

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

**Applikation von fermentierter Soja bei Krebspatienten zur
Verminderung von Kachexie und Erhöhung der Apoptose - eine
prospektive Pilotstudie**

Jacob U, Gocan A, Rohr UD

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (3)

(Ausgabe für Österreich), 18-28

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 16-26

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ072637636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Applikation von fermentierter Soja bei Krebspatienten zur Verminderung von Kachexie und Erhöhung der Apoptose – eine prospektive Pilotstudie

U. Jacob¹, A. Gocan², D. Bachg³, U. Rohr²

Kurzfassung: Kachexie ist eine Begleiterkrankung von Krebs, Aids oder rheumatoider Arthritis. Andere Symptome dieser Erkrankungen sind Depression sowie chronische Erschöpfung. Für alle diese Begleiterkrankungen, die die Lebensqualität der schwererkrankten Patienten negativ beeinflussen, wird eine Erhöhung von Entzündungsmediatoren (z. B. IL-6 und TNF- α) verantwortlich gemacht. Für Krebs wird eine Erniedrigung der Apoptose, ausgelöst durch eine Erhöhung von NF κ B verantwortlich gemacht. Eine Gabe eines fermentierten Soja-Produktes, das in den USA seit 10 Jahren zur Verbesserung der Lebensqualität von Krebspatienten eingesetzt wird, wurde in einer prospektiven Studie untersucht: Für je 5 Patienten, die unter Prostata-, Ovar- oder Brustkrebs litten, konnte eine signifikante Verminderung von Kachexie, Stress und Depression festgestellt werden. Gleichzeitig konnte man für Prostata- und Ovarkrebs-Patienten eine Erhöhung der Genexpression apoptotischer Marker disseminierter Tumorzellen feststellen. Zusätzlich wurde eine

starke Erhöhung der Genexpression des Tumorsuppressorgens p21 festgestellt. Auch wenn die prospektive Studie präliminär ist und die Anzahl der untersuchten Patienten zu klein, so widerspricht sie nicht unserer Annahme, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen Krebs und Begleiterkrankungen, besonders der Kachexie, gibt.

Abstract: Application of Soy in Cancer Patients to Reduce Cachexia and Increase Apoptosis by Fermental Soy – a Prospective Pilot Study. Clinically, cachexia manifests with excessive weight loss in the setting of ongoing disease, usually accompanied by muscle wasting. It affects more than 5 million persons in the United States alone: Aids, cancer, rheumatoid arthritis. Other causes of weight loss include anorexia, sarcopenia, and dehydration. The major cause described in the scientific literature appears to be cytokine excess, particularly increase of IL-6 and TNF- α . Both nutritional support and anorexigenic agents play a role in the management of cachexia.

A fermented soy product available in Germany and Austria, which was marketed in the US in 1987 for reduction of symptoms accompanied in cancer patients, was investigated. It was shown in a small-scale prospective study in prostate, mammary and ovarian cancer patients that a fermented soy product could reduce depression, stress and cachexia which were unresponsive to conventional therapy. Significant increase of body weight was achieved. Apoptosis markers in disseminated tumor cells like BAX/Bcl2-ratio, cell cycle inhibitor p21 and anti-proliferation factor Estrogen Receptor beta (ER- β) gene expressions were increased in prostate cancer and ovarian cancer patients. Breast cancer patients did show increased cell cycle inhibitor p21, however no increase in apoptosis or ER- β -expression. Results may confirm our assumption that cachexia and reduced apoptosis are linked via NF κ B, at least for prostate and ovarian cancer patients. Results have to be confirmed in a larger clinical trial. **J Gynäkol Endokrinol 2009; 16 (3): 18–28.**

„... die Schulter, Brust und Oberschenkel schmelzen dahin. Diese Krankheit ist tödlich.“

Hippokrates (460–370 v. Chr.)

Einleitung

Jedes Jahr wird mehr als 10 Millionen Menschen Krebs diagnostiziert. Man schätzt, dass dies auf bis zu 15 Millionen Fälle im Jahr 2020 ansteigen wird. Krebs ist für 8 Millionen Todesfälle oder 12 % aller Todesfälle weltweit verantwortlich. Traditionell ist die Anstrengung der medizinischen Onkologen auf die Entwicklung und Implementierung von Anti-Krebs-Therapien gerichtet.

Verbesserung der Frühdiagnose und Erhöhung des Problembewusstseins bei Patienten hat bei einigen Karzinomen zu einer Verbesserung im Langzeit-Überleben geführt: Darunter sind Hodenkrebs, Lymphome, frühe Stadien von Brust- und Kolon-Rektum-Karzinomen und Leukämien. Sehr ernüchternd ist allerdings, dass die Heilungsrate für Krebs immer noch kleiner als 50 % ist und Krebs immer noch für 25 % aller Todesfälle bei Erwachsenen verantwortlich ist. Viele Patienten werden also nicht geheilt, so dass die Lebensqualität ein

wichtiger Aspekt ist, unabhängig von der Entwicklung ihrer Krankheit oder ihrer Überlebenszeit [1, 2].

Krebspatienten leiden unter einer ganzen Reihe von Symptomen, die oft eine schnelle Erholung unmöglich machen, selbst wenn der Tumor auf die Behandlung erfolgreich anspricht. 80 % aller Patienten mit fortgeschrittenem Krebs werden falsch ernährt und leiden an Anorexie und Kachexie [3]. Kachexie (griech. „kakos hexis“ = schlechter Zustand) ist ein Hauptgrund für Gewichtsverlust und gesteigerte Mortalität. Es ist daher nicht überraschend, dass Kachexie der zweithäufigste Grund ist, an Krebs zu sterben [3]. Diese Patienten zeigen nicht nur keinen Appetit, sondern auch chronischen Schwindel, Fatigue und objektive Veränderungen ihres Körpers, wie Verlust an Muskelmasse und Körperfett [4]. Kachexie begleitet viele schwere Erkrankungen. In den USA leiden mehr als 5 Million Menschen an Kachexie [3].

Man weiß heute, dass der Anstieg von Zytokinen wie Interleukin- (IL-) 1, IL-2, Interferon- γ und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) Hauptverursacher ist (Abb. 1, 2) [4]. Zytokine sind zellassoziierte Proteine, die von inflammatorischen Zellen produziert werden, die man als parakrine interzelluläre Botenstoffe auffassen muss. Systemische Entzündungen (Kachexie, Depression, Fatigue, kognitive Dysfunktion etc.) werden durch zelluläre Verletzungen oder Aktivierung des Immunsystems ausgelöst (Abb. 1). Man kann diesen Vorgang als zu frühe Alterung auffassen, da der Abfall der Sexualhormone im Alter ebenfalls eine erhöhte Freisetzung von Zytokinen bewirkt [4, 6–8]. Testosteron verhindert die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , IL-1 und IL-6 aus Makro-

Aus der ¹Klinik am Alpenpark, Ringsee am Tegernsee, ²MED19 Ärztezentrums, Wien, ³BIOFOCUS, Recklinghausen

Korrespondenzadresse: Priv. Doz. Dr. Dr. Uwe D. Rohr, A-1010 Wien, Spiegelgasse 2a, E-Mail: uwerohr@googlemail.com

phagen und stimuliert die Produktion von IL-10, einem anti-inflammatorischen Zytokin [9–11]. So verursacht denn auch die Reduktion von Testosteron in der Prostatakrebstherapie eine Verkleinerung des Muskelvolumens, erhöhte Kachexie und Osteoporose [12].

Gegenwärtig werden pflanzliche Substanzen untersucht, ob damit bei Krebspatienten das Wohlbefinden verbessert und der Gewichtsverlust verhindert werden kann [13]. Es wird in der Literatur berichtet, dass sowohl Kachexie als auch Krebs über eine Reduktion der MAP-Kinase/NFκB-Kaskade vermieden werden kann (Abb. 2). Der Nuklear-Faktor-kappa B (NFκB) spielt eine wichtige Rolle bei der Zelldifferenzierung, Proliferation, Apoptose, Inflammation und Stressantwort (Abb. 2) [14]. Die Anti-Apoptosewirkung von NFκB ist der Hauptgrund für den Ausbruch und die Entwicklung von Krebs (für Brust-, Prostata-, Lungen-, Kolon-, Magen- und Ovarial-Krebs) [14]. Eine Reduktion von NFκB durch Pflanzeninhaltsstoffe, wie zum Beispiel durch Soja-Isoflavone (Abb. 3), Lycopene oder Curcumin, kann womöglich Krebs durch Erhöhung von Apoptose unterdrücken [15–25]. Daher zeigen neuere Studien, dass der Effekt konventioneller Therapien verbessert werden könnte, wenn man pflanzliche Substanzen

als Kotherapie verabreicht [24–26]. An der Harvard Medical School wurde beobachtet, dass die Chemo-Resistenz einer Ovarialkrebs-Patientin ausgeschaltet werden kann, wenn man fermentiertes Soja gibt [24]. Man vermutet, dass Chemo-Resistenz durch eine zu hohe Aktivität von NFκB ausgelöst wird. Soja-Isoflavone wie Genistein und Daidzein (Abb. 4) reduzieren Zytokine (Abb. 3) durch Beruhigung von NFκB (Abb. 2). Daher stellt sich die Frage, ob man mit Soja-Isoflavonen gleichzeitig die Appetitlosigkeit erniedrigen und die Apoptose erhöhen kann.

