



Dr. Douwes  
informiert!

## Prävention und Therapie maligner Erkrankungen mit Progesteron

Obwohl die Bemühungen, das Krebsproblem therapeutisch zu lösen unverkennbar sind, ist die Häufigkeit der Krebserkrankungen leider gestiegen und steigt jedes Jahr weiter. Es muss also etwas falsch sein wie das Krebsproblem gegenwärtig angegangen wird.

Jeder Tumor ist ähnlich wie die Person, die ihn trägt, einzigartig, dennoch können einige Gemeinsamkeiten bei allen Tumoren aufgezeigt werden, die es uns möglich machen Gesetzmäßigkeiten zu finden, die die Entwicklung der Krebskrankheit und das Überleben beeinflussen können.

Percival Potts' Beobachtung, dass bei Schornsteinfegern gehäuft Skrotalkrebs auftrat, führte z.B. zu einem besseren Verständnis der Karzinogenese durch polycyclische Kohlenwasserstoffe. Die Ähnlichkeit dieser Vorgänge mit der karzinogenen Wirkung von Östrogenen ist unverkennbar. Über Jahrzehnte haben zahlreiche Studien bestätigt, dass langzeitige und kontinuierliche Exposition bestimmter Gewebe mit Östrogen, dieses karzinogen wirkt und das Progesteron diesen krebserregenden Prozess verhindern kann.

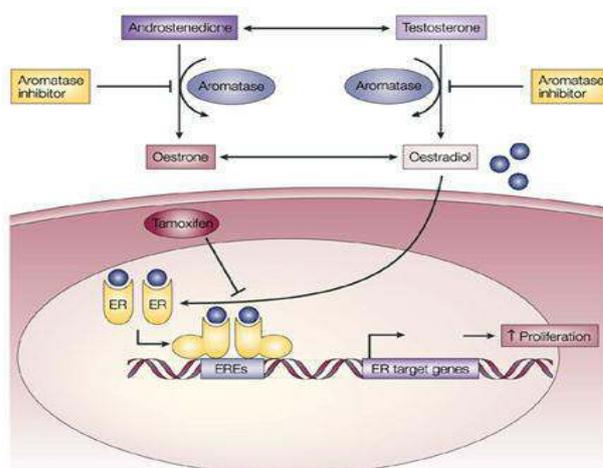
In Tierversuchen konnte betätigt werden, dass dieser karzinogene Effekt von bestimmten Östrogenen (E1, E2) durch Progesteron verhindert werden kann. Frauen mit einem erhöhten Östrogenspiegel (Östrogendominanz) und einem gleichzeitigen Mangel an Progesteron haben in erhöhtem Maße Brust- und Uteruskrebs.

Bis heute nimmt man an, dass Hormone nur durch Hormonrezeptoren wirksam werden können, weil hierdurch Proteine gebildet werden, die bestimmte Gene aktivieren. Das ist ebenso falsch wie die genetischen Veränderungen, die zu Krebs führen sollen.

Viele Forscher, ob Chemiker, Biochemiker, Zytologen, Embryologen, Endokrinologen, Neurologen, Onkologen etc. haben die Wirkung von Östrogenen (Östron(E1), Östradiol (E2) sowie Östriol (E3)) untersucht und dabei enorme Erkenntnisse gewonnen, die aber nicht die Verbreitung erreichten, um entsprechend klinisch umgesetzt zu werden (Rothenberg, 2005). Alle diese komplexen und subtilen Arbeiten waren nämlich uninteressant für die Gruppe von Wissenschaftlern, die ihre genetische Sicht in die Biologie implementiert haben und die heute die Krebsforschung beherrschen.

Der Entdecker des Östrogenrezeptors, Elwood Jensen, zeigte dass Östrogene an charakterische Zellstrukturen binden, um ihre physiologische Wirkung zu entfalten, ohne sich dabei chemisch zu verändern. Doch dies ist nur ein Teil der komplexen Wirkung der Hormone, denn praktisch jedes Gewebe verstoffwechselt Östrogene z.B. Östron (E1) zu Östradiol (E2) und umgekehrt.

Das Enzym (17βHSD), das das schwächere Östron (E1) in das stärkere Östradiol (E2) umwandelt, ist ein wichtiger Faktor um die Wirkung des Östrogens auf bestimmte Gewebe zu bestimmen.



Nature Reviews | Cancer

Progesteron ist in der Lage, den Zellstoffwechsel so zu beeinflussen, dass der oxidative Stoffwechselweg dominiert, um die Östrogenbildung zu reduzieren. Östrogen-dominantes Gewebe dagegen ist häufig mehr in Richtung Reduktion als Oxidation verschoben, was dazu führt, dass die Konzentration an aktivem Östradiol steigt. Die unmittelbaren Effekte von Östrogen und Progesteron treten ein, lange bevor die Gene aktiviert werden, diese Tatsache wird gerne von den Befürwortern der Rezeptortheorie übersehen. Einige der exzitatorischen oder antiexzitatorischen Effekte der Hormone bewirken strukturelle Veränderungen, die zu einer Mobilisation von Calcium innerhalb der Zelle führen und / oder zu Aktivierung oder Hemmung von Phosphorsäure.

Die Kontrolle dieser frühen exzitatorischen Effekte der Östrogene (E1 & E2) durch Progesteron ist so fundamental, dass man Progesteron als ein Antiöstrogen klassifizieren muss. Es stoppt die durch Östrogene hervorgerufene Zellteilung und andere Mitogene. Die Kontrolle der Kalziumaktivierung und der Phosphorylierungseffekte von Östrogen durch Progesteron beeinflusst fast alles in der Zelle, was die spezifische Natur der Zelle ausmacht.

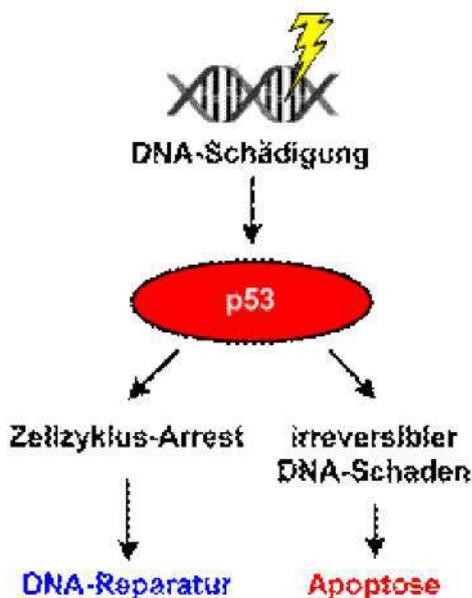
Zwar haben „Reduktionisten“ gewisse Probleme mit der „nicht genomischen“ Wirkung der Hormone, besonders wenn sie getriggert werden durch Östrogenrezeptoren. Deshalb ist es wichtig alle Östrogenwirkungen zu analysieren und sie der kontrollierenden Wirkung von Progesteron gegenüberzustellen.

Wenn eine Zelle stimuliert oder leicht gestresst wird, werden Homöostase Mechanismen aktiviert, um der Zelle zu helfen in den Ruhezustand zurückzukehren. Die Mobilisierung des Calcium- und des Phosphorylierungssystems lösen die Bildung von Cholesterin und die Aktivierung von Glukose und Glycogen aus. Cholesterin selbst ist ein Schutzfaktor und wird in manchen Zellen massiv in Progesteron umgewandelt. Progesteron ist hier dann sehr wichtig für die Wiedererlangung der Homöostase.

Im Ovar werden die Enzyme, die Cholesterin zusammen mit Progesteron synthetisieren, durch das Hypophysenhormon FSH, aber auch durch Östrogen aktiviert. In der Leber, im Uterus und im Gefäßendothel sowie in Geweben, die nicht spezialisiert sind, Progesteron zu bilden, kann Östrogen die Enzyme stimulieren, die Bildung von Cholesterin zu vermehren.

