die bei der Berechnung der Isoflavonzufuhr die Formononetin- und Biochanin A-Zufuhr nicht berücksichtigt haben. Die medianen bzw. mittleren Isoflavonzufuhrmengen liegen dennoch über 500 µg/Tag, mit Ausnahme einer Studie mit Engländerinnen südostasiatischer Abstammung (Tab. 71). Erp-Baart et al. (2003) verglich die Isoflavonzufuhr (Genistein und Daidzein) in vier europäischen Ländern. Dabei zeigten die Niederländer die höchste Zufuhr, gefolgt von Irland und Großbritannien. Das Schlusslicht bildete hierbei Italien. Wurden Sojalkonsumenten aus der Zufuhrberechnung ausgeschlossen, lagen die Mittelwerte deutlich niedriger. Die Isoflavonzufuhr lag dann aber immer noch über der Zufuhr der bayerischen Bevölkerung. Erwähnenswert ist auch, dass in Italien keine Sojalkonsumenten identifiziert werden konnten.

Tab. 70: Studien zur Aufnahme von Isoflavonen (Mittelwert bzw. Median in µg/Tag) in westlichen Ländern

Autor (Jahr), Ort, Teilnehmer, Alter, Studiename bzw. -art, Erhebungsmethode	Median (Mittelwert) in µg/Tag				
	Genistein	Daidzein	Formononetin	Biochanin A	Σ Isoflavone
Van der Schouw et al. (2005b) , USA, Männer n=468, 47-83 Jahre, Health Professional Follow-up Study, FFQ	130	40	90	10	280
Van der Schouw et al. (2005a) , Niederlande, Frauen n=16.165 Baseline, 49-70 Jahre, nested FKS in EPIC, FFQ	142	134	79	1	369
Keinan Boker et al. (2004) , Niederlande, Frauen n=15.555, 49-70 Jahre, nested FKS in EPIC, FFQ	140	130	80	0	370
Horn-Ross et al. (2003) , USA, Frauen (Kontrollen) n=470 multiethnisch, 35-79 Jahre, FKS, FFQ	780	796	20	44	1.662
Horn-Ross et al. (2002) , USA, Frauen n=111.526 (Fälle + Kontrollen), 21-103 Jahre, nested FKS in California Teachers Study, FFQ	(919)	(801)	(35)	(25)	(1.178)
Keinan Boker et al. (2002b) , Niederlande, Frauen n=17.357, 50-69 Jahre, EPIC, FFQ	141 (420)	134 (370)	79 (90)	1 (1)	
Horn Ross et al. (2001) , USA, Frauen (Kontrollen) n=1.657 multiethnisch, 35-79 Jahre, FKS, FFQ	783	746	19	41	1.647
De Kleijn et al. (2001) , USA, Frauen n=964 postmenopausal, The Framingham Study, FFQ	70 (338)	39 (289)	31 (124)	6 (9)	154 (760)
Horn Ross et al. (2000b) , USA, Frauen (Kontrollen) n=447 multiethnisch, 50-79 Jahre, FKS, FFQ	(1.483)	(1.281)	(29)	(79)	
BVS II , Deutschland, Männer und Frauen n= 800, 14-80 Jahre, Querschnittsstudie, drei 24-Stunden-Recalls	9 (68)	99 (154)	11 (43)	0 (6)	131 (271)
BKS , Deutschland, prä-m. Frauen (Kontrollen) n=666, FKS, FFQ	48 (70)	113 (143)	77 (112)	11 (15)	289 (341)

Tab. 71: Studien zur Aufnahme von Genistein und Daidzein und deren Summe (Median bzw. Mittelwert in µg/Tag) in westlichen Ländern

Autor (Jahr), Ort, Teilnehmer, Studiename bzw. -art, Erhebungsmethode	Median (Mittelwert) in µg/Tag		
	Genistein	Daidzein	Σ Gen +Daid
Clarke und Llyod et al. (2004b) Großbritannien, Total Diet Study, 20 Einkaufskörbe			(3.300)
Dos Santos Silva et al. (2004) Großbritannien, Engländerinnen südostasiatischer Abstammung n=477, populationsbasierte FKS, FFQ	146	116	265
Kreijkamp-Kaspers et al. (2004) Niederlande, Frauen n=301, 60-75 Jahre, postmenopausal, Querschnittsstudie, FFQ			760
Valsta et al. (2003) Finnland, Erwachsene n=2.862, National Dietary Survey (FINDIET 1997), 24-Stunden-Recall	(482)	(306)	(788)
Goodman-Gruen et al. (2003) USA, Frauen n=208, 45-74 Jahre postmenopausal, multi-ethnisch mit hohem Anteil Kaukasier, SHE Study (Interventionsstudie), FFQ	(1.300)	(680)	
Erp-Baart et al. (2003) Irland , Männer und Frauen n=1.379, 18-64 Jahre, North/South Ireland Food Consumption Survey	(368)	(366)	5.996 (726)
Italien , Männer und Frauen n= 1.513, 1 bis 94 Jahre, Nationwide Nutritional Survey	(302)	(252)	(554)
Niederlande , Männer und Frauen n= 4.085, 1-97 Jahre, Dutch National Food Consumption Survey	(516)	(397)	11.111 (913)
Großbritannien , Männer und Frauen n=335, 40-64 Jahre, EPIC-Norfolk, 2- bzw. 7-Tage-Ernährungsprotokolle	(389)	(314)	3.176 (718)
Rice et al. (2001) USA, japanische Amerikanerinnen n= 274, älter als 65 Jahre, Kampe Project (prospektiv), FFQ	(6.400)	(3.800)	5.300 (10.200)

In den Studien, die sowohl Genistein als auch Daidzein bestimmt haben zeigt sich, mit Ausnahme einer Studie (Horn-Ross et al., 2003), dass mehr Genistein als Daidzein zugeführt wird (Tab. 70, Tab. 71, Tab. 72). Daraus ließe sich rückschließen, dass die Isoflavone überwiegend durch Sojalebensmittel zugeführt werden, da diese charakteristischerweise etwas mehr Genistein als Daidzein enthalten. In der BVS II sowie in der Brustkrebsstudie ist das **Verhältnis** jedoch genau umgekehrt, es wird erheblich mehr **Daidzein als Genistein** zugeführt. Dies weist darauf hin, dass andere Isoflavonquellen zur Isoflavonzufuhr beitragen. Sowohl in der BVS II als auch in der Brustkrebsstudie steuert der Konsum von Kaffee einen erheblichen Anteil zur Isoflavonzufuhr bei. Kaffee enthält vorwiegend Daidzein mit nur einem geringen Anteil an Genistein.

Die für die bayerische Bevölkerung berechnete **Genisteinzufuhr** ist, im Vergleich zur Brustkrebsstudie, und auch im Vergleich zu anderen Studien, sehr gering. Die Daidzeinwerte der BVS II und der Brustkrebsstudie sind sehr ähnlich und vergleichbar mit Literaturwerten. Es gibt jedoch auch hier Studien, die deutlich höhere Daidzeinzufuhrwerte ermittelten (Tab. 70, Tab. 71).

Isoflavone kommen in hohen Mengen fast ausschließlich in Sojalebensmitteln vor, die in europäischen Ländern nur von etwa 2 % der Bevölkerung konsumiert werden (Keinan-Boker et al., 2002a). Die Werte der bisher angeführten Studien aus westlichen Ländern (Tab. 70, Tab. 71) sind daher sehr gering im **Vergleich zu asiatischen Ländern** (Tab. 72). In Korea werden im Mittel 15 mg Isoflavone in Form von Genistein und Daidzein zugeführt (Kim et al., 2001), in Japan bis zu 50 mg/Tag (Arai et al., 2000a; Yamamoto et al., 2001) und chinesische Männer nehmen im Mittel ungefähr 75 mg Isoflavone pro Tag auf (Lee et al., 2003). Zufuhrwerte von Studien in westlichen Ländern liegen dagegen im Bereich von 0,1 - 3,3 mg Isoflavone pro Tag (Tab. 70, Tab. 71). Im Gegensatz zur Isoflavonzufuhr ist die Lignanzufuhr in asiatischen Ländern noch nicht berechnet worden. Aufgrund des, im Verhältnis zur westlichen Ernährung, sehr hohen Konsums von Sojalebensmitteln ist zu erwarten, dass die Isoflavonzufuhr dort die Gesamtphytoöstrogenezufuhr dominiert und Lignane eher eine Randrolle übernehmen.

In der bayerischen Bevölkerung werden die pflanzlichen **Lignane** zum größten Anteil (98 %) in Form von Secoisolariciresinol (Mittelwert 1.072 µg/Tag) aufgenommen. Matairesinol (Mittelwert 15 µg/Tag) wird in deutlich geringeren Mengen zugeführt. Auch in allen anderen Studien, die die Zufuhr von Lignanen berechnet haben, wird die Gesamtlignanzufuhr vorwiegend durch die Zufuhr an Secoisolariciresinol bestimmt (Tab. 73). Die Teilnehmer der BVS II verzehren im Median 357 µg bzw. im Mittel 1.087 µg pflanzliche Lignane pro Tag. Der extreme Unterschied von Median und Mittelwert ergibt sich aus dem Auftreten weniger Extremwerte. Ersichtlich wird dies auch beim Vergleich der maximalen Lignanzufuhr (38.156 µg/Tag) mit der 90. Perzentile (2.080 µg/Tag), die um ein Vielfaches geringer ist. Diese Zufuhrwerte sind vermutlich auf den hohen Konsum von Mehrkornbrot, das Leinsamen enthält, oder auch auf den Konsum von purem Leinsamen zurückzuführen. Auch bei den Isoflavonen tritt dieser Sachverhalt auf, hier lassen sich diese Ausreißer mit dem Konsum von Sojalebensmitteln erklären. Die Lignanzufuhrwerte der BVS II sind vergleichbar mit den Werten der prämenopausalen Kontrollen in der Brustkrebsstudie sowie mit amerikanischen Zufuhrwerten (de Kleijn et al., 2001; McCann et al., 2004). In zwei niederländischen Veröffentlichungen wurden deutlich höhere Lignanzufuhrwerte berechnet (Kreijkamp-Kaspers et al., 2004; van der Schouw et al., 2005a), wohingegen in anderen Studien auch niedrigere Werte gefunden wurden (Tab. 73). Milder et al. (2005b) berechneten zum ersten Mal auch die Zufuhr der neu entdeckten pflanzlichen Lignane Pinoresinol und Lariciresinol in einem niederländischen Kollektiv. Diese beiden Lignane stellen zusammen 75 % der gesamten pflanzlichen Lignanzufuhr. Das Ergebnis zeigt, dass die Zufuhr an pflanzlichen Lignanen

bisher unterschätzt wurde. Bei zukünftigen Auswertungen ist es daher von großer Bedeutung, auch diese Lignane mit zu berücksichtigen.

Tab. 72: Studien zur Aufnahme von Genistein und Daidzein und deren Summe (Median bzw. Mittelwert in µg/Tag) in asiatischen Ländern

Autor (Jahr), Ort, Teilnehmer, Studiename bzw. -art, Erhebungsmethode	Median (Mittelwert) in µg/Tag		
	Genistein	Daidzein	Σ Gen + Daid
Lee et al. (2003) China, Männer (Kontrollen) n=265, FKS, FFQ	35.200 (47.900)	19.200 (27.800)	(75.700)
Dai et al. (2001) China, Frauen (Kontrollen) n=1.556, 25-64 Jahre, populationsbasierte FKS, FFQ			33.140 (40.860)
Kim et al. (2001) Korea, Männer und Frauen n=6.699, Korean National Nutrition Survey 1995, 2-Tage-Ernährungsprotokoll	(7.320)	(5.810)	(14.880)
Yamamoto et al. (2001) Japan, Männer und Frauen n=215, JPHC Study (prospektiv), FFQ Ernährungsprotokoll	(31.400) (23.400)	(18.300) (14.500)	(49.700) (37.900)
Arai et al. (2000a) Japan, Frauen n=115, 29-78 Jahre, Querschnitts- studie, 3-Tage-Ernährungsprotokoll	(30.500)	(16.600)	(47.200)
Chen et al. (1999) China, Frauen n=60, populationsbasierte FKS, FFQ			39.290
Wakai et al. (1999) Japan, Männer und Frauen, 50 - 58 Jahre Gruppe 1: n=1.232, 1-Tages-Ernährungsprotokoll Gruppe 2: n=88, 4-Tage-Ernährungsprotokoll	19.600 14.900	12.100 9.500	31.700 24.400

Tab. 73: Studien zur Aufnahme der pflanzlichen Lignane Secoisolariciresinol und Matairesinol (Median bzw. Mittelwert in µg/Tag) in westlichen Ländern

Autor (Jahr), Ort, Teilnehmer, Studiename bzw. -art, Erhebungsmethode	Median (Mittelwert) in µg/Tag		
	Seco	Mat	Σ Lignane
Milder et al. (2005b) , Niederlande, Erwachsene n= 4.660, 19-97 Jahre, National Food Consumption Survey, 2-Tage-Ernährungsprotokoll	167 (292)	9 (11)	979* (1.241)*
Van der Schouw et al. (2005b) , USA, Männer n=468, 47-83 Jahre, Health Professional Follow-up Study, FFQ	670	30	690
Van der Schouw et al. (2005a) , Niederlande, Frauen n=16.165 Baseline, 49-70 Jahre, nested FKS in EPIC, FFQ	992	74	1.081
Dos Santos Silva et al. (2004) , GB, Engländerinnen südostasiatischer Abstammung n=477, populationsbasierte FKS, FFQ	122	8	128
Kreijkamp-Kaspers et al. (2004) , Niederlande, Frauen n=301, 60-75 Jahre, postmenopausal, Querschnittsstudie, FFQ			1.630
McCann et al. (2004) , USA, Frauen (Kontrollen), 35-79 Jahre prämenopausal n= 593, postmenopausal n=1.443, FKS, FFQ			504 (537) 472 (571)
Horn-Ross et al. (2003) , USA, Frauen (Kontrollen) n=470, multiethnisch, 35-79 Jahre, FKS, FFQ	138	30	177
Kilkinen et al. (2003) , Finnland, Männer n=1.359, Frauen n=1.493, 25-64 Jahre, Querschnittsstudie, 24-Stunden-Recall	(126) (121)	(46) (30)	(173) (151)
Valsta et al. (2003) , Finnland, Erwachsene n=2.862, National Dietary Survey (FINDIET 1997), 24-Stunden-Recall	(396)	(38)	(434)
Horn-Ross et al. (2002) , USA, Frauen n=111.526 (Fälle und Kontrollen), nested FKS in California Teachers Study, FFQ	85	23	108
Keinan-Boker et al. (2002b) , Niederlande, Frauen n=17.357, 50-69 Jahre, EPIC, FFQ	988 (1.030)	73 (80)	
De Kleijn et al. (2001) , USA, Frauen n=964, postmenopausal, The Framingham Study, FFQ	560 (622)	19 (23)	578 (645)
Horn Ross et al. (2001) , USA, Frauen (Kontrollen) n=1.657, multiethnisch, 35-79 Jahre, FKS, FFQ	121	29	158
Horn Ross et al. (2000b) , USA, Frauen (Kontrollen) n=447, multiethnisch, 50-79 Jahre, FKS, FFQ	(139)	(36)	
BVS II , Deutschland, Männer und Frauen n= 800, 14-80 Jahre, Querschnittsstudie, drei 24-Stunden-Recalls	343 (1.072)	10 (15)	357 (1.087)
BKS , Deutschland, prämenopausale Frauen (Kontrollen) n=666, FKS, FFQ	529 (1.126)	29 (32)	563 (1.158)

* Summe der Lignane inklusive Lariciresinol und Pinoresinol

Die **Enterolignane** Enterolacton und Enterodiol wurden neben der BVS II und der Brustkrebsstudie nur von McCann et al. (2002) und Keinan-Boker et al. (2004) ermittelt (Tab. 74). Als Datengrundlage dienten in allen Studien die in vitro Werte von Thompson et al. (1991). Die Werte von McCann et al. (2002) und Keinan-Boker et al. (2004) liegen in ähnlichen Bereichen wie die Werte der BVS II und der Brustkrebsstudie. Die Berechnung der Enterolignane bietet gegenüber der Erfassung der pflanzlichen Lignane den Vorteil, dass hierdurch die eigentlich biologisch wirksame Form der Lignane quantifiziert wird. Die Produktion von Enterolignanen im Darm ist nicht nur abhängig von der aufgenommenen Menge an pflanzlichen Lignanen, sondern auch von der Zusammensetzung und Aktivität der intestinalen Mikroflora. Darüber hinaus werden nicht alle pflanzlichen Vorstufen in gleichem Ausmaß zu Enterolignanen metabolisiert. In vitro wurden 55 % des Pinoresinols zu Enterolacton und Enterodiol metabolisiert, von Matairesinol und Secoisolariciresinol 62 % bzw. 72 %. Lariciresinol wurde sogar vollständig umgewandelt (Heinonen et al., 2001). Es ist zudem denkbar, dass es noch weitere für den Menschen relevante aber bisher unentdeckte pflanzliche Vorstufen gibt. Bei Angabe der Enterolignanmengen spielt dies jedoch keine Rolle, da hierdurch die für die biologische Wirkung ausschlaggebenden Stoffe erfasst werden. Jedoch beruht die geschätzte Produktion von Enterolignanen auf lediglich einer Studie und daher auch nur auf einer begrenzten Anzahl von Lebensmitteln. Des Weiteren kann der individuellen Zusammensetzung der Darmflora und dadurch den individuellen Unterschieden in der Produktionsmenge von Enterolignanen nicht Rechnung getragen werden, da die Werte durch in vitro Inkubation des Lebensmittels mit menschlichem Fäzes ermittelt wurden.

Tab. 74: Studien zur berechneten Produktion an Enterolacton und Enterodiol und deren Summe (Median bzw. Mittelwert in µg/Tag) in westlichen Ländern

Autor (Jahr), Ort, Teilnehmer, Studiendesign, Erhebungsmethode	Median (Mittelwert) in µg/Tag		
	Enterolacton	Enterodiol	Enterolignane*
Keinan Boker et al. (2004) Niederlande, Frauen n=15.555, 49-70 Jahre, nested FKS in EPIC, FFQ	400	270	670
McCann et al. (2002) USA, Frauen (Kontrollen) prämenopausal n=86, postmenopausal n=102, FKS, FFQ			(510-760)
BVS II Deutschland, Männer und Frauen n= 800, 14-80 Jahre, Querschnittsstudie, drei 24-Stunden-Recall	164 (209)	146 (264)	327 (473)
BKS Deutschland, Frauen (Kontrollen) n=666, prämenopausal, FKS, FFQ	331 (367)	376 (470)	752 (941)

* Summe aus Enterolacton und Enterodiol

Biochanin A und Formononetin sowie Coumestrol werden in Deutschland nur in sehr geringen Mengen aufgenommen und stellen zusammen einen Anteil von weniger als 6 % an der mittleren Gesamtphytoöstrogenzufuhr dar. Der Median der **Biochanin A** Zufuhr liegt bei 0. Das bedeutet, dass mindestens 50 % der bayerischen Bevölkerung kein Biochanin A zuführt. Auch bei den anderen Studien ist die Biochanin A Zufuhr sehr niedrig, wie aus Tab. 70 ersichtlich ist. Die Zufuhr an **Formononetin** ist etwas höher, im Vergleich zu Daidzein aber dennoch gering. In der BVS II und der Brustkrebsstudie ist der Median der Formononetinzufuhr etwas höher als der Median der Genisteinzufuhr. In allen anderen Studien wird jedoch mehr Genistein als Formononetin verzehrt.

Coumestrol, zugehörig zur Gruppe der Coumestane, spielt in der Ernährung der bayerischen Bevölkerung eine untergeordnete Rolle, da es nur in relativ geringen Mengen von ca. 32 µg/Tag (Mittelwert) verzehrt wird. Das ergibt einen Anteil von ca. 2 % an der mittleren Gesamtphytoöstrogenzufuhr. Vergleichbare Werte ergeben sich auch in der Brustkrebsstudie. Insgesamt gibt es nur eine sehr begrenzte Anzahl an Studien, die bei der Berechnung der Gesamtphytoöstrogenzufuhr auch das Coumestan Coumestrol berücksichtigt haben. Sowohl bei de Kleijn et al. (2001) als auch bei Keinan-Boker et al. (2002b) ist der Anteil an der Gesamtphytoöstrogenzufuhr kleiner 1 %, und die absoluten mittleren Zufuhrmengen liegen bei 11 µg/Tag bzw. 0,2 µg/Tag. Bei Horn-Ross et al. (2002) dagegen liegen die absoluten mittleren Zufuhrmengen deutlich höher bei 114 µg/Tag, was in etwa einem Anteil von 6 % an der Gesamtphytoöstrogenmenge entspricht. Die Coumestrolzufuhr ist hier sogar höher als die berechnete Lignanmenge. Coumestrol, Formononetin und Biochanin A wurden bisher nur in relativ wenigen Lebensmitteln untersucht. Sie kommen vorwiegend in Sprossen sowie in Sojalebensmitteln und Leguminosen vor, d.h. in Lebensmitteln, die in der westlichen Ernährung nicht so weit verbreitet sind. Jedoch findet sich Coumestrol auch in Orangensaft, was die Zufuhrwerte in der BVS II und bei Horn-Ross et al. (2002) erklären könnte.

Beim Vergleich der Ergebnisse der BVS II mit anderen veröffentlichten Studien ist festzuhalten, dass die **Zufuhrwerte** teilweise sehr stark **variieren**, was sicherlich zum Teil auf **unterschiedliche Ernährungsmuster/Ernährungsgewohnheiten** in den verschiedenen Ländern zurückzuführen ist. Auch die **Anwendung unterschiedlicher Methoden zur Erfassung der Ernährung** kann einen Einfluss auf die berechnete Zufuhrhöhe haben. Bei der überwiegenden Zahl der Studien wurde die Phytoöstrogenzufuhr unter Anwendung eines Häufigkeitsfragebogens zur Ernährung (FFQ) berechnet (Tab. 69 bis Tab. 74). Es gibt jedoch auch einige wenige Studien, die mit Hilfe eines Recalls (BVS II) bzw. eines Ernährungsprotokolls die Zufuhr erhoben haben (Erp-Baart et al., 2003; Kilkkinen et al., 2003; Milder et al., 2005b; Valsta et al., 2003). Der FFQ hat gegenüber den anderen erwähnten Methoden den Vorteil, dass er nach der Häufigkeit des Konsums bestimmter Lebensmittel über einen längeren Zeitraum fragt (z. B. Wie häufig haben Sie im letzten Jahr Erbsen gegessen?). Als Antwort sind dann bestimmte Zeitangaben wie „täglich“, „zwei bis dreimal die Woche“, „dreimal im Monat“ oder „selte-

ner als einmal im Monat“ vorgegeben, so dass auch weniger häufig verzehrte Lebensmittel ermittelt werden können. Gerade Sojalebensmittel, die im mitteleuropäischen Raum selten verzehrt werden, können über diese Fragen dennoch erfasst werden. Das Recall und das Ernährungsprotokoll erfassen dagegen nur einen oder wenige Tage, demnach werden selten verzehrte Lebensmittel unzureichend berücksichtigt. Yamamoto et al. (2001) berechneten die Isoflavonzufuhr in einem japanischen Kollektiv sowohl unter Anwendung eines FFQ als auch eines Ernährungsprotokolls. Obwohl Sojalebensmittel in diesem Kollektiv häufig verzehrt werden zeigte sich, dass mit dem FFQ höhere Zufuhrwerte (Genistein 31.400 µg/Tag) berechnet wurden als mit dem Ernährungsprotokoll (Genistein 23.400 µg/Tag).

Um das Ernährungsmuster in der BVS II ausreichend gut zu erfassen, wurde daher nicht nur ein 24-Stunden-Recall durchgeführt, sondern drei. Dennoch sind die Zufuhrwerte im Vergleich zur Brustkrebsstudie, bei der die Zufuhr mittels FFQ erfasst wurde, niedriger.

Aber auch bei der Anwendung eines FFQs sind Einschränkungen zu beachten. Die Probanden müssen sich möglichst genau an das Ernährungsverhalten über einen längeren Zeitraum erinnern, wodurch es möglicherweise zu Verzerrungen kommen kann. Bei einem 24-Stunden-Recall oder dem Ernährungsprotokoll braucht sich der Proband nur an einen kürzeren Zeitraum erinnern.

Im Unterschied zur BVS II wurde im Rahmen der Brustkrebsstudie eine leicht abgewandelte Form des FFQs von EPIC Deutschland eingesetzt. Dieser wurde nicht speziell zur Erfassung der Phytoöstrogenzufuhr konzipiert, so dass er beispielsweise den Leinsamenkonsum nicht gezielt abfragt. Er eignete sich dennoch zur Erfassung der Phytoöstrogenzufuhr, da er Fragen zu Lebensmitteln enthält, die für die Erfassung der Phytoöstrogenzufuhr von Bedeutung sind. Darüber hinaus wurde er für die wichtigsten Makro- und Mikronährstoffe validiert (Bohlscheid-Thomas et al., 1997). Auch andere Autoren verwenden etablierte FFQs, die die Ernährung allgemein erfassen und somit auch phytoöstrogenreiche Lebensmittel abdecken. Horn-Ross et al. (2000a) ergänzten ihren Fragebogen jedoch um spezielle Fragen hinsichtlich der Phytoöstrogenzufuhr. Damit lässt sich auch die vergleichsweise hohe Phytoöstrogenzufuhr ihrer Studien erklären, da spezifisch nach phytoöstrogenreichen Lebensmitteln gefragt wurde. Sie führten zudem eigene Analysen an Lebensmitteln durch und orientierten sich bei deren Auswahl an den Antworten der Probanden hinsichtlich Marken oder Kaufort. Dadurch konnte die Zufuhr an Phytoöstrogenen für dieses spezielle Kollektiv präziser erfasst werden, und damit das Risiko einer Unterschätzung der Zufuhr verringert werden. In einer weiteren Studie (Clarke et al., 2004b) wurden typische „Einkaufskörbe“ aus 20 Lebensmittelgruppen zusammengestellt. Diese Lebensmittel wurden dann auf Phytoöstrogene analysiert. Auf dieser selbsterstellten Datengrundlage wurden sodann die Zufuhrwerte ermittelt. Sowohl hier als auch bei Horn-Ross et al. (2000a) konnten auf Grund der Methoden auch ländertypische Unterschiede und **versteckte Sojazusätze** in den Lebensmitteln berücksichtigt werden. Beide Studien ermittelten im Vergleich zu anderen Studien eher hohe Phytoöstrogenzufuhrwerte.

In der BVS II und der Brustkrebsstudie wie auch in anderen Studien, mit Ausnahme von Valsta et al. (2003) und Erp-Baart et al. (2003), werden die versteckten Sojazusätze in Wurst- und Backwaren nicht berücksichtigt. Dies erklärt wiederum die vergleichsweise niedrigere Phytoöstrogenzufuhr in diesen Studien. Die Datenerhebung der Brustkrebsstudie fand Anfang bis Mitte der neunziger Jahre statt, also in einem Zeitraum, zu dem die Diskussion über die gesundheitlichen Wirkungen von Soja noch nicht voll entfacht war. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass gemäß der deutschen Fleischverordnung vor 1995 keine Sojazusätze in Fleisch- und Wurstwaren zugelassen waren. Versteckte Sojazusätze dürften in diesen Lebensmitteln in der Brustkrebsstudie im Gegensatz zur BVS II keine Rolle gespielt haben. Die Frage, inwiefern Sojazusätze in Lebensmitteln heute eine Rolle in Deutschland spielen, konnte bisher nicht zufriedenstellend geklärt werden. Sie fanden daher auch keine Berücksichtigung in der Datenbank.

Einen weiteren Einfluss auf die Höhe der ermittelten Phytoöstrogenzufuhr hat auch die jeweils zu Grunde liegende **Phytoöstrogenbank**. Von den verschiedenen Autoren werden unterschiedliche Phytoöstrogenbanken verwendet, die abweichende Konzentrationen an Phytoöstrogenen für ein und dasselbe Lebensmittel und teilweise auch für unterschiedliche Lebensmittel und Phytoöstrogene enthalten. So umfassen Datenbanken neueren Datums unter Umständen mehr Phytoöstrogene oder auch weitere Lebensmittel, da in der Zwischenzeit mehr auf diesem Gebiet geforscht wurde. Die Gründe für unterschiedliche Phytoöstrogengehalte in den Datenbanken wurden bereits unter Punkt 4.1 ausführlich erläutert. Um Fehler auszuschließen, die auf unterschiedliche Datenbanken zurückzuführen sind, bietet sich ein Vergleich von Studien an, die auf den gleichen Datenbanken basieren. Dies wäre möglich mit den Studien von Horn-Ross et al. (2000a; 2001). Auch Erp-Baart et al. (2003) analysierte die Zufuhr von Isoflavonen in vier verschiedenen europäischen Ländern unter Verwendung der gleichen Datenbank (VENUS-Datenbank), die jedoch auf ländertypische Unterschiede hinsichtlich verstecktem Soja angepasst wurde. Gut zu vergleichen sind auch die Zufuhrwerte der BVS II und der Brustkrebsstudie, da bei beiden dieselbe Phytoöstrogenbank zur Berechnung verwendet wurde.

Darüber hinaus unterscheidet sich die Höhe der Phytoöstrogenzufuhr auch von **Kollektiv** zu Kollektiv. Bei Horn-Ross (2001) wird die Phytoöstrogenzufuhr in einer multiethnischen Gruppe bestimmt. Da sich die einzelnen ethnischen Gruppen im Verzehr von phytoöstrogenhaltigen Lebensmitteln unterscheiden, erhöht sich die Variationsbreite. Dies erleichtert das Auffinden von möglichen Zusammenhängen zwischen Phytoöstrogenkonsum und verschiedenen Erkrankungen. Die Vergleichbarkeit der Zufuhrwerte dieser Studie mit anderen Studien, die sich auf einzelne ethnische Gruppen beschränkten, wird jedoch verringert. Soll die Phytoöstrogenzufuhr von Deutschen und Amerikanern verglichen werden und ist dabei jeweils die kaukasische Bevölkerungsgruppe gemeint ist, dürfte man lediglich die Zufuhrwerte der weißen Teilnehmer der Horn-Ross et al. (2001) Studie heranziehen, da Amerikaner anderer ethnischer Gruppen auch andere Ernährungsmuster aufweisen.

Vergleicht man die im Rahmen der BVS II (repräsentative Querschnittsstudie) erstellten Zufuhrwerte der bayerischen Bevölkerung mit anderen Studien, sollte auch der **Studientyp** berücksichtigt werden. Bevölkerungsbezogene Aussagen können nicht ohne weiteres mit Ergebnissen von Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien getroffen werden, da deren Studienteilnehmer keinen repräsentativen Querschnitt aus der Bevölkerung darstellen. Die Auswahl der Teilnehmer erfolgt meist nach Aspekten wie z. B. dem Vorhandensein bestimmter Krankheiten (FKS) oder der Zugehörigkeit zu einer Berufsgruppe (Kohortenstudien: Health Professional Study, California Teachers Study). Die Ernährungsgewohnheiten der Teilnehmer unterscheiden sich daher möglicherweise von der durchschnittlichen Bevölkerung. Dies heißt jedoch nicht, dass derartige Studien nicht verglichen werden können. Gerade auf dem Gebiet der Phytoöstrogene ist die Anzahl der Studien, die die Zufuhr berechnet haben, nicht allzu groß. Daher wird die Zufuhr auch mit Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien verglichen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist dann jedoch zu berücksichtigen, dass es sich um ein spezielles Kollektiv handelt und nicht um einen Querschnitt durch die Bevölkerung. Bei Fall-Kontroll-Studien bietet sich an, die Zufuhr der Kontrollen und nicht der Fälle für den Vergleich heranzuziehen. Dies gilt insbesondere in Fällen wie der Brustkrebsstudie, in denen die Kontrollen populationsbasiert gezogen wurden. Deren Zufuhrwerte liegen möglicherweise näher an den durchschnittlichen Werten in der Bevölkerung als die der Fälle. Man geht bei Fall-Kontroll-Studien zudem davon aus, dass die Fälle ein anderes Ernährungsverhalten zeigen als die Kontrollen.

4.3.1.2. Phytoöstrogenzufuhr in Bayern stratifiziert nach Geschlecht, Altersgruppen, BMI-Gruppen, Rauchstatus und Schichtzugehörigkeit

Geschlechtsunterschiede sind bei der BVS II mit Ausnahme von Biochanin A nur bei Betrachtung der **Nährstoffdichte** zu beobachten, absolut unterscheidet sich die Phytoöstrogenzufuhr von Männern und Frauen nicht signifikant. Die Geschlechtsunterschiede beruhen auf der Tatsache, dass Frauen absolut weniger Kalorien zuführen als Männer. Pro 1.000 kcal verzehren Frauen jedoch mehr Isoflavone und Lignane als Männer. Neben der BVS II gibt es noch vier Studien, die die Zufuhr an Lignanen bzw. Isoflavonen für Männer und Frauen getrennt untersuchten. Milder et al. (2005b) beobachteten analog zu den Ergebnissen der BVS II absolut betrachtet keine Geschlechtsunterschiede bei den Lignanen, relativ betrachtet jedoch schon. Bei finnischen Männern liegt die absolute Lignanzufuhr höher als bei finnischen Frauen (Valsta et al., 2003). Darüber hinaus ist die Nährstoffdichte von Matairesinol bei finnischen Männern höher als bei Frauen. Dies führen die Autoren auf den hohen Konsum von Roggenbrot bei finnischen Männern zurück. Finnische Frauen weisen jedoch eine höhere Nährstoffdichte von Secoisolariciresinol auf. Valsta et al. (2003) untersuchten im Gegensatz zu Kilkkinen et al. (2003) und Milder et al. (2005b) nicht nur die Lignanzufuhr, sondern auch die Isoflavonzufuhr. In deren finnischem Kollektiv lagen, im Unterschied zu den anderen Studien, sowohl die mittlere absolute Lignanzufuhr als auch die Nährstoffdichte der Lignane bei Frauen höher. Bei den Isoflavonen führten die Männer absolut mehr zu als die Frauen, bei Betrachtung der Nährstoffdichte waren keine

Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu beobachten. Auch Erp-Baart et al. (2003) konnten in vier europäischen Ländern bei Männern eine höhere mittlere Isoflavonaufnahme beobachten als bei Frauen.

Neben dem Einfluss des Geschlechts auf die Phytoöstrogendichte konnte in der BVS II auch ein signifikanter Einfluss des **Alters** auf die Zufuhr einiger Phytoöstrogene beobachtet werden. Tendenziell sind hier die Zufuhrwerte bei älteren Personen höher als bei jüngeren. Auch in anderen Studien konnte beobachtet werden, dass ältere Personen signifikant mehr Lignane (Kilkkinen et al., 2003; Milder et al., 2005b) bzw. signifikant mehr Isoflavone (Yamamoto et al., 2003) zuführen als jüngere. Im Gegensatz dazu gibt es jedoch auch Studien, die keinen signifikanten Einfluss des Alters finden konnten (Goodman-Gruen et al., 2003; Rice et al., 2001) bzw. eher höhere Zufuhrwerte bei jüngeren Personen (Keinan-Boker et al., 2004; Kreijkamp-Kaspers et al., 2004) beobachteten.

Ähnlich widersprüchlich ist die Situation auch bei Betrachtung des Einflusses von **Rauchen** auf die Zufuhr von Phytoöstrogenen. Einige Studien finden keinen signifikanten Zusammenhang (Goodman-Gruen et al., 2003; Rice et al., 2001), andere dagegen beobachten eine signifikant höhere Phytoöstrogenzufuhr bei Wenigrauchern, Exrauchern, Nichtraucherern oder Personen, die seltener dem Passivrauchen ausgesetzt waren. (Keinan-Boker et al., 2004; Milder et al., 2005b; van der Schouw et al., 2005a; Yamamoto et al., 2003). In der BVS II haben dagegen Nichtraucher die niedrigste Isoflavonzufuhr. Dies ist möglicherweise auf einen höheren Kaffeekonsum der Raucher zurückzuführen. Ein signifikanter Einfluss des Rauchens auf die Lignanzufuhr kann nur bei Frauen, nicht jedoch bei Männern beobachtet werden, wobei hier jedoch die Nichtraucherinnen die höchste Lignanzufuhr zeigen.