In einer Pilotstudie untersuchten wir ein fermentiertes Soja-Produkt (Haelan 951®), das als bilanzierte Diät für Malnutrition bei Krebspatienten angeboten wird. Effekte auf klinische Parameter bei Krebspatienten, die entweder an Prostata-, Mamma- oder Ovarialkarzinom litten, wurden mit Standard-Fragebögen dokumentiert. Die molekulare Charakterisierung der Apoptose unter Soja-Einnahme wurde durch Untersuchungen von disseminierten Krebszellen aus Blut vorgenommen (Abb. 5). Disseminierte Krebszellen werden als

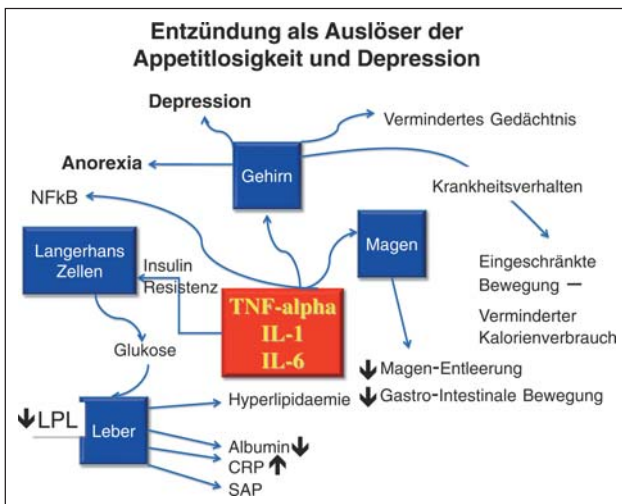


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Zytokinen und Kachexie und Zytokinen. TNF, Tumor Nekrose Faktor; IL-1 (Interleukin-1); IL-6 (Interleukin-6); RMR, LPL, Lipoprotein Lipase; CRP, C-reaktives Protein; SAP, Serum-Amyloid-Protein (mod. nach [3]).

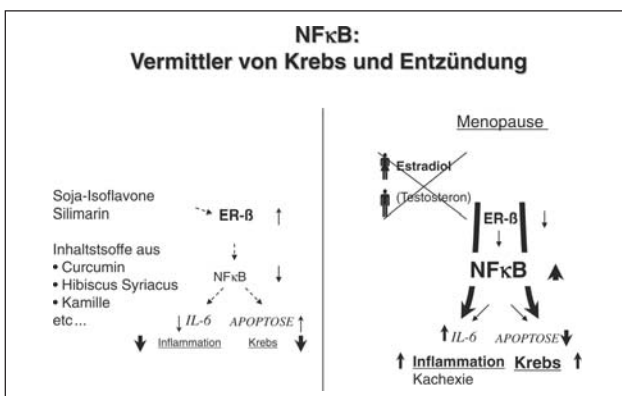


Abbildung 2: Estrogenrezeptor-beta (ER-β) reduziert NFκB (nuklearfaktor kappa b), so dass Entzündungen und Krebs reduziert werden. Pflanzenstoffe können NFκB erniedrigen. Der Abfall von Estradiol und Testosteron im Alter erhöht Entzündungsrisiko und Krebsrisiko.

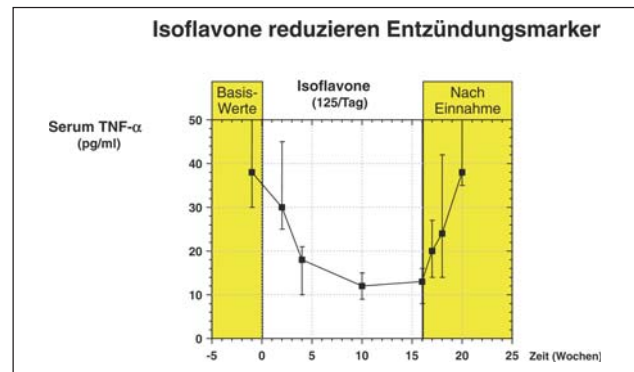


Abbildung 3: Reduktion von TNF-α durch 125 mg Soja-Isoflavone pro Tag bei gesunden postmenopausalen Frauen.

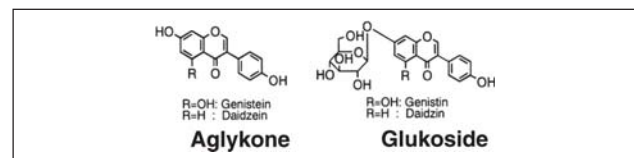


Abbildung 4: Strukturformeln von Daidzein und Genistein als Aglycon und als Glukosid.

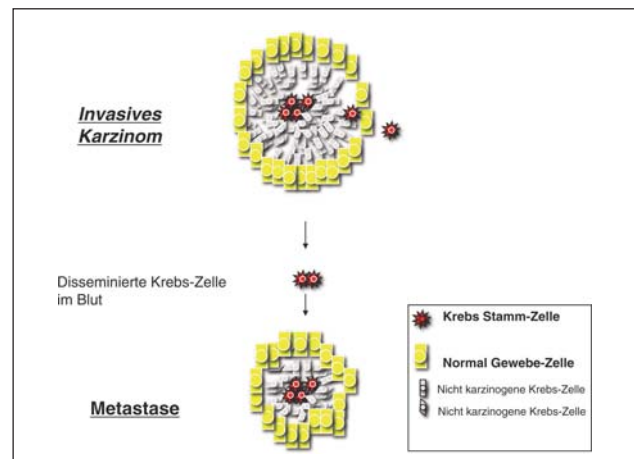


Abbildung 5: Schematische Darstellung, dass Krebsstammzellen die Verursacher von Primär-Karzinom und Metastasen sind. Disseminierte Tumorzellen im Blut enthalten Krebsstammzellen.

Kompartiment diskutiert, in denen Krebsstammzellen zu finden sind [27], die heute als Verursacher und Verbreiter von Krebs im Körper diskutiert werden [28]. Die Ausbildung von Mikrometastasen werden durch Krebsstammzellen verursacht (Abb. 5). Die Messung von disseminierten Brustkrebszellen erlaubt somit wahrscheinlich Rückschlüsse auf Krebsstammzellen, also die Verursacher von Krebs in Primär-Tumor und Metastasen (Abb. 5). Für weitere Informationen über die Bedeutung von Krebsstammzellen siehe [27, 28].

Methoden

Präparat

Je nach Anbaugelände und Sorte enthalten Sojabohnen pro Gramm ca. 1–2 mg Isoflavone (> 0,1–0,2 %). Sojaextrakt enthält je nach Verfahren und Gehalt der Bohne zwischen 0,15 und 0,06 % Isoflavone. Für unsere klinischen Untersuchungen wurde ein Präparat gewählt, das aus speziell kultivierten Sojabohnen hergestellt wird (Haelan 951®). Haelan 951 enthält ca. 90 mg/100 ml Isoflavone. Wenn die Extraktion vollständig abläuft, sollten durch den fermentativen Prozess Eiweiße in kleinere Bestandteile aufgespalten werden. 416 mg Aminosäuren, d. h. 17 der 20 essenziellen Aminosäuren konnten in dem fermentierten Produkt nachgewiesen werden. Durch die Fermentierung, in denen Eiweißstoffe und Isoflavone aufgespalten werden, wird die biologische Verfügbarkeit der Inhaltsstoffe verbessert. Isoflavone liegen in der Sojabohne nicht frei, sondern hauptsächlich an Zucker gebunden als Glykoside vor (Abb. 4). Während der Fermentierung von Haelan 951 werden viele Glykoside aufgespalten und damit Isoflavone als Aglykone freigesetzt (Genistein, Daidzein). Aglykone werden im Gegensatz zu den Glykosiden besser resorbiert und sind somit besser bioverfügbar. Als biologisch aktive Inhaltsstoffe in Soja sind besonders zu nennen:

- Isoflavone
- Phytosterole
- Proteaseinhibitoren
- Phytinsäure
- Saponine

Daneben enthält Soja Proteine, Fettsäuren, Aminosäuren, Mineralstoffe und Vitamine. 13-MTD (13-Methyl-Tetradecansäure), einem Inhaltsstoff von Haelan 951, wird eine interessante Wirkung zugeschrieben: Untersuchungen an verschiedenen humanen Tumorzelllinien ergaben, dass 13-MTD Apoptose induziert [29].