Wenn Zellen ernsthaft verletzt oder stark gestresst werden, kann es sein, dass sie sich nicht direkt erholen, sondern dass sie ihre Systeme mobilisieren, die zuständig sind für Wachstum und Replikation, um auf diese Art und Weise die geschädigten Zellen zu ersetzen. Eine verlängerte Östrogenexposition, die nicht durch Progesteron beendet werden kann, überführt Zellen in eine Wachstumsphase, ähnlich wie bei anderen bekannten exzitatorischen Prozessen wie z.B. ionisierende Strahlen.

Eine der grundlegenden Reaktionen auf eine Verletzung ist es, die Zellen vom oxidativen Stoffwechsel zum glykolytischen Stoffwechsel zu „shiften“. Dieser Stoffwechselshift ist jedoch ineffektiv hinsichtlich Energiegewinnung, unterstützt aber die Zellteilung. Histochemische Färbungen zeigen, dass sich die Zellen während einer Zellteilung im reduzierten Zustand befinden mit reichlich Sulfhydrylgruppen, reduziertem Glutathion und Sulfhydryl-Eiweiss. Dieser „Shift“ erhöht die Bildung von aktivem Östradiol aus Östron.



In entzündeten, östrogendominanten Zellen werden Enzyme wie die Cyclooxygenase (COX), die Arachidonsäure in Prostaglandin verwandelt, aktiviert. Beta-Glucuronidase und Sulfatasen werden ebenfalls aktiviert und erhöhen weiter das intrazelluläre Östrogen, indem sie die wasserlöslichen Sulfate und Glucuronate von dem dadurch bereits inaktivierten Östrogen lösen. Die Entgiftungsenzyme, die diese Moleküle an Östrogen anknüpfen, werden sozusagen in der östrogendominanten Zelle inaktiviert. Die Prostaglandine, die aus der Arachidonsäure gebildet werden, stimulieren das Enzym Aromatase (Östrogensynthetase), die dann Androgene in Östrogene überführt. Also, solche Prozesse, die durch Stress oder Verletzung bzw. Exzitation hervorgerufen werden, erhöhen den Östrogenspiegel und steigern

damit die Exzitation weiter. Progesteron wirkt diesen Prozessen entgegen, indem es den Östrogenspiegel in der Zelle verringert, indem es die Aktivität der fünf genannten Enzyme modifiziert.

Obwohl viele Proteine Östrogen binden, ist das Protein, das Jensen „Östrogenrezeptor“ genannt hat, hauptsächlich verantwortlich für die Fähigkeit des Uterus und der Brust, hohe Konzentrationen von Östrogen zu speichern. Der Rezeptor wird variiert durch zahlreiche Stimulatoren wie Hitze und Sauerstoffmangel, Östrogen selbst vermehrt den intrazellulären Östrogenrezeptor. Der Östrogenrezeptor aktiviert nicht nur Gene, sondern er kann z.B. an das Tumorsuppressor Gen p53 binden und es inaktivieren. Das p53 Tumorsuppressor Gen ist normalerweise für die Reparatur geschädigter Zellen zuständig. (Abbildung)

Progesteron kann den Östrogenrezeptor eliminieren. (Batra; Boling and Blandau; Resko, et al.). Unter den zellaktivierenden Faktoren finden sich außer Östrogen Stoffe, die als Oncogene angesehen werden und die ebenfalls in die Karzinogenese involviert sind. Zahlreiche dieser Stoffe werden durch Östrogene aktiviert. Der Begriff „Oncogen“ bezieht sich auf alle Gene, die zur Krebsentwicklung beitragen.

Zahlreiche Proteine fördern die Zellaktivität und Replikation unter dem Einfluss von Östrogen. Der Transkriptionsfaktor AP1, der die Wirkung zahlreicher anderer Transkriptionsfaktoren koordiniert, ist sehr wichtig innerhalb verschiedener Zelltypen und wird durch Östrogene aktiviert und durch Progesteron in seiner Aktivität gebremst. Wenn dem Progesteronrezeptor Progesteron fehlt, hat er genau den gegenteiligen Effekt von Progesteron.

Der generelle Prozess der Exzitation/Aktivierung kann besonders gut gezeigt werden an der die Nerven hemmenden Wirkung von GABA und dem die Nerven erregendem Glutamat und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA). In Brustkrebszellkulturen hemmt GABA das Wachstum, während NMDA das Wachstum fördert. Wie im Hirn fördert Progesteron die Wirkung von GABA und hemmt die von NMDA und anderen exzitatorischen Aminosäuren, während Östrogen den Effekt der exzitatorischen Aminosäuren fördert und die Wirkung von GABA herabsetzt.

Sowohl die exzitatorischen Aminosäuren und spezifischen Peptide aktivieren Entzündungsvorgänge und stimulieren die Bildung des Tumornekrose Faktors (TNF), außerdem aktivieren sie das Enzym, das Östrogen bilden, nämlich die Aromatase. Östrogen selbst kann auch über den NFκB aktiviert werden und TNF bilden, der dann wiederum Krebswachstum und Metastasierung fördert.

Zahlreiche antiinflammatorische Stoffe wie z.B. Aspirin, Progesteron, Testosteron, 3 Omega Fettsäuren und Glycerin können die Bildung von NFκB reduzieren.

Ein Enzym, von dem man annimmt, dass es hauptsächlich im Hirn vorkommt, ist die Catechol-O-Methyl Transferase (COMT). Sie wird von Östrogenen gehemmt, was zu zentraler Erregung führen kann. Normal entgiftet das Enzym Catecholestrogen (Creveling, 2003), und schützt damit die Zellen vor DNA Schäden. (Lavigne, et al., 2001). Wenn aber die Aktivität dieses Enzym generell niedrig ist, dann findet sich ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs (Matsui, et al., 2000). Progesteron hingegen erhöht die Aktivität von COMT (Inoue and Creveling, 1991, 1995). Andere Enzymsysteme, die die Körperreaktionen gegenüber Stress beeinflussen und die Entzündungsreaktionen und das Wachstum modifizieren, sind die Monoaminoxidasen. Diese werden unterschiedlich von Östrogen und Progesteron beeinflusst. Die Östrogen Effekte sind teilweise begleitet von einer zunehmenden Bildung von Serotonin, Progesteron dagegen vermindert es.

Die Östrogeneffekte auf das zentrale Nervensystem schließen, wie bereits betont, die Aktivierung basaler Stresshormone ein. Im Hypothalamus kommt es zu einer ansteigenden Bildung von Pro-opiomelanocortin (POMC), hierbei handelt es sich um eine Vorstufe von ACTH. Dieses aktiviert die Nebennieren und Endorphine, die wiederum Wachstumsprozesse steuern. Sowohl Endorphine als auch Adrenalin kann in Brustkrebsgewebe gefunden werden. Dabei stimuliert ACTH die Bildung von Cortisol, das schützt zwar vor lokaler Entzündung und lokalem Wachstum, trägt aber zum Verlust von lokaler Abwehr bei und erhöht die Östrogensynthese. Ein Protein mit dem Namen Sigma Rezeptor, bekannt wegen seiner Rolle bei der Cocainwirkung, bindet Progesteron und kann so das Wachstum von Krebs verhindern. Manche Anaesthetika (Procain) haben ähnliche Effekte auf das Tumorstadium, da sie ebenfalls über dieses Protein bzw. diesen Rezeptor wirken. Der Sigmarezeptor in Verbindung mit Progesteron oder Pregnenolon schützt so auch vor exzitatorischen Aminosäuren.