In den bisher veröffentlichten Studien zeigt sich, dass eine höhere Zufuhr an Gesamtphytoöstrogenen bzw. pflanzlichen Lignanen mit einem niedrigeren **BMI** assoziiert ist (Goodman-Gruen et al., 2003; Keinan-Boker et al., 2004; Milder et al., 2005b; van der Schouw et al., 2005b). In der BVS II ist ein signifikanter Einfluss des BMI auf die Zufuhr einiger Isoflavone (Männer und Frauen) und der berechneten Produktion an Enterolacton pro 1.000 kcal (nur bei Frauen) zu finden. Dabei sind höhere Zufuhrwerte eher bei Personen mit Übergewicht und Adipositas zu finden, da diese auch insgesamt mehr Kalorien zuführen.

In der BVS II ist ein signifikanter Einfluss der **Schichtzugehörigkeit** auf die Höhe der Phytoöstrogenzufuhr nicht eindeutig für alle Phytoöstrogene zu beobachten. Personen aus der Oberschicht führen im Median eine höhere Menge an Phytoöstrogenen zu als Personen aus anderen Schichten. Signifikant höhere Zufuhrwerte an pflanzlichen Lignanen konnten auch bei Niederländern mit höherem, im Vergleich zu niedrigerem, sozioökonomischem Status beobachtet werden (Milder et al., 2005b). Bei finnischen Männern und Frauen lag die Lignandichte mit steigendem Bildungsstand ebenfalls höher

(Kilkkinen et al., 2003). Bei älteren japanischstämmigen Amerikanerinnen konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Sojaisoflavonaufnahme und der Bildung oder dem Einkommen gefunden werden (Rice et al., 2001).

4.3.1.3. Lebensmittelquellen der Phytoöstrogenzufuhr

Vergleicht man die Lebensmittelquellen der Phytoöstrogenzufuhr in den verschiedenen Studien, so gibt es sowohl Übereinstimmungen als auch Unterschiede. **Lignane** werden in der bayerischen Bevölkerung überwiegend über **Brot, Nüsse und Samen sowie Kaffee, Tee und Wein** aufgenommen. In der Brustkrebsstudie kommt zu diesen Zufuhrquellen die Lebensmittelgruppe Zwiebel und Knoblauch hinzu. Finnische Männer und Frauen führen Lignane dagegen überwiegend über Früchte und Beeren zu. Einen entscheidenden Anteil an der Lignanzufuhr der Finnen hat auch das Getreide (Kilkkinen et al., 2003), welches in Form von Brot aufgenommen wird. Tee, Kaffee und Wein stellen bei den Finnen im Gegensatz zur bayerischen Bevölkerung keine bedeutenden Lignanquellen dar. Ganz anders in den Niederlanden. Hier entsprechen die Lignanquellen den bayerischen, jedoch wird ein Viertel der Lignane über Gemüse aufgenommen, welches für die Lignanversorgung in Bayern eine geringe Bedeutung hat. Ein Grund für diesen Unterschied zwischen Bayern und Niederländern dürfte darin zu finden sein, dass in dieser niederländischen Studie die beiden neu entdeckten Lignane (Pinoresinol, Lariciresinol) mit einfließen (Milder et al., 2005b). Bei weiteren Studien in Finnland, den USA sowie den Niederlanden leisten ebenfalls Lebensmittelgruppen wie Früchte, Beeren, Samen, Nüsse, Getreide, Gemüse, aber auch Getränke wie Kaffee einen Beitrag zur Lignanversorgung. Die Studien unterscheiden sich jedoch in den jeweiligen Anteilen der Lebensmittelgruppen an der Lignanversorgung (de Kleijn et al., 2001; Keinan-Boker et al., 2002b; Valsta et al., 2003; van der Schouw et al., 2005b). Horn-Ross et al. (2000b) dagegen führen, mit Ausnahme von Kaffee, völlig andere Lignanquellen wie Orangensaft, Süßkartoffeln, Reis, Karotten oder Zwiebeln sowie getrocknete oder in Dosen konservierte Aprikosen und Pfirsiche auf.

Die Lebensmittelquellen der berechneten **Enterolignanproduktion** unterscheiden sich von den Quellen der Zufuhr an pflanzlichen Lignan. Stellen bei den pflanzlichen Lignan Brot, Nüsse und Samen ca. 80 % der Lignanzufuhr, sieht das bei den Enterolignan anders aus. **Brot** ist zwar auch hier die Zufuhrquelle mit dem höchsten Anteil, dieser schrumpft jedoch auf ein Drittel der Lignanzufuhr. Dagegen haben **Gemüse** (ca. 30 %) und **Früchte** (11 %) einen sehr viel höheren Stellenwert und leisten einen nicht unbedeutenden Beitrag zur Enterolignanproduktion. Der Anteil von Nüssen und Samen sinkt dagegen. Getränke treten nicht in Erscheinung, da für diese keine Enterolignanwerte in der Datenbank enthalten sind. Die ermittelten Lebensmittelquellen der Enterolignane differieren von denen der pflanzlichen Lignane schon deshalb, da in der Datenbank nicht die gleichen Lebensmittel für Enterolignane und pflanzliche Lignane erfasst wurden.

Auch bei den **Isoflavonen** sind Unterschiede in den Zufuhrquellen zwischen den verschiedenen Studien zu beobachten. In asiatischen Studien mit Männern und Frauen bzw. Studien mit asiatischen Teilnehmerinnen in den USA werden wie vermutet die Isoflavone Genistein und Daidzein nahezu ausschließlich über Sojabohnen und daraus hergestellten Lebensmitteln zugeführt (Kim et al., 2001; Rice et al., 2001). Hinsichtlich der Zufuhr von Isoflavonen in Deutschland war von Interesse, ob hier Lebensmittel mit geringen Isoflavonkonzentrationen auch einen entscheidenden Beitrag zur Isoflavonversorgung leisten können, wenn diese regelmäßig und/oder in hohen Mengen verzehrt werden. Dies konnte bestätigt werden, da neben **Sojalebensmitteln** auch der Konsum von **Kaffee** zur Versorgung an Genistein und Daidzein beiträgt. Bei den prämenopausalen Kontrollen der Brustkrebsstudie kommt hierzu noch die Lebensmittelgruppe der Sprossen und Stängelgemüse.

Im Gegensatz zu Genistein und Daidzein wird **Formononetin** in Bayern neben Kaffee auch zu einem großen Anteil über Gemüse aufgenommen. Bei **Biochanin A** spielen neben Gemüse auch die Hülsenfrüchte eine Rolle.

In Irland und Italien dagegen werden Isoflavone zu mehr als 90 % über Brot zugeführt (Erp-Baart et al., 2003). In Finnland sind bei der Isoflavonversorgung verarbeitete Fleischprodukte und Würste, aber auch Leguminosen entscheidend (Valsta et al., 2003). Dies zeigt, dass in anderen europäischen Ländern die versteckten Sojaquellen einen entscheidenden Anteil an der Isoflavonversorgung haben.

Beim Vergleich dieser Studien mit der BVS II ist zu beachten, dass in der Datenbank der BVS II die versteckten Sojazusätze nicht enthalten sind. Darüber hinaus enthält die VENUS-Datenbank, mit der die beiden oben genannten Studien ausgewertet wurden, keine Isoflavonwerte für Kaffee. Die Isoflavonwerte beziehen sich auch nur auf die Zufuhr von Genistein und Daidzein, Formononetin und Biochanin A werden hier nicht berücksichtigt. Dies schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Studien ein. Gerade in Finnland ist bei dem hohen Kaffeekonsum eine Veränderung in den Zufuhrquellen zu erwarten. Daher ist von Bedeutung, dass die jeweils verwendete Datenbank auch alle für die zu untersuchende Population wichtigen Phytoöstrogenquellen enthält.

Bei drei weiteren Studien (de Kleijn et al., 2001; Keinan-Boker et al., 2002b; van der Schouw et al., 2005b) aus den USA und den Niederlanden sind vor allem Gemüse wie Erbsen und Bohnen stark an der Isoflavonzufuhr beteiligt. Aber auch Tee und Kaffee spielen neben anderen Lebensmittelgruppen eine Rolle. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang wieder die Studie von Horn-Ross et al. (2000b), da hier neben den Sojalebensmitteln auch weitere Lebensmittelgruppen wie Doughnuts und Weißbrot sowie Thunfisch aus der Dose einen Anteil leisten.

Für die Interpretation der Ergebnisse zu den Lebensmittelquellen der Phytoöstrogenzufuhr gelten die gleichen Einschränkungen wie bei der Zufuhrberechnung, d. h. auch hier hat die Erhebungsmethode und die Zusammensetzung der untersuchten Kollektive einen Einfluss auf das Ergebnis. Darüber hin-

aus ist zu beachten, dass bei den verschiedenen Studien die Einteilung der Lebensmittelgruppen nicht immer übereinstimmt.

4.3.2. Enterolactonkonzentrationen im Plasma der bayerischen Bevölkerung

Die **mittlere Enterolactonkonzentration** im Plasma der bayerischen Männer von 7,8 nmol/l und der bayerischen Frauen von 10,7 nmol/l sind mit den mittleren Konzentrationen in den USA (Horner et al., 2002; Valentin-Blasini et al., 2003), die im Bereich von 11 (Männer) bis 13 nmol/l (Frauen) liegen, vergleichbar (Tab. 75). Auch Studien mit Portugiesen, Briten und Japanerinnen zeigen Enterolactonkonzentrationen in diesem Bereich (Morton et al., 1997a; Uehara et al., 2000b). Die Kontrollen der Brustkrebsstudie zeigten mittlere Enterolactonkonzentrationen von 12,2 nmol/l. Bei chinesischen Männern (Morton et al., 1997b) sowie bei finnischen und dänischen Frauen (Adlercreutz et al., 1993; Johnsen et al., 2004; Kilkkinen et al., 2001; Morton et al., 1997b; Uehara et al., 2000a) lagen die mittleren Enterolactonkonzentrationen im Blut deutlich höher bei 20–38 nmol/l. Die mit Abstand höchsten mittleren Enterolactonkonzentrationen im Plasma wurden bisher bei Vegetarierinnen in Finnland gemessen (Adlercreutz et al., 1993). Der große Range (Spannweite) der Enterolactonkonzentration im Plasma der bayerischen Studienteilnehmern von 0,10 bis 111,81 nmol/l entspricht ebenfalls den Ergebnissen anderer Studien (Morton et al., 2002; Zeleniuch-Jacquotte et al., 1998) sowie der Brustkrebsstudie.

Die Enterolactonkonzentrationen im Plasma fungieren als Biomarker der Zufuhr an Lignan, daher können die Unterschiede in den Enterolactonkonzentrationen bei den verschiedenen Studien auf eine **unterschiedliche Ernährungsweise** in diesen Kollektiven zurückzuführen sein. Dafür spricht, dass Vegetarierinnen, deren Ernährungsweise sich erheblich von den Teilnehmern der anderen Studien unterscheidet, wesentlich höhere Enterolactonkonzentrationen aufweisen. Darüber hinaus ist jedoch auch zu beachten, dass bei der Messung der Enterolactonkonzentrationen im Plasma unterschiedliche **Analysemethoden** angewandt wurden (Tab. 75) und es daher zu methodenbedingten Abweichungen von Ergebnissen kommen kann. Aber auch bei Anwendung der gleichen Methode kann es zu Unterschieden kommen. Adlercreutz et al. (1998) berücksichtigen bei der Angabe ihrer Ergebnisse die ermittelte Wiederfindung von ca. 80 %. Im Rahmen der BVS II und der Brustkrebsstudie wurde darauf verzichtet, die Wiederfindung miteinzuberechnen.

Im Gegensatz zu der berechneten Zufuhr von pflanzlichen Lignan und der berechneten Produktion von Enterolignan, ist in der BVS II die gemessene Enterolactonkonzentration im Plasma abhängig vom **Geschlecht**. Frauen haben signifikant höhere Enterolactonkonzentrationen im Plasma als Männer, obwohl Männer absolut gesehen eine höhere mittlere Zufuhr an pflanzlichen Lignan haben. In diesem Fall zeigen Zufuhrberechnung und Messung des Biomarkers unterschiedliche Ergebnisse. Kilkkinen et al. (2001) und Horner et al. (2002) beobachteten ebenfalls einen Einfluss des Geschlechts auf die Enterolactonspiegel, wobei auch in diesen Studien Frauen die höheren Konzentrationen zeig-

ten. Ursache hierfür könnte eine unterschiedliche Zusammensetzung der Intestinalflora oder auch eine unterschiedliche Enzymaktivität der Flora bei Männern und Frauen sein.

Tab. 75: Studien, die Enterolacton im Plasma (nmol/l) bestimmt haben (Median, Mittelwert, Range)

Autor (Jahr), Land, Methode	Teilnehmer	Median (nmol/l)	Mittelwert (nmol/l)	Range (nmol/l)
Adlercreutz et al. (1993) , Finnland, GC/MS/SIM ^a	Omnivoren n=28		33,3	
	Vegetarier n=28		252,6	
Grace et al. (2003) , GB, LC/MS/MS ^b	Britinnen n=150	14,4		
Horner et al. (2002) , USA, TR-FIA	Männer n=78		11,1	
	Frauen n=115		13,3	
	20-40 Jahre			
Johnsen et al. (2004) , Dänemark, TR-FIA	Däninnen n=857 postmenopausal	27,2	38,0	0-455
Kilkkinen et al. (2001) , Finnland, TR-FIA	Männer n=1168	13,8	17,3	0-95,6
	Frauen n=1212	16,6	20,5	0-82,6
	12-64 Jahre			
Morton et al. (1997b) , China, Portugal, GB, GC/MS ^c	Chinesen n=53		20,8	0,4-365,4
	Portugiesen n=50		13,1	n. d. ** -55,6
	Briten n=36		13,1	0,2-41,2
Valentin-Blasini et al. (2003) , USA, SPE/HPLC/MS ^d	Amerikaner n=208 20-59 Jahre		12,1	n. d. ** -375,4
Zeleniuch-Jacquotte et al. (1998) , USA, GC/MS ^c	Amerikanerinnen n= 60 prä- und postmenopausal	T1* = 22,5		0,2-561
		T2* = 22,7		0,3-655
		T3* = 18,5		0-463
Brustkrebsstudie , Deutschland, TR-FIA	prä-m. Fälle n=220	6,3	11,6	0-225,7
	prä-m. Kontrollen n=237	9,7	12,2	0,1-65,6
BVS II , Deutschland, TR-FIA	Gesamtgruppe	4,4	9,2	0,1-111,8
	Männer n= 243	3,7	7,8	0,1-109,0
	Frauen n= 325	5,4	10,7	0,2-111,8
	18-80 Jahre			

* Messung zum Zeitpunkt eins, zwei und drei

** n. d.= not detectable (nicht nachweisbar)

^a Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie unter Verwendung der SIM-Technik (Selected Ion Monitoring)

^b Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie gekoppelt

^c Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie

^d Festphasenextraktion mit Hochflüssigkeitschromatographie und Massenspektrometrie

Das **Alter** scheint ebenso einen Einfluss auf die Enterolactonkonzentrationen im Plasma zu haben. So konnten in der BVS II die Ergebnisse von Kilkkinen et al. (2001) bestätigt werden, die bei älteren Menschen signifikant höhere Enterolactonkonzentrationen im Blut ermittelt hatten als bei jüngeren.

Bei Frauen kann man dies teilweise auf den höheren Konsum von Lignanen ab dem 30. Lebensjahr zurückführen, bei Männern ist jedoch der deutliche Anstieg der Enterolactonkonzentration im Plasma ab dem 65. Lebensjahr nicht über die Zufuhr zu erklären. Der Einfluss des Alters konnte auch schon bei den Zufuhrberechnungen der pflanzlichen Lignane sowie bei der berechneten Enterolactonproduktion beobachtet werden.

Die unterschiedlichen Enterolactonkonzentrationen zwischen prä- und postmenopausalen Frauen (signifikant höhere Enterolactonkonzentrationen) könnten auch durch den Einfluss des Alters erklärt werden. Kilkkinen et al. (2001) vermuten, dass die höheren Enterolactonkonzentrationen im Plasma zumindest teilweise auf die höhere Prävalenz von Obstipation im Alter zurückzuführen sind. Dies geht einher mit Ergebnissen von Johnsen et al. (2004), die niedrigere Enterolactonkonzentrationen bei Probanden mit häufigen Darmbewegungen fanden. Durch die längere Verweildauer der Nahrung im Darm hätten die Darmbakterien bei Obstipation mehr Zeit zur Metabolisierung pflanzlicher Lignane zu Enterolignanen, bei Diarrhö wäre genau das Gegenteil denkbar. Informationen hinsichtlich Obstipation und Diarrhö standen in der BVS II jedoch nicht zur Verfügung.

Darüber hinaus gab es signifikante Unterschiede in den Enterolactonkonzentrationen zwischen den einzelnen **BMI**-Gruppen. In Analogie zu den Ergebnissen von Hulten et al. (2002) zeigen normal- und übergewichtige Teilnehmer und Teilnehmerinnen der BVS II höhere Enterolactonkonzentrationen als untergewichtige oder adipöse Personen. Im Gegensatz zu den Plasmakonzentrationen konnten bei der Zufuhr an den pflanzlichen Vorstufen sowie bei der berechneten Produktion an Enterolignanen jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen beobachtet werden. Bei Männern sinkt die mittlere Lignanzufuhr mit steigendem BMI (nicht signifikant), bei Frauen ist dies nicht der Fall, hier steigt die Zufuhr eher. Auch andere Autoren (Hulten et al., 2002; Johnsen et al., 2004; Kilkkinen et al., 2001; Kilkkinen et al., 2004) stellten einen Einfluss des BMI auf die Konzentrationen von Enterolacton im Blut fest, wobei hier hohe Enterolactonkonzentrationen jedoch bei niedrigem BMI beobachtet wurden.

Die niedrigeren Enterolactonkonzentrationen bei adipösen Personen könnten durch eine Verdünnung des Enterolactonpools aufgrund des größeren Blutvolumens von Adipösen erklärt werden (Kilkkinen et al., 2001). Enterolacton hat aber auch die Eigenschaft, die Präadipocytenmembran zu durchdringen. Möglicherweise resultiert die niedrigere Enterolactonkonzentration im Plasma bei adipösen Personen daher auf dem Transport von Enterolacton in die Präadipocyten, so dass im Vergleich zu normalgewichtigen Personen weniger Enterolacton im Blut zirkuliert. (Adlercreutz et al., 1993; Kilkkinen et al., 2001).

In einigen Studien zeigten **Raucher** niedrigere Plasmawerte an Enterolacton als Nichtraucher (Hulten et al., 2002; Johnsen et al., 2004; Kilkkinen et al., 2001; Kilkkinen et al., 2004). Auch in der BVS II

waren signifikante Unterschiede in den Enterolactonkonzentrationen nach Rauchstatus sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu beobachten, wobei auch hier die Raucher, im Vergleich zu Nichtrauchern und Exrauchern, die niedrigsten Konzentrationen zeigten. Bei den Frauen war dies auch bei den Zufuhrauswertungen der Lignane und Enterolignane zu beobachten, bei den Männern war dies nur für die berechnete Produktion an Enterolacton der Fall.

Der Einfluss des Rauchens auf die Enterolactonkonzentrationen im Plasma geht konform mit anderen Studien, die zeigten, dass sich Raucher „ungesünder“ ernähren als Nichtraucher (Dallongeville et al., 1998). Das heißt, sie konsumieren weniger pflanzliche Lebensmittel und somit auch weniger lignanhaltige Lebensmittel. Eine weitere Erklärung für die niedrigeren Plasmawerte von Rauchern könnte auch darin begründet liegen, dass Enterolacton antioxidativ wirksam ist (Prasad, 2000). Aufgrund des erhöhten oxidativen Stresses bei Rauchern könnte somit auch der Umsatz von Enterolacton als Antioxidans zur Reduzierung von freien Radikalen im Körper erhöht sein (Kilkkinen et al., 2001).

Je nachdem, ob die Zufuhr an pflanzlichen Vorstufen oder die gemessene Enterolactonkonzentration im Plasma betrachtet wird, zeigt sich eine unterschiedliche Bedeutung sowohl der Schichtzugehörigkeit als auch der Jahreszeit der Studienteilnahme. Die gemessenen Enterolactonkonzentrationen im Plasma unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den **Schichten**. Bei der Zufuhrberechnung konnten jedoch signifikante Unterschiede beobachtet werden. Darüber hinaus bestehen bei Frauen signifikante Unterschiede in der Enterolactonkonzentration im Plasma hinsichtlich der **Jahreszeit**. Bei Männern hingegen nicht. Betrachtet man die Zufuhrberechnungen, so kann man bei Frauen einen signifikanten Einfluss der Jahreszeit bei der Matairesinolzufuhr sehen, bei den Männern dagegen bei der Secoisolariciresinolzufuhr. Vergleichbare Auswertungen in der Literatur liegen nicht vor.

Bei der Bewertung der verschiedenen Einflußfaktoren ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die Aktivität und die **Zusammensetzung der intestinalen Mikroflora** bei der Produktion des biologisch aktiven Enterolactons eine sehr große Rolle spielt. Hierdurch ließe sich auch die Diskrepanz zwischen Zufuhr an Lignanvorstufen und gemessenem Enterolacton im Plasma bei den zuvor beschriebenen Ergebnissen zumindest teilweise erklären. So konnte beobachtet werden, dass keimfreie Ratten nicht in der Lage waren, Enterolacton zu bilden. Infizierte man diese Ratten jedoch mit menschlichem Fäzes, so konnte Enterolacton im Blut nachgewiesen werden. Die Bedeutung der Darmflora zeigt sich auch in einer Studie, die die Enterolactonkonzentrationen von Antibiotikakonsumenten und Nichtkonsumenten untersuchte. Antibiotikaeinnahme verändert die Darmflora im Allgemeinen stark. Bei Personen mit Antibiotikaeinnahme in den letzten 12 bis 16 Monaten stiegen, im Gegensatz zu Personen ohne Antibiotikabehandlung, die Enterolactonkonzentrationen im Blut mit steigender Lignanzufuhr nur wenig an (Kilkkinen et al., 2003). Darüber hinaus hatten Personen mit Antibiotikaeinnahme niedrigere Enterolactonkonzentrationen im Blut als Personen ohne Antibiotikaeinnahme. Auch in der BVS II zeigt sich der Einfluss der Antibiotikatherapie auf die Enterolactonkonzentrationen im Blut.

Antibiotikakonsumenten weisen signifikant geringere Enterolactonkonzentrationen im Blut auf als Nichtkonsumenten. Im Gegensatz zu Kilkkinen et al. (2002), die einen inversen Zusammenhang zwischen dem Abstand der letzten Antibiotikaeinnahme und der Enterolactonkonzentration im Plasma feststellen konnten, wurde in der BVS II kein signifikanter Einfluss des Zeitraums beobachtet. Obwohl Untersuchungen (Kilkkinen et al., 2002) darauf hinweisen, dass die Zusammensetzung der intestinalen Mikroflora sich innerhalb von zwei Wochen nach der Antibiotikaeinnahme wieder erholt, kann es bis zu 16 Monate dauern, bis die gestörte Enterolactonproduktion wieder normal funktioniert. Kilkkinen et al. (2002) zeigten auch, dass die Enterolactonspiegel von der Anzahl der Antibiotikabehandlungen und von der Art des Antibiotikums abhängig sind. Diese Informationen standen jedoch im Rahmen der BVS II nicht zur Verfügung. Antibiotika behindern bzw. verringern die Entstehung von Enterolacton vermutlich über Veränderungen in der Zusammensetzung der Darmflora. Denkbar ist auch, dass durch antibiotikainduzierten Durchfall der Metabolismus und die Absorption von Enterolacton unvollständig ist, aber auch andere Mechanismen können nicht ausgeschlossen werden (Kilkkinen et al., 2002). Im Hinblick auf Risiken für chronische Erkrankungen stellt sich auch die Frage, ob länger andauernde oder wiederholte Antibiotikaeinnahme zu einer auf Dauer niedrigeren Enterolactonkonzentration im Plasma führt, welche wiederum das Risiko für bestimmte Erkrankungen erhöhen könnte. So konnten Knekt et al. (2000) ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen, die längere Zeit mit Antibiotika gegen Harnwegsinfektionen behandelt wurden, beobachten.

4.3.3. Korrelationen

In anderen Studien (Johnsen et al., 2004; Pietinen et al., 2001) konnte gezeigt werden, dass hohe Enterolactonkonzentrationen im Plasma mit der Zufuhr an pflanzlichen Lebensmitteln wie Gemüse oder Vollkornprodukten, aber auch mit der Ballaststoffzufuhr positiv korrelieren. In der bayerischen Bevölkerung konnte ebenfalls eine signifikant positive Korrelation ($r=0,148$) zwischen der Enterolactonkonzentration im Plasma und der Zufuhr an Ballaststoffen beobachtet werden. Da die pflanzlichen Lignane vorwiegend in ballaststoffreichen Lebensmitteln wie Vollkornprodukten, Samen, Nüssen, Hülsenfrüchten und Gemüse vorkommen, ist eine Korrelation nachvollziehbar. Für die einzelnen Lebensmittelgruppen konnte in der BVS II jedoch keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Zudem ist eine signifikant negative Korrelation zwischen der Enterolactonkonzentration im Plasma und dem Fettkonsum sowie dem Verzehr von Fleisch und Fleischwaren zu beobachten. Daraus ließe sich ableiten, dass die Enterolactonkonzentration im Plasma als Biomarker für eine „gesunde“ Ernährung fungieren könnte. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu bedenken, dass auch Getränke wie Kaffee und Wein nennenswerte Lignangehalte aufweisen. Horner et al. (2002) beobachteten sogar eine positive Korrelation zwischen der Enterolactonkonzentration im Serum und der Zufuhr an Alkohol und Koffein, dies konnte jedoch bei den Teilnehmern der BVS II nicht bestätigt werden.

Die Plasma-Enterolactonkonzentrationen korrelieren mit der berechneten Zufuhr der pflanzlichen Lignane und der berechneten Produktion an Enterolignanen sowie mit der Gesamtphytoöstrogenzufuhr auf einem Niveau von $r<0,3$ signifikant. Auch Kilkkinen et al. (2003) ermittelten ähnliche Korrelati-

onskoeffizienten. Die gemessene Enterolactonkonzentration im Plasma spiegelt somit die Zufuhr an pflanzlichen Lignanen aber auch die Aktivität der intestinalen Mikroflora wider.

Um Aussagen über die Versorgung mit Lignanen in der Bevölkerung zu treffen, kann somit entweder die Zufuhr an pflanzlichen Lignanen und die zu erwartende Produktion an Enterolignanen berechnet werden oder die Konzentration des Biomarkers Enterolacton im Blut bestimmt werden. Beide Methoden haben jedoch jeweils Vor- und Nachteile. Gegenüber der Berechnung der Lignanzufuhr, die unter Punkt 4.3.1 ausführlich diskutiert wurde, hat die Messung der Enterolactonkonzentration im Plasma den Nachteil, dass die Bestimmung der Plasmakonzentration meist nur zu einem Zeitpunkt durchgeführt wird. Demgegenüber wird mit einem FFQ die Ernährung über einen sehr langen Zeitraum (meist ein ganzes Jahr) erfasst. Bei der Untersuchung, ob Krankheiten in Zusammenhang zur Lignanaufnahme stehen, ist jedoch das Ernährungsverhalten über eine längere Zeitspanne von Interesse. Dies spricht eher für die Berechnung der Zufuhr mit Hilfe eines FFQ.

Der große Vorteil bei der Bestimmung der Enterolactonkonzentration im Plasma ist, dass hier – im Gegensatz zur Berechnung der Zufuhr – die Qualität und Vollständigkeit der Datenbank sowie die Erhebungsmethode keine Rolle spielen. Zudem ist mit Bestimmung des Biomarkers auch die Aktivität der individuellen Darmflora berücksichtigt, die einen entscheidenden Einfluss auf die Enterolactonkonzentration im Plasma hat. Mit der Enterolactonbestimmung im Plasma wird auch direkt die biologisch aktive Form der Lignane gemessen und nicht nur die Vorstufe davon, so dass es in diesem Zusammenhang nicht von Bedeutung ist, ob alle Enterolignanvorstufen bereits bekannt sind. Zur umfassenden Beschreibung und Beurteilung der Versorgung der Bevölkerung mit Lignanen bzw. Enterolignanen ist aufgrund der jeweiligen Vor- und Nachteile eine gleichzeitige Betrachtung sowohl der Zufuhrberechnung als auch der Biomarkeranalysen angebracht.

4.4. Prüfung des Einflusses von Phytoöstrogenen auf das Risiko für Brustkrebs in einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie in Deutschland (Brustkrebsstudie)

4.4.1. Phytoöstrogenzufuhr und ihr Einfluss auf das Brustkrebsrisiko

4.4.1.1. Zufuhr von Phytoöstrogenen und Lebensmittelquellen der Phytoöstrogenzufuhr

Um den Einfluss der Phytoöstrogenzufuhr auf das Brustkrebsrisiko zu untersuchen, musste zunächst die Zufuhr berechnet werden. Dieser Aspekt wurde bereits unter Punkt 4.3.1 besprochen. In diesem Kapitel soll jedoch das Hauptaugenmerk auf der Diskussion des Einflusses auf das Brustkrebsrisiko liegen.

4.4.1.2. Einfluss auf das Brustkrebsrisiko

Mit der Brustkrebsstudie konnte gezeigt werden, dass durch eine hohe Zufuhr des Lignans **Matairesinol** und eine hohe Produktion der **Enterolignane** Enterodiol und Enterolacton das Risiko für prämenopausalen Brustkrebs um etwa 40% (höchste versus niedrigste Quartile) gesenkt werden kann. Darüber hinaus senkt eine, für deutsche Verhältnisse, hohe Zufuhr der Isoflavone **Genistein und Daidzein** das Risiko für prämenopausalen Brustkrebs um 53 % bzw. 48 %.

Tab. 76: Beispiele für Kohortenstudien aus den USA und Japan zum Einfluss des Konsums sojabasierter Lebensmittel auf das Brustkrebsrisiko

Autor (Jahr), Ort	Studienpopulation Alter	Ergebnis
Greenstein et al. (1996), USA	34.388 Frauen 1.018 Fälle postmenopausal	Brustkrebsrisiko sinkt nicht signifikant ; Vergleich von Tofu-oder Soja-Konsumenten (Anteil Tofu-oder Soja-Konsumenten nur 2,9 %) mit Nicht-Konsumenten
Key et al. (1999), Japan	34.759 Frauen 427 Fälle	Kein signifikanter Einfluss auf das Brustkrebsrisiko; Vergleich von mind. 5x pro Woche zu weniger als 2x pro Woche Tofu oder Miso-suppe
Hirayama et al. (1986), Japan	142.857 Frauen 241 Fälle älter als 40 Jahre	Brustkrebsrisiko sinkt nicht signifikant ; Vergleich täglichem zu nicht-täglichem Verzehr von Miso-suppe

Da die Berechnung der Phytoöstrogenzufuhr aufgrund des Fehlens adäquater Datenbanken erst seit einigen Jahren möglich ist, untersuchten die ersten **Studien zum Thema Phytoöstrogene und Brustkrebs** zunächst bestimmte **Lebensmittel oder Lebensmittelgruppen** hinsichtlich deren Wirkung auf Brustkrebs (Tab. 76, Tab. 77). Mit wenigen Ausnahmen wurden die meisten Studien in asiatischen Populationen mit Sojalebensmitteln wie Miso-suppe, Tofu oder Sojabohnen durchgeführt. Diese Lebensmittel weisen alle einen hohen Gehalt an Isoflavonen auf. **Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch widersprüchlich** (Peeters et al., 2003). Dies könnte unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass viele dieser Studien nicht speziell zum Thema Isoflavone initiiert wurden. Zum Teil wurden bei den Risikoschätzungen Risikofaktoren und potentielle Confounder (Störvariable) nicht ausreichend berücksichtigt. Aber auch die ausgewählten Lebensmittel, die in Bezug zu Brustkrebs gesetzt wurden, sowie die Häufigkeit des Konsums unterscheiden sich. Da der Effekt der Lebensmittel und nicht der Effekt einzelner Inhaltsstoffe untersucht wurde, kann nicht zwangsweise gefolgert werden, dass die Wirkungen auf den Gehalt von Isoflavonen beruhen, denn es könnten auch andere Inhaltsstoffe in Soja und Sojaprodukten dafür verantwortlich sein.

In der Literatur finden sich vier prospektive Studien (Tab. 78) und sieben Fall-Kontroll-Studien (Tab. 79), in denen die **Phytoöstrogenzufuhr berechnet** und deren Einfluss auf das Brustkrebsrisiko überprüft wurde. Auch hier sind die **Ergebnisse** ähnlich wie bei den Studien mit Sojalebensmitteln **unein-**

heitlich. Die prospektiven Studien mit vorwiegend postmenopausalen Teilnehmerinnen können keinen signifikanten Effekt von Phytoöstrogenen wie Isoflavone, Coumestrol, Lignane oder Enterolignane, auf das Brustkrebsrisiko beobachten. In einer Studie bei Japanerinnen (40-59 Jahre) sank das Risiko für Brustkrebs bei einer hohen Zufuhr an Isoflavonen (Yamamoto et al., 2003). Bei den Fall-Kontroll-Studien war sowohl in den USA (multiethnisches Kollektiv), als auch in Italien und Griechenland kein signifikanter Einfluss der Zufuhr an Isoflavonen bzw. auch anderer Phytoöstrogene zu beobachten (Bosetti et al., 2005; Horn-Ross et al., 2001; Peterson et al., 2003). Bei südasiatischen Frauen, die in England leben, konnte jedoch ein nahezu signifikanter inverser Einfluss von Isoflavonen und Lignan- en (Matairesinol und Secoisolariciresinol) auf das Risiko für Brustkrebs beobachtet werden (dos Santos Silva et al., 2004). McCann et al. (2002; 2004) stellten sowohl bei hohem Konsum pflanzlicher Lignane als auch bei einer hohen berechneten Produktion von Enterolignan- en eine risikoreduzierende Wirkung für prämenopausalen, nicht jedoch für postmenopausalen, Brustkrebs fest. Die Ergebnisse stimmen mit denen der deutschen Brustkrebsstudie überein.

Verglichen mit den meisten dieser Studien bietet die Brustkrebsstudie aus Deutschland den Vorteil, dass hier nicht nur die Hauptisoflavone Genistein und Daidzein, deren Summen, oder Lignane bzw. Enterolignane betrachtet wurden, sondern die Wirkung einer ganzen Reihe von einzelnen Phytoöstrogenen und deren Summen. Dies ist von Bedeutung, da sich in der Brustkrebsstudie gezeigt hat, dass sich die **Wirkungen** sowohl der verschiedenen Isoflavone als auch der pflanzlichen Lignane auf das Risiko für prämenopausalen Brustkrebs **unterscheiden**.

Interessanterweise zeigen **Formononetin** und **Biochanin A** als Vorstufen von Daidzein und Genistein keinen brustkrebsreduzierenden Effekt, sondern erhöhen das Risiko eher (3. Quartile). Aufgrund der unterschiedlichen chemischen Struktur der Vorstufen ist es denkbar, dass sie eine andere Bioverfügbarkeit haben und möglicherweise deshalb auch andere Effekte als Daidzein und Genistein zeigen. Auch in vitro Studien und Tierstudien konnten zeigen, dass Phytoöstrogene brustkrebsfördernd wirken könnten (Bouker et al., 2000). Gesundheitsschädliche Wirkungen von Soja sind jedoch eher unwahrscheinlich, da Sojalebensmittel in asiatischen Populationen seit Jahrhunderten ohne bekannte negative Wirkungen verzehrt werden.