Die Herstellung von Haelan 951 erfolgt seit 1987 unter Aufsicht der FDA. Das Produkt ist in den USA und in Deutschland und Österreich seit Juli 2006 als bilanzierte Diät für die Behandlung von Malnutrition bei Krebserkrankungen erhältlich. Haelan 951 ist ein flüssiger Extrakt aus Sojabohnen in Form eines Getränks. Hersteller ist die Firma Haelan Products Inc, Woodinville, WA, USA.

Studien mit Haelan 951

Zellkulturstudien wurden von Dr. Doris Bachg (Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin in Recklinghausen, Deutschland) durchgeführt. Es wurde der Einfluss von Hae-

Tabelle 1: Untersuchte In-vitro- und In-vivo-Tumor-assoziierte Gene und ihre Funktion (Telomeraseaktivität wurde nur in vitro untersucht)

Gen	Funktion	Eigenschaften
Bax	Apoptose	Pro-apoptotisch; Bcl2-Antagonist: Bax/Bcl2-Quotient reflektiert den Apoptose-Status
Bcl2	Apoptose	Anti-apoptotisch
NF-κB (Nuclear Factor kappa B)	Zellproliferation	Transkriptionsfaktor; induziert die Transkription mehrerer anti-apoptotischer und proliferativer Gene, verhindert so den Zelltod
Telomerase	Zellteilung	Stellt nach jeder Zellteilung die DNA-Enden wieder her. Im Gegensatz zu normalen Zellen, die eine begrenzte Zahl von Zellzyklen durchlaufen können, können sich Tumorzellen unbegrenzt teilen. Die Expression der Telomerase ist dafür eine wichtige Voraussetzung.
ER-β (Estrogen-rezeptor-beta)	Anti-Proliferations-rezeptor	Zweiter Estrogenrezeptor, der antiproliferativ und antientzündlich wirkt, im Gegensatz zu ER-α

Bax/Bcl2-Quotient: Dieser Parameter zeigte bei allen Zelllinien eine Erhöhung gegenüber unbehandelten Zellen, am deutlichsten bei Mamma- und Leberkarzinomzellen. Dies deutet darauf hin, dass dem Absterben der Tumorzellen bei Zusatz von Haelan 951 möglicherweise eine Erhöhung apoptotischer Mechanismen (bzw. eine Förderung der Apoptose) zugrunde liegt. NF-κB: Die Genexpression von NF-κB war bei Prostatakarzinomzellen mäßig reduziert; dies lässt auf eine Hemmung anti-apoptotischer Mechanismen schließen. Telomerase: Dieser Parameter war ebenfalls besonders bei Prostatakarzinomzellen deutlich gesenkt. Haelan 951 wurde insbesondere zu einer Senkung des Bax/Bcl2-Quotienten und somit zu verstärkter Apoptosefähigkeit der Zelle eingesetzt. Literatur zu diesem Punkt in [47] kann zur Verfügung gestellt werden.

lan 951 auf die Expression verschiedener Gene untersucht, die einerseits für die Apoptose und andererseits für die Proliferation von Zellen eine Rolle spielen. Dazu wurde bei 4 verschiedenen humanen Tumorzelllinien (Mammakarzinom, Prostatakarzinom, primäres Leberzellkarzinom, Kolorektalkarzinom) die Expression der in Tabelle 1 aufgeführten Tumor-assoziierten Gene gemessen. Bei allen Zelllinien kam es bei Inkubation mit Haelan 951 zu einer Veränderung der Genexpression.

Tiermodell

Maus-Prostata-Modell

An einem Tiermodell (Meta-Mouse-Modell) mit implantiertem Prostatakarzinom wurde die Wirkung von Haelan 951 untersucht und eine Reduktion der Tumormasse bei den mit fermentierter Soja behandelten Tieren beobachtet [30].

Klinische Studien

Leukopenie

An 34 Kindern, die unter Leukämie litten und Chemotherapie erhielten, zeigte eine Co-Gabe von Haelan 951, dass keine Absenkung der Leukozyten zu verzeichnen war. Eine zweite Studie an Brust- und Prostata-Krebs-Patienten (n = 87) zeigte ebenfalls, dass nur unter Co-Gabe von Haelan 951 keine Leukopenie auftrat.

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Primärtumor	Brust	Prostata	Ovar
n	5	5	5
Alter (Jahre)	58	58	52
Min–Max (Jahre)	44–86	48–72	
Diagnose des Primärtumors (Jahre)	8,1	6,9	2
Min–Max (Jahre)	4,1–12,1	4,7–8,3	1
Staging	Stadium III od. IV (FIGO)	T1–T4, N0–, M0–M1: M1hep., M1oth., R0–R1	Stadium III od. IV (FIGO)
Pat. m. Metastasen	4	3	3
ER positiv	5	2	
Progesteron pos.	5		
HER2 pos.	2		

Phase-II-Studie

Aufgrund der Ergebnisse der hier berichteten prospektiven Studie wurde eine Phase-II-Studie am MD Anderson Cancer Center in Houston, TX, USA, im Oktober 2008 abgeschlossen. Genauere Informationen findet man unter dem nachstehenden Link: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558558?recr=open&cond=%22Anorexia%22>

Studiendurchführung

Frauen, die entweder unter Brust- oder Ovarialkarzinom und Männer, die unter Prostata-Karzinom litten, wurde angeboten, an der Auswertung einer Pilot-Studie prospektiv teilzunehmen. Teilnehmer sollten >18 Jahre und eine Schwangerschaft sollte ausgeschlossen sein. Die Teilnahme an dieser Untersuchung war freiwillig. Die Patienten konnten jederzeit die Zusammenarbeit abbrechen, auch ohne Angabe von Gründen. Voraussetzung war, dass der Patient schlecht auf die Chemotherapie ansprach, aber ein Überleben von 100 Tagen gesichert war. Es war beabsichtigt, 5 Patienten pro Karzinomart zu rekrutieren. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Ein Standardfragebogen (EORTC QLQ-C30 Vers. 1), der die Lebensqualität von Karzinompatienten unter Chemotherapie dokumentierte, wurde verwendet. Akademische Institute können diese Fragebögen vom Internet abrufen. Übersetzungen in deutscher Sprache liegen vor. Der Fragebogen wurde von den Patienten vor der 1. Einnahme des fermentierten Sojaprodukts und nach 3 Monaten selber ausgefüllt.

Die Studiendauer lag zwischen 90 und 100 Tagen, in Abhängigkeit von der Möglichkeit der Patienten, das Studienzentrum zu erreichen. Die Patienten sollten pro Tag eine Flasche fermentierte Soja einnehmen, etwa 125 ml. Jede andere Medikation wurde erlaubt, außer wenn sie Isoflavone enthielten. Jede begleitende Chemotherapie und Bestrahlung war erlaubt. Die Studie wurde zwischen Frühling und Sommer 2007 durchgeführt.

Studienzentren

Brust- und Prostatakarzinompatienten wurden in der Klinik am Alpenpark, Ringsee am Tegernsee, D-83707, in die Studie aufgenommen und betreut. Verantwortliche Ärztin war Dr. med. Ursula Jacobs. Ovarialkarzinompatienten wurden im MED19-

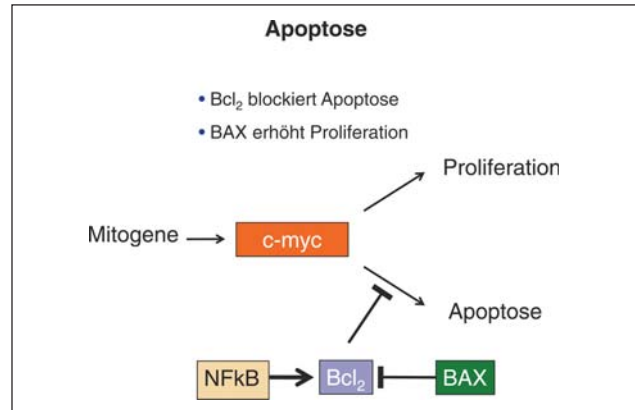


Abbildung 6: Schematischer Zusammenhang zwischen Apoptose und BAX und Bcl2 Apoptose-Marker.

Studien-Zentrum in A-1190 Wien, Österreich, rekrutiert und betreut. Verantwortliche Ärztin war Dr. med. Anca Gocan.

Molekulare Charakterisierung von disseminierten Tumorzellen

Die molekulare Charakterisierung der disseminierten Tumorzellen (Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin in Recklinghausen, Dr. Doris Bachg) erfolgte nach Extraktion aus Blutproben der Patienten vor der ersten und nach der letzten Einnahme von fermentierter Soja (Haelan®). Die Bestimmungsmethode und Extraktionsmethode ist in der Literatur beschrieben [31–44].

Apoptose wird durch das Bcl2-Gen behindert, wohingegen das BAX-Gen die Apoptose erhöht (Abb. 6). Am MD Anderson Cancer Center wurde gezeigt, dass das BAX/Bcl2-Verhältnis sehr gut mit NFκB und der Apoptose korreliert [31]. Daher wurde das BAX/Bcl2-Verhältnis als Ersatzmarker für die Apoptose herangezogen.