Das extrazelluläre Medium ändert sich während der Tumorentwicklung ständig. Gereizte hypoxische Zellen und durch Östrogen stimulierte Zellen erhöhen z.B. die Kollagenproduktion. Dichtes Kollagen interferiert mit der normalen Zellfunktion. Progesteron reduziert die Bildung von Kollagen und sorgt für geregelten Ab- und Umbau.

Naloxone bzw. Naltrexone blockiert die Wirkung von Endorphinen und Morphinen und wird daher auch benutzt, um das Wachstum ganz unterschiedlicher Krebsentitäten z.B. bei Brust- und Prostatakrebs zu verlangsamen. Leptin, das durch Östrogen gefördert wird, ist ein Hormon, das von Fettzellen produziert wird und wie Östrogen das „POMC-related Endorphin Stress System“ stimuliert. Die Endorphine aktivieren zudem Histamin, ein weiteres Hormon, das Entzündung und damit die Krebszellteilung vorantreibt.

Progesteron bewirkt auf vielfache Weise das Gegenteil der beschriebenen biochemischen Effekte vor allem dadurch, dass es die ACTH Freisetzung moduliert, um so das gefährliche Cortisol zu zügeln und Leptin zu hemmen.

Bei der Bestrahlung aber, auch bei anderen negativen Prozessen wie Verletzungen und Stress, entstehen vermehrt Mediatoren wie NO, TNF, COX und Prostaglandine, die „Entzündung“ verursachen und die Bildung von Östrogen forcieren.

Zellteilungen, solange sie Teil der kontinuierlichen Erneuerung des Körpers sind, weisen keine Mutationen oder Degenerationen auf, wenn aber die Zellteilung induziert wird z.B. durch Mediatoren einer Entzündung oder einer Verletzung, führt dies zu einer Änderung der angeborenen Aufgabe, zum Verlust verschiedener wichtiger Funktionen und damit eventuell auch zu genetischer Instabilität.

Wenn die Zellteilung so verändert ist, dass eine größere Anzahl von Chromosomen abnormal werden, dann nimmt die Instabilität dieser Zellen zu und damit auch ihre Fähigkeit zu überleben. Wenn aber die Entzündung persistiert, dann fahren sie fort, andere abnormale Zellen zu ersetzen. Die toxischen Abfallprodukte von sterbenden Zellen können einen solchen Grad erreichen, dass sie nicht mehr entfernt werden können, in dieser Situation tragen sie jetzt weiter zur Entzündung und Erhalt der Wunde bei. Die geschädigten Zellen in der Umgebung verteilen ihren negativen Einfluss auch durch das Krebsgewebe und schädigen damit noch mehr Zellen.

Einer der wichtigsten Effekte, die in der Umgebung des Krebsgewebes stimuliert werden, ist die Bildung neuer Blutgefäße, die Angiogenese. Milchsäure stimuliert die Bildung neuer Blutgefäße, aber auch die Sekretion von Kollagen und nicht zuletzt auch das Tumorwachstum. Darum kann die Alkalisierung und Reduktion der Milchsäure bei der Behandlung von Krebs sehr wichtig sein. Niedriger Sauerstoff, NO, Kohlenstoffmonoxid (CO), Prostaglandine und andere Gewebeprodukte können das Wachstum und die Bildung neuer Blutgefäße stimulieren. In dem Augenblick, in dem sie das Tumorwachstum stimulieren, wird der oxidative Stoffwechsel beeinträchtigt. Einige dieser Stoffe aktivieren auch andere Stoffe und schaukeln sich gegenseitig hoch.

Die moderne Tumorthherapie ist sehr stark beeinflusst von der Mutationstheorie d.h. die Mutation als Initiator von Krebs. Dies hat daher bei vielen Onkologen zu der Auffassung geführt, dass man nur durch die Abtötung von Krebszellen Krebs heilen kann. Aber wenn der Körper den Entzündungsprozess stoppen kann, dann haben die normalen Reparaturmechanismen Gelegenheit, das Gewebe zu reparieren und den Tumor zu eliminieren. Sogar die Fibroblasten, die normalerweise Kollagen bilden, können sich an der Eliminierung beteiligen. (Simoes, et al., 1984). Etwas so Einfaches wie die Milchsäure therapeutisch zu eliminieren, kann ihre Funktion schon entscheidend verändern und verbessern.

Obwohl die Wirkung von Milchsäure, insbesondere der linkdrehenden Milchsäure, auf die Angiogenese seit Jahrzehnten bekannt ist und therapeutisch eingesetzt werden könnte, glauben Forscher mehr an ein antiangiogenetisches Peptid, das über die Blockade des VEGF Krebswachstum stoppt. Die Substanz Bivacizumab (Avastin®) hat sich aber als nicht besonders wirksam erwiesen, auch waren die Nebenwirkungen zu hoch, so dass die Indikation heute sehr eingeschränkt ist. Je fortgeschrittener ein Tumorleiden ist, umso mehr Wachstumsfaktoren werden gebildet, der Körper wird dadurch immer schwächer und hat immer weniger Möglichkeiten, diese Faktoren zu kontrollieren.

Die Suche nach einem toxischen Faktor bzw. der goldenen Kugel, Krebs zu eliminieren, hat wenig Chancen auf eine dauerhafte effektive Krebstherapie. Sogar immunologische Methoden die von der Annahme ausgehen, Krebs immunologisch zu zerstören, sind nicht ohne Probleme, weil auch sie die Natur

des Krebses verkennen. Zum Beispiel wurde der Tumornekrose Faktor (TNF) in den sechziger Jahren von Lawrence Burton's entdeckt. Er extrahierte diesen Faktor aus dem Blut und konnte damit in ungewöhnlich schneller Zeit Krebs abtöten. In der richtigen Zusammensetzung ist TNF in die Tumordestruktion involviert, wenn aber die Cofaktoren fehlen, kann er nicht nur die Situation verschlechtern, sondern sogar Krebswachstum fördern. Burton war ganz auf Faktoren des Immunsystems fokussiert, aber er ignorierte die grundlegenden Probleme von Gewebsdegeneration, die der Krebs hervorbringt und die komplex und ständig wechselnd sind. In einer auf Erfolg ausgerichteten Therapie sollten alle Faktoren, die Krebs fördern und den Verlauf unterstützen, in die Therapie einbezogen werden.

Zwei ubiquitäre Karzinogene, die ohne Toxine manipuliert werden können, sind polyungesättigte Fettsäuren (PUFAS) und Östrogen. Diese interagieren eng miteinander, daher gibt es mehrere Wege, wie sie moduliert werden können, z.B. indem man die Zellen in einem gut oxigenierten Zustand mit optimaler Schilddrüsenfunktion hält. Ein solcher Zustand shiftet z.B. Östradiol mehr hin zum schwächeren Östriol. Die Schilddrüsenstimulation verursacht, dass die Leber Östrogen schneller ausscheidet und hilft dabei zu verhindern, dass die Aromatase in den Geweben gebildet wird. Niedrige Körpertemperatur, die ja typisch ist für die meisten Krebskranken, ist ebenfalls ein Faktor, der die Bildung von Östrogen fördert. Milchsäure, Serotonin, Stickstoffmonoxid (NO) Prostaglandine und die Endorphine reduzieren allesamt einen effektiven oxydativen Stoffwechsel. Progesteron dagegen erhöht die Stoffwechselrate und hilft zusammen mit der Schilddrüse, die Körpertemperatur zu erhöhen. Schilddrüsenhormone bewirken einen „Shift“ weg vom Östrogen und Serotonin, erniedrigt Prolaktin, welches ja seinerseits beim Wachstum mehrerer Krebsentitäten beteiligt ist.