Tab. 77: Beispiele für Fall-Kontroll-Studien aus den USA und asiatischen Ländern zum Einfluss des Konsums sojabasierter Lebensmittel auf das Brustkrebsrisiko

Autor (Jahr), Ort, Studie	Studienpopulation Alter	Ergebnis
Lee et al. (1991; 1992) Singapur, krankenhausbasierte FKS	200 Fälle 420 Kontrollen	Brustkrebsrisiko sinkt signifikant bei prämenopausalen Frauen mit hohem Verzehr von Sojaprotein und Gesamtsojalebensmitteln; postmenopausal keine Effekte
Wu et al. (1996) USA, populationsbasierte FKS	597 Fälle 966 Kontrollen 20-79 Jahre, multiethnisch	Brustkrebsrisiko sinkt pro zusätzlicher Portion Tofu in der Woche signifikant um 15 % bei prämen. Frauen; nicht signifikant bei postmen. Frauen
Dai et al. (2001) China, populationsbasierte FKS	1.459 Fälle 1.556 Kontrollen	Brustkrebsrisiko sinkt signifikant bei hohem Verzehr von Sojaprotein
Shu et al. (2001) China, populationsbasierte FKS	1.459 Fälle 1.556 Kontrollen	Brustkrebsrisiko sinkt signifikant bei hohem Verzehr von Tofu und Gesamtsojalebensmitteln in der Jugend; gilt prä- und postmenopausal
Wu et al. (2002) USA, populationsbasierte FKS	501 Fälle 594 Kontrollen 25-75 Jahre multiethnisch	Brustkrebsrisiko sinkt signifikant bei hohem Konsum von Sojalebensmitteln in der Jugend und dem Erwachsenenalter; höchste Risikoreduzierung, wenn in beiden Perioden eine hohe Menge an Sojalebensmitteln verzehrt wurde
Hirose et al. (1995) Japan, krankenhausbasierte FKS	1.186 Fälle 607 prämenopausal 445 postmenopausal 23.163 Kontrollen	Brustkrebsrisiko sinkt nicht signifikant beim Verzehr von Tofu bei prä- und postmenopausalen Frauen; Kein signifikanter Effekt bei Miso-suppe
Witte et al. (1997) USA, Kanada, FKS	140 Fälle 222 Kontrollen (Schwestern) ≤ 50 Jahre	Brustkrebsrisiko sinkt nicht signifikant beim Verzehr von mindestens einer Portion Tofu pro Woche bei prämenopausalen Frauen
Yuan et al. (1995) China, FKS	<i>Studienregion 1:</i> 534 Fälle, 534 Kontrollen, 20-69 Jahre <i>Studienregion 2:</i> 300 Fälle, 300 Kontrollen 20-55 Jahre	Kein Effekt beim Konsum von Sojaprotein

Nicht nur die Wirkungen der Isoflavone Genistein und Daidzein unterscheiden sich von Formononetin und Biochanin A. Ähnliches gilt für die Lignane. So zeigt Secoisolariciresinol, obwohl in den höchsten Mengen konsumiert, keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko. Bei Matairesinol und dessen Metaboliten Enterolacton und Enterodiol ist dies jedoch der Fall. Dabei war aufgrund des vergleichsweise hohen Ranges bei Secoisolariciresinol eher vermutet worden, einen Effekt zu finden als bei Matairesinol, das nur in sehr geringen Mengen konsumiert wurde.

Der **Unterschied zwischen den Wirkungen von dem pflanzlichen Lignan Secoisolariciresinol und den Enterolignanen** auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko lässt sich zum einen damit erklären, dass die verwendete Datenbank hinsichtlich der pflanzlichen Lignane unvollständig ist. Darüber hin-

aus sind nicht für alle dort enthaltenen Lebensmittel zugleich Analysenwerte für pflanzliche Lignane und Enterolignane vorhanden, wie das z.B. bei Kaffee, Tee und Wein der Fall ist. Sowohl die Berechnung der pflanzlichen Vorstufen als auch die der Enterolignane weist Ungenauigkeiten auf. Einerseits sind die pflanzlichen Lignane nur die Vorstufe und nicht die eigentlich biologisch aktive Form, andererseits beruhen die Daten der bioaktiven Enterolignane auf in vitro Daten (Thompson et al., 1991), so dass die individuellen Unterschiede in der Produktion aufgrund der jeweiligen Zusammensetzung der Intestinalflora nicht berücksichtigt sind.

Tab. 78: Kohortenstudien aus westlichen Ländern sowie Japan zum Einfluss der Phytoöstrogenzufuhr auf das Brustkrebsrisiko

Autor (Jahr), Ort, Studie	Erhebungsmethode Datenbank	Studienpopulation Alter	Ergebnis
Yamamoto et al. (2003), Japan, JPHC Study	FFQ über Misosuppen- und Sojalebensmit- telkonsum Daidzein- und Genisteinzufuhr berechnet	21.852 Japanerinnen 179 Fälle 40-59 Jahre	Brustkrebsrisiko sinkt signifikant bei Daid, Gen und der Σ Daid und Gen; postmenopausal ist der Effekt stärker
Keinan-Boker et al. (2004), Niederlande, EPIC	FFQ eigene Daten in An- lehnung an de Kleijn et al. (2001) mit Scores	15.555 Frauen 280 Fälle 49-70 Jahre	Kein Einfluss auf das Brustkrebsrisiko bei Daid, Gen, Formo, Bio A, Enterolignane (ENL, END); bei Lignanen Tendenz eher sinkend
Grace et al. (2004), Großbritannien, Norfolk, EPIC	7-Tage-Ernährungs- protokoll VENUS Datenbank	16.744 Frauen 331 Fälle 41-76 Jahre	Kein Einfluss auf das Brustkrebsrisiko bei Daid und Gen; Tendenz eher risikoerhö- hend
Horn-Ross et al. (2002), USA, California Teachers Study	FFQ eigene Analysen und daraus erstellte Da- tenbank	111.526 Frauen 711 Fälle 21-103 Jahre	Kein signifikanter Einfluss auf das Brust- krebsrisiko bei Daid, Gen, Bio A, Formo, Coum, Mat, Seco; keine Unterschiede hinsichtlich Menopausenstatus und Hor- monrezeptorstatus

Es gibt Hinweise, dass die Wirkungen der Phytoöstrogene sich möglicherweise über die Beeinflussung des Hormonspiegels entfalten (Raffaelli et al., 2002). Es ist daher auch denkbar, dass der **Menopausenstatus** für die Wirkung der Phytoöstrogene von Bedeutung ist. Die endogenen Östrogenspiegel sind nach der Menopause sehr viel niedriger, da die Eierstöcke die Produktion von Östrogenen einstellen. Demnach könnte hier die Wirkung der Phytoöstrogene schwächer ausfallen als in einer Umgebung, in der die endogenen Hormonspiegel sehr hoch sind. In der Brustkrebsstudie liegen die Odds Ratios für die Gesamtgruppe im Vergleich mit der prämenopausalen Gruppe etwas höher, darüber hinaus sind die Ergebnisse für Enterolignane und Matairesinol nicht mehr signifikant. Die Gruppe in der Brustkrebsstudie, die nicht eindeutig als prämenopausal eingestuft werden konnte, ist in sich sehr heterogen. Sie setzt sich zusammen aus Frauen mit natürlicher Menopause (16 Fälle, 43 Kontrollen), mit Eierstock- (5 Fälle, 12 Kontrollen) oder Gebärmutterentfernung (53 Fälle, 115 Kontrollen) sowie aus Frauen, die aus sonstigen Gründen bereits in der Menopause sind (3 Fälle, 2 Kontrollen). Daher

kann diese Differenzgruppe nicht pauschal als postmenopausal bezeichnet werden. Durch Einschluss dieser Frauen verändern sich aber die Ergebnisse in ihrer Tendenz.

Bei amerikanischen Frauen konnte, wie bei den deutschen Frauen der Brustkrebsstudie, der risikoreduzierende Effekt von Lignan- und Enterolignan- nur bei prämenopausalen, nicht aber bei postmenopausalen, Frauen beobachtet werden (McCann et al., 2002; McCann et al., 2004). Bei südasiatischen Frauen in England sinken die Odds Ratios (nicht signifikant) ebenfalls bei prämenopausalen Frauen stärker als bei postmenopausalen (dos Santos Silva et al., 2004). In einem japanischen Kollektiv war der risikoreduzierende Effekt von Isoflavonen dagegen bei postmenopausalen Frauen stärker (Yamamoto et al., 2003). Bei der Mehrzahl der Studien war jedoch keine Interaktion mit dem Menopausenstatus zu beobachten (Bosetti et al., 2005; dos Santos Silva et al., 2004; Horn-Ross et al., 2001; Horn-Ross et al., 2002; Keinan-Boker et al., 2004).

Es fällt auf, dass in den beiden Studien, welche die Zufuhr an Phytoöstrogenen bei asiatischen Frauen (Japanerinnen, südostasiatische Frauen in England lebend) untersuchten, ein signifikanter Einfluss der Isoflavonzufuhr auf das Brustkrebsrisiko beobachtet werden konnte (dos Santos Silva et al., 2004; Yamamoto et al., 2003). Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Effekt in den anderen Studien liegt darin, dass bei Isoflavonen eventuell eine bestimmte **Zufuhrschwelle** überschritten werden muss, um einen positiven Effekt zu erzielen. In vitro Studien geben Hinweise in diese Richtung (Magee et al., 2004). Dem widersprechen jedoch die geringe berechnete tägliche mediane Zufuhrmenge von 265 µg Isoflavonen bei den südasiatischen Engländerinnen sowie die Ergebnisse der Brustkrebsstudie in Deutschland, da hier auch schon Effekte bei medianen Zufuhrmengen von Genistein und Daidzein von 172 µg/Tag (populationsbasierte Kontrollen) beobachtet werden konnten.

Darüber hinaus könnte neben der Höhe der Phytoöstrogenzufuhr auch der **Zeitpunkt der Zufuhr** für die Wirkung von Bedeutung sein. So wird aufgrund der Ergebnisse aus Studien an Tieren (Lamartiniere, 2000) und zwei epidemiologischen Studien (Shu et al., 2001; Wu et al., 2002) vermutet, dass der entscheidende Zeitpunkt für eine protektive Wirkung von Soja auf das Risiko für Brustkrebs in der Kindheit bzw. Jugend liegt, da hier die Brustdrüsen angelegt werden und diese daher besonders empfänglich sind für äußere Einwirkungen. So ist bei asiatischen Immigrantinnen in den USA (Ziegler et al., 1993), welche in den asiatischen Ländern geboren wurden, das Risiko an Brustkrebs zu erkranken deutlich geringer als für asiatisch stämmige Frauen, die bereits in den USA geboren wurden. Dies legt ebenso die Schlussfolgerung nahe, dass die frühe Exposition von Bedeutung ist.

Tab. 79: Fall-Kontroll-Studien aus westlichen Ländern zum Einfluss der Phytoöstrogenzufuhr auf das Brustkrebsrisiko

Autor (Jahr), Ort, Studie	Erhebungsmethode Datenbank	Studienpopulation Alter	Ergebnis
Dos Santos Silva et al. (2004) Großbritannien, populationsbasierte FKS	FFQ Eigene Datenbank	südasiatische Frauen in England lebend 240 Fälle 477 Kontrollen jünger als 70 Jahre	Brustkrebsrisiko sinkt (fast signifikant) bei Gen, Daid, Σ Gen und Daid, Seco, Mat, Σ Seco und Mat
McCann et al. (2004) USA (Western New York), populationsbasierte FKS	FFQ De Kleijn-Datenbank	prä-m.: 315 Fälle, 593 Kontrollen post-m.: 807 Fälle, 1.443 Kontrollen 35–79 Jahre	Brustkrebsrisiko sinkt signifikant bei Σ Seco und Mat bei prä-m. Frauen; kein Effekt bei post-m. Frauen
McCann et al. (2002) USA (New York), FKS	FFQ Pillow-Datenbank	prä-m.: 301 (96) Fälle, 316 (86) Kontrolle post-m.: 439 (111) Fälle, 334 (102) Kontrollen; in Klammern: Anzahl Personen mit Blutproben für CYP 17; keine Altersangaben	Brustkrebsrisiko sinkt signifikant bei: Σ ENL und END bei prä-m. Frauen; bei post-m. Frauen nicht signifikant; CYP 17: Brustkrebsrisiko sinkt signifikant bei prä-m. Frauen mit mind. einem A2 Allel
Bosetti et al. (2005) Italien, krankenhausbasierte FKS	USDA-Datenbank	2.569 Fälle 1.588 Kontrollen 20–74 Jahre	Kein signifikanter Einfluss auf das Brustkrebsrisiko bei Σ Daid und Gen; leichte Tendenz (n. s.) zur Senkung des Brustkrebsrisikos bei post-m. Frauen
Peterson et al. (2003) Griechenland, FKS	USDA-Datenbank	820 Fälle 1.548 Kontrollen keine genauen Altersangaben	Kein signifikanter Einfluss auf das Brustkrebsrisiko bei Σ Daid und Gen
Horn-Ross et al. (2001) USA (Kalifornien), populationsbasierte FKS, Bay Area Breast Cancer Study	FFQ eigene Analysen und daraus erstellte Datenbank	multiethnisch: Afro-amerikanerinnen, Latinos, Weiße 1.326 Fälle 1.657 Kontrollen 35–79 Jahre	Kein signifikanter Einfluss auf das Brustkrebsrisiko bei Gen, Daid, Bio A, Formo, Coum, Mat, Seco; sowohl bei prä- als auch postmenopausalen Frauen; keine Unterschiede zwischen den einzelnen ethnischen Gruppen

Im Rahmen der Risikoschätzung spielt auch die zugrunde liegende **Datenbank** eine wichtige Rolle. An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass die Unterschiede in den Studienergebnisse bezüglich einer hohen Isoflavonzufuhr in Griechenland (Peterson et al., 2003) und Italien (Bosetti et al., 2005) auch auf die verwendete Datenbank zurückzuführen sein könnte. Bei den Auswertungen dieser beiden Studien wurde die USDA-Datenbank verwendet. Diese erscheint für dieses Kollektiv eher ungeeignet, da sie hauptsächlich Sojaprodukte enthält, die jedoch in Italien so gut wie gar nicht verzehrt werden (Erp-Baart et al., 2003). Andere Isoflavonquellen, wie etwa Kaffee oder Kürbis, werden nicht berücksichtigt. Daher wird die mediane Isoflavonzufuhr in Italien auf lediglich 21,7 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ geschätzt. Dieser Wert liegt weit unter der medianen Isoflavonzufuhr der Kontrollen der Brustkrebsstudie von 289 $\mu\text{g}/\text{Tag}$.

4.4.1.3. Sensitivitätsanalyse und Einschränkungen von Fall-Kontroll-Studien

Der große Nachteil von Fall-Kontroll-Studien, wie der vorliegenden Brustkrebsstudie, ist im Gegensatz zu prospektiven Studien, dass Recall Bias (Erinnerungsverzerrungen) bei den Fällen infolge der Krankheitsdiagnose nie ganz ausgeschlossen werden kann. Die Erinnerung an die Ernährung vor der Krebsdiagnose könnte verzerrt sein, je nachdem ob ein Einfluss der Ernährungsweise auf die Entstehung der Krankheit vermutet wird oder nicht. Darüber hinaus sind die Fälle – im Unterschied zu den Kontrollen – möglicherweise stärker motiviert, den Fragebogen zur Ernährung besonders präzise auszufüllen. Das erklärte Ziel der Brustkrebsstudie war es jedoch nicht, den Einfluss der Ernährung auf das Brustkrebsrisiko zu untersuchen, weshalb die Teilnehmerinnen auch nicht besonders für dieses Thema sensibilisiert waren.

Durch die Sensitivitätsanalyse bei den prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie konnte gezeigt werden, dass sich die Ergebnisse nur geringfügig ändern, wenn diejenigen Frauen ausgeschlossen werden, die den Fragebogen später als ein Jahr nach der Krebsdiagnose ausgefüllt haben. Dies unterstreicht die Qualität der Daten. Die Erinnerung an die Ernährung vor der Krebsdiagnose der Frauen scheint demnach nicht entscheidend davon abhängig zu sein, wann der FFQ ausgefüllt wurde.

Zudem ist davon auszugehen, dass Lebensmittel nach persönlichen Ernährungspräferenzen verzehrt werden und sich daher im Erwachsenenalter meist nicht grundlegend ändern (Arai et al., 2000a). Darüber hinaus gaben mehr als 90 % der Brustkrebspatientinnen einer Studie an, dass sich ihre Ernährungsweise vom Zeitpunkt der Krebsdiagnose bis zur Abgabe der Urinprobe nicht verändert hat (Zheng et al., 1999). Wu et al. (2004) beobachteten, dass sich Brustkrebsfälle von den Kontrollen hinsichtlich der Einschätzung ihres aktuellen und früheren Sojakonsums nicht unterscheiden. Die Autoren konnten keinen Hinweis auf selektive Recall Bias zwischen Brustkrebsfällen und Kontrollen beobachten.

Sowohl in der Brustkrebsstudie (Fall-Kontroll-Studie) als auch in EPIC-Heidelberg (prospektive Studie) wurde die gleiche Ernährungserhebungsmethode verwendet, so dass Energie- und Nährstoffzufuhr verglichen werden konnten. Bei beiden Studien liegen diese in ähnlichen Bereichen, was wiederum für die Qualität der Daten aus der Brustkrebsstudie spricht.

Da sich die deskriptiven Daten zwischen der Gesamtstudiengruppe aus zwei Studienregionen und der Untergruppe mit FFQ aus einer Studienregion nur in wenigen Parametern geringfügig unterscheiden, können auch Auswahlverzerrungen (Selection Bias) nahezu ausgeschlossen werden.

4.4.1.4. Modifikation des Effekts der Phytoöstrogenzufuhr auf das Brustkrebsrisiko durch den Hormonrezeptorstatus des Tumors

Da vermutet wird, dass Phytoöstrogene das Brustkrebsrisiko über die Besetzung des Östrogenrezeptors beeinflussen, wäre es denkbar, dass auch nur bei östrogenrezeptorpositiven Tumoren eine präventive Wirkung auftritt. Tatsächlich ist der risikoreduzierende Effekt von **Genistein und Daidzein** auf Frauen mit östrogenrezeptorpositiven bzw. progesteronrezeptorpositiven Tumoren beschränkt, was die

These eines hormonrezeptorabhängigen Mechanismus unterstützt. Dies widerspricht jedoch in vitro Studien die zeigten, dass weit oberhalb der deutschen Zufuhrwerte liegende Isoflavonkonzentrationen nötig sind, um hormonrezeptorabhängige Effekte zu erzielen (Magee et al., 2004). Aus diesem Grund scheinen eher Mechanismen von Bedeutung zu sein, die unabhängig vom Hormonrezeptorstatus sind.

Neben in vitro Studien gibt es auch einige Interventionsstudien, die bei prämenopausalen Frauen nach Gabe von Soja (Isoflavone) oder Leinsamen (Lignane) eine Reduzierung von verschiedenen endogenen Steroidhormonen wie 17β -Estradiol, Progesteron, follikelstimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH) sowie eine Erhöhung des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG: sex hormone binding globulin) im Plasma beobachten konnten (Haggans et al., 1999; Haggans et al., 2000; Kumar et al., 2002; Kurzer, 2002; Raffaelli et al., 2002). Darüber hinaus wurde mit vermehrter Aufnahme von Soja auch eine Erhöhung des Verhältnisses von 2-(OH) zu 16α -(OH) und 2-(OH) zu 4-(OH) Östrogenen im Urin festgestellt. Dies wiederum reduziert vermutlich die Bildung von genotoxischen und karzinogenen Östrogenmetaboliten (Kurzer, 2002). Auch einige am Östrogenmetabolismus beteiligte Enzyme, wie die Aromatase oder die Sulfotransferase, können von Phytoöstrogenen gehemmt werden (Kirk et al., 2001). Dieser Effekt fiel bei postmenopausalen Frauen schwächer aus. Die hier vorgelegten Ergebnisse gehen mit den geschilderten biologischen Mechanismen einher, da die Isoflavone die Bildung, den Transport und die Elimination von endogenen Steroidhormonen beeinflussen und daher vor hormonabhängigem Brustkrebs schützen können.

Im Gegensatz zu den Isoflavonen Genistein und Daidzein ist der hier beobachtete Effekt bei den **Enterolignan**en nicht abhängig vom Rezeptorstatus des Tumors, was wiederum unterschiedliche Wirkmechanismen von Isoflavonen und Enterolignanen vermuten lässt. Isoflavone und Enterolignane zeigen zwar ähnliche Effekte, z. B. bei der Konkurrenz mit Östrogenen um die Bindungsstelle am Östrogenrezeptor (Typ II), Erhöhung von SHBG, Hemmung einiger steroidmetabolisierender Enzyme (Aromatase) oder auch der antioxidativen Aktivität (Benassayag et al., 2002; Wang, 2002). Jedoch waren in Abhängigkeit vom angewandten Testsystem auch Unterschiede bei den einzelnen Phytoöstrogenen zu beobachten. Die zugrunde liegenden Mechanismen für diese Unterschiede bedürfen jedoch weiterführender Forschung. Im Gegensatz zu den hier vorliegenden Ergebnissen konnte in einem amerikanischen Kollektiv kein Effekt des Hormonrezeptorstatus des Tumors auf die Wirkung von Isoflavonen und Lignanen auf das Brustkrebsrisiko beobachtet werden (Horn-Ross et al., 2002). In Shanghai dagegen war die Reduktion des Brustkrebsrisikos durch den hohen Verzehr von Sojalebensmitteln deutlich stärker bei Frauen mit östrogen- und progesteronrezeptorpositiven Tumoren (Dai et al., 2001).

4.4.2. Biomarker im Plasma und ihr Einfluss auf das Brustkrebsrisiko

Der Schwerpunkt der Diskussion in diesem Kapitel sind nicht die Konzentrationen im Plasma, sondern der Einfluss der Plasmakonzentrationen auf das Risiko für Brustkrebs. Die Höhe der Konzentration von Enterolacton im Plasma im Vergleich zu anderen Studien wurde in Kapitel 3.3.2 im Rahmen der

BVS II diskutiert. Genistein dagegen wurde in der BVS II nicht im Plasma bestimmt, weshalb Genistein hier ausführlicher diskutiert wird.

4.4.2.1. Enterolacton- und Genisteinkonzentrationen im Plasma

Die mittleren und medianen Enterolactonkonzentrationen im Plasma liegen bei der Brustkrebsstudie in ähnlichen Größenordnungen wie bei anderen Studien, die den Einfluss von Enterolacton auf das Risiko für Brustkrebs untersuchten (Tab. 80). In der Brustkrebsstudie unterscheiden sich die Enterolactonkonzentrationen bei Fällen und Kontrollen sowohl in der prämenopausalen Gruppe als auch in der Gesamtgruppe signifikant, wobei die Kontrollen sowohl den höheren Median als auch den höheren Mittelwert aufweisen. Auch Pietinen et al. (2001) konnten in der Gesamtgruppe signifikante Unterschiede zwischen der Enterolactonkonzentration von Fällen und Kontrollen beobachten. Dort zeigen ebenfalls die Kontrollen die höheren Werte. In der postmenopausalen Untergruppe blieben diese Unterschiede bestehen, bei der prämenopausalen Untergruppe konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen nachgewiesen werden. Zeleniuch-Jacquotte et al. (2004) konnten in der Gesamtgruppe signifikante Unterschiede beobachten, die sich in der prämenopausalen, jedoch nicht in der postmenopausalen Gruppe wiederfanden. Darüber hinaus zeigten hier die Fälle (Gesamtgruppe, prämenopausale Gruppe) und nicht die Kontrollen die höheren medianen und mittleren Zufuhrwerte. Kilkkinen et al. (2004) und Boccardo et al. (2004) stellten dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den mittleren Enterolactonkonzentrationen von Fällen und Kontrollen fest. Hulten et al. (2002), Grace et al. (2004) und Olsen et al. (2004) treffen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen in den Enterolactonkonzentrationen keine Aussage.

Die mittlere Genisteinkonzentration im Plasma der prämenopausalen Frauen (Kontrollen) von 11,0 nmol/l ist ähnlich den Konzentrationen in anderen westlichen Populationen (Tab. 81). Bei finnischen Frauen wurden im Mittel etwas niedrigere Werte von 6,2 nmol/l (Uehara et al., 2000a) gemessen. Bei finnischen Vegetarierinnen und Erwachsenen aus den USA wurden Genisteinkonzentrationen von ca. 17 nmol/l ermittelt (Adlercreutz et al., 1994; Valentin-Blasini et al., 2003). Bei Männern und Frauen aus Großbritannien wurden höhere mittlere Genisteinkonzentrationen von 33,2 bzw. 27,7 nmol/l gemessen (Morton et al., 2002). Diese höheren Werte könnten zum einen begründet sein in der Anwendung unterschiedlicher Methoden bei der Bestimmung der Genisteinkonzentration im Plasma. Zum anderen spiegeln sie eventuell auch den höheren Konsum von Soja auf Grund des vermehrten Einsatzes von Sojazusätzen in Lebensmitteln wie Brot und Backwaren in Großbritannien wider.

Tab. 80: Mediane und mittlere Enterolactonkonzentrationen (nmol/l) in Studien, die den Einfluss der Enterolactonkonzentration im Plasma/Serum auf das Brustkrebsrisiko untersuchten

Autor (Jahr), Land, Methode	Teilnehmer (Fälle/ Kontrollen)	Mediane (nmol/l)		Mittelwerte (nmol/l)		p-Wert
		Fälle/Kontrollen	Fälle/Kontrollen	Fälle/Kontrollen	Fälle/Kontrollen	
Pietinen et al. (2001), Finnland, TR-FIA	GG* (194/208)			19,6	25,9	0,003
	präim. (68/75)			16,6	20,7	0,10
	postm. (126/133)			21,2	28,9	0,01
Hultén et al. (2002), Schweden, TR-FIA	VIP & Monica (155/308)	19,9	19,6	26,8	22,9	
	MSP (93/185)			19,3	20,4	
Kilkinen et al. (2004), Finnland, TR-FIA	GG* (206/215)			25,2	24,0	0,52
Boccardo et al. (2004), Italien, TR-FIA	GG* (18/383)	8,5	16,0	14,7	19,8	0,3 (Median 0,04)
Zeleniuch-Jacquotte et al. (2004), USA, TR-FIA	GG* (417/417)	14,3	12,8	18,5	17,2	0,04
	präim. (189/189)	13,9	10,9	18,3	15,1	0,01
	postm. (228/228)	14,5	14,3	18,6	18,9	0,51
Grace et al. (2004), GB, GC-MS bzw. LC-MS	GG* (284)	15,1		12,7 [#]		
Olsen et al. (2004), Dänemark, TR-FIA	k. A.	k. A.		k. A.		k. A.
Brustkrebsstudie Deutschland, TR-FIA	GG* (289/301)	6,0	8,8	10,9	11,9	0,004
	präim. (220/237)	6,3	9,7	11,6	12,2	0,013

[#] geometrischer Mittelwert; * GG = Gesamtgruppe

Im Vergleich zu westlichen Populationen liegen in japanischen Kollektiven die Genisteinkonzentrationen im Blut deutlich höher. Es sind mittleren Genisteinkonzentrationen in Bereichen zwischen 407 und 502 nmol/l (Morton et al., 2002; Uehara et al., 2000a) zu finden, was auf den hohen Sojakonsum in asiatischen Ländern zurückzuführen ist. Auch der Range der Genisteinkonzentrationen ist in japanischen Populationen um ein Vielfaches höher als in westlichen Populationen. In Japan wurden Ranges von 0–4.192 nmol/l (Morton et al., 2002) beobachtet. In westlichen Populationen konnten Ranges von 0–953 nmol/l (Zeleniuch-Jacquotte et al., 1998) gemessen werden. In der Brustkrebsstudie lag der Range zwischen 0,3 und 394 nmol/l.

Tab. 81: Beispiele einiger Studien, die Genistein in Plasma bzw. Serum (nmol/l) bestimmt haben (Median, Mittelwert, Range)

Autor (Jahr) Land, Methode	Teilnehmer, Alter	Median (nmol/l)	Mittelwert (nmol/l)	Range (nmol/l)
Adlercreutz et al. (1994) , Finnland, GC/MS/SIM	14 Omnivore		4,9	
	14 Vegetarier		17,1	
Zeleniuch-Jacquotte et al. (1998) , USA, IC und GC-MS	60 Amerikanerinnen Zeitpunkt 1	9,3		0 – 430
	Zeitpunkt 2	7,0		0 – 745
	Zeitpunkt 3	4,9		0 – 953
Uehara et al. (2000a) , Japan und Finnland, TR-FIA	111 japanische Frauen	306,3	406,8	5 – 2.513
	87 finnische Frauen	4,1	6,2	0 – 37
Wang et al. (2000) , Finnland, TR-FIA	80 Erwachsene	1,4	3,2	2 – 370
Morton et al. (2002) , Japan, UK, GC/MS	102 Japaner	287,7	492,7	0 – 4.092
	125 Japanerinnen	234,0	501,9	0 – 4.192
	43 Briten	26,5	33,2	0 – 118
	133 Britinnen	19,2	27,7	0 – 157
Valentin-Blasini et al. (2003) , USA NAHNES III, SPE/HPLC	208 Erwachsene		17,4	n.d.* – 203
Frankenfeld et al. (2003) , USA, LC-MS	96 postm. Frauen, 50-79 Jahre	10,9	12,2 [#]	2 – 421
Wu et al. (2004) , USA, LC-ES/MS/MS	97 Fälle	6,0	4,1 [#]	
	97 Kontrollen asiatischstämmige Amerika- nerinnen 25-74 Jahre	8,0	6,5 [#]	
Grace et al. (2004) , UK, GC/MS und LC/MS	284 weibliche EPIC-Norfolk Teilnehmer, 45-75 Jahre	13,0	15,2 [#]	n.d.* – 591
Brustkrebsstudie , Deutschland, TR-FIA	220 Fälle	4,5	11,9	0 – 304
	237 Kontrollen Frauen prämenopausal	3,7	11,0	1 – 394

* not detectable (nicht nachweisbar)

[#] geometrischer Mittelwert

4.4.2.2. Einfluss der Biomarkerkonzentrationen im Plasma auf das Brustkrebsrisiko

Es konnte gezeigt werden, dass das Brustkrebsrisiko in der prämenopausalen Gruppe und der Gesamtgruppe mit steigenden **Enterolactonkonzentrationen** im Plasma sinkt. Dies bestätigt die Ergebnisse der berechneten Enterolignanwerte (vergleiche Kapitel 3.4.1.4). Dies ist die erste Studie, die sowohl den Einfluss der berechneten Produktion an Enterolacton als auch den Einfluss der Enterolactonkonzentrationen im Plasma auf das Risiko für Brustkrebs untersuchte. Durch die Anwendung zweier unterschiedlicher Methoden, nämlich der Zufuhrberechnung und der Bestimmung von Biomarkerkonzentrationen im Plasma wird die Aussagekraft der Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie erhöht, da die Nachteile der einzelnen Methoden kompensiert werden.

Im Gegensatz zu Enterolacton konnte für das Isoflavon **Genistein** die durch Berechnung der Zufuhr ermittelte Reduzierung des Brustkrebsrisikos durch die Biomarkeranalyse im Plasma nicht bestätigt werden. Für Genistein kommt man somit durch Anwendung zweier unterschiedlicher Methoden nicht zum gleichen Ergebnis. Damit kann ein Einfluss des Genisteinkonsums auf das Brustkrebsrisiko in diesem deutschen Kollektiv nicht eindeutig nachgewiesen werden.

In Tab. 82 sind die Studien, die den Einfluss von Enterolacton im Blut auf das Brustkrebsrisiko untersuchten, zusammengefasst. Die Ergebnisse der Brustkrebsstudie hinsichtlich des inversen Zusammenhangs zwischen der **Enterolactonkonzentration** im **Plasma** und dem Risiko für (prämenopausalen) Brustkrebs stimmt mit den Ergebnissen einer Fall-Kontroll-Studie mit prä- und postmenopausalen Frauen aus Finnland (Pietinen et al., 2001) überein. Auch bei italienischen Frauen mit tastbaren Zysten (Boccardo et al., 2004) konnte beobachtet werden, dass Frauen mit Enterolactonkonzentrationen im Serum ≥ 8 nmol/l ein signifikant geringeres Risiko für Brustkrebs hatten als Frauen mit niedrigeren Werten. Bei dänischen Frauen (Olsen et al., 2004) konnte ebenfalls eine signifikante Reduzierung des Brustkrebsrisikos bei Frauen in der vierten im Vergleich zur zweiten Quartile der Enterolactonkonzentrationen im Plasma beobachtet werden.

In einer prospektiven Studie aus Finnland (Kilkkinen et al., 2004) konnte zunächst in der Gesamtgruppe kein Zusammenhang zwischen Enterolactonkonzentrationen im Plasma und dem Risiko für Brustkrebs gefunden werden. Nach Stratifizierung nach dem Menopausenstatus sanken die Odds Ratios mit steigenden Enterolactonkonzentrationen in der Gruppe der prämenopausalen Frauen. Die Ergebnisse waren jedoch bei der geringen Fallzahl nicht signifikant.

In der EPIC-Kohorte von Norfolk in Großbritannien (Grace et al., 2004) konnte bei Verdopplung der Enterolactonkonzentration im Blut kein Zusammenhang zwischen der Enterolactonkonzentration und dem Risiko für Brustkrebs gefunden werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine prospektive Studie aus den USA (Zeleniuch-Jacquotte et al., 2004). Auch hier waren keine Ergebnisse, die mit den gängigen Risikofaktoren adjustiert wurden, signifikant. In beiden Studien wurden vornehmlich postmenopausale Fälle betrachtet. Hulten et al. (2002) beobachteten einen U-förmigen Zusammenhang zwischen den Enterolactonkonzentrationen im Plasma und dem Risiko für Brustkrebs bei Auswertung der zusammengefassten Daten von drei prospektiven Studien. Stratifizierung nach den drei Studienkollektiven zeigte, dass bei allen dreien sehr niedrige Enterolactonkonzentrationen auch mit niedrigeren Odds Ratios verbunden waren (nicht signifikant). In zwei Studienkollektiven konnte bei sehr hohen Enterolactonkonzentrationen im Blut ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko beobachtet werden. Hier handelte es sich um inzidente Brustkrebsfälle und vorwiegend prämenopausale (54%) Frauen. In der dritten Studiengruppe, mit einem höheren Anteil an postmenopausalen (85%) Frauen, war dagegen bei sehr hohen Enterolactonkonzentrationen im Plasma eine schwache Tendenz zur Risikoreduzierung zu beobachten.