Genexpressionsveränderungen des Zellzyklusheimmers p21 (Abb. 7) wurden ebenfalls in disseminierten Tumorzellen bestimmt, wie auch die Genexpression des Estrogenrezeptors-beta (ER-β). Bei Frauen, bei denen die Expression des ER-β sich nicht veränderte, wurde zusätzlich der ER-α in den disseminierten Tumorzellen bestimmt. Zum Vergleich wurde die normale ER-β-Expression bei 5 nicht-erkrankten Frauen untersucht.

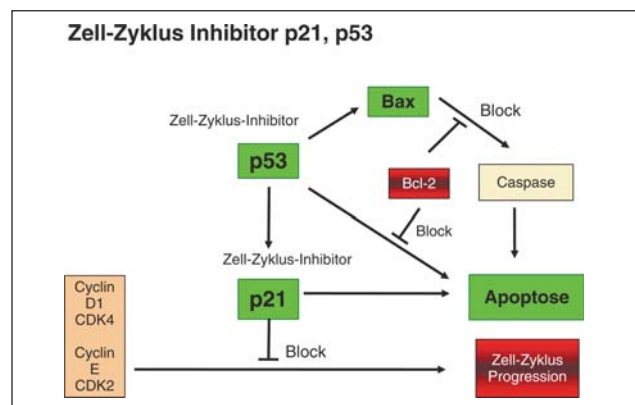


Abbildung 7: Schematischer Zusammenhang zwischen Zell-Zyklus Inhibitor p21, p53 und Apoptose

Ergebnisse

100 ml Haelan 951® ergeben nach Lyophilisierung ca. 7500 mg Trockensubstanz, die dann 90 mg Isoflavone enthalten.

Patienten

Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, beendeten die Studie, mit Ausnahme von 2 Patientinnen, die unter Ovarialkarzinom litten. Eine klagte über Durchfall, der nach Absetzen des Präparates wieder verschwand, die andere Patientin mochte den Geschmack des fermentierten Sojaproduktes nicht und lehnte eine weitere Teilnahme ab. Diese zwei Patientinnen wurden durch Neurekrutierungen ersetzt. Nach Ende der Studie nahmen die meisten Patienten das fermentierte Sojaprodukt weiter oder wurden auf andere Sojaprodukte umgestellt. Zum Zeitpunkt der Einreichung der Publikation waren alle Patienten noch am Leben.

Kachexie

Wie man in Abbildung 8 erkennen kann, stieg der Appetit bei allen Krebspatienten statistisch signifikant an, unabhängig von der Krebsart. Korrespondierend dazu nahmen fast alle Patienten auch an Gewicht zu (Abb. 9). In einem Fall einer Patientin mit Lebermetastasen eines primären Mammakarzinoms betrug die Gewichtszunahme fast 8 kg über 100 Tage, 15 kg über ein Jahr (Abb. 10).

Wohlbefinden, Reduktion von Stress und Depression

Fermentierte Soja führte zu ausgeprägter Verbesserung von Wohlbefinden (Abb. 11) sowie Stressreduktion (Abb. 12), was nicht nur in den Fragebögen dokumentiert wurde, sondern auch von den behandelnden Ärzten festgestellt werden konnte. Diese Verbesserung war unabhängig von der Krebsart nachweisbar. Bei einer Patientin war ein klarer Zusammenhang zwischen Depression, Tumorgöße, und Gewicht festzustellen (Abb. 10), auch über die Beobachtungszeit der offiziellen Studiendauer hinaus.

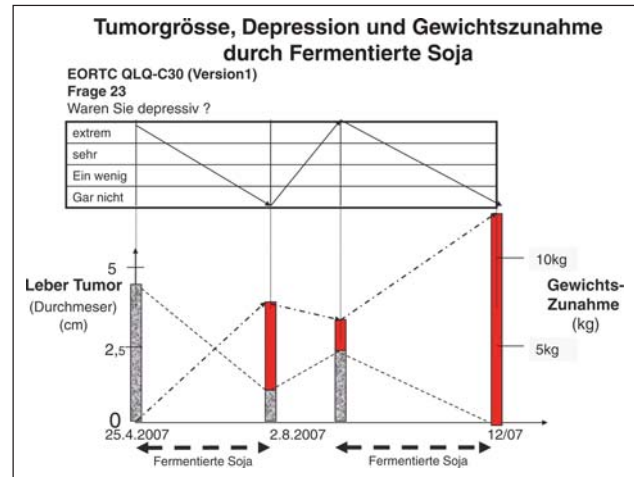


Abbildung 10: Tumorgöße, Depression und Gewichtszunahme einer Patientin durch fermentierte Soja. Patientin litt unter Lebermetastasen nach primärem Mammakarzinom.

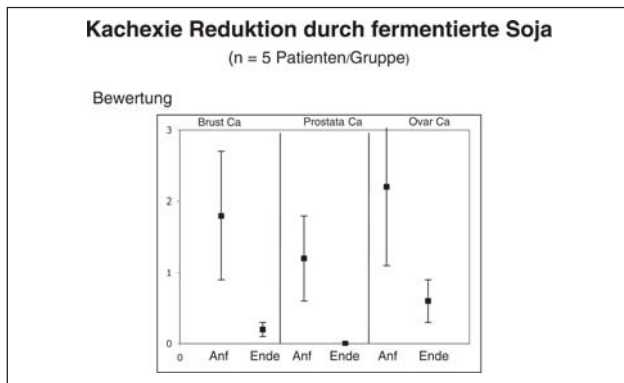


Abbildung 8: Reduktion der Kachexie. Bewertung anhand von EORTC QLQ-C30 (Version 1) (0 = überhaupt nicht, 3 = extrem)

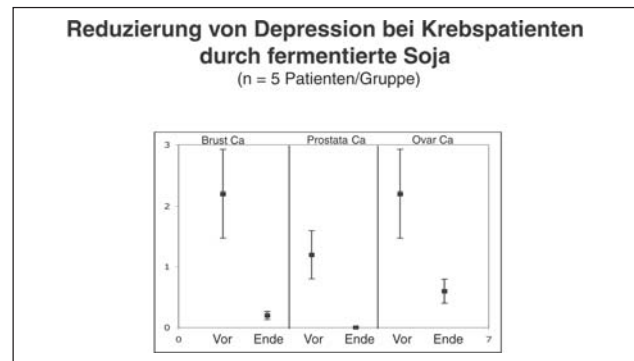


Abbildung 11: Reduzierung von Depression bei Krebspatienten durch fermentierte Soja. Bewertung anhand von EORTC QLQ-C30 (Version 1). (0 = überhaupt nicht, 3 = extrem)

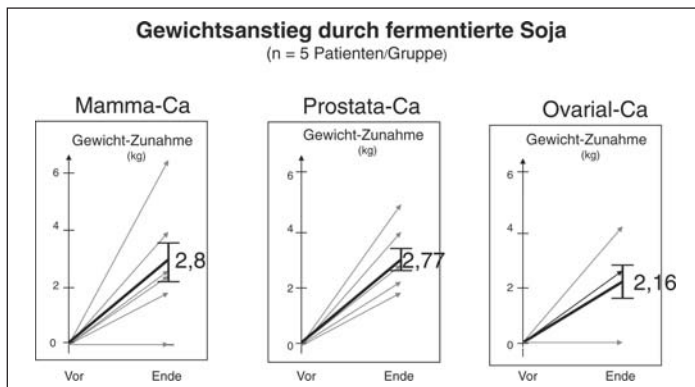


Abbildung 9: Anstieg des Körpergewichts unter 90–100 Tagen Konsum von fermentierter Soja. Mittelwert ist als schwarze Linie dargestellt, grau sind Einzelwerte.

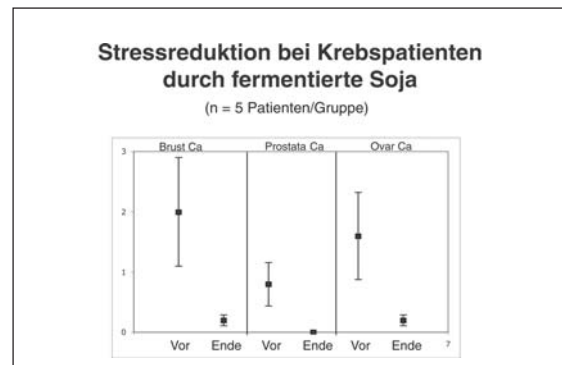


Abbildung 12: Stressreduktion von Krebspatienten durch fermentiertes Soja. Bewertung anhand von EORTC QLQ-C30 (Version 1). (0 = überhaupt nicht, 3 = extrem)

Tabelle 3: Fermentierte Soja erhöht apoptotische Zellmarker

Tumormarker für im Blut disseminierte Krebszellen	Prostata-Ca. Brustkrebs Ovarial-Krebs		
	(n = 10)	(n = 10)	(n = 5)
Apoptose (BAX/BCL2-Verhältnis)	↑↑ (12-fach)	–	↑ (3,6-fach)
p21 Zellzyklus-Inhibitor	↑↑ (13-fach)	↑ (6-fach)	↑ (3,3-fach)
ER-β (Estrogenrezeptor-beta)	↑↑ (200-fach)	– (20 %)	↑ (130 %)

Apoptosemarker

Die Tabelle 3 fasst die Ergebnisse der 3 Apoptose-Marker disseminierter Tumorzellen zusammen. Für Prostata- und Ovarialkrebs ist ein direkter Zusammenhang zwischen dem BAX/Bcl2 Verhältnis (Abb. 15 a und b) und dem Zellzyklus-Inhibitor p21 (Abb. 16 a und c) zu erkennen. Für Brustkrebspatienten

wurde der Zellzyklusinhibitor p21 (Abb. 16 b) erhöht, während Apoptosemarker (Abb. 15 c) nicht erhöht waren.