Vitamin D und Vitamin K haben antiöstrogene Effekte. Vitamin D und Calcium erniedrigen das entzündungsfördernde Parathormon (PTH). Polyungesättigte Fettsäuren (PUFA) aus der Nahrung zu eliminieren ist wichtig, da sie Entzündungsprozesse unterhalten. Aspirin und Salicylsäure kann viele karzinogene Effekte der PUFA blockieren. Gesättigte Fettsäuren haben antientzündliche Wirkung und Antikrebswirkung. Einige dieser Effekte sind direkt, andere, indem sie die karzinogene Wirkung der PUFA reduzieren. Es dauert lange, bis die PUFA aus den Geweben eliminiert sind. Niacinamid hemmt die Lipolyse. Will man die Überproduktion von lipolytischen ACTH vermeiden, benötigt man ausreichend Schilddrüsenhormone und die Anpassung der Ernährung an eine geringe Schwankung des Blutzuckerspiegels.

Die Endorphine sind Progesteronantagonisten, werden sie minimiert, tendiert Progesteron anzusteigen und deutlich effektiver zu werden. Die Medikamente Naloxon und Naltrexon, welche die Effekte der Endorphine blockieren, haben eine Wirkung, die denen des Progesterons entsprechen. Naltrexon konnte daher erfolgreich bei Krebs eingesetzt werden, besonders bei Brust- und Prostatakrebs.

Opiate werden häufig eingesetzt zur Schmerzbekämpfung bei Krebspatienten, obwohl schon seit vielen Jahren bekannt, dass sie Entzündung und Krebswachstum fördern, indem sie das Immunsystem unterdrücken und einen Gewebskatabolismus provozieren und fördern damit den körperlichen Abbau, was gewöhnlich in Verbindung mit Krebs geschieht. Der Einsatz von Alternativen zur Schmerzbehandlung wie Procain, Aspirin und Progesteron gehören nicht zum Repertoire der Ärzte.

Stress und Östrogen tendieren dazu, eine Alkalose zu erzeugen, während Schilddrüsenhormone und eine adäquate Versorgung des Körpers mit Proteinen helfen, eine solche Alkalose zu vermeiden.

Antihistaminika wie Cemitidin, aber auch Antiserotonin, Stoffe wie z.B. das dopaminerge Lisurid und Bromocriptin, sind ebenfalls vorteilhaft in der Krebstherapie. Der sicherste Weg, Serotonin zu reduzieren, ist, den Konsum von L-Tryptophan zu reduzieren und exzessive Cortisolbildung zu vermeiden, da sie Tryptophan aus den Muskeln mobilisiert. Pregnenolon und Sucrose beugen einer Überproduktion von Cortisol vor.

In der Brust verwandelt COX-2 Arachidonsäure in Prostaglandine, die dann wiederum die Aromatase aktivieren und die wiederum bildet Östrogene aus Androgenen. Bis das Gewebe befreit ist von PUFA, können Aspirin verabreicht werden, um die Synthese von Prostaglandinen zu minimieren.

Schilddrüsenhormon wird benötigt, um die Zellen mehr in einem oxidativen als in einem reduzierten Zustand zu halten. Progesteron wird überall dort gebildet, wo sich die Zellen in einem oxidativen Status befinden. Progesteron hilft, Östrogen aus den Zellen zu entfernen und inaktiviert damit den Zustand, der eine erneute Östrogenbildung in der Zelle erlauben würde.

Schilddrüsenhormon und Kohlenstoffdioxid verhindern die Bildung von toxischer linksdrehender Milchsäure. Wenn genügend CO<sub>2</sub> in den Geweben ist, versucht die Zelle, ihren oxidativen Status zu erhalten und damit wird die Bildung freier Radikale unterdrückt. Daher wird auch an einigen Orten Tumormpatienten eine Kohlendioxidbehandlung angeboten.

In den 1930ern wurden sowohl bei Primaten als auch bei Nagetieren gezeigt, dass Östrogen einen karzinogenen, während Progesteron einen protektiven Effekt hat. In den 50-iger Jahren wurde der antitumorale Effekt in den Ergebnissen von Tierexperimenten so deutlich, dass selbst das „National Cancer Institute“ in der Erforschung involviert war. Aber bereits zu der Zeit hatte die Östrogenindustrie damit begonnen, eine Kampagne gegen Progesteron zu führen. Sie konnte die meisten Ärzte überzeugen, dass Progesteron inaktiv und wirkungslos ist. Sie zeigten auch, dass Progesteron den neu entwickelten „Progesterinen“ unterlegen war. Als Ergebnis von damals wurde aber Folgendes in einer klinischen Studie klar festgehalten. Man gab 17 Frauen mit tastbarem und biopsisch nachgewiesenen Uterus- und Cervixkarzinomen Progesteron in einer öligen Suspension von 250 mg täglich. Die Injektionen verursachten lokale Schmerzen und Entzündungsreaktionen. Aber die Studie konnte zeigen, dass nach 31 Tagen, 50 Tagen und 65 Tagen die Besserung eindeutig war. Alle Verläufe wurden photographisch festgehalten. Die untersuchenden Ärzte beschrieben, dass die Tumore weicher und weniger schmerzhaft waren und Blutungen völlig sistierten. Sie bestätigten nicht nur eine Reduktion der sichtbaren Tumore, sondern auch eine Reduktion der palpablen Tumormasse, einen Rückgang der Kontaktblutungen sowie eine Epithelisierung der vorher rauen Krebsgeschwüre. Auch die Infiltration der Parametrien war zurückgegangen. In 10 Fällen war der Rückgang dramatisch, nur in einem Fall sah man kein rechtes Ansprechen.

In den Fällen, die ähnlich waren und die während der Zeit der Studie auf ihre Operation warteten und kein Progesteron erhielten, sah man solche Regressionen nicht.

Die schmerzlindernde Wirkung von Progesteron ist gut belegt, dabei können Dosen zur Anwendung kommen, die den Progesteronspiegeln entsprechen, die während einer Schwangerschaft auftreten, also bis zu 1000 mg täglich. Mit der transdermalen Applikation sind solche Dosen möglich, bei der oralen Applikation geht zu viel bei der Leberpassage verloren bzw. wird inaktiviert und in nicht gewünschte Metaboliten umgewandelt. Die nicht ausreichende Dosierung von Progesteron hat den Einsatz zur Krebstherapie bisher negativ beeinflusst, denn die pharmakologischen Gestagene bzw. Progesterine haben andere Wirkung und sind daher nur bedingt zu gebrauchen. Wenn Progesteron an Krebszellkulturen getestet wird, ist man enttäuscht, da nicht viel gesehen wird, da Progesteron im Medium präzipitiert und so die Krebszellen gar nicht erreicht. Ein weiteres wesentliches Hindernis, Progesteron in größerem Maße zur Therapie bzw. Krebstherapie einzusetzen, liegt in der allgemeinen Auffassung, dass die Krebszelle das Problem darstellt und nicht so sehr das umgebende Milieu. Substanzen werden getestet auf ihre Wirkung, Krebszellen zu töten, basierend auf der Annahme, dass mutierte Gene die Ursache der Krebserkrankung darstellen.

Die Krebsindustrie begann vor ein paar Jahren, chemische Stoffe mit Chemotherapeutika zu kombinieren, z.B., indem sie Koffein zu Paclitaxel oder Cisplatin hinzugaben oder Histamin zu Doxorubicin, um die Toxizität gegenüber dem Tumor zu erhöhen. Die Polychemotherapie ist, wie jeder weiß, eine Schrottschusstherapie, weil ihr die Präzision der goldenen Kugel, nach der verbissen gesucht wird, fehlt. Wäre Krebs ein Werwolf, dann wäre die Suche der Krebsindustrie nach mehr raffinierter Abtötung gerechtfertigt, aber die Annahme, dass Krebs ein ausschließlich genetisches Problem ist, ist genauso mystisch wie Werwolf und Vampire.