Tab. 82: Übersicht der Studien, die den Einfluss von Enterolacton auf das Brustkrebsrisiko untersuchten, mit Angabe von Odds Ratios (OR), 95 %-Konfidenzintervallen (CI), Cut-Off-Werten für die Quantileinteilung und Teilnehmerzahl (sofern vorhanden)

Autor (Jahr), Ort, Studiendesign, Analysemethoden		Quantilen					p-Wert
		1	2	3	4	5	
Pietinen et al. (2001) Finnland FKS TR-FIA	Cut-off-Werte nmol/l	<6,19	6,19–14,08	14,19–24,34	24,37–34,80	>34,80	
	gesamt (F*:194/K**:208)	49	43	36	37	29	
	OR adjust ¹ .	1,0	0,60	0,57	0,53	0,38	
	(95 % CI)		(0,30–1,17)	(0,29–1,13)	(0,27–1,05)	(0,18–0,77)	0,03
	Cut-off-Werte nmol/l	<5,48	5,48–11,37	11,66–20,22	20,61–30,03	>30,03	
	präim. (F:68/K:75)	17	14	13	13	11	
	OR adjust ¹ .	1,0	0,82	0,39	0,52	0,42	
	(95 % CI)		(0,22–3,09)	(0,09–1,78)	(0,14–2,00)	(0,10–1,77)	<i>0,18</i>
	Cut-off-Werte nmol/l	<6,30	6,33–14,90	15,07–26,01	26,11–37,65	>37,65	
postm. (F:126/K:133)	32	29	23	24	18		
OR adjust ¹ .	1,0	1,19	0,60	0,80	0,50		
(95 % CI)		(0,46–3,07)	(0,24–1,49)	(0,32–2,02)	(0,19–1,28)	<i>0,10</i>	
Hulten et al. (2002) Schweden Kohortenstudie TR-FIA	Cut-off-Werte nmol/l	<5,5	5,5–10,2	10,2–27,4	27,4–39,1	39,1–143,5	
	(Perzentilen)	(0–12,5)	(12,5–25)	(25–75)	(75–87,5)	(87,5–100)	
	gesamt (F:248/K:492)	41 / 61	28 / 62	101 / 247	32 / 60	43 / 62	
	OR adjust ² .	1,6	1,1	1,0	1,2	1,8	
	(95 % CI)	(1,0–2,7)	(0,6–1,8)		(0,7–2,0)	(1,4–4,3)	
	Cut-off-Werte nmol/l	<10,2	10,2–18,6	18,6–27,4	27,4–100		
(Perzentilen)	(0–25)	(25–50)	(50–75)	(75–100)			
gesamt (F: 248/K:490)	69 / 122	51 / 123	50 / 124	78 / 121			
OR adjust ² .	1,0	0,7	0,7	1,1			
(95 % CI)		(0,5–1,1)	(0,5–1,1)	(0,7–1,7)			

* F = Fälle; ** K = Kontrollen

¹ Adjustiert für Alter, Region, Alter bei Menarche, Alter bei erster ausgetragener Schwangerschaft, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Anwendung von Östrogensatztherapie, Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Geschichte von gutartigen Brusterkrankungen, Bildung, aktueller Alkoholkonsum, Rauchen, physische Aktivität, Waist to Hip Ratio, BMI² Adjustiert für BMI, Rauchen, Menopausenstatus

Fortsetzung Tab. 82: Übersicht der Studien, die den Einfluss von Enterolacton auf das Brustkrebsrisiko untersuchten, mit Angabe von Odds Ratios (OR), 95 %-Konfidenzintervallen (CI), Cut-Off-Werten für die Quantileneinteilung und Teilnehmerzahl (sofern vorhanden)

Autor (Jahr), Ort, Studiendesign, Analysemethoden		Quantilen					p-Wert
		1	2	3	4	5	
Kilkinen et al. (2004) Finnland Kohortenstudie TR-FIA	Cut-off-Werte gesamt (F:206/K:215)		9,2	17,9	32,3		
	OR ³	1,00	1,67	1,71	1,30		
	(95 % CI)		(0,95-2,95)	(0,96-3,06)	0,73-2,31)	0,48	
	präm. Cut-off-Werte		11,9	26,8			
	OR ³	1,00	1,15	0,73		0,42	
	(95 % CI)		(0,51-2,56)	(0,34-1,59)			
	postm. (2/3 der Prob.) Cut-off-Werte		11,9	26,8			
	OR ³	1,00	1,26	1,22			
	(95 % CI)		(0,71-2,21)	(0,69-2,16)		0,50	
Grace et al. (2004) EPIC Norfolk Kohortenstudie GC-MS bzw. LC-MS	(F:92/K:181) Log ₂ OR adjustiert ⁴ bei Verdopplung der Exposition	0,996				0,96	
	(95 % CI)	(0,82-1,20)					
Boccardo et al. (2004) Italien TR-FIA	gesamt (F:18/K:383) Cut-off-Werte RR ^{***}	9 1,00	9 8,0 0,36			0,04	
	(95 % CI)		(0,14-0,93)				

³ Adjustierung für Alkoholkonsum, BMI, physische Aktivität, Rauchen und Ausbildungsdauer hatte keinen bedeutenden Einfluss auf die Odds Ratios

⁴ Adjustiert für BMI, Menopausenstatus, Parität, HRT, Rauchen, familiäre Brustkrebsgeschichte, Aufnahme von gesättigten Fettsäuren

*** RR = relatives Risiko

Fortsetzung Tab. 82: Übersicht der Studien, die den Einfluss von Enterolacton auf das Brustkrebsrisiko untersuchten, mit Angabe von Odds Ratios (OR), 95 %-Konfidenzintervallen (CI), Cut-Off-Werten für die Quantileneinteilung und Teilnehmerzahl (sofern vorhanden)

Autor (Jahr), Ort, Studiendesign, Analysemethode		Quantilen					<i>p</i> -Wert
		1	2	3	4	5	
Olsen et al. (2004)	Gesamt	94	109	96	82		
Dänemark	Cut-off-Werte	0,1-14,4	14,5-28,1	28,2-47,9	48,0-454,6		
Kohortenstudie	IRR roh	0,77	1,00	0,80	0,55		
TR-FIA	(95 % CI)	(0,51-1,15)		(0,53-1,21)	(0,36-0,85)		
	IRR (20 nmol ENL) ⁵	0,93					
	CI (20 nmol)	(0,86-1,01)					0,09
	ER positiv	65	73	71	64		
	IRR roh	0,77	1,00	0,95	0,67		
	(95 % CI)	(0,48-1,24)		(0,59-1,53)	(0,41-1,08)		
	IRR (20 nmol ENL) ⁵	0,97					
	CI (20 nmol)	(0,88-1,06)					0,45
	ER negativ	21	28	17	14		
	IRR roh	0,61	1,00	0,43	0,26		
	CI	(0,25-1,53)		(0,16-1,15)	(0,09-0,77)		
	IRR (20 nmol ENL) ⁵	0,71					0,02
	CI (20 nmol)	(0,53-0,94)					

⁵ IRR (Incidence Rate Ratio) pro 20 nmol/l höhere Enterolactonkonzentrationen; adjustiert für Schulbildung, Alkoholkonsum, Parität (Nulliparität, Anzahl der Geburten, Alter bei der ersten Geburt), Dauer der Hormonersatztherapie, BMI, Rauchen

Fortsetzung Tab. 82: Übersicht der Studien, die den Einfluss von Enterolacton auf das Brustkrebsrisiko untersuchten, mit Angabe von Odds Ratios (OR), 95 %-Konfidenzintervallen (CI), Cut-Off-Werten für die Quantileneinteilung und Teilnehmerzahl (sofern vorhanden)

Autor (Jahr), Ort, Studiendesign, Analysemethode		Quantilen					p-Wert
		1	2	3	4	5	
Zeleniuch- Jacquotte et al. (2004)							
	prä-m. (F:189/K:189)	32/45	34/41	37/38	44/32	42/33	
Kohortenstudie	OR roh	1,0	1,3	1,4	1,9	1,7	<i>0,05</i>
TR-FIA	(95 % CI)		(0,7-2,5)	(0,7-2,8)	(1,0-3,6)	(0,8-3,4)	
	OR adjustiert ⁶	1,0	1,3	1,3	1,7	1,6	<i>0,13</i>
	(95 % CI)		(0,7-2,7)	(0,6-2,7)	(0,9-3,3)	(0,7-3,4)	
	post-m. (F:228/K:228)	43/48	45/46	48/44	45/46	47/44	
	OR roh	1,0	1,1	1,2	1,1	1,2	<i>0,58</i>
	(95 % CI)		(0,6-2,0)	(0,7-2,2)	(0,6-1,9)	(0,7-2,3)	
	OR adjustiert ⁶	1,0	1,3	1,2	1,3	1,0	<i>0,95</i>
	(95 % CI)		(0,7-2,5)	(0,6-2,3)	(0,7-2,3)	(0,5-2,1)	
Brustkrebsstudie	gesamt (F:289/K:301)	98 / 75	81 / 76	55 / 75	55 / 75		
Deutschland	Cut-off-Werte	<3,2	3,2-8,8	8,8-16,0	>16,0		
FKS	OR adjustiert ⁷	1,00	0,88	0,51	0,46		<i>0,006</i>
TR-FIA	(95 % CI)		(0,48-1,61)	(0,27-0,96)	(0,24-0,87)		
	prä-m. (F:220/K:237)	72 / 57	60 / 59	44 / 57	44 / 64		
	Cut-off-Werte	<3,2	3,2-8,8	8,8-16,0	>16,0		
	OR adjustiert ⁷	1,00	0,87	0,43	0,43		<i>0,010</i>
	(95 % CI)		(0,41-1,81)	(0,20-0,95)	(0,19-0,93)		

⁶ Adjustiert für Alter bei Menarche, Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Nulliparität, Alter bei erster ausgetragener Schwangerschaft, Größe, BMI

⁷ Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

Phytoöstrogenkonzentrationen im Blut korrelieren sehr stark mit Phytoöstrogenkonzentrationen im **Urin** (Grace et al., 2004; Ritchie et al., 2004; Valentin-Blasini et al., 2003). Daher ist es sinnvoll, auch Studien zu betrachten, die Enterolacton im Urin gemessen und den Zusammenhang zum Brustkrebsrisiko untersucht haben. Aber auch hier sind die Ergebnisse unterschiedlich und es zeigt sich ein ähnlich uneinheitliches Bild wie bei den Plasmawerten.

In zwei Fall-Kontroll-Studien aus Australien (Ingram et al., 1997) und China (Dai et al., 2002) konnte ein inverser Zusammenhang zwischen den Enterolactonkonzentrationen im Urin und dem Risiko für Brustkrebs beobachtet werden. Prospektive Studien aus den Niederlanden (den Tonkelaar et al., 2001) und Großbritannien (Grace et al., 2004) konnten dies jedoch nicht bestätigen. Bei beiden Studien war die Fallzahl jedoch relativ gering.

Für die **Genisteinkonzentration** im Plasma konnte in der Gruppe der prämenopausalen Frauen kein signifikanter Einfluss auf das Risiko für Brustkrebs gezeigt werden. In der Gesamtgruppe dagegen verdoppelt sich das Risiko für Brustkrebs in der vierten Quartile signifikant. Grace et al. (2004) beobachteten in ihrer prospektiven Studie in Großbritannien, mit einem hohen Anteil an postmenopausalen Frauen, für Genistein sowohl im Serum als auch im Urin ein steigendes, jedoch nicht signifikantes Risiko für Brustkrebs bei hohen Genisteinkonzentrationen. Es ist keine weitere Studie bekannt, welche die Genisteinkonzentration im Plasma hinsichtlich des Risikos für Brustkrebs untersuchte. Es gibt jedoch auch hier Studien, die Biomarker für die Genisteinzufuhr im Urin bestimmten. In zwei asiatischen Fall-Kontroll-Studien sank das Risiko nicht signifikant bei steigenden Genisteinkonzentrationen im Urin (Dai et al., 2002; Zheng et al., 1999). Gleiches konnte auch in einer prospektiven Studie in den Niederlanden (den Tonkelaar et al., 2001) beobachtet werden.

Inbesondere bei Genistein, das über die westliche Ernährung meist nicht regelmäßig konsumiert wird, ist es fraglich, ob die Messung der Plasmakonzentration zu einem einzigen Zeitpunkt ausreichend ist, um die Versorgung mit Isoflavonen zu beschreiben. Das Maximum der Plasmakonzentrationen wird bei Genistein nach ca. 6-8 Stunden erreicht. Darüber hinaus ist die Halbwertszeit relativ kurz und liegt in etwa bei 7 Stunden (Setchell, 1998; Watanabe et al., 1998). Die Analyse des Biomarkers Genistein liefert somit Informationen hinsichtlich der aktuellen Ernährungsweise. Gerade bei der Untersuchung des Ernährungseinflusses auf Krebserkrankungen ist jedoch die langfristige Versorgung von Interesse. Dies kann unter Verwendung eines FFQ vermutlich besser erfasst werden. Aber auch diese Methode hat ihre Einschränkungen, da die zur Berechnung der Phytoöstrogenzufuhr verwendeten Datenbanken teilweise unvollständig sind. Zudem können die Phytoöstrogenkonzentrationen in einzelnen Lebensmitteln stark variieren. Des Weiteren wird Genistein gerade in Deutschland in vergleichsweise geringen Mengen zugeführt, was zu Ungenauigkeiten bei der Einteilung und Berechnung der Genisteinzufuhr führen kann. Zudem kann eine Verzerrung der Ergebnisse durch Recall Bias in Fall-Kontroll-Studien wie der Brustkrebsstudie nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Die beobachtete positive Assoziation der Plasmagenisteinwerte mit dem Brustkrebsrisiko ist mit Ergebnissen aus in vitro Studien zu erklären. Dort konnte gezeigt werden, dass die Wirkung von Genistein abhängig von der Höhe der Zufuhr ist. Bei Konzentrationen kleiner 10 µmol hat Genistein die Zellproliferation in östrogenrezeptorpositiven Zelllinien stimuliert, bei Konzentrationen größer 10 µmol wurde das Wachstum dagegen gehemmt. Dies erklärt möglicherweise den protektiven Effekt von hohem Sojakonsum in asiatischen Ländern und den fehlenden bzw. sogar erhöhenden Effekt in westlichen Populationen mit vergleichsweise niedrigem Sojaverzehr.

Es konnte auch gezeigt werden, dass bei niedrigen Konzentrationen von Genistein und Enterolacton eher östrogenrezeptorvermittelte Mechanismen eine Rolle spielen, da hier die pS2-Sekretion, welche ein Marker für die Östrogenaktivität ist, in MCF-7 Zelllinien erhöht wird. Bei höheren Konzentrationen spielen vermutlich andere Mechanismen eine Rolle, da sowohl die östrogenrezeptorpositiven als auch die östrogenrezeptornegativen Zelllinien gehemmt werden.

Es gibt eine Reihe von Mechanismen, die im Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko diskutiert werden. Da hohe Östradiolspiegel im Blut das Brustkrebsrisiko erhöhen, sind Wirkungen von Phytoöstrogenen von großem Interesse, die Enzyme der Östradiolsynthese hemmen, die SHBG-Ausschüttung steigern oder die Länge des Menstruationszyklus verändern. Neben diesen östrogenabhängigen Mechanismen gibt es auch Hinweise auf eine ganze Reihe von östrogenunabhängigen Mechanismen (Magee et al., 2004), die die Wirkung von Phytoöstrogenen auf die Brustkrebsentstehung erklären könnten. Dazu zählt die Hemmung von zwei kritischen Punkten im Zellzyklus, die antioxidative Wirkung, die Hemmung von PTK (Proteintyrosinkinase) und Topoisomerase II sowie deren Rolle bei der Apoptose, Metastasierung und Angiogenese.

4.4.2.3. Sensitivitätsanalyse

Ein bekanntes Problem von Fall-Kontroll-Studien ist deren retrospektiver Charakter. Die Blutproben werden im Rahmen eines solchen Studiendesigns nicht vor, sondern nach dem Auftreten der Krebsdiagnose genommen. Es besteht die Möglichkeit, dass sich die Ernährung und damit auch die Plasmakonzentrationen nach der Krebsdiagnose verändert haben und nicht mehr der Zeit vor der Krebsdiagnose entsprechen. Auch wäre es denkbar, dass die Krebstherapie oder aber auch die Krankheit selbst durch Veränderungen im Metabolismus einen Einfluss auf die Konzentrationen der Biomarker haben und somit das Ergebnis verfälschen.

Durch die Sensitivitätsanalyse, bei der nur prämenopausale Frauen eingeschlossen wurden, die ihre Blutprobe innerhalb eines Jahres nach der Krebsdiagnose abgegeben hatten, zeigt sich jedoch kein entscheidender Unterschied zu den vorhergehenden Auswertungen. Die tatsächlichen Werte weichen etwas voneinander ab, jedoch wird dadurch die Grundaussage nicht verändert. Auch in der Sensitivitätsanalyse sinkt das prämenopausale Brustkrebsrisiko signifikant bei steigenden Konzentrationen von Enterolacton im Plasma. Bei Genistein steigen die Odds Ratios etwas an, jedoch wird kein signifikantes Ergebnis erzielt.

4.4.2.4. Einfluss der Kombination ausgewählter Phytoöstrogene auf das Brustkrebsrisiko

Wird der Effekt der Kombination aus berechneter Produktion von Enterolignanen und Enterolactonkonzentration im Plasma untersucht, so ist ein risikoreduzierender Effekt nur für Kombinationen mit hoher Enterolactonkonzentration im Plasma zu beobachten. Ist jedoch nur die berechnete Produktion an Enterolignanen hoch, zeigt sich kein signifikantes Ergebnis. Dies könnte wiederum auf die Rolle der individuellen Zusammensetzung der Darmflora hindeuten, die bei der Berechnung der produzierten Menge an Enterolignanen nicht berücksichtigt werden kann.

Auch bei Genistein ist ein signifikantes Ergebnis nur bei hohen Plasmawerten zu beobachten. Eine mögliche Bedeutung des Menopausenstatus für das Risiko für Brustkrebs wird auch an dieser Stelle angedeutet, da im Gegensatz zu der prämenopausalen Gruppe in der Gesamtgruppe bei Berechnung der Kombinationseffekte keine signifikanten Ergebnisse erzielt wurden. Es gibt keine weiteren Studien, die derartige Kombinationen untersuchten.

4.4.2.5. Korrelation zwischen der Zufuhr und den Biomarkerkonzentrationen

Die Nachteile, die sowohl bei der Interpretation der Zufuhrberechnungen als auch bei der Biomarkerbestimmung im Plasma beachtet werden sollten, tragen möglicherweise dazu bei, dass sowohl für Genistein als auch für Enterolacton keine hohe Korrelation zwischen den Zufuhrwerten und den Plasmakonzentrationen zu beobachten war. Jedoch steigen im Falle von Enterolacton die geometrischen Mittelwerte der berechneten Produktion an Enterolignanen in den Quartilen der Enterolactonkonzentrationen im Plasma an. Bisher gibt es keine weitere Studie, die die Korrelation zwischen der berechneten Produktion an Enterolignanen und Enterolacton im Plasma bestimmt hat. Für Genistein sind in der Literatur dagegen Korrelationskoeffizienten zwischen berechneter Zufuhr und Plasmakonzentrationen von 0,22 bis 0,8 zu finden (Arai et al., 2000b; Grace et al., 2004; Uehara et al., 2000a; Verkasalo et al., 2001; Yamamoto et al., 2001).

4.4.2.6. Modifikation des Effekts der Biomarkerkonzentrationen im Plasma auf das Brustkrebsrisiko durch den Hormonrezeptorstatus des Tumors

Bei der Zufuhr von Phytoöstrogenen in der Brustkrebsstudie konnte beobachtet werden, dass die Wirkung von Genistein abhängig ist vom Hormonrezeptorstatus des Tumors. Bei der berechneten Produktion des Enterolactons war ein solcher Effekt nicht zu finden. Betrachtet man nun die Biomarker Genistein und Enterolacton, können sowohl für Genistein als auch für Enterolacton keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich des Risikos für Brustkrebs bei östrogen- und progesteronrezeptorpositiven oder -negativen Frauen beobachtet werden. Dies bestätigt Ergebnisse einer Kohortenstudie aus den Niederlanden, bei der Enterolactonkonzentrationen im Urin bestimmt wurden (den Tonkelaar et al., 2001). Die Odds Ratios der östrogenrezeptorpositiven Frauen unterschieden sich hier nur unwesentlich von denen der Gesamtgruppe. In einer prospektiven Studie aus Dänemark (Olsen et al., 2004) konnte entgegen der Vermutung nur bei östrogenrezeptornegativen Frauen eine risikoreduzierende Wirkung

bei hohen Enterolactonkonzentrationen im Blut beobachtet werden. Für Genistein sind keine Studien bekannt, bei denen die Biomarkerkonzentrationen differenziert nach dem Hormonrezeptorstatus des Tumors in Bezug zum Risiko für Brustkrebs untersucht wurden.

4.4.3. Modifikation des Einflusses von Enterolacton und Genistein auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko durch den CYP17-Genotyp

In der Brustkrebsstudie konnte gezeigt werden, dass der risikoreduzierende Effekt von Enterolacton auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko durch den CYP17-Genotyp modifiziert wird. Trägerinnen der homozygoten Variante (A2A2), welche vermutlich ein höheres Risiko für Brustkrebs haben (Feigelson et al., 1997), profitieren am stärksten von hohen Enterolactonspiegeln im Blut. Diese hohen Plasmakonzentrationen werden entweder durch eine hohe Zufuhr an pflanzlichen Vorstufen erreicht, oder aber durch das Vorhandensein einer Darmflora, welche die Synthese von Enterolacton im Darm begünstigt (Kilkkinen et al., 2002). Daher konnte auch für die Zufuhr an Matairesinol, eine direkte Vorstufe von Enterolacton, sowie für die berechnete Produktion an Enterolacton und Enterodiol, ein Einfluss des CYP17-Genotyps auf die brustkrebsreduzierende Wirkung gezeigt werden.

Diese Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen einer Fall-Kontroll-Studie aus den USA (McCann et al., 2002). Dort sank das prämenopausale Brustkrebsrisiko bei Frauen mit mindestens einem A2 Allel und einer hohen berechneten Produktion an Enterolignanen (Enterolacton und Enterodiol) signifikant. Bei Trägerinnen des homozygoten Wildtyps (A1A1) hatte eine erhöhte berechnete Produktion an Enterolignanen dagegen keinen Einfluss auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko. Im Gegensatz zu den prämenopausalen Frauen konnte für die postmenopausalen Frauen kein Unterschied in der Wirkung von Enterolignanen bei den verschiedenen CYP17-Genotypen auf das Brustkrebsrisiko beobachtet werden.

Trotz der Übereinstimmung der Ergebnisse der Brustkrebsstudie mit den Ergebnissen von McCann et al. (2002) sollten einige Einschränkungen bei deren Interpretation berücksichtigt werden. Da beide Studien von mittlerer Größe waren, entstehen nach Stratifizierung relativ kleine Untergruppen, was die Wahrscheinlichkeit von Zufallsergebnissen erhöht. Diese wird jedoch dadurch verringert, dass beide Studien zum gleichen Ergebnis gelangen.

Darüber hinaus unterliegen in Fall-Kontroll-Studien die Zufuhrdaten möglichen Verzerrungen durch Erinnerungsfehler (Recall Bias). Auch die Berechnung der Lignanzufuhr ist möglicherweise nicht immer zuverlässig, da die zu Grunde liegenden Datenbanken, wie bereits unter Kapitel 4.1 näher erläutert, eventuell unvollständig sind oder die Lignankonzentrationen in den einzelnen Lebensmitteln starken Schwankungen unterliegen. In diesem Fall erscheint die Betrachtung von Biomarkern der Zufuhr sinnvoller, da hier auch der individuelle intestinale Metabolismus berücksichtigt wird. Jedoch spiegeln diese Ergebnisse die Situation nur zu einem bestimmten Zeitpunkt wider, wohingegen bei der

Berechnung der Zufuhr mittels FFQ in dieser Studie die Ernährung eines ganzen Jahres erfasst wird. Des Weiteren sind die Plasmawerte empfindlicher gegen Änderungen der Ernährung, eventuell bedingt durch die Krebsdiagnose oder medizinische Behandlung.

Die Stärke dieser Auswertung ist darin zu sehen, dass die verschiedenen Messmethoden der Phytoöstrogenaufnahme, wie Zufuhrberechnung und Messung der Plasmakonzentrationen, zu gleichen Ergebnissen gelangen.

Unter Kapitel 3.4.1.4 wurde gezeigt, dass eine hohe Zufuhr an Genistein das Risiko für prämenopausalen Brustkrebs senkt. Dies konnte jedoch durch die Untersuchung der Plasma-Genisteinkonzentrationen nicht bestätigt werden (Kapitel 3.4.2.3). Tests hinsichtlich der Effektmodifikation durch den CYP17-Genotyp führten zu keinen signifikanten Ergebnissen, wenn die interaktiven Terme in das Modell aufgenommen wurden. Die signifikanten Ergebnisse, die nach der Stratifizierung der Zufuhr bzw. der Plasmakonzentration nach dem CYP17-Genotyp berechnet wurden, waren für Zufuhr- und Plasmadaten unterschiedlich. So wurde die stärkste Risikoreduzierung bei Betrachtung der Zufuhrdaten bei den A1A2 Trägerinnen beobachtet, wohingegen bei Betrachtung der Plasmakonzentrationen ein signifikanter inverser Zusammenhang bei den A2A2 Trägerinnen in der zweiten und dritten Quartile, jedoch nicht in der vierten Quartile, zu finden war. Folglich sind in der Brustkrebsstudie für Genistein keine klaren Hinweise für eine Effektmodifikation durch den CYP17-Genotyp nachzuweisen. Dabei sollte jedoch ein Einfluss des CYP17-Genotyps auf die brustkrebsreduzierende Wirkung von Genistein nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da die Zufuhr an Isoflavonen, wie bereits unter Kapitel 4.3.1 gezeigt, in Deutschland als sehr gering zu bewerten ist. Zusammenhänge zwischen Genistein und dem Brustkrebsrisiko in derartig niedrigen Konzentrationsbereichen sind fraglich (Zava et al., 1997), darüber hinaus ist eine falsche Klassifikation der Expositionsgruppe wahrscheinlicher.

In dieser Auswertung konnte darüber hinaus kein signifikanter Einfluss des CYP17-Genotyps allein auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko beobachtet werden, obwohl die Odds Ratios mit Anzahl der A2 Allele zunahmen. Dies wurde bereits von einer Reihe weiterer Autoren (Dunning et al., 1998; Feigelson et al., 2001; Huang et al., 1999; Weston et al., 1998) gezeigt. Feigelson et al. (1997) beobachteten in einer frühen multiethnischen Studie in den USA ein signifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei A2 Trägerinnen. Dieser risikoe erhöhende Effekt wurde bestätigt bei Japanerinnen über 54 Jahren (Miyoshi et al., 2000), aber auch bei jüngeren Kaukasierinnen aus Schweden (Bergman-Jungstrom et al., 1999) und Australien (Spurdle et al., 2000). Es gibt auch eine Reihe von Studien, die keine signifikante Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch den CYP17-Genotyp beobachten konnten (Haiman et al., 1999; Hamajima et al., 2000; Helzlsouer et al., 1998; Mitrunen et al., 2000; Wu et al., 2003; Young et al., 1999). Eine Metaanalyse (Ye et al., 2002) bestätigte den Zusammenhang zwischen CYP17-Genotyp und dem Brustkrebsrisiko nicht. Die Autoren schlossen aus ihrer Arbeit, dass der Effekt des CYP17-Genotyps, falls überhaupt vorhanden, ein sehr schwacher sein muss.

Diese uneinheitlichen Ergebnisse hinsichtlich des CYP17-Genotyps auf das Brustkrebsrisiko können zum Teil auf die unterschiedliche Verteilung der Allelhäufigkeiten zwischen Kaukasiern und Asiaten zurückzuführen sein. Bei Kaukasiern tritt der A2A2 Genotyp bei 18 % der Bevölkerung auf, bei den Asiaten sind 29 % der Bevölkerung Träger dieses Allels. In der Brustkrebsstudie waren 18 % der Kontrollen Trägerinnen des A2A2 Allels. Aber auch wichtige Faktoren, wie die Größe der Studiengruppe, Auswahlkriterien, Reproduktionsfaktoren, Menopausenstatus und Stadium der Krankheit unterscheiden sich möglicherweise in den einzelnen Studien und können somit die Ergebnisse der Studien beeinflussen. Die Brustkrebsstudie hat hierbei den Vorteil, dass die Teilnehmerinnen homogen hinsichtlich ethnischer Zugehörigkeit und Menopausenstatus sind.

Laut Haiman et al. (1999) kann die A2 Variante zwar die endogenen Hormonkonzentrationen modifizieren, jedoch kann sie nicht als ein eigenständiger Risikofaktor betrachtet werden. Es gibt einige Hinweise, dass der CYP17-Genotyp mit anderen Genen, welche an der Steroidogenese beteiligt sind, zusammenwirkt (Feigelson et al., 2001; Huang et al., 1999; Wu et al., 2003). Daher sollten bevorzugt Modelle, die mehrere Gene gleichzeitig einschließen, betrachtet werden und nicht einzelne Gene isoliert. Des Weiteren ist es denkbar, dass Umweltfaktoren, wie die Ernährung mit genetischen Faktoren zusammenspielen und sich so die unterschiedlichen Brustkrebsraten in den asiatischen und westlichen Ländern erklären lassen. Betrachtet man die weite Verbreitung des A2A2 Allels in den asiatischen Ländern würde man erwarten, dass die Brustkrebsraten hier höher sind. Tatsächlich sind diese aber deutlich niedriger. Das könnte möglicherweise auf die Wechselwirkung mit den unterschiedlichen Ernährungsweisen, wie z. B. den hohen Konsum von Soja und Sojaprodukten, zurückzuführen sein.

Brustkrebs ist stark von der hormonellen Situation der Frau abhängig, so steht die Mehrzahl der bekannten Risikofaktoren wie z. B. frühe Menarche, späte Menopause oder auch Nulliparität in Zusammenhang mit höherer und/oder längerer Östrogenexposition im Laufe eines Lebens. Phytoöstrogene konkurrieren vermutlich mit endogenen Steroidhormonen bei deren Bildung, Transport und Abbau. Einige Studien zeigten, dass der Konsum von Isoflavonen die Steroidhormonkonzentrationen und die Länge des Menstruationszyklus verändern kann (Kumar et al., 2002; Lu et al., 1996; Nagata et al., 1998). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine Lignansupplementierung das Verhältnis von 2-Hydroxyestrogen zu 16α -Hydroxyestron (1:16 α -OHE1) sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Frauen signifikant erhöht, was im Zusammenhang mit einem reduzierten Brustkrebsrisiko diskutiert wird (Haggans et al., 1999; Haggans et al., 2000).

Aber auch das A2 Allel des CYP17-Genotyps konnte mit höheren Konzentrationen an verschiedenen endogenen Hormonen, wie das Dehydroepiandrosteron (DHEA) und davon abgeleiteten Hormonen wie Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), Androstenedion, Estradiol und Estron in Zusammenhang gebracht werden (Feigelson et al., 1998; Haiman et al., 1999). Jedoch gibt es auch hier Studien, die dies nicht bestätigen konnten (Garcia-Closas et al., 2002; Tworoger et al., 2004). Es ist denkbar, dass

der Brustkrebsreduzierende Effekt von Lignanen nur bei Frauen mit hohen endogenen Hormonkonzentrationen und somit einem höheren Risiko für Brustkrebs zum Tragen kommt. Diese Ergebnisse müssen jedoch nicht unbedingt durch eine direkte Interaktion zwischen Lignanen und dem CYP17-Genotyp erklärt werden. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Östrogenen und Phytoöstrogenen ist es möglich, dass Phytoöstrogene unter Umständen als Substrate wirken und die Aktivität der in der Biosynthese oder am Metabolismus von Östrogenen beteiligten Enzymen beeinflusst, die nach den CYP17 Enzymen (Krazeisen et al., 2001; Makela et al., 1995) angesiedelt sind. Zu diesen Enzymen gehört die Aromatase (Whitehead et al., 2003), die 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase (Krazeisen et al., 2001) und die Steroidsulfotransferase (Harris et al., 2004). Auch durch die Beeinflussung dieser Enzyme könnte die Konzentration an aktiven Östrogenen reduziert werden. Dies wurde in der vorliegenden Studie jedoch nicht untersucht.

Diese Auswertung zeigt, dass der risikoreduzierende Effekt von hohen Enterolactonkonzentrationen im Plasma vom CYP17-Genotyp abhängig ist. Prämenopausale Frauen mit der homozygoten Variante (A2A2) profitieren am stärksten vom hohen Konsum an Enterolignanvorstufen bzw. von hohen Enterolactonkonzentrationen im Plasma. Um dieses Ergebnis zu bestätigen, sind weitere Studien mit einer höheren Teilnehmerzahl und einem prospektiven Studiendesign erstrebenswert.

5. Zusammenfassung

Brustkrebs ist die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen aus westlichen Ländern. In asiatischen Ländern dagegen liegen die Inzidenzraten um ein Vielfaches niedriger. Dies könnte unter anderem an den unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten von westlichen und asiatischen Frauen liegen. Während die Sojabohne in der Ernährung der asiatischen Bevölkerung eine bedeutende Rolle spielt, ist sie in der westlichen Ernährung kaum vertreten. Soja enthält hohe Mengen an Phytoöstrogenen, für die potentiell positive gesundheitliche Wirkungen diskutiert werden. Phytoöstrogene sind gerade im Zusammenhang mit sogenannten „hormonabhängigen“ Tumorerkrankungen, wie Brustkrebs, von besonderem Interesse, da sie *in vitro* sowohl östrogene als auch anti-östrogene Wirkungen zeigen.

Im Fokus der Phytoöstrogenforschung stehen Isoflavone, Lignane sowie Coumestane. Isoflavone sind in sehr hohen Konzentrationen in der Sojabohne und daraus hergestellten Lebensmitteln zu finden. Zudem sind sie auch in anderen Leguminosen in nennenswerten Konzentrationen enthalten. Die beiden Hauptvertreter sind Daidzein und Genistein. Darüber hinaus zählen auch Formononetin und Biochanin A zu den Isoflavonen. Für die Ernährung in Deutschland sind die Lignane von größerer Bedeutung, da sie in pflanzlichen Lebensmitteln vorkommen, die auch hier in größeren Mengen verzehrt werden. Leinsamen enthält mit Abstand die höchsten Lignankonzentrationen. Matairesinol und Secoisolariciresinol sind Vertreter der pflanzlichen Lignane, welche durch die Darmflora zu den Enterolignanen Enterolacton und Enterodiol metabolisiert werden. Coumestane spielen in der Humanernährung eher eine untergeordnete Rolle, da sie nur in wenigen Lebensmitteln, wie Sprossen, in höheren Mengen enthalten sind.

Ein Ziel dieser Arbeit war es, im Rahmen der Bayerischen Verzehrsstudie II (BVS II), einer repräsentativen Querschnittsstudie, die Phytoöstrogenzufuhr in Bayern zu quantifizieren. Als Grundlage hierzu diente die erstellte Datenbank zum Gehalt an Phytoöstrogenen in Lebensmitteln. Diese Datenbank enthält Analysenwerte von insgesamt 127 Lebensmitteln, angegeben in $\mu\text{g}/100\text{ g}$ essbarem Lebensmittel. Darüber hinaus flossen auch *in vitro* Werte für die Bildung von Enterolignanen im humanen Gastrointestinaltrakt in die Datenbank mit ein.

Von 896 Teilnehmern und Teilnehmerinnen der BVS II im Alter von 14-80 Jahren wurde durch drei telefonisch durchgeführte 24-Stunden-Recalls das Ernährungsverhalten erfasst. 568 Probanden gaben zudem eine Blutprobe ab, aus welcher mittels zeitverzögertem Fluorimmunoassay (TR-FIA) zusätzlich die Enterolactonkonzentration im Plasma, die als ein Biomarker der Lignanzufuhr gilt, analysiert wurde.

Die bayerische Bevölkerung nimmt im Mittel 1.391 ± 3.055 (SD) μg Phytoöstrogene pro Tag über die Nahrung auf. Den größten Anteil liefern hierzu die Lignane mit 1.087 ± 2.794 (SD) $\mu\text{g}/\text{Tag}$, die Iso-

flavone werden in Mengen von 271 ± 1.189 (SD) $\mu\text{g}/\text{Tag}$ aufgenommen. Lignane werden vorwiegend über Secoisolariciresinol zugeführt, Matairesinol wird in sehr geringen Mengen von durchschnittlich 15 ± 18 (SD) $\mu\text{g}/\text{Tag}$ verzehrt. Den Hauptanteil an der Isoflavonzufuhr stellt das Daidzein mit 154 ± 536 (SD) $\mu\text{g}/\text{Tag}$. Die berechnete Produktion an Enterolignanen liegt bei 473 ± 637 (SD) $\mu\text{g}/\text{Tag}$, wobei mehr Enterodiol als Enterolacton gebildet wird.

Die Lebensmittelquellen der Lignanzufuhr sind in Bayern hauptsächlich Brot, Nüsse und Samen. Isoflavone werden überwiegend über Sojaprodukte und Kaffee zugeführt.

Männer und Frauen unterscheiden sich hinsichtlich der absoluten mittleren Phytoöstrogenzufuhr (in $\mu\text{g}/\text{Tag}$), mit Ausnahme von Biochanin A, nicht signifikant. Betrachtet man die Zufuhr bezogen auf die Energiezufuhr ($\mu\text{g}/1.000$ kcal) nehmen Frauen jedoch von allen Phytoöstrogenen signifikant mehr auf als Männer.

Stratifiziert man die Phytoöstrogenzufuhr nach den Parametern Alter, BMI, Rauchstatus, Schichtzugehörigkeit und Jahreszeit der Studienteilnahme und untersucht deren Einfluss auf die Phytoöstrogenzufuhr, so kann kein einheitliches Ergebnis beobachtet werden. Es zeigen sich unterschiedliche Einflüsse, je nachdem welches Phytoöstrogen bei Männern oder bei Frauen untersucht wird. Zudem ist von Bedeutung, ob die Phytoöstrogenzufuhr in $\mu\text{g}/\text{Tag}$ oder $\mu\text{g}/1.000$ kcal betrachtet wird.

Enterolacton als Biomarker der Lignanzufuhr ist im Mittel in Konzentrationen von $9,2 \pm 13,0$ (SD) nmol/l im Plasma der bayerischen Bevölkerung zu finden. Frauen weisen signifikant höhere Konzentrationen auf als Männer. Probanden mit Antibiotikaeinnahme zeigen signifikant geringere Enterolactonkonzentrationen im Plasma als Probanden, die keine Antibiotika in den letzten 12 Monaten eingenommen haben. Darüber hinaus beeinflusst das Alter und der BMI bei Männern und Frauen die Enterolactonkonzentrationen signifikant. Die höchsten Enterolactonkonzentrationen sind bei den über 64-jährigen sowie bei den normal- und übergewichtigen Probanden zu finden. Bei Frauen haben zudem der Rauchstatus, der Menopausenstatus sowie die Jahreszeit der Studienteilnahme einen Einfluss auf die Enterolactonkonzentrationen. Hier weisen Nichtraucherinnen, Frauen nach der Menopause, sowie Frauen mit Studienteilnahme im Herbst die höchsten Konzentrationen auf. Die Schichtzugehörigkeit beeinflusst dagegen weder bei Frauen noch bei Männern die Konzentrationen im Plasma.

Eine signifikant positive Korrelation konnte zwischen der Enterolactonkonzentration im Plasma und der berechneten Lignanzufuhr, der berechneten Produktion von Enterolignanen sowie der Summe der Phytoöstrogenzufuhr ermittelt werden. Zudem konnte eine inverse Korrelation zwischen der Enterolactonkonzentration im Plasma und der Fettzufuhr sowie dem Verzehr von Fleisch und Fleischwaren beobachtet werden.