Korrespondierend dazu wurde die Genexpression des Estrogenrezeptors-beta (ER-β) für Prostata- und Ovarialkrebspatienten erhöht, während bei Brustkrebspatienten nur eine kleine Erhöhung von etwa 20 % festzustellen war (Abb. 13a–c zeigt die Rohdaten der Genexpression). Fermentierte Soja hat keinen Einfluss auf die Genexpression von ER-α, dem klassischen Estrogenrezeptor, der mit Zellproliferation und Krebs-Initiierung verbunden ist (Abb. 14 a und b). (ER-α-Genexpressionsveränderungen für Brustkrebspatienten ist hier nicht gezeigt, veränderte sich durch fermentierte Soja nicht). Die

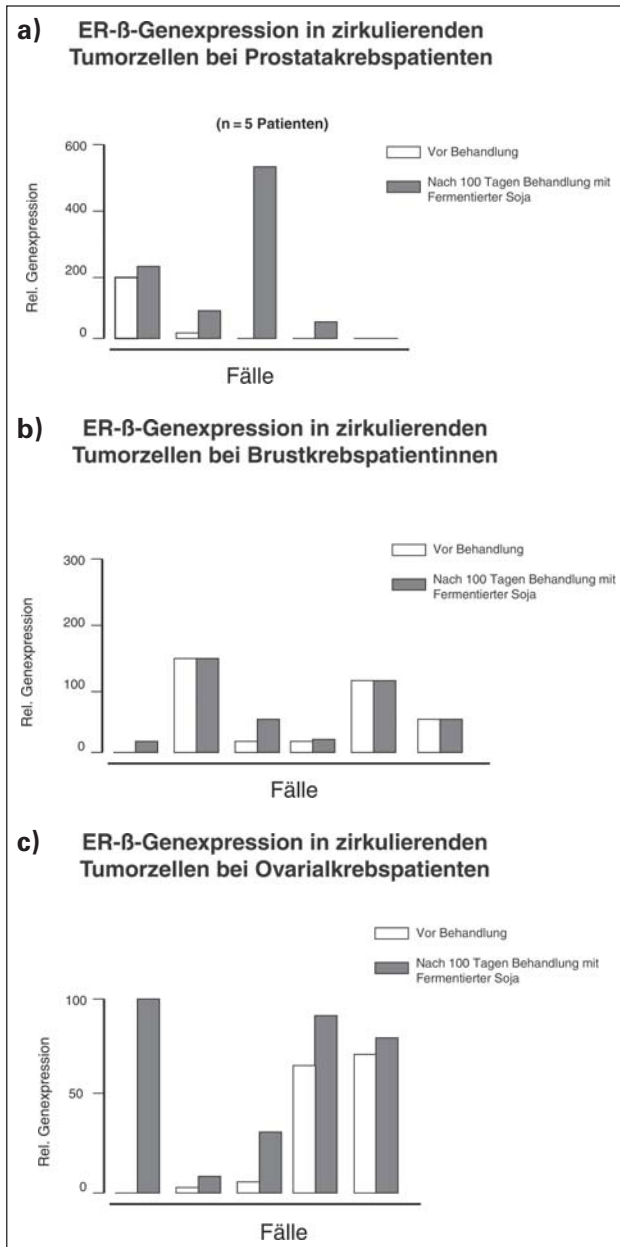


Abbildung 13: ER-β-Genexpression in zirkulierenden Tumorzellen, (a) von Prostatakrebspatienten, (b) Brustkrebspatientinnen, (c) Ovarialkrebspatientinnen.

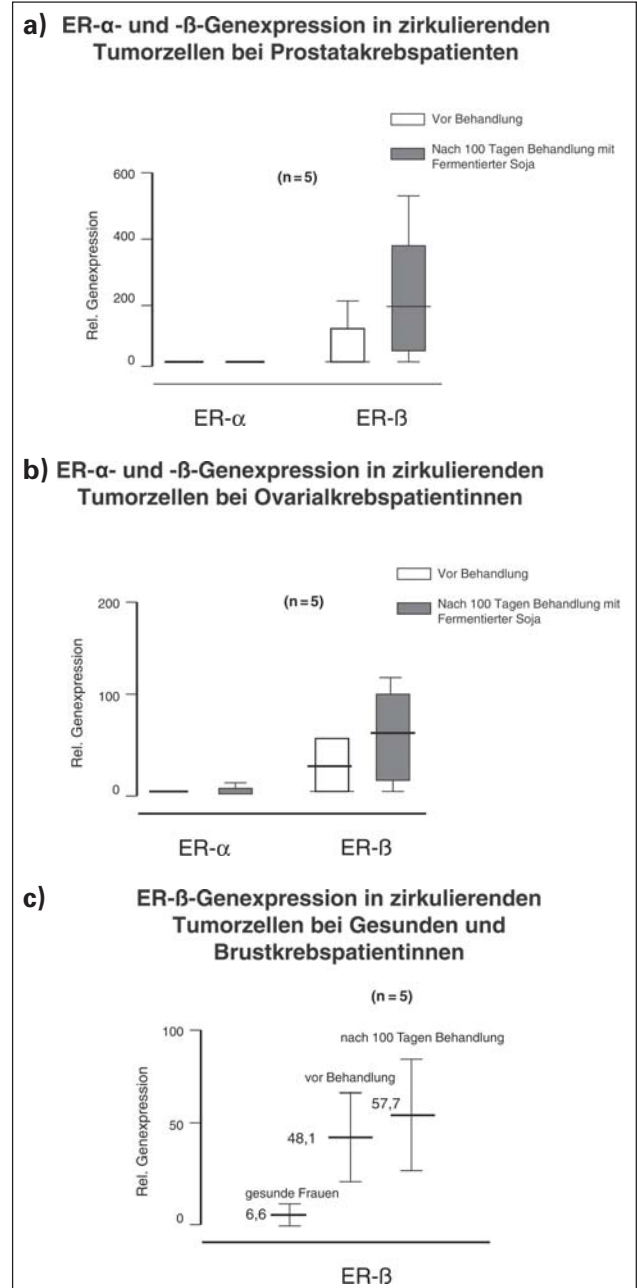


Abbildung 14: Estrogenrezeptor-α- und -β-Genexpression in zirkulierenden Tumorzellen: (a) Prostatakrebspatienten, (b) Ovarialkrebspatientinnen, (c) Estrogenrezeptor-β-Expression bei gesunden Frauen, bei Brustkrebspatientinnen vor und 100 Tage nach Einnahme von fermentierter Soja.

Genexpression von ER- β war bei gesunden Frauen höher als bei Frauen, die unter Brustkrebs litten. (Abb. 14c).

Zusätzliche medizinische Verbesserungen

Die Erniedrigung der Zytokine (Abb. 1, 3) führte nicht nur zu Reduktion von Kachexie und Depression, sondern auch zu einer Zunahme von Bewegungsaktivität der Patienten, was zur Steigerung des Wohlbefindens beitrug (Tab. 4).

Auffällig und überraschend war, dass Entzündungserkrankungen, wie Pollenallergien, ein Fall eines diabetischen Ulkus der Haut und Zystitis der Blase komplett verschwanden (Tab.