Eine sichere und physiologische Krebstherapie basiert auf dem gegensinnigen Verhalten von Östrogen und Progesteron. Sie ist anwendbar bei allen Krebstypen, die durch Östrogen gefördert werden oder die durch Faktoren bedingt sind, die östrogene Wirkung erzeugen, und das umfasst alle bekannten Krebsentitäten. Östrogen wirkt auch auf Zellen, die keine Östrogenrezeptoren besitzen. Östrogenrezeptoren aber werden in allen Organen gefunden. Da die nicht-feminisierenden Eigenschaften der Östrogene zunehmend mehr erkannt werden und dass sie wichtige Beiträge leisten bei der Entstehung von so wichtigen Erkrankungen wie Alzheimer, Herzerkrankungen, rheumatoide Erkrankung etc.

Die Idee einer Begleitfunktion und das Feld der Zelldegeneration kann eventuell den Weg ebnen für einen rationalen Gebrauch für Stoffe, die bereits existieren und über deren Wirkung man viel weiß und die wissenschaftlich belegt sind.

Es gibt viele Medikamente, die auf das den Krebs umgebende Milieu wirken, z.B. um das Kohlenstoffdioxid im Gewebe zu erhöhen wie die Carboanhydrase (Acetazolamid oder Diamox). Medikamente die Serotonin und Prolaktin senken wie Bromocriptin, oder Antioipiate z.B. Naloxon, Antiexzitotoxika und GABAerge Stoffe, Lokalanaesthetika wie Procain, Antihistaminika wie Cemitidin Anticholinergika, Salizylsäure, COX-2 Inhibitoren wie Celebrex, all das könnte nützlich sein in einer ganzheitlichen Krebstherapie. Man muss allerdings davon ausgehen, dass diese Komplextherapie solange nicht erforscht wird, solange die Krebstherapie darauf ausgelegt ist, Krebszellen zu töten. Prävention oder die Korrektur der Störung im Milieu bzw. morphogenetischen Umfeld sollte im Blickpunkt stehen.

## References

- Biochem Biophys Res Commun. 1991 Mar 15;175(2):625-30. Antitumor activity of naltrexone and correlation with steroid hormone receptors. Abou-Issa H, Tejwani GA.
- Contraception 1981 Apr;23(4):447-55. Comparison of plasma and myometrial tissue concentrations of estradiol-17 beta and progesterone in nonpregnant women. Akerlund M, Batra S, Helm G.
- Obstetrics and gynecology New York 2001 vol.97 no.4 (Supplement) page S10. Topical progesterone cream has antiproliferative effect on estrogen-stimulated endometrium, Anasti, James N. Leonetti, H B. Wilson, K J.
- Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Jun 11;93(12):6169-74. Modulation of AP-1 activity by the human progesterone receptor in endometrial adenocarcinoma cells. Bamberger AM, Bamberger CM, Gellersen B, Schulte HM.
- J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1990;19(3):269-74. [The in vivo effect of the local administration of progesterone on the mitotic activity of human ductal breast tissue. Results of a pilot study] Barrat J, de Lignieres B, Marpeau L, Larue L, Fournier S, Nahoul K, Linares G, Giorgi H, Contesso G. "Mean mitotic activity was significantly lower in progesterone treated group (0.04/1,000 cells) than in placebo (0.10/1,000 cells) or in estradiol (0.22/1,000 cells) treated groups. High concentration of progesterone sustained in human breast tissue in vivo during 11 to 13 days does not increase, but actually decreases mitotic activity in normal lobular epithelial cells." Randomized Controlled Clinical Trial
- Clin Endocrinol (Oxf) 1979 Dec;11(6):603-10. Interrelations between plasma and tissue concentrations of 17 beta-oestradiol and progesterone during human pregnancy. Batra S, Bengtsson LP, Sjöberg NO
- Endocrinology 1976 Nov; 99(5): 1178-81. Unconjugated estradiol in the myometrium of pregnancy. Batra S.
- J Steroid Biochem 1989 Jan;32(1A):35-9. Tissue specific effects of progesterone on progesterone and estrogen receptors in the female urogenital tract. Batra S, Iosif CS.
- Lancet. 1989 Oct 28;2(8670):1008-10. Saturation of fat and cholecystokinin release: implications for pancreatic carcinogenesis. Beardshall K, Frost G, Morarji Y, Domin J, Bloom SR, Calam J.
- FASEB J. 2006 Oct;20(12):2009-16. Therapeutic levels of aspirin and salicylate directly inhibit a model of angiogenesis through a Cox-independent mechanism. Borthwick GM, Johnson AS, Partington M, Burn J, Wilson R, Arthur HM.
- Br J Cancer. 2002 Oct 7;87(8):876-82. The association of breast mitogens with mammographic densities. Boyd NF, Stone J, Martin LJ, Jong R, Fishell E, Yaffe M, Hammond G, Minkin S.
- Eur J Pharmacol. 1995 May 15;278(2):151-60. Sigma binding site ligands inhibit cell proliferation in mammary and colon carcinoma cell lines and melanoma cells in culture. Brent PJ, Pang GT.
- Fertil Steril 1995; 63(4):785-91. Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo.
- Chang KJ, et al. The effect of transdermal estradiol (1.5 mg), transdermal progesterone (25 mg), and combined transdermal estradiol and progesterone (1.5 mg and 25 mg) on human breast epithelial cell cycles was evaluated in vivo. Results demonstrated that estradiol significantly increases cell proliferation, while progesterone significantly decreases cell replication below that observed with placebo. Transdermal progesterone was also shown to reduce estradiol-induced proliferation.
- Br J Cancer. 1997;75(2):251-7. Type I insulin-like growth factor receptor gene expression in normal human breast tissue treated with oestrogen and progesterone.