Anhand einer einwöchigen Intervention mit Leinsamen wurde bei sieben erwachsenen Männern die Variabilität des Biomarkers Enterolacton bei definierter Lignanzufuhr ($0,4$ g/kg Körpergewicht) untersucht. Durch die Supplementierung stieg die Enterolactonkonzentration im Plasma von durchschnittlich $4,8 \pm 1,5$ (SEM) nmol/l auf $30,4 \pm 7,0$ (SEM) nmol/l (am vierten Tag der Supplementierung) an.

Dabei liegen die Maximalwerte der Probanden zwischen 11,8 nmol/l und 55,8 nmol/l. Nach Absetzen der Supplementierung sank die mittlere Enterolactonkonzentration im Plasma (zwei Wochen nach der letzten Einnahme) auf $6,2 \pm 2,0$ (SEM) nmol/l ab. Der interindividuelle Variationskoeffizient der Enterolactonkonzentration im Nüchternplasma ohne Supplementierung (drei Messtage) lag im Durchschnitt bei 0,97, der intraindividuelle Variationskoeffizient bei 0,41.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Phytoöstrogenezufuhr und der Biomarkerkonzentration im Plasma auf das Risiko für Brustkrebs zu untersuchen. Bei der Brustkrebsstudie handelt es sich um eine populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie, die Anfang der neunziger Jahre in zwei Studienregionen in Deutschland durchgeführt wurde. Die Ernährung wurde mittels eines 176 Items umfassenden Häufigkeitsfragebogens zur Ernährung (FFQ) in einer der Studienregionen erfasst. Von 355 Fällen und 838 Kontrollen (nach Alter gematcht) konnte die Zufuhr an Phytoöstrogenen bestimmt werden. Davon waren 79 % prämenopausal, das entspricht 278 Fällen und 666 Kontrollen.

Die Plasmakonzentrationen von Enterolacton als ein Biomarker der Lignanzufuhr und Genistein als ein Biomarker der Isoflavonzufuhr wurden von 289 Fällen (220 prämenopausal) und 303 Kontrollen (237 prämenopausal) unter Anwendung des TR-FIA bestimmt.

Mittels konditionalen logistischen Regressionsmodellen wurde der Zusammenhang zwischen der Phytoöstrogenezufuhr bzw. der Biomarkerkonzentrationen im Plasma und dem Brustkrebsrisiko ermittelt. Da die Gruppengröße der peri- und postmenopausalen Frauen relativ klein ist, werden hier die Ergebnisse der prämenopausalen Frauen dargestellt.

Nach Adjustierung für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum und Bildung sinkt das Risiko für prämenopausalen Brustkrebs in der höchsten im Vergleich zur niedrigsten Zufuhrquartile bei Genistein um 53 % (CI 95 % 0,27-0,74) und bei Daidzein um 38 % (CI 95 % 0,40-0,95). Dieser inverse Zusammenhang konnte auch für Matairesinol (OR 0,58; CI 95 % 0,37-0,94), Enterolacton (OR 0,57; CI 95 % 0,35-0,92) und Enterodiol (OR 0,61; CI 95 % 0,39-0,98) beobachtet werden.

Der brustkrebsreduzierende Effekt einer hohen Zufuhr der Isoflavone Genistein und Daidzein ist nur bei östrogenrezeptorpositiven bzw. progesteronrezeptorpositiven Tumoren zu beobachten. Ist der Hormonrezeptorstatus des Tumors negativ, kann kein Effekt festgestellt werden. Die Wirkung von Enterolignanen ist unabhängig vom Hormonrezeptorstatus des Tumors.

Die Enterolactonkonzentration im Plasma liegt bei den prämenopausalen Kontrollen im Mittel bei $12,2 \pm 11,6$ (SD) nmol/l. Fälle haben signifikant geringere Enterolactonkonzentrationen im Plasma als Kontrollen. Genistein ist durchschnittlich in Konzentrationen von $11,0 \pm 31,3$ (SD) nmol/l im Plasma von prämenopausalen Kontrollen zu finden. Jedoch besteht hier zwischen Fällen und Kontrollen kein signifikanter Unterschied.

Mit steigender Konzentration von Enterolacton im Plasma sinkt das Risiko für prämenopausalen Brustkrebs. Das adjustierte Odds Ratio liegt beim Vergleich der vierten mit der ersten Quartile bei

0,38 (CI 95 % 0,17-0,85). Im Gegensatz zu Enterolacton kann für Genistein kein signifikanter Einfluss auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko beobachtet werden.

Der Hormonrezeptorstatus des Tumors hat keinen Einfluss auf den inversen Zusammenhang zwischen einer hohen Enterolactonkonzentration im Blut und dem Risiko für Brustkrebs, was den Ergebnissen der berechneten Produktion an Enterolignanen entspricht. Bei Genistein treten, im Gegensatz zur Zufuhrberechnung, durch die Stratifizierung nach dem Hormonrezeptorstatus des Tumors keine Veränderungen hinsichtlich des Brustkrebsrisikos auf.

Das CYP17-Gen kodiert für ein Enzym, das an der Biosynthese von Östradiol beteiligt ist. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Effekt bestimmter Phytoöstrogene auf das prämenopausale Brustkrebsrisiko durch den CYP17-Genotyp modifiziert wird. So ist der risikoreduzierende Effekt von hohen Enterolactonkonzentration im Plasma bzw. einer hohen berechneten Produktion an Enterolacton und Enterodiol sowie für Matairesinol am stärksten ausgeprägt und statistisch signifikant bei Frauen mit der homozygoten Variante (A2A2). Zwischen der Enterolactonkonzentration im Plasma und dem CYP17-Genotyp konnte, im Gegensatz zu den zugeführten Phytoöstrogenen und der Genisteinkonzentration im Plasma, eine statistisch signifikante Interaktion mit p für Interaktion kleiner 0,01 berechnet werden.

Diese Ergebnisse in der Gruppe der prämenopausalen Frauen stimmen weitgehend überein mit den wenigen vorliegenden Literaturbefunden bei westlichen Frauen. Zur Absicherung der Befunde sind jedoch weitere Untersuchungen mit prospektivem Studiendesign nötig.

Zusammenfassend betrachtet konnte in der vorliegenden Arbeit die Phytoöstrogenversorgung Erwachsener in Bayern quantifiziert und die Lebensmittelquellen der Phytoöstrogenzufuhr identifiziert werden. Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl ein hoher Konsum des Lignans Matairesinol und eine hohe berechnete Produktion von Enterolignanen als auch eine hohe Konzentration des Biomarkers Enterolacton im Plasma das Risiko für prämenopausalen Brustkrebs senken kann. Prämenopausale Frauen mit einem bestimmten CYP17-Genotyp können möglicherweise am stärksten von dem positiven Effekt der Enterolignane profitieren.

6. Literaturverzeichnis

- Adlercreutz, H.: Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 201, 3-23, 1990.
- Adlercreutz, H.: Human Health and Phytoestrogens. In: *Reproductive and Developmental Toxicology*. Marcel Dekker Ltd, New York, 1998.
- Adlercreutz, H., Fotsis, T., Lampe, J., Wahala, K., Makela, T., Brunow, G., Hase, T.: Quantitative determination of lignans and isoflavonoids in plasma of omnivorous and vegetarian women by isotope dilution gas chromatography- mass spectrometry. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 215, 5-18, 1993.
- Adlercreutz, H., Fotsis, T., Watanabe, S., Lampe, J., Wahala, K., Makela, T., Hase, T.: Determination of lignans and isoflavonoids in plasma by isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. *Cancer Detect Prev* 18, 259-271, 1994.
- Adlercreutz, H. und Mazur, W.: Phyto-oestrogens and Western diseases. *Ann Med* 29, 95-120, 1997.
- Adlercreutz, H., Wang, G.J., Lapcik, O., Hampl, R., Wahala, K., Makela, T., Lusa, K., Talme, M. et al.: Time-resolved fluoroimmunoassay for plasma enterolactone. *Anal Biochem* 265, 208-215, 1998.
- Althuis, M.D., Dozier, J.M., Anderson, W.F., Devesa, S.S., Brinton, L.A.: Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 34, 405-412, 2005.
- Arai, Y., Uehara, M., Sato, Y., Kimira, M., Eboshida, A., Adlercreutz, H., Watanabe, S.: Comparison of isoflavones among dietary intake, plasma concentration and urinary excretion for accurate estimation of phytoestrogen intake. *J Epidemiol* 10, 127-135, 2000a.
- Arai, Y., Watanabe, S., Kimira, M., Shimoi, K., Mochizuki, R., Kinae, N.: Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J Nutr* 130, 2243-2250, 2000b.
- Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland: Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 2004.
- Benassayag, C., Perrot-Appanat, M., Ferre, F.: Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 777, 233-248, 2002.
- Bergman-Jungstrom, M., Gentile, M., Lundin, A.C., Wingren, S.: Association between CYP17 gene polymorphism and risk of breast cancer in young women. *Int J Cancer* 84, 350-353, 1999.
- Boccardo, F., Lunardi, G., Guglielmini, P., Parodi, M., Murialdo, R., Schettini, G., Rubagotti, A.: Serum enterolactone levels and the risk of breast cancer in women with palpable cysts. *Eur J Cancer* 40, 84-89, 2004.
- Bohlscheid-Thomas, S., Hoting, I., Boeing, H., Wahrendorf, J.: Reproducibility and relative validity of energy and macronutrient intake of a food frequency questionnaire developed for the German part of the EPIC project. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Epidemiol* 26 Suppl 1, S71-S81, 1997.
- Borriello, S.P., Setchell, K.D., Axelson, M., Lawson, A.M.: Production and metabolism of lignans by the human faecal flora. *J Appl Bacteriol* 58, 37-43, 1985.

- Bosetti, C., Spertini, L., Parpinel, M., Gnagnarella, P., Lagioui, P., Negri, E., Franceschi, S., Montella, M. et al.: Flavonoids and breast cancer risk in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14, 805-808, 2005.
- Bouker, K.B. und Hilakivi-Clarke, L.: Genistein: does it prevent or promote breast cancer? *Environ Health Perspect* 108, 701-708, 2000.
- Carey, A.H., Waterworth, D., Patel, K., White, D., Little, J., Novelli, P., Franks, S., Williamson, R.: Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet* 3, 1873-1876, 1994.
- Chen, Z., Zheng, W., Custer, L.J., Dai, Q., Shu, X.O., Jin, F., Franke, A.A.: Usual dietary consumption of soy foods and its correlation with the excretion rate of isoflavonoids in overnight urine samples among Chinese women in Shanghai. *Nutr Cancer* 33, 82-87, 1999.
- Clarke, D.B., Barnes, K.A., Lloyd, A.S.: Determination of unusual soya and non-soya phytoestrogen sources in beer, fish products and other foods. *Food Addit Contam* 21, 949-962, 2004a.
- Clarke, D.B. und Lloyd, A.S.: Dietary exposure estimates of isoflavones from the 1998 UK Total Diet Study. *Food Addit Contam* 21, 305-316, 2004b.
- Cornwell, T., Cohick, W., Raskin, I.: Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry* 65, 995-1016, 2004.
- Cos, P., De Bruyne, T., Apers, S., Vanden Berghe, D., Pieters, L., Vlietinck, A.J.: Phytoestrogens: recent developments. *Planta Med* 69, 589-599, 2003.
- Dai, Q., Franke, A.A., Jin, F., Shu, X.O., Hebert, J.R., Custer, L.J., Cheng, J., Gao, Y.T. et al.: Urinary excretion of phytoestrogens and risk of breast cancer among Chinese women in Shanghai. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11, 815-821, 2002.
- Dai, Q., Shu, X.O., Jin, F., Potter, J.D., Kushi, L.H., Teas, J., Gao, Y.T., Zheng, W.: Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai. *Br J Cancer* 85, 372-378, 2001.
- Dallongeville, J., Marecaux, N., Fruchart, J.C., Amouyel, P.: Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr* 128, 1450-1457, 1998.
- de Kleijn, M.J., van der Schouw, Y.T., Wilson, P.W., Adlercreutz, H., Mazur, W., Grobbee, D.E., Jacques, P.F.: Intake of dietary phytoestrogens is low in postmenopausal women in the United States: the Framingham study(1-4). *J Nutr* 131, 1826-1832, 2001.
- den Tonkelaar, I., Keinan-Boker, L., Veer, P.V., Arts, C.J., Adlercreutz, H., Thijssen, J.H., Peeters, P.H.: Urinary phytoestrogens and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10, 223-228, 2001.
- dos Santos Silva, I., Mangtani, P., McCormack, V., Bhakta, D., McMichael, A.J., Sevak, L.: Phytoestrogen intake and breast cancer risk in South Asian women in England: findings from a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 15, 805-818, 2004.
- Dunning, A.M., Healey, C.S., Pharoah, P.D., Foster, N.A., Lipscombe, J.M., Redman, K.L., Easton, D.F., Day, N.E. et al.: No association between a polymorphism in the steroid metabolism gene CYP17 and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 77, 2045-2047, 1998.
- Eldridge, A.C. und Kwolek, W.F.: Soybean isoflavones: effect of environment and variety on composition. *J Agric Food Chem* 31, 394-396, 1983.

- Erp-Baart, M.A., Brants, H.A., Kiely, M., Mulligan, A., Turrini, A., Sermoneta, C., Kilkkinen, A., Valsta, L.M.: Isoflavone intake in four different European countries: the VENUS approach. *Br J Nutr* 89 Suppl 1, S25-S30, 2003.
- FAO: Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 724, 1-206, 1985.
- Feigelson, H.S., Coetzee, G.A., Kolonel, L.N., Ross, R.K., Henderson, B.E.: A polymorphism in the CYP17 gene increases the risk of breast cancer. *Cancer Res* 57, 1063-1065, 1997.
- Feigelson, H.S., McKean-Cowdin, R., Coetzee, G.A., Stram, D.O., Kolonel, L.N., Henderson, B.E.: Building a multigenic model of breast cancer susceptibility: CYP17 and HSD17B1 are two important candidates. *Cancer Res* 61, 785-789, 2001.
- Feigelson, H.S., Shames, L.S., Pike, M.C., Coetzee, G.A., Stanczyk, F.Z., Henderson, B.E.: Cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism is associated with serum estrogen and progesterone concentrations. *Cancer Res* 58, 585-587, 1998.
- Fleiss, J. L.: Statistical methods for rates and proportions. 2. Auflage, John Wiley & Sons, New York, 1981.
- Fletcher, R.J.: Food sources of phyto-oestrogens and their precursors in Europe. *Br J Nutr* 89 Suppl 1, S39-S43, 2003.
- Franke, A.A., Custer, L.J., Cerna, C.M., Narala, K.: Rapid HPLC analysis of dietary phytoestrogens from legumes and from human urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 208, 18-26, 1995.
- Frankenfeld, C.L., Patterson, R.E., Horner, N.K., Neuhouser, M.L., Skor, H.E., Kalhorn, T.F., Howald, W.N., Lampe, J.W.: Validation of a soy food-frequency questionnaire and evaluation of correlates of plasma isoflavone concentrations in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 77, 674-680, 2003.
- Garcia-Closas, M., Herbstman, J., Schiffman, M., Glass, A., Dorgan, J.F.: Relationship between serum hormone concentrations, reproductive history, alcohol consumption and genetic polymorphisms in pre-menopausal women. *Int J Cancer* 102, 172-178, 2002.
- Goodman-Gruen, D. und Kritz-Silverstein, D.: Usual dietary isoflavone intake and body composition in postmenopausal women. *Menopause* 10, 427-432, 2003.
- Grace, P.B., Taylor, J.I., Botting, N.P., Fryatt, T., Oldfield, M.F., Al Maharik, N., Bingham, S.A.: Quantification of isoflavones and lignans in serum using isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 17, 1350-1357, 2003.
- Grace, P.B., Taylor, J.I., Low, Y.L., Luben, R.N., Mulligan, A.A., Botting, N.P., Dowsett, M., Welch, A.A. et al.: Phytoestrogen concentrations in serum and spot urine as biomarkers for dietary phytoestrogen intake and their relation to breast cancer risk in European prospective investigation of cancer and nutrition-norfolk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13, 698-708, 2004.
- Greenstein, J., Kushi, L., Zheng, W., Fee, R., Campbell, D., Sellers, T., Folsom, A.: Risk of breast cancer associated with intake of specific foods and food groups. *Am J Epidemiol* 143, 36-1996.
- Haggans, C.J., Hutchins, A.M., Olson, B.A., Thomas, W., Martini, M.C., Slavin, J.L.: Effect of flaxseed consumption on urinary estrogen metabolites in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 33, 188-195, 1999.

- Haggans, C.J., Travelli, E.J., Thomas, W., Martini, M.C., Slavin, J.L.: The effect of flaxseed and wheat bran consumption on urinary estrogen metabolites in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9, 719-725, 2000.
- Haiman, C.A., Hankinson, S.E., Spiegelman, D., Colditz, G.A., Willett, W.C., Speizer, F.E., Kelsey, K.T., Hunter, D.J.: The relationship between a polymorphism in CYP17 with plasma hormone levels and breast cancer. *Cancer Res* 59, 1015-1020, 1999.
- Hamajima, N., Iwata, H., Obata, Y., Matsuo, K., Mizutani, M., Iwase, T., Miura, S., Okuma, K. et al.: No association of the 5' promoter region polymorphism of CYP17 with breast cancer risk in Japan. *Jpn J Cancer Res* 91, 880-885, 2000.
- Harris, R.M., Wood, D.M., Bottomley, L., Blagg, S., Owen, K., Hughes, P.J., Waring, R.H., Kirk, C.J.: Phytoestrogens are potent inhibitors of estrogen sulfation: implications for breast cancer risk and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 1779-1787, 2004.
- Hausner, H., Johnsen, N.F., Hallund, J., Tetens, I.: A single measurement is inadequate to estimate enterolactone levels in danish postmenopausal women due to large intraindividual variation. *J Nutr* 134, 1197-1200, 2004.
- Heinonen, S., Nurmi, T., Liukkonen, K., Poutanen, K., Wahala, K., Deyama, T., Nishibe, S., Adlercreutz, H.: In vitro metabolism of plant lignans: new precursors of mammalian lignans enterolactone and enterodiol. *J Agric Food Chem* 49, 3178-3186, 2001.
- Helzlsouer, K.J., Huang, H.Y., Strickland, P.T., Hoffman, S., Alberg, A.J., Comstock, G.W., Bell, D.A.: Association between CYP17 polymorphisms and the development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7, 945-949, 1998.
- Hermann, S., Linseisen, J., Chang-Claude, J.: Nutrition and breast cancer risk by age 50: a population-based case-control study in Germany. *Nutr Cancer* 44, 23-34, 2002.
- Himmerich, S., Gedrich, K., and Karg, G.: Bayerische Verzehrsstudie (BVS) II Abschlussbericht. Freising, 2004.
- Hirayama T: A large scale cohort study on cancer risks by diet - with special reference to the risk reducing effects of green-Yellow Vegetable consumption. 41-53, 1986.
- Hirose, K., Tajima, K., Hamajima, N., Inoue, M., Takezaki, T., Kuroishi, T., Yoshida, M., Tokudome, S.: A large-scale, hospital-based case-control study of risk factors of breast cancer according to menopausal status. *Jpn J Cancer Res* 86, 146-154, 1995.
- Hofmann, M. und Lydtin, H.: Bayerisches Kochbuch. 55. Aufl., Birkenverlag, Planegg/Martinsried, 1998.
- Horn-Ross, P.L.: Assessing phytoestrogen exposure via a food-frequency questionnaire. *Cancer Causes Control* 12, 477-478, 2001.
- Horn-Ross, P.L., Barnes, S., Lee, M., Coward, L., Mandel, J.E., Koo, J., John, E.M., Smith, M.: Assessing phytoestrogen exposure in epidemiologic studies: development of a database (United States). *Cancer Causes Control* 11, 289-298, 2000a.
- Horn-Ross, P.L., Hoggatt, K.J., West, D.W., Krone, M.R., Stewart, S.L., Anton, H., Bernstei, C.L., Deapen, D. et al.: Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA). *Cancer Causes Control* 13, 407-415, 2002.
- Horn-Ross, P.L., John, E.M., Canchola, A.J., Stewart, S.L., Lee, M.M.: Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 95, 1158-1164, 2003.

- Horn-Ross, P.L., John, E.M., Lee, M., Stewart, S.L., Koo, J., Sakoda, L.C., Shiao, A.C., Goldstein, J. et al.: Phytoestrogen consumption and breast cancer risk in a multiethnic population: the Bay Area Breast Cancer Study. *Am J Epidemiol* 154, 434-441, 2001.
- Horn-Ross, P.L., Lee, M., John, E.M., Koo, J.: Sources of phytoestrogen exposure among non-Asian women in California, USA. *Cancer Causes Control* 11, 299-302, 2000b.
- Horner, N.K., Kristal, A.R., Prunty, J., Skor, H.E., Potter, J.D., Lampe, J.W.: Dietary determinants of plasma enterolactone. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11, 121-126, 2002.
- Huang, C.S., Chern, H.D., Chang, K.J., Cheng, C.W., Hsu, S.M., Shen, C.Y.: Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility. *Cancer Res* 59, 4870-4875, 1999.
- Hulten, K., Winkvist, A., Lenner, P., Johansson, R., Adlercreutz, H., Hallmans, G.: An incident case-referent study on plasma enterolactone and breast cancer risk. *Eur J Nutr* 41, 168-176, 2002.
- Hutchins, A.M., Martini, M.C., Olson, B.A., Thomas, W., Slavin, J.L.: Flaxseed influences urinary lignan excretion in a dose-dependent manner in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9, 1113-1118, 2000.
- i12 AG: Das KochRezept. Online im Internet: <http://www.daskochrezept.de> [Stand: 15.9.2004].
- Ingram, D., Sanders, K., Kolybaba, M., Lopez, D.: Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 350, 990-994, 1997.
- Jacobs, D.R., Jr., Pereira, M.A., Stumpf, K., Pins, J.J., Adlercreutz, H.: Whole grain food intake elevates serum enterolactone. *Br J Nutr* 88, 111-116, 2002.
- Jansen, G.H., Arts, I.C., Nielen, M.W., Muller, M., Hollman, P.C., Keijer, J.: Uptake and metabolism of enterolactone and enterodiol by human colon epithelial cells. *Arch Biochem Biophys* 435, 74-82, 2005.
- Johnsen, N.F., Hausner, H., Olsen, A., Tetens, I., Christensen, J., Knudsen, K.E., Overvad, K., Tjonneland, A.: Intake of whole grains and vegetables determines the plasma enterolactone concentration of danish women. *J Nutr* 134, 2691-2697, 2004.
- Juntunen, K.S., Mazur, W.M., Liukkonen, K.H., Uehara, M., Poutanen, K.S., Adlercreutz, H.C.T., Mykkanen, H.M.: Consumption of wholemeal rye bread increases serum concentrations and urinary excretion of enterolactone compared with consumption of white wheat bread in healthy Finnish men and women. *Br J Nutr* 84, 839-846, 2000.
- Kartmann, D.: KochBuch24.de. Online im Internet: <http://www.kochbuch24.de> [Stand: 15.9.2004].
- Keinan-Boker, L., Peeters, P.H., Mulligan, A.A., Navarro, C., Slimani, N., Mattisson, I., Lundin, E., McTaggart, A. et al.: Soy product consumption in 10 European countries: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr* 5, 1217-1226, 2002a.
- Keinan-Boker, L., van der Schouw, Y.T., Grobbee, D.E., Peeters, P.H.: Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 79, 282-288, 2004.
- Keinan-Boker, L.K., van der Schouw, Y.T., de Kleijn, M.J., Jacques, P.F., Grobbee, D.E., Peeters, P.H.: Intake of dietary phytoestrogens by Dutch women. *J Nutr* 132, 1319-1328, 2002b.

- Key, T.J., Sharp, G.B., Appleby, P.N., Beral, V., Goodman, M.T., Soda, M., Mabuchi, K.: Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br J Cancer* 81, 1248-1256, 1999.
- Kiely, M., Faughnan, M., Wahala, K., Brants, H., Mulligan, A.: Phyto-oestrogen levels in foods: the design and construction of the VENUS database. *Br J Nutr* 89 Suppl 1, S19-S23, 2003.
- Kilkkinen, A., Pietinen, P., Klaukka, T., Virtamo, J., Korhonen, P., Adlercreutz, H.: Use of oral antimicrobials decreases serum enterolactone concentration. *Am J Epidemiol* 155, 472-477, 2002.
- Kilkkinen, A., Stumpf, K., Pietinen, P., Valsta, L.M., Tapanainen, H., Adlercreutz, H.: Determinants of serum enterolactone concentration. *Am J Clin Nutr* 73, 1094-1100, 2001.
- Kilkkinen, A., Valsta, L.M., Virtamo, J., Stumpf, K., Adlercreutz, H., Pietinen, P.: Intake of lignans is associated with serum enterolactone concentration in Finnish men and women. *J Nutr* 133, 1830-1833, 2003.
- Kilkkinen, A., Virtamo, J., Vartiainen, E., Sankila, R., Virtanen, M.J., Adlercreutz, H., Pietinen, P.: Serum enterolactone concentration is not associated with breast cancer risk in a nested case-control study. *Int J Cancer* 108, 277-280, 2004.
- Kim, J. und Kwon, C.: Estimated dietary isoflavone intake of Korean population based on National Nutrition Survey. *Nutr Res* 21, 947-953, 2001.
- Kirk, C.J., Harris, R.M., Wood, D.M., Waring, R.H., Hughes, P.J.: Do dietary phytoestrogens influence susceptibility to hormone-dependent cancer by disrupting the metabolism of endogenous oestrogens? *Biochem Soc Trans* 29, 209-216, 2001.
- Knekt, P., Adlercreutz, H., Rissanen, H., Aromaa, A., Teppo, L., Heliovaara, M.: Does antibacterial treatment for urinary tract infection contribute to the risk of breast cancer? *Br J Cancer* 82, 1107-1110, 2000.
- Kraushofer, T. und Sontag, G.: Determination of matairesinol in flax seed by HPLC with coulometric electrode array detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 777, 61-66, 2002.
- Krazeisen, A., Breitling, R., Moller, G., Adamski, J.: Phytoestrogens inhibit human 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *Mol Cell Endocrinol* 171, 151-162, 2001.
- Kreijkamp-Kaspers, S., Kok, L., Bots, M.L., Grobbee, D.E., van der Schouw, Y.T.: Dietary phytoestrogens and vascular function in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Hypertens* 22, 1381-1388, 2004.
- Kulling, S.E. und Watzl, B.: Phytoöstrogene. *Ernährungs-Umschau* 50, 234-239, 2003.
- Kumar, N.B., Cantor, A., Allen, K., Riccardi, D., Cox, C.E.: The specific role of isoflavones on estrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer* 94, 1166-1174, 2002.
- Kurzer, M.S.: Hormonal effects of soy in premenopausal women and men. *J Nutr* 132, 570S-573S, 2002.
- Lamartiniere, C.A.: Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. *Am J Clin Nutr* 71, 1705S-1707S, 2000.
- Lampe, J.W., Martini, M.C., Kurzer, M.S., Adlercreutz, H., Slavin, J.L.: Urinary lignan and isoflavonoid excretion in premenopausal women consuming flaxseed powder. *Am J Clin Nutr* 60, 122-128, 1994.

- Lapcik, O., Hill, M., Hampl, R., Wahala, K., Adlercreutz, H.: Identification of isoflavonoids in beer. *Steroids* 63, 14-20, 1998.
- Lee, H.P., Gourley, L., Duffy, S.W., Esteve, J., Lee, J., Day, N.E.: Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *Lancet* 337, 1197-1200, 1991.
- Lee, H.P., Gourley, L., Duffy, S.W., Esteve, J., Lee, J., Day, N.E.: Risk factors for breast cancer by age and menopausal status: a case-control study in Singapore. *Cancer Causes Control* 3, 313-322, 1992.
- Lee, M.M., Gomez, S.L., Chang, J.S., Wey, M., Wang, R.T., Hsing, A.W.: Soy and isoflavone consumption in relation to prostate cancer risk in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12, 665-668, 2003.
- Lieberman, S.: Are the differences between estradiol and other estrogens, naturally occurring or synthetic, merely semantical? *J Clin Endocrinol Metab* 81, 850-851, 1996.
- Liggins, J., Bluck, L.J., Runswick, S., Atkinson, C., Coward, W.A., Bingham, S.A.: Daidzein and genistein contents of vegetables. *Br J Nutr* 84, 717-725, 2000a.
- Liggins, J., Bluck, L.J.C., Runswick, S., Atkinson, C., Coward, W.A., Bingham, S.A.: Daidzein and genistein content of fruits and nuts. *Journal of Nutritional Biochemistry* 11, 326-331, 2000b.
- Liggins, J., Mulligan, A., Runswick, S., Bingham, S.A.: Daidzein and genistein content of cereals. *Eur J Clin Nutr* 56, 961-966, 2002.
- Lovgren, T., Hemmila, I., Pettersson, K., Halonen, P.: Time-resolved fluorometry in immunoassay. In: *Alternative Immunoassays*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 1985.
- Lu, L.J., Anderson, K.E., Grady, J.J., Nagamani, M.: Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5, 63-70, 1996.
- Magee, P.J. und Rowland, I.R.: Phyto-oestrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br J Nutr* 91, 513-531, 2004.
- Makela, S., Poutanen, M., Lehtimäki, J., Kostian, M.L., Santti, R., Vihko, R.: Estrogen-specific 17 beta-hydroxysteroid oxidoreductase type 1 (E.C. 1.1.1.62) as a possible target for the action of phytoestrogens. *Proc Soc Exp Biol Med* 208, 51-59, 1995.
- Mazur, W.: Phytoestrogen content in foods. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 12, 729-742, 1998.
- Mazur, W. und Adlercreutz, H.: Natural and anthropogenic environmental oestrogens: the scientific basis for risk assessment. Naturally occurring oestrogens in food. *Pure & Appl Chem* 70, 1759-1776, 1998a.
- Mazur, W., Fotsis, T., Wähälä, K., Ojala, S., Salakka, A., Adlercreutz, H.: Isotope Dilution Gas Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Determination of Isoflavonoids, Coumestrol, and Lignans in Food Samples. *Anal Biochem* 233, 169-180, 1996.
- Mazur, W.M., Duke, J.A., Wahala, K., Rasku, S., Adlercreutz, H.: Isoflavonoids and lignans in legumes: nutritional and health aspects in humans. *Journal of Nutritional Biochemistry* 9, 193-200, 1998b.
- Mazur, W.M., Uehara, M., Wahala, K., Adlercreutz, H.: Phyto-oestrogen content of berries, and plasma concentrations and urinary excretion of enterolactone after a single strawberry-meal in human subjects. *Br J Nutr* 83, 381-387, 2000.

- Mazur, W.M., Wahala, K., Rasku, S., Salakka, A., Hase, T., Adlercreutz, H.: Lignan and isoflavonoid concentrations in tea and coffee. *Br J Nutr* 79, 37-45, 1998c.
- McCann, S.E., Moysich, K.B., Freudenheim, J.L., Ambrosone, C.B., Shields, P.G.: The risk of breast cancer associated with dietary lignans differs by CYP17 genotype in women. *J Nutr* 132, 3036-3041, 2002.
- McCann, S.E., Muti, P., Vito, D., Edge, S.B., Trevisan, M., Freudenheim, J.L.: Dietary lignan intakes and risk of pre- and postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 111, 440-443, 2004.
- Milder, I.E., Arts, I.C., van de, P.B., Venema, D.P., Hollman, P.C.: Lignan contents of Dutch plant foods: a database including lariciresinol, pinoresinol, secoisolariciresinol and matairesinol. *Br J Nutr* 93, 393-402, 2005a.
- Milder, I.E., Feskens, E.J., Arts, I.C., de Mesquita, H.B., Hollman, P.C., Kromhout, D.: Intake of the plant lignans secoisolariciresinol, matairesinol, lariciresinol, and pinoresinol in dutch men and women. *J Nutr* 135, 1202-1207, 2005b.
- Mitrunen, K., Jourenkova, N., Kataja, V., Eskelinen, M., Kosma, V.M., Benhamou, S., Vainio, H., Uusitupa, M. et al.: Steroid metabolism gene CYP17 polymorphism and the development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9, 1343-1348, 2000.
- Miyoshi, Y., Iwao, K., Ikeda, N., Egawa, C., Noguchi, S.: Genetic polymorphism in CYP17 and breast cancer risk in Japanese women. *Eur J Cancer* 36, 2375-2379, 2000.
- Morton, M.S., Arisaka, O., Miyake, N., Morgan, L.D., Evans, B.A.: Phytoestrogen concentrations in serum from Japanese men and women over forty years of age. *J Nutr* 132, 3168-3171, 2002.
- Morton, M.S., Chan, P.S., Cheng, C., Blacklock, N., Matos-Ferreira, A., Abranches-Monteiro, L., Correia, R., Lloyd, S. et al.: Lignans and isoflavonoids in plasma and prostatic fluid in men: samples from Portugal, Hong Kong, and the United Kingdom. *Prostate* 32, 122-128, 1997a.
- Morton, M.S., Matos-Ferreira, A., Abranches-Monteiro, L., Correia, R., Blacklock, N., Chan, P.S., Cheng, C., Lloyd, S. et al.: Measurement and metabolism of isoflavonoids and lignans in the human male. *Cancer Lett* 114, 145-151, 1997b.
- Murkovic, M., Piironen, V., Lampi, A.M., Kraushofer, T., Sontag, G.: Changes in chemical composition of pumpkin seeds during the roasting process for production of pumpkin seed oil. *Food Chem* 84, 359-365, 2004.
- Nagata, C., Takatsuka, N., Inaba, S., Kawakami, N., Shimizu, H.: Effect of soymilk consumption on serum estrogen concentrations in premenopausal Japanese women. *J Natl Cancer Inst* 90, 1830-1835, 1998.
- Nesbitt, P.D., Lam, Y., Thompson, L.U.: Human metabolism of mammalian lignan precursors in raw and processed flaxseed. *Am J Clin Nutr* 69, 549-555, 1999.
- Nurmi, T., Heinonen, S., Mazur, W., Deyama, T., Nishibe, S., Adlercreutz, H.: Lignans in selected wines. *Food Chemistry* 83, 303-309, 2003.
- Obermeyer, W.R., Musser, S.M., Betz, J.M., Casey, R.E., Pohland, A.E., Page, S.W.: Chemical studies of phytoestrogens and related compounds in dietary supplements: flax and chaparral. *Proc Soc Exp Biol Med* 208, 6-12, 1995.
- Olsen, A., Knudsen, K.E., Thomsen, B.L., Loft, S., Stripp, C., Overvad, K., Moller, S., Tjonneland, A.: Plasma enterolactone and breast cancer incidence by estrogen receptor status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13, 2084-2089, 2004.

- Ososki, A.L. und Kennelly, E.J.: Phytoestrogens: a review of the present state of research. *Phytother Res* 17, 845-869, 2003.
- Peeters, P.H., Keinan-Boker, L., van der Schouw, Y.T., Grobbee, D.E.: Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat* 77, 171-183, 2003.
- Peterson, J., Lagiou, P., Samoli, E., Lagiou, A., Katsouyanni, K., La Vecchia, C., Dwyer, J., Trichopoulos, D.: Flavonoid intake and breast cancer risk: a case-control study in Greece. *Br J Cancer* 89, 1255-1259, 2003.
- Pietinen, P., Stumpf, K., Mannisto, S., Kataja, V., Uusitupa, M., Adlercreutz, H.: Serum enterolactone and risk of breast cancer: a case-control study in eastern Finland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10, 339-344, 2001.
- Pillow, P.C., Duphorne, C.M., Chang, S., Contois, J.H., Strom, S.S., Spitz, M.R., Hursting, S.D.: Development of a database for assessing dietary phytoestrogen intake. *Nutr Cancer* 33, 3-19, 1999.
- pixelhouse GmbH: Chefkoch.de. Online im Internet: <http://www.chefkoch.de> [Stand: 15.9.2004].
- Prasad, K.: Antioxidant Activity of Secoisolariciresinol Diglucoside-derived Metabolites, Secoisolariciresinol, Enterodiol, and Enterolactone. *Int J Angiol* 9, 220-225, 2000.
- Raffaelli, B., Hoikkala, A., Leppala, E., Wahala, K.: Enterolignans. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 777, 29-43, 2002.
- Rice, M.M., LaCroix, A.Z., Lampe, J.W., van Belle, G., Kestin, M., Sumitani, M., Graves, A.B., Larson, E.B.: Dietary soy isoflavone intake in older Japanese American women. *Public Health Nutr* 4, 943-952, 2001.
- Ritchie, M.R., Morton, M.S., Deighton, N., Blake, A., Cummings, J.H.: Plasma and urinary phytoestrogens as biomarkers of intake: validation by duplicate diet analysis. *Br J Nutr* 91, 447-457, 2004.
- Rowland, I., Faughnan, M., Hoey, L., Wahala, K., Williamson, G., Cassidy, A.: Bioavailability of phyto-oestrogens. *Br J Nutr* 89 Suppl 1, S45-S58, 2003.
- Setchell, K.D.: Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr* 68, 1333S-1346S, 1998.
- Setchell, K.D., Brown, N.M., Lydeking-Olsen, E.: The clinical importance of the metabolite equol—a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr* 132, 3577-3584, 2002.
- Setchell, K.D., Lawson, A.M., Borriello, S.P., Adlercreutz, C.H., Axelson, M.: Formation of lignans by intestinal microflora. In: *Colonic Carcinogenesis*, MTP Press Ltd., Lancaster, 1982.
- Shu, X.O., Jin, F., Dai, Q., Wen, W., Potter, J.D., Kushi, L.H., Ruan, Z., Gao, Y.T. et al.: Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10, 483-488, 2001.
- Skobranek, H.: *Bäckerei Technologie*. 3. Aufl., Dr. Felix Bücher-Verlag Handwerk und Technik, Hamburg, 1998.
- Souci, S. W., Fachmann, W., und Kraut, H.: *Food composition and Nutrition Tables / Die Zusammensetzung der Lebensmittel Nährwerttabellen / La composition des aliments Tableaux des valeurs nutritives*. 6. Aufl., medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 2000.