Tabelle 4: Begleiterkrankungen bei Krebspatienten während der Therapie mit fermentierter Soja

Primärtumor	Brust	Prostata	Ovar
n	5	5	5
Zystitis (vollst. Heilung)	1/1	–	–
Hautulzera durch Diabetes verursacht (vollst. Heilung)	1/1	–	–
Gelenkschmerzen (Finger, Rücken, Knie)	2/3	–	3/3
Pollenallergie (vollst. Heilung)	3/3	1/1	–
Hämorrhoiden (vollst. Heilung)	–	–	2
Haar- u. Nagelwachstum (Verbesserung)	2	–	2
Verbesserung d. körperl. Aktivität	3	2	2

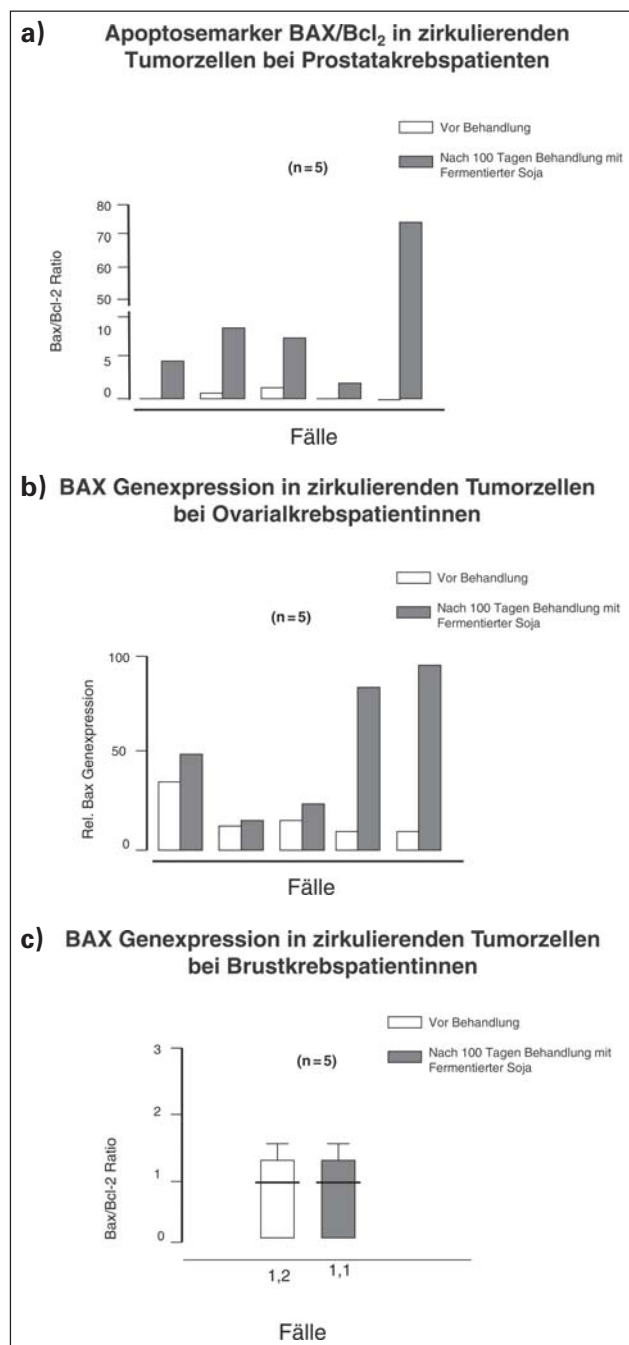


Abbildung 15: Apoptosemarker BAX/Bcl2 in zirkulierenden Tumorzellen: (a) von Prostatakrebspatienten, (b) von Ovarialkarzinompatientinnen, (c) von Brustkrebspatientinnen

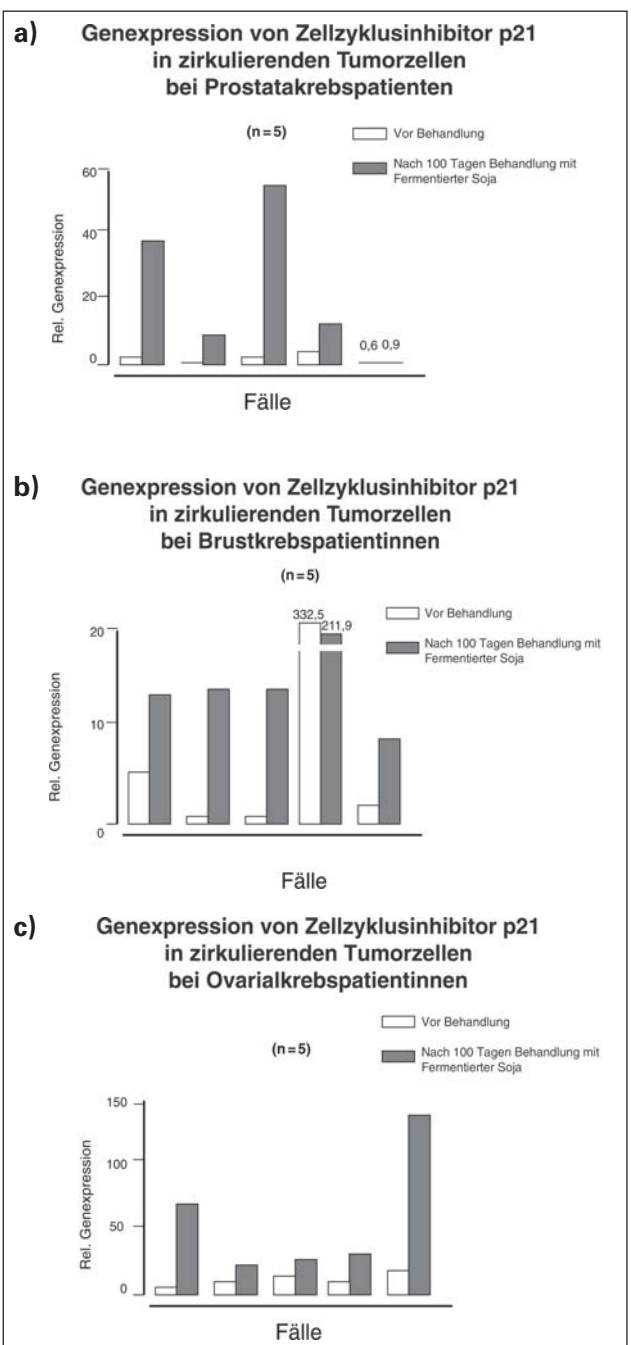


Abbildung 16: Genexpression von Zellzyklusinhibitor p21 in zirkulierenden Tumorzellen (a) bei Prostatakrebspatienten, (b) Brustkrebspatientinnen, (c) Ovarialkrebspatientinnen

4). Einige Patienten, die unter regelmäßiger Erkältung litten, berichteten, dass sie unter Einnahme der fermentierten Soja keine Erkältung hatten. Zwei Patientinnen erfuhren eine komplette Remission der Beschwerden und Verschwinden von Hämorrhoiden.

■ Diskussion

Wie in einer neuen Publikation treffend ausgedrückt wird, sind nicht alle Sojaprodukte gleich [45]. Sojapräparate, die als Nahrungsergänzungsmittel angeboten werden, enthalten meist Sojaisoflavone, die mit einem Füller zu einer Tablette, Kapsel oder Dragee verarbeitet werden. Das hier untersuchte Produkt muss man eher als traditionelles asiatisches Nahrungsmittel auffassen, da durch die Fermentierung alle wesentlichen Stoffe der Sojabohne besser bioverfügbar vorliegen. Es ist daher nicht richtig, alle klinischen Effekte den Isoflavonen allein zuzuschreiben. Die Fermentierung hat die Aufgabe, die Proteine der Sojabohne biologisch aufzuspalten, um sie besser resorbierbar zu machen, aber auch um die Allergiegefahr zu senken, die von Eiweißen ausgeht.

Der Sojabohne werden eine ganze Reihe gesundheitsfördernder Wirkungen zugeschrieben, darunter Senkung des Cholesterinspiegels, Verminderung von Wechseljahrsbeschwerden und Vorbeugung von Krebserkrankungen. Diese positive Einschätzung stützt sich auf epidemiologische Studien über Ernährungsgewohnheiten von Frauen in Asien, wo Soja nicht nur wesentlicher Bestandteil der täglichen Ernährung, sondern auch der traditionellen Medizin ist. Auf einen möglichen Zusammenhang zwischen reduzierter Krebsinzidenz und dem täglichen Konsum von Sojaprodukten wird hingewiesen [46].

Trotz der dokumentierten positiven klinischen Effekte beim Menschen ist die Sicherheit der Applikation von Soja-Isoflavonen in der Diskussion [47]. Obwohl unserer Meinung nach die Verwirrung durch fragliche Tiermodell- und Zellkultur-experimente verursacht wurde [46], ist die Applikation von Soja bei Krebspatienten unter Sicherheitsaspekten sorgfältig zu dokumentieren und diskutieren.

Eine Pilotstudie eines diätetischen Produktes zur Reduktion der Malnutrition bei Krebspatienten, das in den USA schon seit mehr als 10 Jahren im Handel ist, in Deutschland und Österreich seit 2006, wurde bei Prostata-, Ovarial- und Brustkrebspatienten getestet. Obwohl positive klinische Effekte nachweisbar waren, sind diese vorsichtig zu interpretieren, da sowohl Probandenzahl als auch Beobachtungszeit klein waren. Negative Effekte wurden nicht beobachtet, mit Ausnahme von 2 Patientinnen, die unter Durchfall litten, was nach Absetzen sofort wieder verschwand, oder geschmackliche Beanstandungen hatten.