- Clarke RB, Howell A, Anderson E. "The epithelial proliferation of normal human breast tissue xenografts implanted into athymic nude mice is significantly increased from basal levels by oestradiol (E2), but not progesterone (Pg) treatment at serum concentrations similar to those observed in the luteal phase of the human menstrual cycle." "The data indicate that the IGFR-I mRNA is up-regulated by two to three-fold compared with untreated levels by 7 and 14 days E2 treatment. In contrast, 7 or 14 days Pg treatment down-regulates the receptor mRNA to approximately half that of untreated levels, whereas combination E2 and Pg treatment produced a twofold increase in IGFR-I mRNA levels compared with untreated tissue."
- Brain Res. 2006 Dec 18;1126(1):2-26. Functional significance of the rapid regulation of brain estrogen action: Where do the estrogens come from? Cornil CA, Ball GF, Balthazart J.
- Am J Epidemiol. 1981 Aug;114(2):209-17. Breast cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency.
- Cowan LD, Gordis L, Tonascia JA, Jones GS. "Women in the PD [progesterone deficiency] group had 5.4 times the risk of premenopausal breast cancer as compared to women in the NH group." "Women in the PD group also experienced a 10-fold increase in deaths from all malignant neoplasm compared to the NH group."
- Growth. 1975 Dec;39(4):475-96. Cancer-related aspects of regeneration research: a review. Donaldson DJ, Mason JM.
- Int J Cancer. 1992 May 28;51(3):416-24. Capacity of adipose tissue to promote growth and metastasis of a murine mammary carcinoma: effect of estrogen and progesterone.
- Elliott BE, Tam SP, Dexter D, Chen ZQ. "Estrogen can stimulate growth of SPI in adipose tissue sites, whereas progesterone inhibits growth."
- Breast Cancer Res Treat. 2002 Jul;74(2):167-76. Regulation of MCF-7 breast cancer cell growth by beta-estradiol sulfation. Falany JL, Macrina N, Falany CN.
- Br J Cancer 1981 Aug;44(2):177-81. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the "resting" human breast. Ferguson DJ, Anderson TJ
- Eur J Cancer. 1992;28A(6-7):1143-7. Fatty acid composition of normal and malignant cells and cytotoxicity of stearic, oleic and sterculic acids in vitro. Fermor BF, Masters JR, Wood CB, Miller J, Apostolov K, Habib NA.
- Fertil Steril. 1998 May;69(5):963-9. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells.
- Foidart JM, Colin C, Denoo X, Desreux J, Beliard A, Fournier S, de Lignieres B. "Exposure to progesterone for 14 days reduced the estradiol-induced proliferation of normal breast epithelial cells in vivo." Randomized Controlled Trial
- Mol Cell Biochem 1999 Dec;202(1-2):53-61. Bcl-2, survivin and variant CD44 v7-v10 are downregulated and p53 is upregulated in breast cancer cells by progesterone: inhibition of cell growth and induction of apoptosis. Formby B, Wiley TS. "This study sought to elucidate the mechanism by which progesterone inhibits the proliferation of breast cancer cells." "The results demonstrated that progesterone does produce a strong antiproliferative effect on breast cancer cell lines containing progesterone receptors, and induced apoptosis. The relatively high levels of progesterone utilized were similar to those seen during the third trimester of human pregnancy."
- Ann Clin Lab Sci 1998 Nov-Dec;28(6):360-9. Progesterone inhibits growth and induces apoptosis in breast cancer cells: inverse effects on Bcl-2 and p53. Formby B, Wiley TS.
- Cancer Lett 1999 Jul 1;141(1-2):63-71. Progestins suppress estrogen-induced expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) subtypes in uterine endometrial cancer cells.
- Fujimoto J, Sakaguchi H, Hirose R, Ichigo S, Tamaya T. Mol Cell Biol. 2006 Oct;26(20):7632-44. TRP-132 Is a Novel Progesterone Receptor Coactivator Required for the Inhibition of Breast Cancer Cell Growth and Enhancement of Differentiation by Progesterone.
- Gizard F, Robillard R, Gross B, Barbier O, Revillion F, Peyrat JP, Torpier G, Hum DW, Staels B.
- Am J Physiol. 1982 Oct;243(4):H619-27. NAD/NADH: redox state changes on cat brain cortex during stimulation and hypercapnia.
- Gyulai L, Dora E, Kovach AG.

- Drug Metab Dispos. 1995 Mar;23(3):430-2. Induction of catechol-O-methyltransferase in the luminal epithelium of rat uterus by progesterone: inhibition by RU-486. Inoue K, Creveling CR.  
Hertz R, Cromer J.K., Young J.P. and Westfall B.B., pages 366-374, in Symposium on Steroids in Experimental and Clinical Practice, Abraham White, Blakiston, 195.
- Cancer Res. 2005 Jul 15;65(14):6450-8. Progesterone receptor in non-small cell lung cancer—a potent prognostic factor and possible target for endocrine therapy. Ishibashi H, Suzuki T, Suzuki S, Niikawa H, Lu L, Miki Y, Moriya T, Hayashi S, Handa M, Kondo T, Sasano H. "Cell proliferation was inhibited by progesterone in these progesterone receptor-positive NSCLC cells in a dose-dependent manner, which was inhibited by progesterone receptor blocker. Proliferation of these tumor cells injected into nude mice was also dose-dependently inhibited by progesterone, with a concomitant increase of p21 and p27 and a decrease of cyclin A, cyclin E, and Ki67. Results of our present study suggested that progesterone receptor was a potent prognostic factor in NSCLCs and progesterone inhibited growth of progesterone receptor-positive NSCLC cells. Therefore, progesterone therapy may be clinically effective in suppressing development of progesterone receptor-positive NSCLC patients."
- Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1986 Aug;333(4):368-76. Effect of progesterone on the metabolism of noradrenaline in rabbit uterine endometrium and myometrium. Kennedy JA, de la Lande IS.
- Agressologie 1971;12(2):105-112. [The inhibiting effect of atmospheres oxygenated without CO2 on the respiration of rat tissue slices (brain, liver). Physiopathological implications]. Laborit H, Lamothe C, Thuret F
- Am J Respir Crit Care Med. 2004 Jan 1;169(1):46-56. Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. Laffey JG, Honan D, Hopkins N, Hyvelin JM, Boylan JF, McLoughlin P.
- \*Endocrinology. 1996 Apr;137(4):1505-6.
- [Comment on: Laidlaw, et al., Endocrinology. 1995 Jan;136(1):164-71.] Experiments on proliferation of normal human breast tissue in nude mice do not show that progesterone does not stimulate breast cells. Pike MC, Ursin G, Spicer DV. Letter
- \*Endocrinology. 1995 Jan;136(1):164-71. The proliferation of normal human breast tissue implanted into athymic nude mice is stimulated by estrogen but not progesterone. Laidlaw IJ, Clarke RB, Howell A, Owen AW, Potten CS, Anderson E. "We conclude that E2 is sufficient to stimulate human breast epithelial cell proliferation at physiologically relevant concentrations and that P does not affect proliferation either alone or after E2 priming."
- Agressologie 1971;12(2):105-112. [The inhibiting effect of atmospheres oxygenated without CO2 on the respiration of rat tissue slices (brain, liver). Physiopathological implications]. Laborit H, Lamothe C, Thuret F
- Endocrinology. 1995 Jan;136(1):164-71. The proliferation of normal human breast tissue implanted into athymic nude mice is stimulated by estrogen but not progesterone. Laidlaw IJ, Clarke RB, Howell A, Owen AW, Potten CS, Anderson E.
- Int J Cancer. 2005 Nov 20;117(4):561-8. Gene regulation profile reveals consistent anticancer properties of progesterone in hormone-independent breast cancer cells transfected with progesterone receptor. Leo JC, Wang SM, Guo CH, Aw SE, Zhao Y, Li JM, Hui KM, Lin VC. "Progesterone consistently suppressed the expression of genes required for cell proliferation and metastasis and increased the expression of many tumor-suppressor genes."
- Fertil Steril. 2003 Jan;79(1):221-2. Topical progesterone cream has an antiproliferative effect on estrogen-stimulated endometrium. Leonetti HB, Wilson KJ, Anasti JN. Randomized Controlled Trial
- Prostate. 1995 Apr;26(4):194-204. Growth inhibition of androgen-insensitive human prostate carcinoma cells by a 19-norsteroid derivative agent, mifepristone. Lin MF, Kawachi MH, Stallcup MR, Grunberg SM, Lin FF. "Mifepristone, also known as RU 486, is a 19-norsteroid derivative. Currently, mifepristone is being tested in clinical trials on meningioma and breast cancer." "The results demonstrated that while both DHT and Dex alone had essentially no effect on cell growth, progesterone alone resulted in a 20% growth inhibition, while mifepristone had more than 60% inhibition with a 16-day exposure. At an equal concentration, the degree of growth inhibition of PC-3 cells by mifepristone or progesterone was partially diminished by simultaneous exposure to Dex."