- Spurdle, A.B., Hopper, J.L., Dite, G.S., Chen, X., Cui, J., McCredie, M.R., Giles, G.G., Southey, M.C. et al.: CYP17 promoter polymorphism and breast cancer in Australian women under age forty years. *J Natl Cancer Inst* 92, 1674-1681, 2000.
- Stuber, H. M.: *Ich helf dir Kochen*. 36. Aufl., BLV Verlagsgesellschaft mbH, München, 2000.
- Stumpf, K. und Adlercreutz, H.: Short-term variations in enterolactone in serum, 24-hour urine, and spot urine and relationship with enterolactone concentrations. *Clin Chem* 49, 178-181, 2003.
- Stumpf, K., Pietinen, P., Puska, P., Adlercreutz, H.: Changes in serum enterolactone, genistein, and daidzein in a dietary intervention study in Finland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9, 1369-1372, 2000.
- Tarpila, S., Aro, A., Salminen, I., Tarpila, A., Kleemola, P., Akkila, J., Adlercreutz, H.: The effect of flaxseed supplementation in processed foods on serum fatty acids and enterolactone. *Eur J Clin Nutr* 56, 157-165, 2002.
- Thompson, L.U., Rickard, S.E., Cheung, F., Kenaschuk, E.O., Obermeyer, W.R.: Variability in anti-cancer lignan levels in flaxseed. *Nutr Cancer* 27, 26-30, 1997.
- Thompson, L.U., Robb, P., Serraino, M., Cheung, F.: Mammalian lignan production from various foods. *Nutr Cancer* 16, 43-52, 1991.
- Twoogor, S.S., Chubak, J., Aiello, E.J., Ulrich, C.M., Atkinson, C., Potter, J.D., Yasui, Y., Stapleton, P.L. et al.: Association of CYP17, CYP19, CYP1B1, and COMT polymorphisms with serum and urinary sex hormone concentrations in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13, 94-101, 2004.
- U.S.Department of Agriculture - Agricultural Research Service: USDA-Iowa State University Database on the Isoflavone Content of Foods, Release 1.3 - 2002. Online im Internet: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/isoflav/isoflav.html> [Stand: 2002].
- Uehara, M., Arai, Y., Wantanabe, S., Adlercreutz, H.: Comparison of plasma and urinary phytoestrogens in Japanese and Finnish women by time-resolved fluoroimmunoassay. *Biofactors* 12, 217-225, 2000a.
- Uehara, M., Lapcik, O., Hampl, R., Al Maharik, N., Makela, T., Wahala, K., Mikola, H., Adlercreutz, H.: Rapid analysis of phytoestrogens in human urine by time-resolved fluoroimmunoassay. *J Steroid Biochem Mol Biol* 72, 273-282, 2000b.
- Valentin-Blasini, L., Blount, B.C., Caudill, S.P., Needham, L.L.: Urinary and serum concentrations of seven phytoestrogens in a human reference population subset. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 13, 276-282, 2003.
- Valsta, L.M., Kilkkinen, A., Mazur, W., Nurmi, T., Lampi, A.M., Ovaskainen, M.L., Korhonen, T., Adlercreutz, H. et al.: Phyto-oestrogen database of foods and average intake in Finland. *Br J Nutr* 89 Suppl 1, S31-S38, 2003.
- van der Schouw, Y.T., Kreijkamp-Kaspers, S., Peeters, P.H., Keinan-Boker, L., Rimm, E.B., Grobbee, D.E.: Prospective study on usual dietary phytoestrogen intake and cardiovascular disease risk in Western women. *Circulation* 111, 465-471, 2005a.
- van der Schouw, Y.T., Sampson, L., Willett, W.C., Rimm, E.B.: The usual intake of lignans but not that of isoflavones may be related to cardiovascular risk factors in U.S. men. *J Nutr* 135, 260-266, 2005b.

- Verkasalo, P.K., Appleby, P.N., Allen, N.E., Davey, G., Adlercreutz, H., Key, T.J.: Soya intake and plasma concentrations of daidzein and genistein: validity of dietary assessment among eighty British women (Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Br J Nutr* 86, 415-421, 2001.
- Wakai, K., Egami, I., Kato, K., Kawamura, T., Tamakoshi, A., Lin, Y., Nakayama, T., Wada, M. et al.: Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese. *Nutr Cancer* 33, 139-145, 1999.
- Wang, G.J., Lapcik, O., Hampl, R., Uehara, M., Al Maharik, N., Stumpf, K., Mikola, H., Wahala, K. et al.: Time-resolved fluoroimmunoassay of plasma daidzein and genistein. *Steroids* 65, 339-348, 2000.
- Wang, J. und Murphy, P.A.: Isoflavone Composition of American and Japanese Soybeans in Iowa: Effects of Variety, Crop Year, and Location. *J Agric Food Chem* 42, 1674-1677, 1994.
- Wang, L.Q.: Mammalian phytoestrogens: enterodiol and enterolactone. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 777, 289-309, 2002.
- Watanabe, S., Yamaguchi, M., Sobue, T., Takahashi, T., Miura, T., Arai, Y., Mazur, W., Wahala, K. et al.: Pharmacokinetics of soybean isoflavones in plasma, urine and feces of men after ingestion of 60 g baked soybean powder (kinako). *J Nutr* 128, 1710-1715, 1998.
- Watanabe, S., Zhuo, X.G., Kimira, M.: Food safety and epidemiology: new database of functional food factors. *Biofactors* 22, 213-219, 2004.
- Webb, A.L. und McCullough, M.L.: Dietary lignans: potential role in cancer prevention. *Nutr Cancer* 51, 117-131, 2005.
- Weston, A., Pan, C.F., Bleiweiss, I.J., Ksieski, H.B., Roy, N., Maloney, N., Wolff, M.S.: CYP17 genotype and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7, 941-944, 1998.
- Whitehead, S.A. und Lacey, M.: Phytoestrogens inhibit aromatase but not 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) type 1 in human granulosa-luteal cells: evidence for FSH induction of 17beta-HSD. *Hum Reprod* 18, 487-494, 2003.
- Witte, J.S., Ursin, G., Siemiatycki, J., Thompson, W.D., Paganini-Hill, A., Haile, R.W.: Diet and premenopausal bilateral breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 42, 243-251, 1997.
- World Health Organization: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Technical Report Series 894, Genf, 2000.
- Wu, A.H., Seow, A., Arakawa, K., Van Den, B.D., Lee, H.P., Yu, M.C.: HSD17B1 and CYP17 polymorphisms and breast cancer risk among Chinese women in Singapore. *Int J Cancer* 104, 450-457, 2003.
- Wu, A.H., Wan, P., Hankin, J., Tseng, C.C., Yu, M.C., Pike, M.C.: Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis* 23, 1491-1496, 2002.
- Wu, A.H., Yu, M.C., Tseng, C.C., Twaddle, N.C., Doerge, D.R.: Plasma isoflavone levels versus self-reported soy isoflavone levels in Asian-American women in Los Angeles County. *Carcinogenesis* 25, 77-81, 2004.
- Wu, A.H., Ziegler, R.G., Horn-Ross, P.L., Nomura, A.M., West, D.W., Kolonel, L.N., Rosenthal, J.F., Hoover, R.N. et al.: Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5, 901-906, 1996.

- Yamamoto, S., Sobue, T., Kobayashi, M., Sasaki, S., Tsugane, S.: Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 95, 906-913, 2003.
- Yamamoto, S., Sobue, T., Sasaki, S., Kobayashi, M., Arai, Y., Uehara, M., Adlercreutz, H., Watanabe, S. et al.: Validity and reproducibility of a self-administered food-frequency questionnaire to assess isoflavone intake in a Japanese population in comparison with dietary records and blood and urine isoflavones. *J Nutr* 131, 2741-2747, 2001.
- Ye, Z. und Parry, J.M.: The CYP17 MspA1 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. *Mutagenesis* 17, 119-126, 2002.
- Young, I.E., Kurian, K.M., Annink, C., Kunkler, I.H., Anderson, V.A., Cohen, B.B., Hooper, M.L., Wyllie, A.H. et al.: A polymorphism in the CYP17 gene is associated with male breast cancer. *Br J Cancer* 81, 141-143, 1999.
- Yuan, J.M., Wang, Q.S., Ross, R.K., Henderson, B.E., Yu, M.C.: Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. *Br J Cancer* 71, 1353-1358, 1995.
- Zava, D.T. und Duwe, G.: Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutr Cancer* 27, 31-40, 1997.
- Zeleniuch-Jacquotte, A., Adlercreutz, H., Akhmedkhanov, A., Toniolo, P.: Reliability of serum measurements of lignans and isoflavonoid phytoestrogens over a two-year period. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7, 885-889, 1998.
- Zeleniuch-Jacquotte, A., Adlercreutz, H., Shore, R.E., Koenig, K.L., Kato, I., Arslan, A.A., Toniolo, P.: Circulating enterolactone and risk of breast cancer: a prospective study in New York. *Br J Cancer* 91, 99-105, 2004.
- Zheng, W., Dai, Q., Custer, L.J., Shu, X.O., Wen, W.Q., Jin, F., Franke, A.A.: Urinary excretion of isoflavonoids and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8, 35-40, 1999.
- Ziegler, R.G., Hoover, R.N., Pike, M.C., Hildesheim, A., Nomura, A.M., West, D.W., Wu-Williams, A.H., Kolonel, L.N. et al.: Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 85, 1819-1827, 1993.

Anhang

Tab. A1: Analysenwerte von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Lebensmittel)

Lebensmittel [#]	Daid	Gen	Seco	Mat	Formo	Bio A	Coum	END	ENL
Gemüse									
Auberginen	0,14	0,50	7,38	0,22	-	-	-	-	-
Blumenkohl	0,15	0,20	19,47	0,01	0,00	0,00	0,00	77,00	68,00
Brokkoli	9,32	0,60	29,81	1,66	0,00	0,00	0,43	65,00	161,00
Chicoree	0,03	0,00	10,33	0,89	-	-	-	-	-
Frühlingszwiebeln	0,00	1,76	-	-	-	-	-	-	-
Gurken	0,00	0,18	1,00	0,01				11,00	18,00
Grünkohl	0,01	0,01	-	-	-	-	-	-	-
Kartoffeln	0,59	1,43	2,22	1,33	-	-	-	50,00	33,00
Süßkartoffeln	0,00	0,00	0,00	40,60	0,00	0,00	0,00	55,00	240,00
Karotten	0,03	0,03	34,87	0,12	0,01	0,00	0,00	62,00	284,00
Knoblauch	0,25	0,18	99,95	12,90	0,00	0,01	0,00	326,00	81,00
Knollensellerie	0,00	3,93	-	-	-	-	-	-	-
Kohlrabi	0,00	0,42	3,19	0,01	-	-	-	-	-
Kürbis	0,31	0,00	348,30	0,36	-	-	-	348,30	0,36
Mais	1,00	1,94	-	-	-	-	-	-	-
Paprika	0,00	0,00	9,01	0,54	-	-	-	-	-
Pilze	0,64	4,56	0,75	0,00	-	-	-	13,00	43,00
Porree/Lauch	0,00	0,00	-	-	-	-	-	174,00	24,00
Rettich/Radieschen	0,00	0,12	2,33	0,21	-	-	-	10,00	25,00
Rosenkohl	0,00	0,00	-	-	-	-	-	18,00	57,00
Rote Beete	0,00	0,00	13,80	0,01	-	-	-	26,00	109,00
Rotkohl	0,15	1,24	12,69	0,01	0,99	-	-	-	-
Salat	0,00	0,00	-	-	-	-	-	55,00	42,50
Schnittlauch	0,23	0,51	55,13	4,53	-	-	-	-	-
Sellerie	0,00	0,00	8,02	0,25	-	-	-	14,00	17,00
Spargel	19,36	0,21	68,40	0,01	0,00	0,00	0,01	238,00	136,00
Tomaten	0,00	1,63	2,99	0,38	-	-	-	10,00	11,00
Weißkohl	0,00	0,30	3,17	0,01	-	-	-	34,00	30,00
Weißer Rübchen	1,12	0,50	-	-	-	-	-	78,00	78,00
Wirsing	0,00	1,44	-	-	-	-	-	-	-
Zucchini	0,00	0,00	57,19	0,01	-	-	-	-	-
Zwiebeln	0,00	0,00	9,46	0,91	-	-	-	101,00	11,00
Obst									
Äpfel	0,17	0,00	0,01	0,00	-	-	-	1,00	34,00
Aprikosen, getrocknet	2,14	0,01	328,30	0,01	-	-	-	-	-
Avocados	0,00	0,00	25,69	5,36	-	-	-	-	-
Bananen	0,00	0,00	2,61	0,00	-	-	-	14,00	55,00
Birnen	0,06	0,44	-	-	-	-	-	69,00	112,00
Clementinen (Mandarinen)	0,29	2,90	-	-	-	-	-	-	-
Datteln, getrocknet	1,72	5,16	-	-	-	-	-	-	-
Feigen, roh	0,50	1,39	-	-	-	-	-	-	-
Feigen, getrocknet	1,77	4,20	-	-	-	-	-	-	-

Fortsetzung Tab. A1: Analysenwerte von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln ($\mu\text{g}/100\text{ g}$ Lebensmittel), geordnet nach Lebensmitteln

Lebensmittel [#]	Daid	Gen	Seco	Mat	Formo	Bio A	Coum	END	ENL
Grapefruits	17,80	13,55	0,00	0,01	0,01	0,01	50,00	-	-
Guaven	0,00	0,00	115,45	0,01	-	-	-	-	-
Litschis	0,00	0,00	10,88	0,01	-	-	-	-	-
Mangos	2,38	2,25	-	-	-	-	-	-	-
Melonen	0,33	0,47	26,85	0,00	-	-	-	16,00	21,00
Orangen	0,00	0,00	10,98	0,00	-	-	-	12,00	27,00
Papayas	0,00	0,00	0,99	0,00	-	-	-	-	-
Passionsfrüchte	6,58	10,82	-	-	-	-	-	-	-
Pfirsiche	0,18	0,33	27,90	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Pflaumen	0,02	2,48	0,82	0,00	-	-	-	98,00	47,00
Pflaumen, getrocknet	2,45	7,29	75,80	0,01	0,00	0,00	0,00	-	-
Rosinen/Korinthen	35,03	101,01	0,01	52,20	0,00	0,00	0,00	-	-
Zitronen	0,00	0,00	6,01	0,00	-	-	-	-	-
Beeren									
Blaubeeren	0,00	0,00	128,59	0,00	-	-	-	-	-
Brombeeren	0,01	0,01	568,85	3,44	-	-	-	-	-
Erdbeeren	0,12	2,16	142,25	4,36	-	-	-	38,00	41,00
Himbeeren	0,00	0,01	21,55	0,00	-	-	-	-	-
Johannisbeeren, schwarz	0,00	0,00	72,56	1,78	-	-	-	-	-
Johannisbeeren, rot	0,00	0,00	25,29	0,00	-	-	-	-	-
Preiselbeeren	0,24	1,02	161,53	0,00	-	-	-	-	-
Nüsse und Ölsaaten									
Cashewnüsse	0,00	0,00	246,72	3,84	-	-	-	-	-
Erdnüsse	28,37	42,99	299,06	0,01	-	29,38	-	56,00	105,00
Haselnüsse	2,77	9,24	112,76	3,79	-	-	-	-	-
Kokosnüsse frisch	7,60	10,99	-	-	-	-	-	-	-
Kümmelsamen	0,13	7,52	207,74	5,36	-	-	-	-	-
Kürbiskerne	0,52	1,43	19.959,58	0,00	-	-	-	-	-
Leinsamen	0,00	0,00	287.240,10	1.249,22	-	-	-	49.942,50	10.167,50
Mandeln	1,89	0,00	100,95	0,01	-	-	-	-	-
Maronis / Kastanien	1,97	1,68	-	-	-	-	-	-	-
Mohnsamen	16,81	6,29	13,15	11,36	-	-	-	-	-
Paranüsse	1,18	0,00	-	-	-	-	-	-	-
Pistazien	0,00	0,00	90,34	0,00	-	-	-	-	-
Sesamsamen	68,21	7,49	85,32	576,38	-	-	-	-	-
Sonnenblumenkerne	1,87	3,25	422,27	0,00	12,14	0,01	0,01	195,00	201,00
Walnüsse	2,39	0,01	155,86	4,78	-	-	-	-	-
Getränke									
Bier	0,02	0,06	-	-	0,08	0,06	-	-	-
Kakao (-bohnen)	0,00	0,00	41,54	0,00	-	-	-	-	-
Kaffee	26,29	0,88	28,86	0,00	2,70	0,00	0,00	-	-
Orangensaft, frisch	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	52,90	-	-
Tee, schwarz (Aufguss)	-	-	21,73	1,99	-	-	-	-	-
Tee, grün (Aufguss)	0,16	0,52	25,59	2,37	-	-	0,46	-	-
Wein, weiß	-	-	11,11	1,76	-	-	-	-	-

Fortsetzung Tab. A1: Analysenwerte von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln ($\mu\text{g}/100\text{ g}$ Lebensmittel), geordnet nach Lebensmitteln

Lebensmittel [#]	Daid	Gen	Seco	Mat	Formo	Bio A	Coum	END	ENL
Wein, rot			42,91	4,90					
Getreide									
Gerstenkorn	12,22	6,72	50,63	0,00	-	-	-	74,00	41,00
Gerstenkleie	5,66	14,43	55,40	0,00	-	-	-	140,00	243,00
Hafer, ganzes Korn	-	-	-	-	-	-	-	89,00	251,00
Hafermehl	0,00	0,00	12,15	0,27	-	-	-	-	-
Haferkleie	0,00	0,00	21,06	137,18	-	-	-	386,00	265,00
Maismehl	4,75	7,10	7,04	0,00	-	-	-	-	-
Reis	2,27	2,90	13,94	0,01	-	-	-	-	-
Vollkornreis	4,20	4,80	-	-	-	-	-	128,00	169,00
Roggenmehl, Vollkorn	0,00	0,00	40,79	56,29	-	-	-	91,00	69,00
Roggenkleie	0,00	0,00	116,82	147,80	-	-	-	-	-
Weizen, ganzes Korn	0,00	0,00	28,69	2,27	-	-	-	79,00	411,00
Weizenmehl, weiß	0,01	0,01	6,97	0,01	-	-	-	-	-
Weizenkleie	3,10	4,95	97,35	0,00	-	-	-	298,00	269,00
Weizenflocken	3,30	0,01	-	-	-	-	-	-	-
Gries	5,50	18,10	-	-	-	-	-	-	-
Leguminosen									
Dicke Bohnen	2,02	258,22	5,31	12,04	72,78	0,01	0,00	-	-
Erbsen	77,12	17,53	4,17	0,01	1,06	105,28	148,84	9,41	36,26
Grüne Bohnen	5,15	14,31	-	-	1.055,01	0,01	0,39	-	-
Kidneybohnen	5,22	8,20	33,68	0,01	1,21	77,92	0,39	82,46	116,87
Kichererbsen	15,84	37,29	2,26	0,00	44,27	824,54	0,39	-	-
Kuhbohnen	3,18	1,77	60,76	0,85		0,85	1,19	-	-
Lima/Mond/Butterbohnen	7,64	6,24	65,88	0,01	42,55	31,73	105,15	-	-
Linsen	1,37	1,89	2,48	0,01	1,06	0,42	0,40	255,53	202,18
Mungobohnen	4,69	29,18	43,00	0,06	82,40	1,76	0,23	-	-
Pintobohnen (Wachtelb.)	3,67	48,05	24,74	0,00	0,00	47,16	300,83	29,55	85,80
Schwarze Mungobohnen	5,67	5,93	40,37	42,59	0,16	8,38	0,74	-	-
Sojabohnen	22.921,13	27.277,45	71,43	0,00	8,72	0,95	6,22	65,80	268,45
Sojaprodukte									
Miso	36.486,30	40.835,50	0,00	0,00	-	-	-	-	-
Sojamehl	76.614,30	93.972,69	52,75	0,01	12,22	30,09	0,00	-	-
Sojamilch	2.550,95	3.268,10	15,85	0,01	0,00	0,00	230,40	-	-
Tofu	5.994,35	8.770,25	0,00	0,00	0,00	0,00	225,00	-	-
Sojasoße	3.351,83	1.878,97	89,67	0,00	0,00	0,00	152,36	-	-
Sprossen									
Alfalfasprossen	51,91	39,31	1,08	0,00	1.126,19	18,74	1.197,06	-	-
Mungobohnensprossen	158,32	222,98	12,41	0,03	13,06	0,01	685,03	-	-
Sojabohnensprossen	12.424,80	12.088,12	0,00	0,00	186,70	0,00	536,45	-	-

Fortsetzung Tab. A1: Analysenwerte von Phytoöstrogenen in Lebensmitteln ($\mu\text{g}/100\text{ g}$ Lebensmittel), geordnet nach Lebensmitteln

Lebensmittel [#]	Daid	Gen	Seco	Mat	Formo	Bio A	Coum	END	ENL
Sonstiges									
Eier	27,60	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	-	-
Erdnussbutter	0,00	9,80	-	-	-	-	-	-	-
Lakritze	293,00	599,30	0,00	0,00	1.493,10	0,00	0,00	-	-
Nudeln	0,90	1,85	-	-	-	-	-	-	-
Vollkornnudeln	0,00	3,80	-	-	-	-	-	-	-
Müsli	8,28	18,05	-	-	-	-	-	-	-
Knäckebröt	91,94	89,06	32,94	46,20	30,97	0,00	0,01	-	-
Kekse	14,54	25,53	-	-	-	-	-	-	-

[#] Literaturangaben (Adlercreutz et al., 1997; Franke et al., 1995; Horn-Ross et al., 2000a; Kraushofer et al., 2002; Lapcik et al., 1998; Liggins et al., 2000b; Liggins et al., 2000a; Liggins et al., 2002; Mazur et al., 1996; Mazur et al., 1998a; Mazur, 1998; Mazur et al., 1998b; Mazur et al., 1998c; Mazur et al., 2000; Nurmi et al., 2003; Obermeyer et al., 1995; Thompson et al., 1991)

Tab. A2: Berechnete Menge der Phytoöstrogengehalte ($\mu\text{g}/100\text{g}$) von Rezepten und Lebensmittelzubereitungen

Lebensmittel	Daid	Gen	Seco	Mat	Formo	Bio A	Coum	END	ENL
Gerichte									
Apfelschmarrn	2,83	0,00	1,45	0,00	-	-	-	0,06	1,88
Arme Ritter	2,83	0,00	1,01	0,00	-	-	-	-	-
Couscous	1,56	3,71	4,77	0,14	4,34	80,89	0,04	36,53	27,19
Erbsen-Karotten	38,58	8,78	19,52	0,07	0,54	52,64	74,42	35,71	160,13
Frikadelle	4,19		1,46	0,09	-	-	-	10,23	1,11
Gulaschsuppe	-	0,12	10,77	0,95	-	-	-	6,63	1,48
Hackfleischsoße	-	1,18	3,24	0,17	-	-	-	3,25	14,90
helle Soße	0,00	0,00	0,69	0,03	-	-	-	3,48	0,38
Kartoffelbrei	0,46	1,13	1,75	1,05	-	-	-	39,37	25,98
Kartoffelteig	2,53	1,18	2,54	1,10	-	-	-	41,15	27,16
Leipziger Allerlei	32,17	5,92	35,81	0,05	0,36	35,09	49,62	103,13	152,09
Paprika-Tomaten-Gemüse	0,00	0,47	4,78	0,39	-	-	-	2,86	3,14
Pfannkuchen	4,77	0,00	2,01	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Quarkauflauf mit Äpfeln	5,50	3,24	4,15	1,67	0,00	0,00	-	0,32	1,13
Semmelknödel	5,94	0,00	1,90	0,03	0,00	0,00	0,00	3,11	0,34
Tomatensauce	0,00	0,82	2,34	0,24	-	-	-	11,06	6,16
Mischungen									
Beerenobst, frisch	-	-	213,11	1,44	-	-	-	-	-
Früchtemischung für Joghurt	0,11	0,60	53,23	1,05	0,00	0,00	0,00	15,17	23,83
Früchtemischung für Quark	0,08	0,93	63,58	1,74	0,00	0,00	0,00	16,40	19,10
Früchtemischung	0,69	1,39	103,97	0,87	-	-	-	46,20	56,40
Gemüsemischung	9,41	3,32	20,04	0,29	88,01	8,77	12,44	37,62	57,11
Konservenobstmischung	0,12	0,39	13,95	-	-	-	-	69,00	112,00
Kräutermischung	0,05	0,46	16,45	1,83	0,00	0,00	0,00	42,70	9,20
Nussmischung	10,98	16,14	185,87	1,72	-	10,28	-	19,60	36,75
Obstmischung, getrocknet	0,87	0,84	103,28	0,00	0,00	0,00	0,00	69,58	190,30
Röstgemüse	0,01	0,99	11,08	0,26	0,00	0,00	0,00	84,25	79,75
Getränke									
Multivitaminnektar mit Süßstoff	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10,58	-	-
Tee, schwarz mit Zucker und Zitrone	-	-	14,12	1,29	-	-	-	-	-
Wein	-	-	56,89	5,29	-	-	-	-	-
Brot									
Brot, Graham-	0,00	0,00	14,47	1,09	-	-	-	37,92	197,28
Brot, Grau-	0,01	0,01	3,49	0,01	-	-	-	-	-
Brot, Grau - Mehrkorn-	0,10	0,17	2.895,61	12,50	0,61	0,00	0,00	509,18	111,73
Brot, Grau - Roggen-	0,00	0,00	0,42	0,00	-	-	-	-	-
Brot, Grau - Roggenmisch-	0,00	0,00	1,25	0,00	-	-	-	-	-
Brot, Grau - Weizenmisch-	0,00	0,00	3,35	0,00	-	-	-	-	-
Brot, Grau - Weizenmischtoast-	0,00	0,00	3,21	0,00	-	-	-	-	-
Brot, Grünkern -	0,00	0,00	11,23	0,80	-	-	-	27,65	143,85
Brot, Knäcke-	91,94	89,06	32,94	46,20	30,97	0,00	0,01	-	-
Brot, Reis-	1,13	0,38	4,60	0,01	0,00	0,00	0,00	-	-
Brot- Vollkorn/Vollkornbrötchen	-	-	19,56	16,48	-	-	-	47,86	135,12
Brot, Vollkorn - Mehrkornvollkorn-	3,76	2,18	2.915,13	23,03	0,61	0,00	0,00	553,10	205,51
Brot, Vollkorn - Weizen-	-	-	16,50	1,30	-	-	-	45,43	236,33
Brot, Vollkorn - Roggen-	-	-	22,96	31,69	-	-	-	51,23	38,85
Brot, Vollkorn - Hafer-	-	-	18,07	13,25	-	-	-	38,29	108,09
Brot, Weiß -	-	-	4,37	0,01	-	-	-	-	-
Brot, Weiß - Weizenbrot mit Rosinen	5,26	15,16	3,14	7,83	0,00	0,00	0,00	-	-

Fortsetzung Tab. A2: Berechnete Rezepte und Lebensmittelzubereitungen ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)

Lebensmittel	Daid	Gen	Seco	Mat	Formo	Bio A	Coum	END	ENL
Brot, Weiß - Weizentoastbrot mit Schrotanteilen	0,00	0,00	7,44	0,35	-	-	-	11,85	61,65
Brot, Weizenfladen-	1,94	0,01	4,18	0,01	0,00	0,00	0,00	-	-
Teigwaren									
Teigwaren	2,49	0,01	5,79	0,01	0,00	0,00	0,00	-	-
Teigwaren, Spätzle	1,94	0,01	3,21	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Teigwaren, Eier-, gegart	0,55	0,00	1,46	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Teigwaren, Vollkorn-, gegart	0,55	0,00	6,02	0,48	0,00	0,00	0,00	16,59	86,31
Gebäck									
Amerikaner aus Rührmasse	1,38	0,01	3,35	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Berliner (Pfannkuchen) aus Hefeteig, fettarm	1,66	0,01	3,62	0,01	0,00	0,00	0,00	-	-
Bisquitplätzchen	7,18	0,01	2,23	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Buchteln aus Hefeteig, fettreich	1,76	5,06	3,76	2,62	0,00	0,00	0,00	-	-
Butterkeks	4,70	0,00	2,23	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Donuts	4,14	0,01	3,28	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Feine Nussplätzchen aus Rührmasse	2,93	1,48	20,76	0,61	0,00	0,00	0,00	-	-
Kokosmakronen	6,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen aus Quarkölteig	2,49	0,01	3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Apfelkuchen gedeckt aus Mürbteig, fettreich	1,55	0,00	3,94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,64	21,76
Kuchen, Apfel-Streuselkuchen aus Mürbteig, fettreich	0,92	0,00	1,47	0,00	0,00	0,00	0,00	0,53	18,02
Kuchen, Apfelstrudel	1,80	3,31	4,16	1,68	0,00	0,00	0,00	0,69	23,46
Kuchen, Baumkuchen	5,67	0,00	11,20	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Bienenstich aus Hefeteig, fettreich	2,68	0,00	11,91	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Butterkuchen aus Hefeteig, fettreich	2,90	0,00	9,23	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Donau-Wellen aus Rührmasse	3,87	0,00	2,48	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Dresdner Stollen aus Hefeteig, fettreich	3,95	10,10	11,46	5,22	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Erdbeerschnitte aus Blätterteig	0,88	0,82	55,25	1,69	0,00	0,00	0,00	14,44	15,58
Kuchen, Früchtebrot aus Rührmasse	7,65	22,02	29,73	10,21	0,00	0,00	0,00	61,62	100,02
Kuchen, Hefekuchen mit Rosinen	3,19	9,11	4,40	4,75	-	-	-	-	-
Kuchen, Hefeteig, fettreich mit Streusel	2,21	0,01	3,07	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Käsekuchen aus Mürbteig	4,13	3,03	3,00	1,57	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Kirschstrudel	0,88	0,19	3,16	0,08	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Mandelkuchen aus Rührmasse	5,25	0,00	16,54	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Marmorkuchen aus Rührmasse	5,30	0,01	6,19	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Marzipanstollen aus Hefeteig, fettreich	5,41	15,15	10,17	7,83	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Mohnstollen aus Hefeteig, fettreich	5,17	3,85	3,59	3,05	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Muffins	2,21	0,00	2,86	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Muffins mit Schokolade	1,94	0,00	5,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Napfkuchen mit Sultaninen und Korinthen aus Rührmasse	8,55	11,12	2,02	5,74	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Nusskranz aus Hefeteig, fettreich	2,27	1,11	15,06	0,46	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Nusskuchen	6,68	1,11	17,28	0,46	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Obstkuchen (allgemein)	1,17	0,38	15,33	0,30	0,00	0,00	0,00	16,86	22,92

Fortsetzung Tab. A2: Berechnete Rezepte und Lebensmittelzubereitungen ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)

Lebensmittel	Daid	Gen	Seco	Mat	Formo	Bio A	Coum	END	ENL
Kuchen, Obstkuchen aus Mürbteig, fettreich	0,89	0,37	14,98	0,29	0,00	0,00	0,00	16,37	22,24
Kuchen, Quarkstrudel	3,19	2,02	0,70	1,05	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Rehrücken aus Rührmasse	8,80	0,00	16,30	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Rhabarberkuchen mit Baiser (Torte) aus Rührmasse	5,19	0,75	10,20	0,32	0,00	0,00	0,00	0,22	0,14
Kuchen, Sandkuchen	6,90	0,00	0,84	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Schokoladenkuchen aus Rührmasse	5,25	0,01	4,45	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchen, Zitronenkuchen Fertigmischung	5,25	0,00	2,02	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchenteig, Biskuitteig	5,02		1,27					-	-
Kuchenteig, Blätterteig	1,66	0,00	3,66	0,11	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchenteig, Hefeteig, fettarm	0,01	0,01	4,53	0,01				-	-
Kuchenteig, Mürbteig	2,49	0,01	3,21	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Kuchenteig, Rührmasse	6,87		3,85					-	-
Lebkuchenteigbackwaren	5,79	2,59	48,73	1,06	0,00	0,00	0,00	-	-
Löffelbiskuit aus Biskuitmasse	13,25	0,01	1,46	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Mandelhörnchen aus Rührmasse	2,17	0,00	29,14	0,01	0,00	0,00	0,00	-	-
Marzipan-Plundergebäck	0,40	0,19	0,00	13,44	0,01	-	-	-	-
Nürnberger Lebkuchen	5,02	0,00	34,63	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Nussecken aus Mürbteig	6,52	1,49	20,34	0,62	0,00	0,00	0,00	0,22	0,14
Pfefferkuchen	3,69	5,06	2,72	2,61	0,00	0,00	0,00	-	-
Plätzchen aus Mürbteig	2,49	0,01	3,21	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Quarktasche ausgebacken aus Rührmasse	2,49	0,00	2,09	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Russisch-Brot aus Baisermasse	8,28	0,01	3,13	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Schnecken aus Hefeteig, fettarm	3,16	9,10	3,21	4,70	0,00	0,00	0,00	-	-
Schokoladenbrezel mit weißem Guss aus Rührmasse	5,52	0,01	5,35	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Spekulatius aus Mürbteig	2,28	0,00	20,68	0,01	0,00	0,00	0,00	-	-
Spritzgebäck aus Rührteig	2,70	0,00	13,47	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Torte aus Biskuitmasse	15,18	0,01	1,60	0,00	0,01	0,01	0,00	-	-
Torte, Biskuitrolle mit Erdbeeren und Sahne	4,73	0,75	50,28	1,53	0,00	0,00	0,13	13,30	14,35
Torte, Buttercremetorte aus Biskuitmasse	5,83	0,22	8,79	0,17	0,00	0,00	0,00	9,67	13,14
Torte, Erdbeersahnetorte aus Biskuitmasse	4,73	0,76	50,28	1,53	0,00	0,00	1,06	13,30	14,35
Torte, Käsesahnetorte	2,49	0,00	0,70	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Torte, Linzertorte	1,33	0,00	12,95	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Torte, Möhrensusstorte aus Biskuitmasse	4,70	1,86	32,14	0,78	0,00	0,00	0,00	12,52	57,07
Torte, Mokka-Buttercremetorte aus Biskuitmasse	10,77	0,01	0,98	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Torte, Nusssahnetorte	8,94	0,97	11,99	0,10	0,00	0,00	0,00	1,18	2,21
Torte, Prinzregententorte aus Rührmasse	3,31	0,00	2,64	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Torte, Sachertorte	11,32	0,01	4,16	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Torte, Schokosahnetorte aus Biskuitmasse	8,56	0,00	2,36	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Torte, Schwarzwälder Kirschtorte	9,94	0,01	5,82	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Vanillekipferl aus Rührmasse	2,28	0,00	20,61	0,01	0,00	0,00	0,00	-	-
Waffeln	8,01	0,01	1,67	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-

Fortsetzung Tab. A2: Berechnete Rezepte und Lebensmittelzubereitungen ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)