Viele Effekte auf molekularer Ebene, die wir in der Zellkultur sahen, konnten in der humanen In-vivo-Situation bestätigt werden, obwohl die Zellkulturexperimente an ausdifferenzierten Krebszellen durchgeführt wurden. Ein Unterschied war, dass eine Genexpressionsveränderung des VEGF-Faktors durch Isoflavone, der wesentlich zum Wachstum des Tumors in das Gewebe beiträgt, bei disseminierten Zellen nicht nachzuweisen war (hier nicht dargestellt).

Soja-Isoflavone sind starke ER- β -Agonisten. Der neu entdeckte Estrogenrezeptor-beta (ER- β) [48], der anti-proliferative Eigenschaften hat, wurde bei Prostata- und Ovarialkrebs durch das fermentierte Soja erhöht. Der proliferative ER- α , den man als den klassischen Estrogenrezeptor bezeichnen kann, wurde durch fermentiertes Soja in keinem Fall erhöht. Ob der ER- β auch bei Brustkrebszellen erhöht wird, ist aus unseren Daten nicht zu bestätigen. Für die Humansituation bei Brustkrebs gilt für so genannte „Estrogenrezeptor-negative Brustkrebsse“: Je höher die Estrogenrezeptor- β -Expression, desto besser ist die Überlebensrate und intervallfreie Zeit bei der Chemotherapie [49]. Bei „Estrogenrezeptor-positivem Brustkrebs“, wie er bei allen Patientinnen dieser Studie diagnostiziert wurde, ist der ER- β eine eher negative Prognose, wenn die Patientin eine hohe ER- β -Expression hat [49]. Obwohl ER- β und Apoptose-Marker bei Brustkrebspatienten durch fermentierte Soja wenig verbessert wird, scheint der Zellzyklusinhibitor p21 und p53 hier eine größere Rolle zu spielen. Das müssen aber Untersuchungen mit höheren Fallzahlen zeigen. ER- β wurde besonders im Hypothalamus nachgewiesen, in dem Stress und Depression vermittelt werden. Da der ER- β das Wachstum von Nervenzellen steigert [50, 51], wäre die beobachtete Reduktion von Stress und Depression unter ER- β -Agonisten erklärt.

Ob man disseminierte Krebszellen als Prognosemarker für Krebs verwenden kann, wird unter Onkologen intensiv diskutiert [31, 32]. Einige argumentieren, dass Behandlungen bei Nachweis disseminierter Krebszellen zu spät kommen, weil diese Zellen Zeichen der Verbreitung des Primärtumors bedeuten [31, 32]. Solch eine Behauptung widerspricht der Beobachtung, dass man einen zwar kleinen, aber statistisch signifikanten Erfolg erzielt, wenn man nach chirurgischer Entfernung adjuvante Bestrahlung oder Chemotherapie durchführt. Unabhängig davon scheinen disseminierte Tumorzellen neue Möglichkeiten zu bieten, die genutzt werden können [33, 34]: In dem Kompartiment der disseminierten Krebszellen befinden sich auch Krebsstammzellen. Diese sind für Metastasen und Rückkehr des Primärtumors verantwortlich, da offensichtlich Chemotherapie und Bestrahlung Stammzellen nicht eliminieren, da beide Therapien nur bei sich teilenden Zellen wirken. Krebsstammzellen teilen sich hingegen äußerst selten. Zwar werden Krebsstammzellen nicht kontinuierlich in den Blutstrom abgegeben [35], so dass man regelmäßiger Blutproben ziehen muss, und quantitative Veränderungen lassen sich somit schwer auswerten, aber qualitative Unterschiede sind sehr wohl feststellbar. Krebsstammzellen sind an Peptide gebunden, die man durch technische Verfahren abtrennen muss. Diese Verfahren standen zum Zeitpunkt der Untersuchungen aber noch nicht zur Verfügung.

Der Zellzyklus-Inhibitor p21, der in direktem Zusammenhang mit dem Anstieg der Apoptose (Abb. 7) steht, wurde bei allen Krebspatienten unter fermentierter Soja erhöht (Abb. 18a–c). Da auch die Apoptosemarker erhöht wurden (Tab. 3), unterstützt dies die in der Literatur geäußerte Meinung von Onkologen, dass eine Kombination von Soja-Isoflavonen mit Chemotherapie effektiver sein könnte als reine Chemotherapie [14–24]. Man glaubt heute, dass die Chemoresistenz von Antikrebs-Substanzen durch eine Erhöhung von NF κ B verursacht wird [36–43]. Es wird berichtet, dass eine Platinthera-

pieresistente Ovarialkrebspatientin an der Harvard Medical School durch Einnahme fermentierter Soja (Haelan 951®) wieder therapierbar wurde [24]. Die vorgestellten Daten dieser Ovarialkrebspatientin bestätigen die Beobachtung, dass fermentierte Soja (Haelan 951®) stark apoptotisch wirkt.

Unsere Hypothese, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen Kachexie und Krebs gibt, kann durch diese Untersuchung nicht genügend bestätigt werden, da die Probandenzahl zu klein und die Reduktion des Tumors kein Studienziel war. Ein Zusammenhang zwischen reduzierter Kachexie und einer apoptotischen Wirkung von fermentierter Soja kann nicht ausgeschlossen werden.

Unsere Untersuchungen an ausdifferenzierten MCF-7-Brustkrebszellen zeigen, dass Isoflavone selektiv die NFκB-Aktivierung blockiert [52]. Sojaisoiflavone sind nicht die einzigen natürlichen Substanzen, die NFκB beruhigen und die Apoptose erhöhen: Curcumin [25], Silibinin [42] und Hibiskus [53] könnten wahrscheinlich ebenso in Kombination mit Antikrebssubstanzen die Expression von NFκB reduzieren.

Fermentierte Soja verbesserte auch andere klinische Konditionen (Tab. 4): Zum Beispiel wurden Pollenallergien bei allen 4 Patienten, die darunter litten, vollständig ausgeschaltet. In der Literatur wird berichtet, dass bei allergischen Reaktionen oder Asthma durch Zytokinausschüttung wie IL-25, IL-6 ein Anstieg von c-Jun-Kinase, p38-MAP-Kinase und NFκB festzustellen ist [54, 55]. Isoflavone reduzieren alle diese Faktoren [52]. Die erste Generation Antihistaminika wie Diphenhydramin und Chlorpheniramin reduziert die Zytokinausschüttung (z. B. IL-6) und erhöht die Apoptose [56]. Da Isoflavone ähnliche wirken wie pharmakologische Substanzen, ist die Pollenallergie-Verminderung erklärbar.

Interstitielle Zystitis, die oft eine Begleiterscheinung bei Brustkrebs ist [57], wurde bei einer Patientin stark reduziert, solange die Patientin unter Sojaeinnahme stand. Man weiss heute, dass eine reduzierte ER-β-Genexpression eine interstitielle Zystitis begünstigt [58]. Da Sojaisoiflavone die ER-β-Genexpression erhöhen, mag dies die Verminderung der Zystitis erklären [58].

Die Heilung eines Hautulkus ist überraschend, da aber während der Einnahme von fermentierter Soja weder eine Therapie dafür erfolgte und Placebowirkungen für diese Erkrankung in der Literatur nicht beschrieben sind, könnte folgende Erklärung zutreffen: Isoflavone wirken im Pflanzenreich über Stammzellen, selektiv, ohne Nebeneffekte und ohne Resistenzen auszulösen [59]. Viele Effekte von Sojaisoiflavonen beim Menschen werden über Stammzellen vermittelt, unter anderem: Krebsstammzellen aus dem Reservoir disseminierter Krebszellen (Abb. 5) [27], Fibroblasten der Haut [60, 61], Nervenzellen im Gehirn [53], auch Knochenstammzellen [62]. Fibroblasten können sowohl über ER-β oder ER-α aktiviert werden, so dass dies eine mögliche Erklärung für die Verbesserung der Hautbedingung sein könnte.

Die Ergebnisse dieser prospektiven Pilotstudie sind ermutigend bezüglich molekularer Sicherheit und Erhöhung der Lebensqualität, wie Verminderung der Depression und Kachexie.

■ Relevanz für die Praxis

- Krebspatienten (von Brust-, Prostata-, Ovar-, Zervix-, Kolonkrebs etc.), die durch Chemotherapie oder aufgrund ihrer Krebserkrankung unter starker lebensbedrohlicher Appetitlosigkeit (Kachexie) und Depression leiden, zeigen unter Einnahme eines natürlichen fermentierten Soja-Präparates (HAELAN 951) ein fast vollkommenes Verschwinden dieser Beschwerden.
- Gleichzeitig werden im Blut zirkulierende Tumorzellen (CTC), die Metastasen und Rückfall verursachen, beruhigt: Apoptose, Zellzyklus-Inhibitoren p53 und p21 werden erhöht.
- Aus therapierten Krebspatienten kann fermentierte Soja angeboten werden, um sie wieder der Standard-Therapie zurückzuführen.