- Am J Pathol. 2003 Jun;162(6):1781-7. Progesterone induces cellular differentiation in MDA-MB-231 breast cancer cells transfected with progesterone receptor complementary DNA. Lin VC, Jin R, Tan PH, Aw SE, Woon CT, Bay BH.
- Endocrinology. 2003 Dec;144(12):5650-7. Distinct molecular pathways mediate progesterone-induced growth inhibition and focal adhesion. Lin VC, Woon CT, Aw SE, Guo C.
- Int J Cancer. 2005 Nov 20;117(4):561-8. Gene regulation profile reveals consistent anticancer properties of progesterone in hormone-independent breast cancer cells transfected with progesterone receptor. Leo JC, Wang SM, Guo CH, Aw SE, Zhao Y, Li JM, Hui KM, Lin VC.
- Int J Biometeorol. 1987 Sep;31(3):201-10. Effects of chronic normobaric hypoxic and hypercapnic exposure in rats: prevention of experimental chronic mountain sickness by hypercapnia. Lincoln B, Bonkovsky HL, Ou LC.
- J Steroid Biochem Mol Biol. 2000 Jun;73(3-4):171-81. Progesterone effect on cell growth, ultrastructural aspect and estradiol receptors of normal human breast epithelial (HBE) cells in culture. Malet C, Spritzer P, Guillaumin D, Kuttann F. "On a culture system of normal human breast epithelial (HBE) cells, we observed an inhibitory effect on cell growth of a long-term P treatment (7 days) in the presence or absence of E2, using two methods..." "Cells exhibited a proliferative appearance after E2 treatment, and returned to a quiescent appearance when P was added to E2." "Moreover, the immunocytochemical study of E2 receptors indicated that E2 increases its own receptor level whereas P and R5020 have the opposite effect, thus limiting the stimulatory effect of E2 on cell growth. In the HBE cell culture system and in long-term treatment, P and R5020 appear predominantly to inhibit cell growth, both in the presence and absence of E2."
- Horm Res. 1987;28(2-4):212-8. Antiestrogen action of progesterone in breast tissue. Mauvais-Jarvis P, Kuttann F, Gompel A. "Most data indicate that progesterone and progestins have a strong antiestrogen effect on breast cell appreciated by the decrease of estradiol receptor content, the decrease of cell multiplication and the stimulation of 17 beta-hydroxysteroid activity which may be considered as a marker of breast cell differentiation dependent of progesterone receptor."
- Biochem Biophys Res Commun 1982 Jan 29;104(2):570-6. Progesterone-induced inactivation of nuclear estrogen receptor in the hamster uterus is mediated by acid phosphatase. MacDonald RG, Okulicz WC, Leavitt WW.
- Cancer Lett. 2005 Apr 18;221(1):49-53. Effects of progesterone on ovarian tumorigenesis in xenografted mice. McDonnell AC, Van Kirk EA, Isaak DD, Murdoch WJ.
- Int J Cancer. 2004 Nov 1;112(2):312-8. Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in premenopausal women. Micheli A, Muti P, Secreto G, Krogh V, Meneghini E, Venturelli E, Sieri S, Pala V, Berrino F.
- J Clin Endocrinol Metab 2000 Sep;85(9):3442-52. Progesterone withdrawal up-regulates vascular endothelial growth factor receptor type 2 in the superficial zone stroma of the human and macaque endometrium: potential relevance to menstruation. Nayak NR, Critchley HO, Slayden OD, Menrad A, Chwalisz K, Baird DT, Brenner RM.
- Endocrinology 1981 Dec;109(6):2273-5. Progesterone-induced estrogen receptor-regulatory factor in hamster uterine nuclei: preliminary characterization in a cell-free system. Okulicz WC, MacDonald RG, Leavitt WW In vitro studies have demonstrated a progesterone-induced activity associated with the uterine nuclear fraction which resulted in the loss of nuclear estrogen receptor.
- Mol Endocrinol. 1991 May;5(5):709-17. Progestins induce down-regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptors in human breast cancer cells: potential autocrine role of IGF-II. Papa V, Hartmann KK, Rosenthal SM, Maddux BA, Siiteri PK, Goldfine ID.
- Gynecol Endocrinol. 1999 Jun;13 Suppl 4:11-9. Biological effects of progestins in breast cancer. Pasqualini JR, Ebert C.
- Gynecol Endocrinol. 2001 Dec;15 Suppl 6:44-52. Biological effects of progestins in breast cancer. Pasqualini JR, Ebert C, Chetrite GS.
- J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Feb;93(2-5):221-36. Recent insight on the control of enzymes involved in estrogen formation and transformation in human breast cancer. Pasqualini JR, Chetrite GS.

- *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Apr;11(4):361-8. Steroid hormone levels during pregnancy and incidence of maternal breast cancer. Peck JD, Hulka BS, Poole C, Savitz DA, Baird D, Richardson BE. "When estrogen-to-progesterone ratios were evaluated, there was an indication of a modest increased incidence of breast cancer for those with high total estrogens and high estrone levels relative to progesterone."
- *Br J Urol.* 1990 Mar;65(3):268-70. Erythrocyte stearic to oleic acid ratio in prostatic carcinoma. Persad RA, Gillatt DA, Heinemann D, Habib NA, Smith PJ.
- *Int J Cancer.* 2006 Nov 9; Inflammation and IGF-I activate the Akt pathway in breast cancer. Prueitt RL, Boersma BJ, Howe TM, Goodman JE, Thomas DD, Ying L, Pfister CM, Yfantis HG, Cottrell JR, Lee DH, Remaley AT, Hofseth LJ, Wink DA, Ambis S.
- *Biology of reproduction* 15, 153-157, 1976, Sex steroids in reproductive tract tissues: Regulation of estradiol concentrations by progesterone. Resko JA, Boling JL, Brenner RM and Blandau RJ.
- Carla Rothenberg, History of hormone therapy, <http://leda.law.harvard.edu/leda/data/711/Rothenberg05.pdf>. 2005.
- *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Apr;81(4):1495-501. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. "Overall mean estrone conjugate excretion was greater in the perimenopausal women compared to that in the younger women [76.9 ng/mg Cr (range, 13.1-135) vs. 40.7 ng/mg Cr (range, 22.8-60.3); P = 0.023] and was similarly elevated in both follicular and luteal phases. Luteal phase pregnanediol excretion was diminished in the perimenopausal women compared to that in younger normal subjects (range for integrated pregnanediol, 1.0-8.4 vs. 1.6-12.7 microg/mg Cr/luteal phase; P = 0.015)." "We conclude that altered ovarian function in the perimenopause can be observed as early as age 43 yr and include hyperestrogenism, hypergonadotropism, and decreased luteal phase progesterone excretion. These hormonal alterations may well be responsible for the increased gynecological morbidity that characterizes this period of life."
- *Cancer Res.* 1984 Feb;44(2):841-4. High testosterone and low progesterone circulating levels in premenopausal patients with hyperplasia and cancer of the breast. Secreto G, Recchione C, Fariselli G, Di Pietro S.
- *Gen Comp Endocrinol.* 1988 Dec;72(3):443-52. Progesterone down-regulation of nuclear estrogen receptor: a fundamental mechanism in birds and mammals. Selcer KW, Leavitt WW.
- *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27(1):54-6. Hormonal reproductive status of women at menopausal transition compared to that observed in a group of midreproductive-aged women. Sengos C, Iatrakis G, Andreakos C, Xygakis A, Papapetrou P. "CONCLUSION: The reproductive hormonal patterns in perimenopausal women favor a relatively hypergonadotropic hyper-estrogenic milieu."
- *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1994;(16):85-90. Menstrual timing of treatment for breast cancer. Senie RT, Kinne DW.
- *J Neurosci.* 2001 Aug 1;21(15):5723-9. Progesterone blockade of estrogen activation of mu-opioid receptors regulates reproductive behavior. Sinchak K, Micevych PE.
- *J Clin Pathol.* 2005 Oct;58(10):1033-8. Proliferating fibroblasts at the invading tumour edge of colorectal adenocarcinomas are associated with endogenous markers of hypoxia, acidity, and oxidative stress. Sivridis E, Giatromanolaki A, Koukourakis MI.
- *Neuroscience.* 1991;42(2):309-20. Progesterone administration attenuates excitatory amino acid responses of cerebellar Purkinje cells. Smith SS.
- *Cancer Causes Control.* 2004 Feb;15(1):45-53. Serum levels of sex hormones and breast cancer risk in premenopausal women: a case-control study (USA). Sturgeon SR, Potischman N, Malone KE, Dorgan JF, Darling J, Schairer C, Brinton LA. "For luteal progesterone, the RR for the highest versus lowest tertile was 0.55 (0.2-1.4)."
- *Biomed Pharmacother* 1984;38(8):371-9. Breast cancer and oral contraceptives: critique of the proposition that high potency progestogen products confer excess risk. Sturtevant FM A recent report by Pike et al. from the U. S. A. concluded on the basis of epidemiologic evidence that an increased risk of breast cancer was manifested by young women who had used combination oral contraceptives (OC) with a high "potency" of progestogen over a prolonged period. This conclusion is criticized in the present article, centering on three cardinal defects in the Pike study: (1) The assigned potencies of OC's are