Lebensmittel	Daid	Gen	Seco	Mat	Formo	Bio A	Coum	END	ENL
Windbeutel aus Brandmasse mit Sahne und Kirschen	5,25	0,00	0,84	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Zimtsterne aus Baisermasse	3,69	0,00	49,47	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Zwieback	1,66	0,01	4,11	0,01	0,00	0,00	0,00	-	-
Schokolade									
Praline gefüllt mit Nüssen	1,17	2,31	61,74	0,95	-	-	-	-	-
Praline mit Marzipan	0,47	0,00	33,55	0,00	-	-	-	-	-
Schokolade, gefüllt mit Nüssen	0,47	0,92	34,67	0,38	-	-	-	-	-
Schokolade, Milch- mit Crunch	0,00	0,00	10,96	0,00	-	-	-	-	-
Schokolade, Milch- mit Erdnüssen	5,67	8,60	69,78	0,00	-	5,88	-	11,20	21,00
Schokolade, Milch- mit Mandeln	0,38	0,00	30,16	0,00	-	-	-	-	-
Schokolade, Milch- mit Nougat	0,46	1,52	26,89	0,63	-	-	-	-	-
Schokolade, Milch- Vollmilch-Nuss	0,55	1,85	32,52	0,76	-	-	-	-	-
Schokolade, Trauben-Nuss	7,14	20,66	18,10	10,63	-	-	-	-	-
Sonstiges									
Erdnüsse, dragiert	6,24	9,46	73,77	0,00	-	6,46	-	12,32	23,10
Erdnussflips	8,51	12,90	89,72	0,00	-	8,81	-	16,80	31,50
Haselnussmus	0,36	1,20	18,81	0,49	-	-	-	-	-
Konfitüre	0,04	0,43	31,26	0,44	-	-	-	10,57	8,21
Müsli	3,50	10,10	18,20	17,27	0,00	0,00	0,00	77,00	245,50
Müsli mit Früchten	8,28	18,05	20,21	2,61	-	-	-	-	-
Müsli mit Rosinen	8,28	18,05	-	2,61	-	-	-	-	-
Müsli, Früchte-	3,80	10,64	32,29	14,45	0,00	0,00	0,00	61,63	212,71
Müsli, Schoko-	0,00	0,00	20,09	11,94	-	-	-	68,60	212,40
Nougat	0,91	3,05	41,32	1,25	-	-	-	-	-
Nuss-Nougat-Creme	0,36	1,20	20,89	0,49	-	-	-	-	-
Studentenfutter I	10,03	21,46	128,15	9,05	0,00	4,11	0,00	7,84	14,70
Studentenfutter II	10,23	21,89	152,56	10,77	-	-	-	-	-
Tomatenketchup	0,00	3,26	5,98	0,76	-	-	-	20,00	22,00
Tomatenmark	0,00	8,15	14,95	1,90	-	-	-	50,00	55,00
weiße Bohnen (Lima)	7,64	6,24	65,88	0,01	42,55	31,73	105,15	-	-

Tab. A3: Enterolactonkonzentrationen (nmol/l) der einzelnen Probanden an den sechs Messtagen

Proband	Tag	ENL-Konz. (nmol/l)
A	-7	5,51
	0	6,35
	1	21,81
	3	25,69
	7	13,16
	21	6,03
D	-7	0,31
	0	0,53
	1	8,03
	3	8,53
	7	11,81
	21	0,67
M	-7	7,18
	0	14,24
	1	42,35
	3	48,47
	7	48,43
	21	10,62
K	-7	2,30
	0	2,62
	1	14,23
	3	14,68
	7	21,99
	21	3,42
R	-7	5,49
	0	5,36
	1	36,75
	3	43,20
	7	14,75
	21	5,31
PA	-7	1,36
	0	1,36
	1	8,08
	3	16,35
	7	12,08
	21	1,46
PS	-7	11,82
	0	28,90
	1	43,16
	3	55,78
	7	32,01
	21	15,76

Tab. A4: Phytoöstrogenezufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern der BVS II (n=328) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75 und 90; gewichtet

Phytoöstrogene ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	Median	IQR	Mittelwert \pm	SD	Min	P 10	P 25	P 75	P 90	Max
Daidzein	95,38	141,67	164,40 \pm	717,29	0,25	8,33	22,73	164,40	236,88	15.505,94
Genistein	9,23	8,13	75,56 \pm	838,04	0,75	3,63	5,92	14,05	23,04	18.145,56
Σ Daid + Gen	103,40	141,83	239,97 \pm	1.551,19	2,36	13,94	34,47	176,30	255,52	33.651,50
Formononetin	10,59	21,14	40,63 \pm	110,90	0,00	0,34	3,18	24,32	83,31	1.276,05
Biochanin A	0,30	2,49	4,46 \pm	16,24	0,00	0,00	0,03	2,52	12,14	237,00
Σ Isoflavone	125,67	186,00	285,06 \pm	1.562,99	2,36	14,88	42,74	228,74	387,83	33.824,80
Secoisolariciresinol	350,40	1.127,18	1.185,72 \pm	3.138,80	9,85	82,96	154,39	1.281,57	2.150,26	37.975,58
Matairesinol	10,21	15,00	16,04 \pm	20,54	0,10	1,54	4,68	19,68	36,82	180,78
Σ Lignane	357,94	1.126,69	1.201,75 \pm	3.154,88	10,36	92,00	163,19	1.289,88	2.173,91	38.156,36
Coumestrol	4,73	38,86	34,08 \pm	74,38	0,00	0,00	0,00	38,86	93,47	736,82
Σ Phytoöstrogene	643,95	1.307,19	1.520,89 \pm	3.553,79	12,72	165,15	307,77	1.614,96	2.520,18	38.309,37
Enterolacton	164,18	153,22	212,06 \pm	191,63	2,34	45,92	103,60	256,82	424,88	1.727,04
Enterodiol	151,27	237,05	287,78 \pm	554,73	4,68	47,61	81,52	318,57	550,23	6.678,86
Σ Enterolignane	344,10	372,11	499,85 \pm	706,84	7,03	108,44	196,41	568,52	903,43	8.307,40

Tab. A5: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Frauen der BVS II (n=472) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75 und 90; gewichtet

Phytoöstrogene ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	Median	IQR	Mittelwert	\pm	SD	Min	P 10	P 25	P 75	P 90	Max
Daidzein	105,46	109,22	144,65	\pm	273,30	0,67	14,95	45,36	154,58	210,02	3.223,27
Genistein	9,02	7,13	61,74	\pm	352,16	0,49	4,11	6,25	13,38	23,53	4.709,39
Σ Daid + Gen	115,05	113,39	206,39	\pm	618,38	1,74	21,16	54,50	167,89	229,03	7.932,66
Formononetin	11,62	14,76	45,23	\pm	133,39	0,00	1,24	5,59	20,35	74,36	1.402,74
Biochanin A	0,02	1,58	6,57	\pm	29,14	0,00	0,00	0,00	1,58	14,62	258,91
Σ Isoflavone	133,19	147,48	258,19	\pm	672,11	1,74	28,02	68,21	215,69	388,63	8.128,72
Secoisolariciresinol	341,40	824,82	964,91	\pm	2.393,86	16,02	90,81	169,88	994,70	2.037,66	36.256,24
Matairesinol	9,79	14,76	14,75	\pm	16,22	0,08	1,60	4,97	19,73	33,87	188,57
Σ Lignane	355,87	833,75	979,66	\pm	2.405,74	16,41	97,27	179,07	1.012,82	2.053,10	36.444,81
Coumestrol	7,92	38,06	30,95	\pm	51,38	0,00	0,00	0,00	38,06	97,54	453,43
Σ Phytoöstrogene	654,93	1.029,26	1.268,80	\pm	2.498,82	23,72	169,67	352,80	1.382,06	2.510,97	36.515,97
Enterolacton	163,59	167,21	206,41	\pm	160,84	10,90	61,49	103,82	271,03	397,96	1.491,62
Enterodiol	138,33	178,22	241,65	\pm	430,86	7,51	50,32	82,56	261,78	450,30	6.433,91
Σ Enterolignane	315,67	338,69	448,06	\pm	562,70	22,17	120,81	213,78	552,47	807,84	7.925,52

Tab. A6: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Frauen der BVS II ($n=472$) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75 und 90; gewichtet

Phytoöstrogene ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	Median	IQR	Mittelwert	\pm	SD	Min	P 10	P 25	P 75	P 90	Max
Daidzein	58,78	58,38	80,00	\pm	134,01	0,54	7,55	26,78	85,16	131,94	2.100,75
Genistein	5,26	4,42	30,57	\pm	168,96	0,38	2,30	3,48	7,90	13,12	3.069,33
Σ Daid + Gen	65,64	64,76	110,58	\pm	298,00	1,29	11,22	30,58	95,34	146,17	5.170,08
Formononetin	6,71	9,48	24,60	\pm	67,77	0,00	0,67	3,21	12,69	40,58	521,90
Biochanin A	0,01	0,85	3,35	\pm	14,00	0,00	0,00	0,00	0,85	7,62	124,85
Σ Isoflavone	78,78	81,72	138,53	\pm	319,05	1,29	15,71	40,18	121,90	206,45	5.297,86
Secoisolariciresinol	140,82	1.280,03	977,46	\pm	1.700,86	3,64	28,39	53,20	1.333,23	2.855,24	19.129,26
Matairesinol	5,67	9,09	8,49	\pm	9,97	0,06	0,92	2,54	11,63	19,39	136,97
Σ Lignane	152,64	1.279,84	985,95	\pm	1.706,60	4,05	30,23	58,71	1.338,55	2.869,14	19.266,23
Coumestrol	4,79	23,76	17,11	\pm	27,57	0,00	0,00	0,00	23,76	54,70	193,81
Σ Phytoöstrogene	353,85	1.383,69	1.141,59	\pm	1.737,00	7,54	71,50	155,78	1.539,47	3.086,73	19.317,92
Enterolacton	97,80	91,26	118,04	\pm	94,31	6,92	35,06	59,57	150,83	223,13	1.083,47
Enterodiol	79,70	102,50	137,67	\pm	272,16	5,77	26,50	49,39	151,89	266,95	4.673,39
Σ Enterolignane	189,37	182,13	255,71	\pm	349,62	16,77	68,62	116,59	298,72	474,54	5.756,86

Tab. A7: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1000\text{kcal}$) bei Männern der BVS II (n=328) mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75 und 90; gewichtet

Phytoöstrogene ($\mu\text{g}/1.000\text{ kcal}$)	Median	IQR	Mittelwert \pm	SD	Min	P 10	P 25	P 75	P 90	Max
Daidzein	41,38	55,52	63,94 \pm	208,63	0,11	3,43	10,66	68,18	106,70	4.131,99
Genistein	3,86	3,56	25,48 \pm	243,77	0,46	1,47	2,42	5,97	9,82	4.835,39
Σ Daid + Gen	46,07	59,09	89,41 \pm	449,92	0,75	6,10	14,90	73,99	115,86	8.967,38
Formononetin	4,71	8,34	17,13 \pm	43,49	0,00	0,12	1,28	9,62	40,33	383,63
Biochanin A	0,12	0,92	1,83 \pm	6,21	0,00	0,00	0,01	0,93	5,00	81,88
Σ Isoflavone	54,93	76,21	108,37 \pm	454,36	0,75	6,19	18,55	94,76	176,86	9.013,56
Secoisolariciresinol	67,97	948,93	652,51 \pm	1.101,85	1,01	12,08	29,29	978,22	1.814,16	9.186,17
Matairesinol	4,36	6,86	6,73 \pm	8,60	0,06	0,66	1,93	8,79	14,81	63,28
Σ Lignane	79,13	954,41	659,24 \pm	1.106,90	1,17	15,27	32,62	987,03	1.820,55	9.200,65
Coumestrol	1,97	14,83	13,63 \pm	27,44	0,00	0,00	0,00	14,83	40,57	213,55
Σ Phytoöstrogene	237,23	1.014,89	781,24 \pm	1.191,97	1,93	43,54	94,34	1.109,23	2.183,69	9.773,77
Enterolacton	73,01	69,12	89,55 \pm	77,47	1,38	17,63	45,20	114,32	165,32	538,40
Enterodiol	66,66	108,56	121,72 \pm	229,77	2,64	18,42	33,52	142,08	213,63	2.221,29
Σ Enterolignane	144,59	166,34	211,27 \pm	291,56	4,13	44,01	82,33	248,67	376,04	2.746,47

Tab. A8: Isoflavonzufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Altersgruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Altersgruppe (Jahre)	Männer		p*	Frauen		p*
	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR		Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	
Daidzein			<i>0,000</i>			<i>0,000</i>
<18	4,2	6,7		7,6	7,4	
18-<30	24,2	37,1		31,7	62,0	
30-<40	42,9	45,9		49,3	56,5	
40-<50	44,5	43,4		69,7	55,5	
50-<65	54,8	76,9		67,0	50,4	
≥ 65	58,3	43,7		66,0	47,3	
Genistein			<i>0,000</i>			<i>0,000</i>
<18	2,2	2,5		3,7	2,3	
18-<30	4,2	4,3		4,5	4,1	
30-<40	3,8	2,8		4,9	5,5	
40-<50	3,9	3,2		5,7	3,7	
50-<65	4,0	4,1		5,8	3,8	
≥ 65	4,9	4,5		5,6	3,8	
Σ Daid + Gen			<i>0,000</i>			<i>0,000</i>
<18	7,6	8,6		10,0	7,8	
18-<30	30,2	39,2		33,5	60,4	
30-<40	45,0	49,3		53,9	57,6	
40-<50	46,8	43,3		74,9	56,8	
50-<65	60,4	77,5		74,4	55,2	
≥ 65	65,7	41,1		70,6	44,5	
Formononetin			<i>0,000</i>			<i>0,000</i>
<18	0,2	1,1		0,8	7,5	
18-<30	3,6	14,2		3,4	12,4	
30-<40	4,8	6,1		6,5	9,4	
40-<50	4,7	7,6		7,4	8,0	
50-<65	5,5	10,4		7,2	8,5	
≥ 65	6,3	18,1		7,4	8,0	
Biochanin A			<i>0,000</i>			<i>0,015</i>
<18	0,0	0,0		0,0	7,6	
18-<30	0,4	3,2		0,0	4,1	
30-<40	0,1	1,0		0,0	1,7	
40-<50	0,1	0,6		0,0	0,1	
50-<65	0,1	0,4		0,0	0,1	
≥ 65	0,1	1,9		0,0	0,5	
Σ Isoflavone			<i>0,000</i>			<i>0,000</i>
<18	8,0	10,2		18,6	19,7	
18-<30	43,9	56,8		42,2	92,7	
30-<40	54,9	66,3		62,7	78,9	
40-<50	54,4	65,4		85,0	78,8	
50-<65	66,0	85,2		82,7	75,7	
≥ 65	75,2	49,3		87,9	70,5	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. A9: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Altersgruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Altersgruppe (Jahre)	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*
Secoisolariciresinol			<i>0,007</i>			<i>0,000</i>
<18	372,5	1.304,5		53,6	1.458,0	
18-<30	47,1	1.239,2		38,6	149,0	
30-<40	39,9	482,1		129,2	1.365,5	
40-<50	65,3	637,2		137,4	1.211,8	
50-<65	146,7	1.173,9		391,7	1.821,0	
≥ 65	65,3	952,3		296,1	1.665,9	
Matairesinol			<i>0,056</i>			<i>0,000</i>
<18	3,6	5,2		5,0	8,2	
18-<30	4,1	4,5		2,5	5,6	
30-<40	4,2	5,6		5,7	8,1	
40-<50	4,5	6,9		6,7	7,5	
50-<65	5,0	8,2		7,3	9,4	
≥ 65	6,0	7,1		6,4	13,4	
Σ Lignane			<i>0,008</i>			<i>0,000</i>
<18	374,6	1.310,4		81,4	1.451,9	
18-<30	57,2	1.243,1		42,6	147,9	
30-<40	44,2	485,8		139,9	1.363,3	
40-<50	77,0	638,4		152,6	1.214,5	
50-<65	147,4	1.176,8		395,5	1.814,9	
≥ 65	72,0	959,6		302,4	1.667,4	
Enterolacton			<i>0,000</i>			<i>0,000</i>
<18	70,4	62,4		53,6	57,8	
18-<30	56,7	73,7		68,8	54,3	
30-<40	60,1	62,5		96,0	88,9	
40-<50	51,2	56,8		90,5	91,6	
50-<65	96,2	70,5		113,7	96,9	
≥ 65	85,9	85,1		119,1	113,7	
Enterodiol			<i>0,006</i>			<i>0,000</i>
<18	66,2	85,7		51,6	86,6	
18-<30	53,4	97,3		50,6	62,9	
30-<40	49,8	80,8		83,9	113,7	
40-<50	57,6	89,1		73,5	81,7	
50-<65	92,2	128,9		114,1	135,7	
≥ 65	86,8	103,1		105,4	124,2	
Σ Enterolignane			<i>0,001</i>			<i>0,000</i>
<18	151,2	147,3		147,4	101,8	
18-<30	119,4	127,5		131,1	114,7	
30-<40	119,7	134,8		196,3	168,4	
40-<50	131,6	145,8		169,8	170,7	
50-<65	197,3	198,7		236,8	233,1	
≥ 65	192,2	162,9		211,8	258,2	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. A10: Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Altersgruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Altersgruppe (Jahre)	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*
Coumestrol			0,232			0,080
<18	3,6	21,1		16,9	79,2	
18-<30	4,5	16,7		8,5	24,6	
30-<40	1,7	20,6		6,3	25,9	
40-<50	1,4	17,6		1,6	23,9	
50-<65	0,2	10,7		1,9	20,1	
≥ 65	2,6	10,3		2,8	20,8	
Σ Phytoöstrogene			0,920			0,000
<18	513,1	1.316,6		206,8	1.462,9	
18-<30	191,8	1.270,5		143,4	744,7	
30-<40	160,8	534,4		366,6	1.328,1	
40-<50	186,7	766,6		330,4	1.281,0	
50-<65	329,2	1.185,8		674,6	1.967,4	
≥ 65	296,6	948,7		569,9	1.678,3	

*Kruskal-Wallis-Test

Tab. A11: Coumestrolzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$ und $\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Rauchstatus mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Rauchstatus	Männer			Frauen		
	Median	IQR	p*	Median	IQR	p*
Coumestrol ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)			0,336			0,117
Nichtraucher	4,3	41,9		9,1	38,1	
Ex-Raucher	0,2	30,1		2,3	30,2	
Raucher	9,6	47,2		7,3	39,2	
Coumestrol ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)			0,303			0,113
Nichtraucher	2,0	14,8		5,9	23,9	
Ex-Raucher	0,1	10,6		1,3	19,0	
Raucher	3,6	20,7		4,8	22,3	
Σ Phytoöstrogene ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)			0,643			0,080
Nichtraucher	660,5	286,6		803,5	350,2	
Ex-Raucher	714,2	309,9		1.048,6	396,8	
Raucher	756,1	368,0		528,7	347,6	

*Kruskal-Wallis-Test

Tab. A12: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Rauchstatus mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Rauchstatus	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*
Secoisolariciresinol			<i>0,406</i>			<i>0,007</i>
Nichtraucher	62,3	954,4		158,4	1.358,7	
Ex-Raucher	68,0	1.017,6		150,4	1.265,1	
Raucher	68,5	831,6		109,2	1.022,5	
Matairesinol			<i>0,661</i>			<i>0,000</i>
Nichtraucher	4,6	8,0		6,4	9,4	
Ex-Raucher	4,4	7,5		5,7	9,4	
Raucher	4,2	4,7		3,8	7,2	
Σ Lignane			<i>0,427</i>			<i>0,006</i>
Nichtraucher	65,3	956,9		175,4	1.359,9	
Ex-Raucher	77,0	1.016,1		152,6	1.280,5	
Raucher	85,6	831,2		114,2	1.024,0	
Enterolacton			<i>0,025</i>			<i>0,000</i>
Nichtraucher	73,6	77,3		101,6	91,5	
Ex-Raucher	79,8	72,6		99,6	93,5	
Raucher	60,4	62,3		77,7	92,0	
Enterodiol			<i>0,514</i>			<i>0,002</i>
Nichtraucher	66,7	112,3		95,6	117,7	
Ex-Raucher	62,1	124,8		79,7	114,9	
Raucher	67,4	84,1		61,9	65,4	
Σ Enterolignane			<i>0,178</i>			<i>0,000</i>
Nichtraucher	137,7	189,8		199,2	184,9	
Ex-Raucher	152,0	197,2		190,2	173,9	
Raucher	144,1	130,1		150,0	157,2	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. A13: Isoflavon- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Rauchstatus mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Rauchstatus	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*
Daidzein			<i>0,000</i>			<i>0,076</i>
Nichtraucher	26,0	49,9		52,1	54,1	
Ex-Raucher	46,7	48,9		73,0	72,3	
Raucher	47,2	56,9		64,1	77,4	
Genistein			<i>0,100</i>			<i>0,042</i>
Nichtraucher	3,6	2,9		5,3	4,1	
Ex-Raucher	4,0	3,8		5,7	6,2	
Raucher	4,4	4,3		4,9	4,0	
Σ Daid + Gen			<i>0,000</i>			<i>0,088</i>
Nichtraucher	30,2	50,4		62,1	57,5	
Ex-Raucher	51,8	48,0		79,3	72,4	
Raucher	49,8	64,6		67,1	78,7	
Formononetin			<i>0,001</i>			<i>0,071</i>
Nichtraucher	3,5	8,2		6,2	8,6	
Ex-Raucher	5,3	6,6		8,9	10,4	
Raucher	5,3	12,7		6,9	9,6	
Biochanin A			<i>0,008</i>			<i>0,948</i>
Nichtraucher	0,1	0,4		0,0	0,6	
Ex-Raucher	0,1	0,9		0,0	1,8	
Raucher	0,2	2,1		0,0	0,9	
Σ Isoflavone			<i>0,000</i>			<i>0,141</i>
Nichtraucher	42,1	64,3		76,1	78,0	
Ex-Raucher	55,7	54,9		97,3	105,5	
Raucher	58,9	73,5		78,0	91,7	
Σ Phytoöstrogene			<i>0,832</i>			<i>0,030</i>
Nichtraucher	238,7	1.019,3		430,0	1.605,6	
Ex-Raucher	209,9	1.210,5		548,2	1.438,0	
Raucher	233,1	832,4		281,4	944,7	

*Kruskal-Wallis-Test

Tab. A14: Isoflavon-, Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach BMI-Gruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

BMI (kg/m^2)	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*
Daidzein			<i>0,000</i>			<i>0,001</i>
<18,5	4,4	34,0		11,7	44,0	
18,5-<25	23,5	46,0		53,0	63,2	
25-<30	48,8	43,7		63,4	52,1	
≥ 30	53,8	48,5		68,4	38,7	
Genistein			<i>0,017</i>			<i>0,080</i>
<18,5	3,2	0,4		4,2	3,8	
18,5-<25	3,6	3,9		5,0	4,2	
25-<30	4,0	3,0		5,8	5,2	
≥ 30	4,6	4,5		5,3	3,4	
Σ Daid + Gen			<i>0,000</i>			<i>0,001</i>
<18,5	7,6	34,0		16,0	49,2	
18,5-<25	30,2	53,7		60,0	64,4	
25-<30	52,8	46,7		68,2	58,0	
≥ 30	60,3	50,6		74,9	43,8	
Formononetin			<i>0,000</i>			<i>0,096</i>
<18,5	0,1	3,5		1,3	14,0	
18,5-<25	3,2	7,4		6,4	8,7	
25-<30	5,5	8,7		6,8	9,5	
≥ 30	6,1	15,3		7,2	8,5	
Biochanin A			<i>0,832</i>			<i>0,044</i>
<18,5	0,0	0,3		0,5	4,1	
18,5-<25	0,1	1,6		0,0	0,5	
25-<30	0,1	0,4		0,0	1,7	
≥ 30	0,2	0,5		0,0	0,1	
Σ Isoflavone			<i>0,000</i>			<i>0,004</i>
<18,5	8,0	38,9		26,9	60,7	
18,5-<25	41,5	60,1		73,9	83,1	
25-<30	65,3	70,1		80,3	88,8	
≥ 30	79,4	80,9		86,7	72,6	
Coumestrol			<i>0,091</i>			<i>0,035</i>
<18,5	2,0	3,6		9,8	25,4	
18,5-<25	3,6	21,6		5,7	26,7	
25-<30	1,4	14,8		5,2	20,8	
≥ 30	0,1	11,3		0,2	15,0	
Σ Phytoöstrogne			<i>0,728</i>			<i>0,0439</i>
<18,5	633,9	658,6		672,2	1.319,9	
18,5-<25	242,4	1.252,8		327,8	1.366,2	
25-<30	206,5	814,1		366,6	1.595,4	
≥ 30	205,0	1.171,9		365,4	1.281,0	

*Kruskal-Wallis-Test

Tab. A15: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach BMI-Gruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

BMI (kg/m^2)	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR	p*	Median ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	IQR	p*
Secoisolariciresinol			<i>0,981</i>			<i>0,352</i>
<18,5	550,0	790,6		403,5	1.177,8	
18,5-<25	459,0	1.299,1		323,4	851,8	
25-<30	343,2	1.060,8		351,5	847,7	
≥ 30	304,0	829,5		317,8	649,1	
Matairesinol			<i>0,505</i>			<i>0,621</i>
<18,5	8,8	7,2		9,8	15,2	
18,5-<25	10,4	19,7		10,7	15,9	
25-<30	10,6	13,3		9,2	15,0	
≥ 30	9,7	10,6		11,1	14,3	
Σ Lignane			<i>0,990</i>			<i>0,394</i>
<18,5	558,0	793,4		415,2	1.183,7	
18,5-<25	462,6	1.307,1		344,8	850,4	
25-<30	355,7	1.091,7		366,4	853,2	
≥ 30	318,9	837,0		356,4	651,0	
Enterolacton			<i>0,608</i>			<i>0,194</i>
<18,5	147,8	123,5		153,7	84,6	
18,5-<25	161,0	162,3		159,7	184,9	
25-<30	182,5	148,4		167,8	163,7	
≥ 30	130,7	175,8		161,2	171,0	
Enterodiol			<i>0,745</i>			<i>0,221</i>
<18,5	135,3	184,7		173,2	147,3	
18,5-<25	151,3	224,0		122,4	179,8	
25-<30	160,4	258,8		138,7	178,9	
≥ 30	126,5	253,4		150,4	145,5	
Σ Enterolignane			<i>0,747</i>			<i>0,273</i>
<18,5	257,7	317,9		314,6	260,8	
18,5-<25	342,5	369,6		315,1	357,8	
25-<30	356,9	360,6		316,2	373,5	
≥ 30	274,0	406,2		320,7	354,7	
Σ Phytoöstrogene			<i>0,995</i>			<i>0,585</i>
<18,5	1.002,6	718,1		827,4	1.239,5	
18,5-<25	758,4	1.431,0		645,7	1.032,6	
25-<30	644,0	1.150,6		674,7	1.008,8	
≥ 30	561,2	862,1		656,8	687,3	

*Kruskal-Wallis-Test

Tab. A16: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach BMI-Gruppen mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

BMI (kg/m^2)	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*
Secoisolariciresinol			<i>0,816</i>			<i>0,130</i>
<18,5	501,5	653,3		56,8	1.147,2	
18,5-<25	92,2	1.232,3		135,5	1.231,2	
25-<30	50,0	712,5		158,4	1.352,5	
≥ 30	68,0	1.104,5		138,9	1.143,0	
Matairesinol			<i>0,773</i>			<i>0,459</i>
<18,5	4,1	2,2		5,0	6,6	
18,5-<25	4,4	8,6		6,0	9,6	
25-<30	4,3	6,3		5,3	9,2	
≥ 30	4,4	6,0		6,0	8,7	
Σ Lignane			<i>0,850</i>			<i>0,166</i>
<18,5	505,1	654,1		65,2	1.149,7	
18,5-<25	108,3	1.240,7		141,7	1.234,8	
25-<30	58,6	710,3		164,4	1.355,6	
≥ 30	79,5	1.111,8		146,3	1.137,8	
Enterolacton			<i>0,723</i>			<i>0,021</i>
<18,5	56,7	20,2		89,1	44,9	
18,5-<25	69,6	76,1		97,2	94,3	
25-<30	75,3	63,0		101,1	92,3	
≥ 30	69,0	77,0		100,8	84,2	
Enterodiol			<i>0,920</i>			<i>0,078</i>
<18,5	81,8	31,2		85,4	83,8	
18,5-<25	66,2	110,5		72,6	101,2	
25-<30	69,1	103,7		83,9	127,2	
≥ 30	57,6	124,1		94,0	95,5	
Σ Enterolignane			<i>0,944</i>			<i>0,063</i>
<18,5	135,3	58,5		171,8	69,3	
18,5-<25	142,3	145,2		185,0	180,9	
25-<30	150,5	183,3		197,5	216,8	
≥ 30	135,6	199,0		201,6	185,0	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. A17: Isoflavon-, Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenezufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Schichtzugehörigkeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Schicht	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*
Daidzein			<i>0,171</i>			<i>0,129</i>
Untere Schicht	31,0	53,8		49,7	69,4	
Mittelschicht	42,4	58,5		59,3	63,1	
Oberschicht	44,1	57,5		70,5	44,7	
Genistein			<i>0,506</i>			<i>0,608</i>
Untere Schicht	3,6	3,5		5,1	3,5	
Mittelschicht	3,8	3,7		5,3	4,7	
Oberschicht	4,2	3,5		6,0	4,6	
Σ Daid + Gen			<i>0,170</i>			<i>0,148</i>
Untere Schicht	34,7	56,3		61,6	74,3	
Mittelschicht	46,8	61,3		67,0	65,7	
Oberschicht	49,8	58,8		76,2	49,1	
Formononetin			<i>0,771</i>			<i>0,221</i>
Untere Schicht	3,6	11,1		6,2	11,1	
Mittelschicht	4,7	7,7		6,7	9,1	
Oberschicht	4,8	14,6		7,9	10,5	
Biochanin A			<i>0,031</i>			<i>0,992</i>
Untere Schicht	0,1	0,2		0,0	2,1	
Mittelschicht	0,1	0,4		0,0	0,8	
Oberschicht	0,2	2,5		0,0	0,7	
Σ Isoflavone			<i>0,688</i>			<i>0,157</i>
Untere Schicht	43,9	90,5		76,3	84,2	
Mittelschicht	55,0	74,6		78,8	82,5	
Oberschicht	54,9	72,5		98,0	110,4	
Coumestrol			<i>0,069</i>			<i>0,107</i>
Untere Schicht	0,2	16,8		0,6	16,9	
Mittelschicht	1,2	14,7		5,2	24,3	
Oberschicht	5,4	20,6		17,6	39,0	
Σ Phytoöstrogene			<i>0,003</i>			<i>0,485</i>
Untere Schicht	114,8	237,5		333,5	1.787,9	
Mittelschicht	239,5	1.077,9		330,4	1.359,0	
Oberschicht	417,3	1.565,4		672,2	892,3	

*Kruskal-Wallis-Test

Tab. A18: Lignanzufuhr und berechnete Produktion an Enterolignanen ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Schichtzugehörigkeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Schicht	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*
Secoisolariciresinol			<i>0,000</i>			<i>0,337</i>
Untere Schicht	29,3	69,9		147,5	1.808,9	
Mittelschicht	76,2	1.077,1		125,3	1.257,1	
Oberschicht	133,8	1.406,3		468,6	903,1	
Matairesinol			<i>0,000</i>			<i>0,001</i>
Untere Schicht	2,1	3,6		4,2	5,6	
Mittelschicht	4,2	5,3		5,7	8,9	
Oberschicht	9,8	9,6		8,6	7,6	
Σ Lignane			<i>0,000</i>			<i>0,332</i>
Untere Schicht	33,4	67,2		161,0	1.824,5	
Mittelschicht	79,6	1.086,8		135,2	1.256,1	
Oberschicht	138,1	1.407,2		477,2	898,8	
Enterolacton			<i>0,001</i>			<i>0,642</i>
Untere Schicht	59,2	49,6		109,3	112,0	
Mittelschicht	69,6	71,3		96,9	87,9	
Oberschicht	86,2	71,7		108,8	98,7	
Enterodiol			<i>0,000</i>			<i>0,570</i>
Untere Schicht	41,3	60,4		90,9	118,9	
Mittelschicht	66,7	109,3		78,5	96,2	
Oberschicht	94,5	150,2		98,9	114,2	
Σ Enterolignane			<i>0,000</i>			<i>0,605</i>
Untere Schicht	109,1	98,4		194,8	166,1	
Mittelschicht	144,1	172,8		187,3	172,0	
Oberschicht	201,3	205,1		202,6	192,6	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. A19: Isoflavon-, Coumestrol- und Gesamtphytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/1.000$ kcal) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Jahreszeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Jahreszeit	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/1.000$ kcal)	IQR	p*	Median ($\mu\text{g}/1.000$ kcal)	IQR	p*
Daidzein			<i>0,131</i>			<i>0,633</i>
Frühling	36,3	57,4		63,4	63,4	
Sommer	43,8	59,3		64,1	58,8	
Herbst	44,1	70,9		53,2	55,6	
Winter	47,0	51,6		53,4	61,8	
Genistein			<i>0,044</i>			<i>0,133</i>
Frühling	3,4	3,3		5,2	3,7	
Sommer	3,9	5,7		5,2	4,1	
Herbst	4,2	3,9		5,4	4,7	
Winter	3,8	4,2		5,0	5,6	
Σ Daid + Gen			<i>0,108</i>			<i>0,738</i>
Frühling	38,7	58,5		68,2	69,5	
Sommer	46,1	63,5		69,2	60,3	
Herbst	46,8	71,4		57,7	60,0	
Winter	50,1	51,6		62,9	65,5	
Formononetin			<i>0,013</i>			<i>0,788</i>
Frühling	3,6	6,6		7,2	11,1	
Sommer	4,5	7,7		6,8	8,2	
Herbst	6,1	10,4		6,9	7,6	
Winter	5,3	6,4		6,2	9,8	
Biochanin A			<i>0,374</i>			<i>0,911</i>
Frühling	0,1	0,3		0,0	0,9	
Sommer	0,1	1,4		0,0	0,5	
Herbst	0,1	2,0		0,0	0,6	
Winter	0,1	2,2		0,0	1,7	
Σ Isoflavone			<i>0,072</i>			<i>0,570</i>
Frühling	49,1	75,6		84,1	102,9	
Sommer	59,4	68,6		81,9	59,5	
Herbst	55,2	90,4		76,7	73,7	
Winter	59,7	68,1		73,7	95,3	
Coumestrol			<i>0,099</i>			<i>0,421</i>
Frühling	0,8	11,3		7,3	28,1	
Sommer	7,0	20,9		7,3	24,9	
Herbst	3,3	14,2		2,3	20,1	
Winter	0,1	16,7		2,9	18,3	
Σ Phytöstrogene			<i>0,000</i>			<i>0,696</i>
Frühling	148,2	636,8		373,7	1.649,9	
Sommer	212,0	585,1		569,9	1.545,4	
Herbst	728,2	1.507,9		324,4	1.457,6	
Winter	303,2	965,4		300,5	1.151,9	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. A20: Lignanzufuhr ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$) bei Männern ($n=328$) und Frauen ($n=472$) der BVS II nach Jahreszeit mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR) und p-Wert (Kruskal-Wallis-Test); gewichtet

Jahreszeit	Männer			Frauen		
	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*	Median ($\mu\text{g}/1.000 \text{ kcal}$)	IQR	p*
Secoisolariciresinol			<i>0,000</i>			<i>0,778</i>
Frühling	44,9	583,1		142,8	1.426,2	
Sommer	50,0	539,2		380,1	1.248,0	
Herbst	534,1	1302,0		125,0	1.365,5	
Winter	99,7	833,5		120,7	1.104,5	
Matairesinol			<i>0,123</i>			<i>0,001</i>
Frühling	3,6	5,3		4,2	7,6	
Sommer	5,4	6,8		8,7	11,0	
Herbst	4,4	6,8		6,7	10,5	
Winter	4,9	8,3		5,6	6,3	
Σ Lignane			<i>0,000</i>			<i>0,712</i>
Frühling	50,1	582,2		152,6	1.424,6	
Sommer	60,0	541,2		383,1	1.244,6	
Herbst	537,6	1.298,6		135,6	1.363,3	
Winter	114,5	839,6		133,2	1.109,1	
Enterolacton			<i>0,590</i>			<i>0,896</i>
Frühling	67,0	61,8		96,5	82,0	
Sommer	57,4	37,2		119,1	112,8	
Herbst	75,1	75,1		95,8	77,7	
Winter	78,9	77,6		101,5	93,7	
Enterodiol			<i>0,028</i>			<i>0,670</i>
Frühling	57,6	77,2		82,4	96,0	
Sommer	62,1	79,7		98,0	109,1	
Herbst	94,5	139,1		91,2	105,9	
Winter	77,6	114,8		72,6	93,4	
Σ Enterolignane			<i>0,125</i>			<i>0,745</i>
Frühling	136,0	134,8		180,3	189,3	
Sommer	139,2	136,0		216,8	200,8	
Herbst	174,9	204,9		197,7	176,7	
Winter	173,9	182,3		181,6	167,8	