fiction and were derived from out-dated delay-of-menses data; (2) Well-known risk factors for breast cancer were ignored; (3) The method assumed no error of recall of OC brand, dose and duration of use occurring many years before telephone interviews. Noting that others have not been able to confirm these findings, it is concluded that there is no scientific basis for accepting the suggestion of Pike et al.

- Cancer Res. 2004 Nov 1;64(21):7886-92. Reduction of human metastatic breast cancer cell aggressiveness on introduction of either form a or B of the progesterone receptor and then treatment with progestins. Sumida T, Itahana Y, Hamakawa H, Desprez PY.
- Endocr Relat Cancer 1999 Jun;6(2):307-14. Aromatase overexpression and breast hyperplasia, an in vivo model—continued overexpression of aromatase is sufficient to maintain hyperplasia without circulating estrogens, and aromatase inhibitors abrogate these preneoplastic changes in mammary glands. Tekmal RR, Kirma N, Gill K, Fowler K "To test directly the role of breast-tissue estrogen in initiation of breast cancer, we have developed the aromatase-transgenic mouse model and demonstrated for the first time that increased mammary estrogens resulting from the overexpression of aromatase in mammary glands lead to the induction of various preneoplastic and neoplastic changes that are similar to early breast cancer." "Our current studies show aromatase overexpression is sufficient to induce and maintain early preneoplastic and neoplastic changes in female mice without circulating ovarian estrogen. Preneoplastic and neoplastic changes induced in mammary glands as a result of aromatase overexpression can be completely abrogated with the administration of the aromatase inhibitor, letrozole. Consistent with complete reduction in hyperplasia, we have also seen downregulation of estrogen receptor and a decrease in cell proliferation markers, suggesting aromatase-induced hyperplasia can be treated with aromatase inhibitors. Our studies demonstrate that aromatase overexpression alone, without circulating estrogen, is responsible for the induction of breast hyperplasia and these changes can be abrogated using aromatase inhibitors."
- Ann N Y Acad Sci 1986;464:106-16. Uptake and concentration of steroid hormones in mammary tissues. Thijssen JH, van Landeghem AA, Poortman J "For estradiol the highest tissue levels were found in the malignant samples. No differences were seen in these levels between pre- and postmenopausal women despite the largely different peripheral blood levels." "Striking differences were seen between the breast and uterine tissues for the total tissue concentration of estradiol, the ratio between estradiol and estrone, and the subcellular distribution of both estrogens. At similar receptor concentrations in the tissues these differences cannot easily be explained." "Lower concentrations of DHEAS and DHEA were observed in the malignant tissues compared with the normal ones and the benign lesions."
- Cancer. 1983 Jun 1;51(11):2100-4. Elevated serum acute phase protein levels as predictors of disseminated breast cancer. Thompson DK, Haddow JE, Smith DE, Ritchie RF.
- Crit Care Med. 2003 Nov;31(11):2705-7. Carbon dioxide: a "waste product" with potential therapeutic utilities in critical care. Torbati D.
- J Steroid Biochem Mol Biol 2000 Jun;73(3-4):141-5. Elevated steroid sulfatase expression in breast cancers. Utsumi T, Yoshimura N, Takeuchi S, Maruta M, Maeda K, Harada N. In situ estrogen synthesis makes an important contribution to the high estrogen concentration found in breast cancer tissues. Steroid sulfatase which hydrolyzes several sulfated steroids such as estrone sulfate, dehydroepiandrosterone sulfate, and cholesterol sulfate may be involved. In the present study, we therefore, assessed steroid sulfatase mRNA levels in breast malignancies and background tissues from 38 patients by reverse transcription and polymerase chain reaction. The levels in breast cancer tissues were significantly increased at 1458.4+/-2119.7 attomoles/mg RNA (mean +/- SD) as compared with 535.6+/-663.4 attomoles/mg RNA for non-malignant tissues (P<0.001). Thus, increased steroid sulfatase expression may be partly responsible for local overproduction of estrogen and provide a growth advantage for tumor cells.
- Fed Proc. 1980 Jun;39(8):2533-8. Influence of endogenous opiates on anterior pituitary function. Van Vugt DA, Meites J.
- Clin Endocrinol (Oxf) 1978 Jul;9(1):59-66. Sex hormone concentrations in post-menopausal women. Vermeulen A, Verdonck L. "Plasma sex hormone concentrations (testosterone, (T), androstenedione (A), oestrone (E1) and oestradiol (E2) were measured in forty post-menopausal women more than 4 years post-normal menopause." "Sex hormone concentrations in this group of postmenopausal women (greater than 4YPM) did not show any variation as a function of age, with the possible exception of E2 which showed a tendency to decrease in the late post-menopause."

- J Steroid Biochem 1984 Nov;21(5):607-12. The endogenous concentration of estradiol and estrone in normal human postmenopausal endometrium. Vermeulen-Meiners C, Jaszmann LJ, Haspels AA, Poortman J, Thijssen JH The endogenous estrone (E1) and estradiol (E2) levels (pg/g tissue) were measured in 54 postmenopausal, atrophic endometria and compared with the E1 and E2 levels in plasma (pg/ml). The results from the tissue levels of both steroids showed large variations and there was no significant correlation with their plasma levels. The mean E2 concentration in tissue was 420 pg/g, 50 times higher than in plasma and the E1 concentration of 270 pg/g was 9 times higher. The E2/E1 ratio in tissue of 1.6, was higher than the corresponding E2/E1 ratio in plasma, being 0.3. We conclude that normal postmenopausal atrophic endometria contain relatively high concentrations of estradiol and somewhat lower estrone levels. These tissue levels do not lead to histological effects.
- J Natl Cancer Inst Monogr. 2000;(27):67-73. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. Yager JD.
- Regul Pept. 2003 Jul 15;114(2-3):101-7. Inhibition of cytosolic phospholipase A2 mRNA expression: a novel mechanism for acetylsalicylic acid-mediated growth inhibition and apoptosis in colon cancer cells. Yu HG, Huang JA, Yang YN, Luo HS, Yu JP, Meier JJ, Schrader H, Bastian A, Schmidt WE, Schmitz.
- Brain Res. 1999 Aug 28;839(2):313-22. Opioid growth factor and organ development in rat and human embryos. Zagon IS, Wu Y, McLaughlin PJ.
- J Biol Chem. 2005 Apr 29;280(17):17480-7. Epub 2005 Feb 22. A novel antiestrogenic mechanism in progesterone receptor-transfected breast cancer cells. Zheng ZY, Bay BH, Aw SE, Lin VC.



Dr. med. Friedrich R. Douwes  
 Facharzt für Innere Medizin  
 Onkologisch verantwortlicher Arzt  
 Medikamentöse Tumortherapie  
 Ärztlicher Direktor