* Kruskal-Wallis-Test

Tab. A21: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) und Energiezufuhr (kcal/Tag) der Fälle ($n=278$) bei den prämenopausalen Frauen der Brustkrebsstudie mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) sowie den Perzentilen (P) 10, 25, 75, 90

Phytoöstrogene ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	Median	IQR	Mittelwert \pm	SD	Min	P 10	P 25	P 75	P 90	Max
Daidzein	109,32	138,74	147,60 \pm	155,31	4,86	29,53	50,83	189,57	301,81	1.384,27
Genistein	44,20	41,42	61,55 \pm	88,72	6,45	19,10	28,16	69,58	105,98	1.301,55
Σ Gen und Daid	159,07	158,67	209,15 \pm	221,73	14,40	52,98	90,30	248,97	402,27	2.638,77
Formononetin	89,53	108,67	122,75 \pm	127,29	0,18	28,61	47,57	156,23	240,17	1.088,95
Biochanin A	12,51	12,12	16,06 \pm	15,49	0,36	3,92	7,11	19,23	31,25	150,83
Σ Isoflavone	278,89	264,64	347,97 \pm	289,49	23,00	110,40	176,50	441,13	622,67	2.930,91
Secoisolariciresinol	530,85	1.133,87	1.095,70 \pm	1.377,66	63,07	148,01	275,22	1.409,09	2.922,08	9.024,71
Matairesinol	28,09	18,02	31,26 \pm	17,45	6,05	14,08	19,55	37,57	53,35	142,70
Σ Lignane	570,32	1.125,71	1.126,96 \pm	1.385,27	72,61	166,20	302,47	1.428,18	2.960,00	9.065,62
Coumestrol	15,43	18,42	21,52 \pm	25,89	0,54	4,13	7,58	26,00	45,56	249,83
Σ Phytoöstrogene	946,31	1.197,25	1.496,45 \pm	1.482,08	147,93	351,09	571,28	1.768,53	3.495,98	9.256,81
Enterolacton	363,07	218,79	482,76 \pm	412,08	64,86	170,97	235,18	554,92	946,98	3.771,59
Enterodiol	316,32	319,74	378,64 \pm	257,26	69,97	173,75	226,92	445,71	624,56	2.362,51
Σ Enterolignane	726,13	639,48	965,52 \pm	824,15	129,72	341,94	470,36	1.109,84	1.893,97	7.543,19
Energiezufuhr (kcal/Tag)	2.245,39	1.202,63	2.449,18 \pm	959,00	914,53	1.410,76	1.737,50	2.940,13	3.779,93	5.736,99

Tab. A22: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) und Energiezufuhr (kcal/Tag) der Kontrollen ($n=838$) in der Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und den Perzentilen (P) 10, 25, 75, 90, sowie p für den Trend für den Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen

Phytoöstrogene ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	Median	IQR	Mittelwert	\pm	SD	Min	P 10	P 25	P 75	P 90	Max	p*-Wert
Daidzein	115,88	133,55	143,85	\pm	116,50	8,77	35,76	59,85	193,40	271,94	1.036,15	0,324
Genistein	46,03	47,79	67,98	\pm	69,68	5,35	19,92	29,87	77,66	134,57	649,99	0,049
Σ Gen und Daid	172,12	170,40	211,83	\pm	164,45	17,25	62,73	100,24	270,65	398,98	1.441,67	0,133
Formononetin	81,16	113,82	115,39	\pm	117,38	0,80	23,85	43,03	156,85	237,42	1.045,32	0,088
Biochanin A	10,86	13,60	15,33	\pm	15,13	0,24	3,69	6,17	19,77	32,83	133,49	0,080
Σ Isoflavone	289,75	250,60	342,56	\pm	240,55	24,26	116,77	175,34	425,94	619,42	2.158,91	0,910
Secoisolariciresinol	498,24	870,65	1.080,69	\pm	1.500,86	46,86	169,44	264,54	1.135,19	2.732,72	13.550,64	0,791
Matairesinol	28,17	18,28	31,25	\pm	16,29	3,40	14,27	19,99	38,27	51,92	129,88	0,982
Σ Lignane	532,83	894,01	1.111,94	\pm	1.508,03	56,79	186,46	288,07	1.182,08	2.767,83	13.634,39	0,778
Coumestrol	14,25	19,19	21,18	\pm	22,94	0,13	3,80	6,89	26,08	44,92	195,06	0,595
Σ Phytoöstrogene	951,69	1.146,73	1.475,68	\pm	1.567,37	104,11	361,93	577,89	1.724,62	3.239,83	13.944,48	0,628
Enterolacton	325,64	337,00	364,91	\pm	202,91	45,53	168,35	224,88	451,43	601,45	1.990,87	0,502
Enterodiol	370,65	226,55	464,38	\pm	338,79	52,90	172,40	236,86	573,86	902,42	2.734,30	0,481
Σ Enterolignane	741,30	674,01	928,76	\pm	677,58	105,80	344,80	473,72	1.147,72	1.804,84	5.468,61	0,481
Energiezufuhr (kcal/Tag)	2.076,84	980,09	2.275,64	\pm	893,62	869,46	1.360,10	1.676,33	2.656,41	3.395,48	7.305,06	0,007

* Mann-Whitney U-Test für den Unterschied Fälle-Kontrollen

Tab. A23: Phytoöstrogenzufuhr ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) und Energiezufuhr (kcal/Tag) der Fälle ($n=355$) in der Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) sowie den Perzentilen (P) 10, 25, 75, 90

Phytoöstrogene ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	Median	IQR	Mittelwert \pm	SD	Min	P 10	P 25	P 75	P 90	Max
Daidzein	111,73	133,35	145,77 \pm	151,21	4,86	29,81	52,72	186,07	287,20	1.384,27
Genistein	43,41	40,67	62,39 \pm	98,87	4,09	19,15	28,12	68,79	106,46	1.301,55
Σ Gen und Daid	163,20	150,24	208,16 \pm	228,71	11,92	53,69	95,00	245,23	386,07	2.638,77
Formononetin	89,90	110,72	122,37 \pm	120,92	0,18	28,05	47,25	157,97	252,24	1.088,95
Biochanin A	12,47	12,07	15,72 \pm	14,39	0,36	3,92	7,19	19,26	28,79	150,83
Σ Isoflavone	286,73	242,69	346,26 \pm	290,76	22,08	110,29	181,87	424,57	580,04	2.930,91
Secoisolariciresinol	510,29	1.062,89	1.109,01 \pm	1.465,27	62,29	165,66	275,52	1.338,41	2.895,02	9.175,46
Matairesinol	28,18	17,88	31,27 \pm	16,84	5,80	14,56	19,77	37,65	52,29	142,70
Σ Lignane	556,95	1.058,28	1.140,28 \pm	1.472,36	72,61	184,70	303,96	1.362,25	2.922,37	9.246,44
Coumestrol	15,51	18,05	21,17 \pm	25,45	0,09	4,16	7,58	25,63	44,01	249,83
Σ Phytoöstrogene	957,27	1.108,74	1.507,71 \pm	1.560,17	95,80	389,37	582,73	1.691,47	3.461,78	9.440,74
Enterolacton	383,32	221,66	487,83 \pm	398,80	64,86	177,57	251,63	572,60	943,08	3.771,59
Enterodiol	334,86	320,96	380,28 \pm	240,11	69,97	173,63	229,61	451,27	623,09	2.362,51
Σ Enterolignane	766,65	641,93	975,66 \pm	797,59	129,72	355,14	503,27	1.145,19	1.886,16	7.543,19
Energiezufuhr (kcal/Tag)	2.233,61	1.040,57	2.412,83 \pm	924,92	914,53	1.410,48	1.740,71	2.781,29	3.721,14	5.736,99

Tab. A24: Prozentuale Verteilung (%) der Zufuhr an Phytoöstrogenen auf einzelne Lebensmittelgruppen bei den prämenopausalen Fällen (n=278) der Brustkrebsstudie

Lebensmittelgruppe	Anteil der einzelnen Lebensmittelgruppen an der Zufuhr des jeweiligen Phytoöstrogens in %								
	Daidzein	Genistein	Formononetin	Biochanin A	Coumestrol	Seco	Matairesinol	Enterolacton	Enterodiol
Kartoffeln	0,5	2,3	-	-	-	0,2	4,3	8,8	10,4
Blattgemüse	-	-	-	-	-	0,3	7,9	-	-
Fruchtgemüse	-	1,1	-	-	-	0,6	0,9	2,4	1,4
Wurzelgemüse	0,1	0,2	-	-	-	0,3	0,1	10,3	3,3
Kohl	0,4	0,2	-	-	0,1	0,4	5,1	4,8	2,6
Zwiebeln und Knoblauch	-	0,1	-	-	-	2,5	11,2	5,9	19,1
Stängelgemüse, Sprossen	23,9	45,3	1,8	0,2	14,7	2,8	3,2	12,2	16,8
gemischter Salat und Gemüse	1,3	0,8	3,5	14,0	14,7	0,2	0,1	2,5	1,1
Hülsenfrüchte	5,5	11,2	87,6	83,1	67,5	0,1	0,5	2,5	1,6
Früchte	0,3	2,4	-	-	-	4,0	2,1	24,9	8,7
Nüsse und Samen	0,3	1,1	-	2,2	-	73,0	5,1	7,7	28,1
Getreide und Getreideprodukte ohne Brot	1,5	3,4	-	0,2	-	0,4	0,5	1,6	0,8
Brot	1,5	3,6	0,6	0,0	-	1,3	40,4	15,4	5,5
Eier	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Kuchen	0,9	2,4	-	-	-	0,1	0,3	0,1	-
Kaffee	52,1	4,2	6,4	0,0	-	7,7	-	-	-
Tee	-	0,1	-	-	0,4	2,2	7,1	-	-
Wein	-	-	-	-	-	3,5	11,2	-	-
Sojaprodukte	4,3	14,9	-	-	1,2	-	-	-	-
Soßen	4,4	6,0	-	-	1,4	-	0,1	0,3	0,3

Tab. A25: Prozentuale Verteilung (%) der Zufuhr an Phytoöstrogenen auf einzelne Lebensmittelgruppen bei den Kontrollen (K) und Fällen (F) der Gesamtgruppe (n=1193) der Brustkrebsstudie

Lebensmittelgruppe	Anteil der einzelnen Lebensmittelgruppen an der Zufuhr des jeweiligen Phytoöstrogens in %																	
	Daidzein		Genistein		Formononetin		Biochanin A		Coumestrol		Seco		Matairesinol		Enterolacton		Enterodiol	
	K	F	K	F	K	F	K	F	K	F	K	F	K	F	K	F	K	F
Kartoffeln	0,44	0,48	1,88	2,31	-	-	-	-	-	-	0,19	0,20	3,79	4,27	8,05	8,71	9,58	10,29
Blattgemüse	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,29	0,29	7,78	7,99	-	-	-	-
Fruchtgemüse	-	-	0,98	1,16	-	-	-	-	-	-	0,83	0,64	0,87	0,89	2,42	2,43	1,43	1,43
Wurzelgemüse	0,09	0,09	0,19	0,22	-	-	-	-	-	-	0,36	0,32	0,09	0,09	10,71	9,88	3,33	3,17
Kohl	0,45	0,44	0,19	0,20	0,03	0,03	-	-	0,14	0,14	0,42	0,40	5,17	5,09	5,05	4,75	2,77	2,58
Zwiebeln, Knoblauch	0,05	0,05	0,07	0,08	-	-	0,02	0,02	-	-	2,49	2,49	11,09	11,35	6,03	5,93	19,68	19,19
Stängelgemüse, Sprossen	24,86	24,20	42,86	44,68	2,24	1,94	0,23	0,21	16,81	15,59	2,63	2,75	3,43	3,03	11,28	12,34	15,51	16,83
gemischter Salat und Gemüse	1,50	1,42	0,74	0,78	3,66	3,48	16,03	14,97	16,41	15,72	0,23	0,22	0,05	0,05	2,86	2,64	1,26	1,15
Hülsenfrüchte	5,15	5,30	9,89	11,09	87,24	87,63	81,20	82,07	62,77	65,40	0,10	0,10	0,54	0,54	2,55	2,50	1,66	1,60
Früchte	0,31	0,33	2,05	2,40	-	-	-	-	-	-	4,05	4,00	2,05	2,04	23,55	25,11	8,47	8,65
Nüsse und Samen	0,24	0,27	0,86	1,04	0,02	0,02	1,95	2,18	-	-	73,36	73,42	5,04	5,18	7,84	7,75	28,95	28,29
Getreide und Getreideprodukte ohne Brot	1,45	1,48	3,05	3,35	-	-	0,34	0,23	-	-	0,40	0,39	0,47	0,48	1,62	1,53	0,81	0,76
Brot	1,46	1,45	3,02	3,29	0,61	0,58	-	-	-	-	1,34	1,30	40,79	40,22	16,79	15,34	5,93	5,49
Eier	3,04	2,99	-	-	-	-	0,01	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kuchen	0,84	0,80	2,05	2,20	-	-	-	-	-	-	0,05	0,05	0,22	0,26	0,13	0,12	-	-
Kaffee	48,14	51,29	3,42	4,02	6,16	6,27	-	-	-	-	7,03	7,40	-	-	-	-	-	-
Tee	0,02	0,02	0,13	0,13	-	-	-	-	0,38	0,35	2,40	2,09	7,63	6,80	-	-	-	-
Wein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,36	3,50	10,72	11,43	-	-	-	-
Sojaprodukte	7,36	4,89	22,56	16,57	-	-	-	-	2,08	1,40	-	-	-	-	-	-	-	-
Soßen	4,56	4,45	5,56	5,99	-	-	-	-	1,41	1,39	0,05	0,05	0,09	0,09	0,27	0,26	0,29	0,27

Tab. A26: Rohe Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) bei den Frauen der Gesamtgruppe (n=1.193) der Brustkrebsstudie

	Quartilen				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Daidzein					0,332
OR roh	1	0,86	0,91	0,81	
(95 % CI)		(0,60-1,22)	(0,64-1,30)	(0,57-1,16)	
Genistein					0,082
OR roh	1	0,85	0,94	0,69	
(95 % CI)		(0,60-1,21)	(0,66-1,32)	(0,48-0,99)	
Σ Daidzein + Genistein					0,110
OR roh	1	0,95	0,90	0,74	
(95 % CI)		(0,67-1,35)	(0,64-1,28)	(0,52-1,07)	
Formononetin					0,183
OR roh	1	1,08	1,49	1,17	
(95 % CI)		(0,74-1,57)	(1,04-2,14)	(0,81-1,69)	
Biochanin A					0,097
OR roh	1	1,11	1,88	1,14	
(95 % CI)		(0,76-1,63)	(1,32-2,68)	(0,78-1,67)	
Σ Isoflavone					0,997
OR roh	1	1,21	1,05	1,06	
(95 % CI)		(0,84-1,72)	(0,73-1,50)	(0,73-1,52)	
Secoisolariciresinol					0,398
OR roh	1	1,11	1,09	1,19	
(95 % CI)		(0,77-1,60)	(0,76-1,56)	(0,83-1,69)	
Matairesinol					0,589
OR roh	1	0,91	0,92	0,90	
(95 % CI)		(0,63-1,30)	(0,65-1,31)	(0,63-1,29)	
Σ Lignane					0,512
OR roh	1	1,14	1,03	1,17	
(95 % CI)		(0,79-1,63)	(0,71-1,48)	(0,82-1,97)	
Coumestrol					0,446
OR roh	1	1,04	1,36	1,05	
(95 % CI)		(0,72-1,50)	(0,96-1,94)	(0,73-1,52)	
Σ Phytoöstrogene					0,897
OR roh	1	1,03	1,03	0,98	
(95 % CI)		(0,72-1,47)	(0,72-1,47)	(0,68-1,40)	
Enterolacton					0,827
OR roh	1	1,09	1,12	1,04	
(95 % CI)		(0,76-1,56)	(0,78-1,60)	(0,72-1,49)	
Enterodiol					0,967
OR roh	1	1,05	1,07	1,00	
(95 % CI)		(0,73-1,49)	(0,75-1,52)	(0,70-1,44)	
Σ Enterolignane					0,967
OR roh	1	1,05	1,07	1,00	
(95 % CI)		(0,73-1,49)	(0,75-1,52)	(0,70-1,44)	

Tab. A27: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) sowie Mediane ($\mu\text{g}/100\text{g}$) in den Quartilen der Zufuhr der einzelnen Phytoöstrogene bei Frauen der Gesamtgruppe ($n=1.193$) der Brustkrebsstudie

	Quartilen				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Daidzein					<i>0,058</i>
Fälle/Kontrollen	96/209	87/210	92/210	80/209	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	37,46	86,24	149,98	263,34	
OR adjustiert*	1	0,77	0,84	0,65	
(95 % CI)		(0,53-1,11)	(0,59-1,21)	(0,45-0,96)	
Genistein					<i>0,009</i>
Fälle/Kontrollen	99/209	87/210	96/210	73/209	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	21,74	37,30	57,34	115,07	
OR adjustiert*	1	0,81	0,81	0,56	
(95 % CI)		(0,56-1,17)	(0,56-1,18)	(0,37-0,84)	
Σ Daidzein + Genistein					<i>0,011</i>
Fälle/Kontrollen	96/209	94/210	90/210	75/209	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	67,93	136,78	212,92	366,33	
OR adjustiert*	1	0,88	0,82	0,59	
(95 % CI)		(0,61-1,26)	(0,57-1,19)	(0,40-0,88)	
Formononetin					<i>0,523</i>
Fälle/Kontrollen	74/209	82/210	109/210	90/209	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	28,14	57,06	108,39	211,66	
OR adjustiert*	1	1,10	1,46	1,05	
(95 % CI)		(0,75-1,62)	(1,00-2,14)	(0,70-1,58)	
Biochanin A					<i>0,392</i>
Fälle/Kontrollen	69/209	77/210	129/210	80/209	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	3,99	8,46	14,70	27,70	
OR adjustiert*	1	1,13	1,81	1,00	
(95 % CI)		(0,76-1,68)	(1,24-2,64)	(0,66-1,53)	
Σ Isoflavone					<i>0,241</i>
Fälle/Kontrollen	80/209	100/210	87/210	88/209	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	124,48	233,61	345,93	567,47	
OR adjustiert*	1	1,11	0,94	0,83	
(95 % CI)		(0,76-1,60)	(0,64-1,39)	(0,55-1,24)	
Secoisolariciresinol					<i>0,462</i>
Fälle/Kontrollen	81/209	88/210	88/210	98/209	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	181,34	348,98	753,66	2254,39	
OR adjustiert*	1	1,07	1,06	1,17	
(95 % CI)		(0,73-1,56)	(0,72-1,55)	(0,80-1,71)	
Matairesinol					<i>0,085</i>
Fälle/Kontrollen	92/209	85/210	90/210	88/209	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	15,68	23,90	32,46	49,58	
OR adjustiert*	1	0,81	0,78	0,69	
(95 % CI)		(0,56-1,18)	(0,54-1,14)	(0,46-1,04)	

Fortsetzung Tab. A27: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) sowie Mediane ($\mu\text{g}/100\text{g}$) in den Quartilen der Zufuhr der einzelnen Phytoöstrogene bei Frauen der Gesamtgruppe ($n=1.193$) der Brustkrebsstudie

	Quartilen				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Σ Lignane					<i>0,600</i>
Fälle/Kontrollen	82/209	91/210	84/210	98/209	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	204,50	380,39	791,42	2291,85	
OR adjustiert*	1	1,10	0,99	1,15	
(95 % CI)		(0,76-1,60)	(0,67-1,45)	(0,79-1,69)	
Coumestrol					<i>0,936</i>
Fälle/Kontrollen	78/209	84/210	108/210	85/209	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	4,30	10,60	20,30	38,81	
OR adjustiert*	1	1,03	1,31	0,93	
(95 % CI)		(0,71-1,50)	(0,91-1,89)	(0,62-1,38)	
Σ Phytoöstrogene					<i>0,522</i>
Fälle/Kontrollen	86/209	91/210	90/210	88/209	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	412,23	742,46	1217,37	2864,92	
OR adjustiert*	1	1,02	0,95	0,90	
(95 % CI)		(0,70-1,48)	(0,65-1,39)	(0,61-1,32)	
Enterolacton					<i>0,341</i>
Fälle/Kontrollen	80/209	93/210	94/210	88/210	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	177,73	269,64	385,90	572,72	
OR adjustiert*	1	1,05	0,97	0,83	
(95 % CI)		(0,72-1,53)	(0,66-1,43)	(0,54-1,27)	
Enterodiol					<i>0,411</i>
Fälle/Kontrollen	83/209	91/210	93/210	88/209	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	185,41	300,81	455,58	821,27	
OR adjustiert*	1	0,97	0,99	0,83	
(95 % CI)		(0,67-1,42)	(0,68-1,45)	(0,55-1,25)	
Σ Enterolignane					<i>0,411</i>
Fälle/Kontrollen	83/209	91/210	93/210	88/209	
Median ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	370,81	601,62	911,15	1642,53	
OR adjustiert*	1	0,97	0,99	0,83	
(95 % CI)		(0,67-1,42)	(0,68-1,45)	(0,55-1,25)	

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

Tab. A28: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) bei den Kombinationen von jeweils niedrigen und hohen Zufuhrwerten von Isoflavonen (Daidzein und Genistein) und Enterolignan (Enterodiol und Enterolacton) bei Frauen der Gesamtgruppe

Σ Daidzein + Genistein	Kombination[#]			
	niedrig	hoch	niedrig	hoch
Σ Enterodiol + Enterolacton	niedrig	niedrig	hoch	hoch
Fälle/Kontrollen	109/250	65/169	81/169	100/250
OR adjustiert*	1	0,80	1,01	0,74
(95 % CI)		(0,55-1,17)	(0,70-1,47)	(0,52-1,05)

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

[#] Niedrige Zufuhrwerte beziehen sich auf die 1. und 2. Quartile und hohe Zufuhrwerte beziehen sich auf die 3. und 4. Quartile

Tab. A29: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die berechnete Produktion an Enterolignan (Enterolacton und Enterodiol) bei prämenopausalem Brustkrebs, stratifiziert nach dem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors (Brustkrebsstudie)

	Quartilen der berechneten Enterolignanproduktion				p Trend
	I	II	III	IV	
Östrogenrezeptor-positiv					<i>0,079</i>
Fälle/Kontrollen	38/160	32/163	37/172	32/171	
OR adjustiert*	1	0,74	0,72	0,57	
(95 % CI)		(0,42-1,28)	(0,41-1,26)	(0,31-1,04)	
Östrogenrezeptor-negativ					<i>0,357</i>
Fälle/Kontrollen	21/160	22/163	16/172	24/171	
OR adjustiert*	1	0,87	0,55	0,79	
(95 % CI)		(0,43-1,75)	(0,26-1,20)	(0,37-1,71)	
Progesteronrezeptor-positiv					<i>0,163</i>
Fälle/Kontrollen	32/160	29/163	32/172	29/171	
OR adjustiert*	1	0,84	0,81	0,62	
(95 % CI)		(0,47-1,53)	(0,45-1,48)	(0,33-1,19)	
Progesteronrezeptor-negativ					<i>0,192</i>
Fälle/Kontrollen	25/160	24/163	21/172	26/171	
OR adjustiert*	1	0,74	0,57	0,66	
(95 % CI)		(0,38-1,41)	(0,29-1,12)	(0,32-1,35)	

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

Tab. A30: Adjustierte Odds Ratios und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gesamtzufuhr an Daidzein und Genistein und Brustkrebs in der Gesamtgruppe stratifiziert nach dem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors (Brustkrebsstudie)

	Quartilen der Daidzein- und Genisteinaufnahme				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Östrogenrezeptor-positiv					0,004
Fälle/Kontrollen	54/209	49/210	47/210	31/209	
OR adjustiert*	1	0,76	0,78	0,43	
(95 % CI)		(0,48-1,21)	(0,50-1,24)	(0,26-0,73)	
Östrogenrezeptor-negativ					0,810
Fälle/Kontrollen	25/209	24/210	23/210	32/209	
OR adjustiert*	1	0,86	0,80	1,09	
(95 % CI)		(0,46-1,63)	(0,42-1,52)	(0,59-2,00)	
Progesteronrezeptor-positiv					0,002
Fälle/Kontrollen	48/209	44/210	41/210	25/209	
OR adjustiert*	1	0,77	0,78	0,38	
(95 % CI)		(0,48-1,25)	(0,48-1,27)	(0,22-0,67)	
Progesteronrezeptor-negativ					0,853
Fälle/Kontrollen	31/209	27/210	29/210	35/209	
OR adjustiert*	1	0,79	0,80	0,93	
(95 % CI)		(0,44-1,41)	(0,45-1,42)	(0,53-1,65)	

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

Tab. A31: Adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die berechnete Produktion an Enterolignan (Enterolacton und Enterodiol) und Brustkrebs in der Gesamtgruppe, stratifiziert nach dem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors (Brustkrebsstudie)

	Quartilen der berechneten Enterolignanproduktion				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Östrogenrezeptor-positiv					0,298
Fälle/Kontrollen	48/209	41/210	47/210	45/209	
OR adjustiert*	1	0,72	0,82	0,72	
(95 % CI)		(0,44-1,17)	(0,51-1,33)	(0,43-1,19)	
Östrogenrezeptor-negativ					0,669
Fälle/Kontrollen	22/209	30/210	22/210	30/209	
OR adjustiert*	1	1,31	0,92	1,35	
(95 % CI)		(0,70-2,45)	(0,47-1,81)	(0,68-2,65)	
Progesteronrezeptor-positiv					0,430
Fälle/Kontrollen	41/209	36/210	41/210	40/209	
OR adjustiert*	1	0,81	0,90	0,76	
(95 % CI)		(0,48-1,35)	(0,54-1,52)	(0,44-1,31)	
Progesteronrezeptor-negativ					0,895
Fälle/Kontrollen	27/209	34/210	28/210	33/209	
OR adjustiert*	1	1,04	0,84	1,04	
(95 % CI)		(0,58-1,86)	(0,46-1,55)	(0,55-1,94)	

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

Tab. A32: Konzentrationen (nmol/l) von Enterolacton und Genistein im Plasma bei den Fällen (n=289) und Kontrollen (n=303) der Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie mit Angabe von Median, Interquartilabstand (IQR), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), den Perzentilen 10, 25, 75, 90 sowie dem p-Wert für den Unterschied Fälle - Kontrollen

	Median	IQR	MW	SD	Min	Perzentilen				Max	p-Wert*
						10	25	75	90		
ENL (nmol/l)											
Fälle	6,0	11,0	10,9	18,0	0,0	0,8	2,1	13,1	24,7	225,7	0,004
Kontrollen	9,0	13,1	11,9	11,9	0,1	0,9	3,2	16,3	25,3	84,4	
Genistein (nmol/l)											
Fälle	4,5	10,1	11,1	24,0	0,3	1,2	2,2	12,3	23,8	303,8	0,125
Kontrollen	3,5	7,3	11,7	41,9	0,4	1,4	2,0	9,3	22,1	552,2	

* Mann-Whitney U-Test

Tab. A33: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie nach Quartilen der Enterolacton- und Genisteinkonzentration im Plasma sowie Mediane (nmol/l) der Plasmakonzentrationen in den Quartilen

	Quartilen				p Trend
	I	II	III	IV	
Enterolacton					
Fälle/Kontrollen	98/75	82/76	57/76	52/76	
Median (nmol/l)	1,20	5,78	12,34	24,42	
OR roh	1	0,85	0,61	0,51	0,003
(95 % CI)		(0,54-1,34)	(0,38-0,98)	(0,32-0,83)	
OR adjustiert*	1	0,94	0,53	0,46	0,008
(95 % CI)		(0,53-1,69)	(0,28-1,01)	(0,24-0,88)	
Genistein					
Fälle/Kontrollen	60/75	58/76	83/76	88/76	
Median (nmol/l)	1,41	2,66	5,29	18,74	
OR roh	1	0,95	1,29	1,58	0,031
(95 % CI)		(0,58-1,57)	(0,80-2,09)	(0,98-2,55)	
OR adjustiert*	1	1,00	1,36	2,00	0,011
(95 % CI)		(0,52-1,91)	(0,72-2,58)	(1,09-3,66)	

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Alter bei Menarche, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Alkoholkonsum, BMI, Bildung, Tag der TR-FIA Analyse, Tage zwischen Operation und Blutabnahme

Tab. A34: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie nach Kombination von niedriger bzw. hoher berechneter Produktion von Enterolignanen (Enterolacton und Enterodiol) mit niedrigen bzw. hohen Konzentrationen von Enterolacton im Plasma

Produktion von Enterolignan Konz. Enterolacton im Plasma	Kombination [#]			
	niedrig niedrig	hoch niedrig	niedrig hoch	hoch hoch
Gesamtgruppe				
Fälle/Kontrollen	86/75	71/66	20/32	31/39
OR roh	1	1,28	0,72	1,01
(95 % CI)		(0,84-1,95)	(0,39-1,35)	(0,58-1,74)
OR adjustiert*	1	1,21	0,56	1,14
(95 % CI)		(0,72-2,03)	(0,26-1,24)	(0,57-2,28)

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Alter bei Menarche, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Alkoholkonsum, BMI, Bildung, Tag der TR-FIA Analyse, Tage zwischen Operation und Blutabnahme

[#] Niedrige Zufuhrwerte beziehen sich auf die 1. und 2. Quartile und hohe Zufuhrwerte beziehen sich auf die 3. und 4. Quartile

Tab. A35: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für die Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie nach Kombination von niedriger bzw. hoher Aufnahme von Genistein mit niedrigen bzw. hohen Konzentrationen von Genistein im Plasma

Zufuhr von Genistein Konz. Genistein im Plasma	Kombination [#]			
	niedrig niedrig	hoch niedrig	niedrig hoch	hoch hoch
Gesamtgruppe				
Fälle/Kontrollen	13/12	43/59	54/49	140/165
OR roh	1	0,66	0,94	0,73
(95 % CI)		(0,26-1,63)	(0,38-2,31)	(0,31-1,71)
OR adjustiert*	1	0,55	0,84	0,88
(95 % CI)		(0,18-1,67)	(0,28-2,55)	(0,32-2,49)

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Alter bei Menarche, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Alkoholkonsum, BMI, Bildung, Tag der TR-FIA Analyse, Tage zwischen Operation und Blutabnahme

[#] Niedrige Zufuhrwerte beziehen sich auf die 1. und 2. Quartile und hohe Zufuhrwerte beziehen sich auf die 3. und 4. Quartile

Tab. A36: Spearmans Korrelationskoeffizient (KK) und Kappa-Wert für die Korrelation der Enterolactonkonzentration im Plasma mit der berechneten Zufuhr von Enterolignanen und pflanzlichen Lignan in der Gesamtgruppe (n=535) der Brustkrebsstudie

Enterolactonkonz.	Zufuhr				
	Σ Enterolignan	Enterolacton	Σ Lignane	Seco	Matairesinol
Spearmans KK	0,058	0,033	0,143**	0,142**	0,110*
Kappa-Wert	0,064	0,039	0,063	0,081	0,076

* signifikant auf 0,05 Niveau

** signifikant auf 0,01 Niveau

Tab. A37: Spearmans Korrelationskoeffizient (KK) und Kappa-Wert für die Korrelation der Genisteinkonzentration im Plasma mit der berechneten Zufuhr von Genistein, Biochanin A, Summe aus Genistein und Daidzein und der Summe der Isoflavone in der Gesamtgruppe (n=535) der Brustkrebsstudie

	Zufuhr			
	Genistein	Biochanin A	Σ Gen + Daid	Σ Isoflavone
Genisteinkonzentration				
Spearmans KK	- 0,039	- 0,032	- 0,061	- 0,085*
Kappa	- 0,005	0,031	- 0,006	- 0,028

*signifikant auf 0,05 Niveau

Tab. A38: Berechnete verfügbare Menge der Enterolignane Enterolacton und Enterodiol (Median, geometrischer Mittelwert in µg/Tag) nach Quartilen der Enterolactonkonzentration im Plasma in der Gesamtgruppe (n=535) der Brustkrebsstudie

Quartilen der Enterolacton- konzentration im Plasma	Berechnete verfügbare Enterolignan- menge (µg/Tag)	
	Median	Geom. MW*
I	698	738
II	690	762
III	812	773
IV	795	865

* Geometrischer Mittelwert

Tab. A39: Enterolactonkonzentration im Plasma (Median, geometrischer Mittelwert in nmol/l) in den Quartilen des berechneten verfügbaren Menge von Enterolignanen (Enterolacton und Enterodiol) in der Gesamtgruppe (n=535) der Brustkrebsstudie

Quartilen der berechneten verfügbaren Enterolignanmenge	Enterolactonkonzentration im Plasma (nmol/l)	
	Median	Geom. MW*
I	7,68	6,02
II	5,81	4,77
III	8,11	5,88
IV	8,88	6,53

* Geometrischer Mittelwert

Tab. A40: Genisteinzufuhr (Median, geometrischer Mittelwert in µg/Tag) in den Quartilen der Genisteinkonzentration im Plasma in der Gesamtgruppe (n=535) der Brustkrebsstudie

Quartilen der Genisteinkonz. im Plasma (nmol/l)	Genisteinzufuhr (µg/Tag)	
	Median	Geom. MW*
I	48	53
II	39	41
III	47	50
IV	44	47

* Geometrischer Mittelwert

Tab. A41: Genisteinkonzentration im Plasma (Median, geometrischer Mittelwert in nmol/l) in den Quartilen der Genisteinzufuhr in der Gesamtgruppe (n=535) der Brustkrebsstudie

Quartilen der Genisteinzufuhr	Genisteinkonz. im Plasma (nmol/l)	
	Median	Geom. MW*
I	4,45	5,50
II	3,16	4,04
III	4,48	5,63
IV	3,29	3,98

* Geometrischer Mittelwert

Tab. A42: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für Enterolacton im Plasma und Risiko für Brustkrebs, differenziert nach Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors in der Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie

	Enterolactonkonzentration im Plasma				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Östrogenrezeptor-positiv					0,002
Fälle/Kontrollen	38/72	40/69	26/71	19/73	
OR adjustiert*	1	1,25	0,74	0,40	
(95 % CI)		(0,67-2,33)	(0,38-1,46)	(0,20-0,80)	
Östrogenrezeptor-negativ					0,002
Fälle/Kontrollen	34/72	21/69	13/71	11/73	
OR adjustiert*	1	0,66	0,40	0,27	
(95 % CI)		(0,32-1,40)	(0,17-0,93)	(0,11-0,63)	
Progesteronrezeptor-positiv					0,008
Fälle/Kontrollen	31/72	35/69	23/71	20/73	
OR adjustiert*	1	1,14	0,68	0,44	
(95 % CI)		(0,59-2,22)	(0,33-1,39)	(0,22-0,90)	
Progesteronrezeptor-negativ					0,000
Fälle/Kontrollen	40/72	24/69	15/71	9/73	
OR adjustiert*	1	0,71	0,49	0,20	
(95 % CI)		(0,36-1,41)	(0,22-1,09)	(0,08-0,49)	

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung

Tab. A43: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für Genistein im Plasma und Risiko für Brustkrebs, differenziert nach Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Tumors in der Gesamtgruppe der Brustkrebsstudie

	Genisteinkonzentration im Plasma				<i>p Trend</i>
	I	II	III	IV	
Östrogenrezeptor-positiv					<i>0,083</i>
Fälle/Kontrollen	31/71	25/72	31/73	36/69	
OR adjustiert*	1	0,93	0,80	1,67	
(95 % CI)		(0,41-2,12)	(0,35-1,83)	(0,77-3,63)	
Östrogenrezeptor-negativ					<i>0,094</i>
Fälle/Kontrollen	17/71	12/72	25/73	25/69	
OR adjustiert*	1	0,95	2,13	2,18	
(95 % CI)		(0,33-2,74)	(0,81-5,62)	(0,87-5,41)	
Progesteronrezeptor-positiv					<i>0,007</i>
Fälle/Kontrollen	24/71	23/72	27/73	35/69	
OR adjustiert*	1	0,97	1,13	2,61	
(95 % CI)		(0,39-2,41)	(0,46-2,75)	(1,12-6,07)	
Progesteronrezeptor-negativ					<i>0,373</i>
Fälle/Kontrollen	19/71	14/72	30/73	25/69	
OR adjustiert*	1	1,02	1,59	1,61	
(95 % CI)		(0,39-2,62)	(0,66-3,84)	(0,68-3,78)	

* Adjustiert für Brustkrebsgeschichte ersten Grades, Anzahl der Geburten, Stilldauer, Energieaufnahme, BMI, Alkoholkonsum, Bildung