Literatur:

1. Fonkych K, O'Leary JF, Melnick GA, Keeler EB. Medicare HMO impact on utilization at the end of life. *Am J Manag Care* 2008; 14: 505–12.
2. Miller EA, Weissert WG. Strategies for integrating Medicare and Medicaid: design features and incentives. *Med Care Res Rev* 2003; 60: 123–57.
3. Morley JE, DR Thomas, Wilson M. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 735–43.
4. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metab Clin Exp* 1997; 46: 410–3.
5. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133: 622–34.
6. Rohr UD, Clementi W, Nadjafi C, Metka. Wirkungen von Isoflavonen beim Menschen – Überblick und Diskussion. *J Gynäkol Endokrinol* 2008; 18: 24–32.
7. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724–31.
8. Morley JE, Melmed S. Gonadal dysfunction in systemic disorders. *Metabolism* 1979; 28: 1051–73.
9. D'Agostino P, Milano S, Barbera C, et al. Sex hormone modulate inflammatory mediators produced by macrophages. *Ann NY Acad Sci* 1999; 876: 426–9.
10. Li ZG, Danis VA, Brooks PM. Effect of gonadal steroids on the production of IL-1 and IL-6 by blood mononuclear cells in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 157–2.
11. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3313–8.
12. Hidalgo CS. Androgen deprivation therapy induced fractures in men with non-metastatic prostate cancer: what do we really know? *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5: 24–34.
13. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, Serpe R, Massa E, Desi M, Tanca FM, Sanna E, Deiana L, Panzone F, Contu P, Floris C. Randomized Phase III clinical trials of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. *Nutrition* 2008; 24: 305–13.
14. Sarkar FH, Li Y. NF-kappaB: a potential target for cancer chemoprevention and therapy. *Front Biosci* 2008; 13: 2950–9.
15. Raffoul JJ, Banerjee S, Singh-Gupta V, Knoll ZE, Fite A, Zhang H, Abrams J, Sarkar FH, Hillman GG. Down-regulation of Apurinic/Pyrimidinic Endonuclease 1/Redox Factor-1 Expression by Soy Isoflavones Enhances Prostate Cancer Radiotherapy In vitro and In vivo. *Cancer Res* 2007; 67: 2141–9.
16. Raffoul JJ, Banerjee S, Che M, Knoll ZE, Doerge DR, Abrams J, Kucuk O, Sarkar FH, Hillman GG. Soy isoflavones enhance radiotherapy in a metastatic prostate cancer model. *Int J Cancer* 2007; 120: 2491–8.
17. Banerjee S, Zhang Y, Wang Z, Che M, Chiao PJ, Abbruzzese JL, Sarkar FH. In vitro and in vivo molecular evidence of genistein action in augmenting the efficacy of cisplatin in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 906–17.
18. Hillman GG, Wang Y, Che M, Raffoul JJ, Yudelev M, Kucuk O, Sarkar FH. Progression of renal cell carcinoma is inhibited by genistein and radiation in an orthotopic model. *BMC Cancer* 2007; 7: 4–8.
19. Mohammad RM, Banerjee S, Li Y, Aboukameel A, Kucuk O, Sarkar FH. Cisplatin induced antitumor activity is potentiated by the soy isoflavone genistein in BxPC-3 pancreatic tumor xenografts. *Cancer* 2006; 106: 1260–8.
20. Li Y, Ahmed F, Ali S, Philip PA, Kucuk O, Sarkar FH. Inactivation of nuclear factor kappaB by soy isoflavone genistein contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agents in human cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 6934–42.
21. Mansour A, Chang VT, Srinivas S, Harrison J, Raveche E. Correlation of ZAP-70 expression in B cell leukemias to the ex vivo response to a combination of flutardabine/genistein. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 501–14.
22. Wang X, Xin XY, Huang YH. [Regulative effect of genistein on xenografted tumor of ovarian carcinoma cell on nude mice]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2006; 31: 901–4.

23. Nair AS, Shishodia S, Ahn KS, Kunnumakkara AB, Sethi G, Aggarwal BB. Deguelin, an Akt inhibitor, suppresses I κ B α kinase activation leading to suppression of NF- κ B-regulated gene expression, potentiation of apoptosis, and inhibition of cellular invasion. *J Immunol* 2006; 177: 5612–22.
24. Klein A, He X, Roche M, Malett A, Duska L, Supko JG, Seiden MV. Prolonged stabilization of platinum resistant ovarian cancer in a single patient consuming a fermented soy therapy. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 205–9.
25. Vaishampayan U, Hussain M, Banerjee M, Seren S, Sarkar FH, Fontana J, Formann JD, Cher ML, Powell I, Pontes JE, Kucuk O. Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2007; 59: 1–7.
26. Dhandapani KM, Mahesh VB, Brann DW. Curcumin suppresses growth and chemoresistance of human glioblastoma cells via AP-1 and NF κ B transcription factors. *J Neurochem* 2007; 102: 522–38.
27. Boman BM, Wicha MS. Cancer Stem Cells: A step to the cure. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2795–9.
28. Li L, Neaves W. Normal Stem Cells and Cancer Stem Cells: The Niche Matters. *Cancer Res* 2006; 66: 4553–7.
29. Yang Z, S Liu, X Chen, H Chen, M Huang, J Zheng. Induction of Apoptotic Cell Death and in Vivo Growth Inhibition of Human Cancer Cells by a Saturated Branched-Chain Fatty Acid, 13-Methyl-tetradecanoic Acid. *Cancer Res* 2000; 60: 505–9.
30. Wainright W. The role of Haelan 851 nutrition in relieving leukopenia in mice with liver cancer. U.S. Research Reports Inc., New Orleans, 1998; Research Report No. 109.
31. Lawson DA, Witte ON. Stem cell in prostate cancer initiation and progression. *J Clin Invest* 2007; 117: 2044–50.
32. Hartfield S, Ruohola-Baker H. MicroRNA and stem cell function. *Cell Tissue Res* 2008; 331: 57–66.
33. Fehm T, Becker S, Becker-Pergola G, Sotlar K, Gebauer G, Dürr-Störz S, Neubauer H, Wallwiener D, Solomayer EF. Presence of apoptotic and nonapoptotic disseminated tumor cells reflects response to neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2006; 8: R60.
34. Wimberger P, Heubner M, Otterbach F, Fehm T, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Influence of platinum-based chemotherapy on disseminated tumor cells in blood and bone marrow of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 331–8.
35. Mathouk K et al. Heparanase influence expression and shedding of syndecan-1 and its expression by the bone marrow environment is a bad prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2007; 109: 4914–23.
36. Small GW, Shi YY, Higgins LS, Orlowski RZ. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 is a mediator of breast cancer chemoresistance. *Cancer Res* 2007; 67: 4459–66.
37. Yu HG, Ai YW, Yu LL, Zhou XD, Liu J, Li JH, Xu XM, Liu S, Chen J, Liu F, Qi YL, Deng Q, Cao J, Liu SQ, Luo HS, Yu JP. Phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway plays an important role in chemoresistance of gastric cancer cells against etoposide and doxorubicin induced cell death. *Int J Cancer* 2008; 122: 433–43.
38. Dhandapani KM, Mahesh VB, Brann DW. Curcumin suppresses growth and chemoresistance of human glioblastoma cells via AP-1 and NF κ B transcription factors. *J Neurochem* 2007; 102: 522–38.
39. Djavaheri-Mergny M, Amelotti M, Mathieu J, Besancon F, Bauvy C, Codogno P. Regulation of autophagy by NF κ B transcription factor and reactive oxygen species. *Autophagy* 2007; 3: 390–2.
40. Fukuyama R, Ng KP, Cicek M, Kelleher C, Niculaita R, Casey G, Sizemore N. Role of IKK and oscillatory NF κ B kinetics in MMP-9 gene expression and chemoresistance to 5-fluorouracil in RKO colorectal cancer cells. *Mol Carcinogen* 2007; 46: 402–13.
41. Andela VB, Siddiqui F, Groman A, Rosier RN. An immunohistochemical analysis to evaluate an inverse correlation between Runx2/Cbfa1 and NF κ B in human osteosarcoma. *J Clin Pathol* 2005; 58: 328–30.
42. Singh RP, Mallikarjuna GU, Sharma G, Dhanalakshimi S, Tyagi AK, Chan DC, Agarwal C, Agarwal R. Oral silibinin inhibits lung tumor growth in athymic nude mice and forms a novel chemocombination with doxorubicin targeting nuclear factor κ B-mediated inducible chemoresistance. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8641–7.
43. Mor G, Montagna MK, Alvero AB. Modulation of apoptosis to reverse chemoresistance. *Methods Mol Biol* 2008; 414: 1–12.
44. McDonnell TJ, Chari NS, Cho-Vega JH, Troncoso P, Wang X, Buesco-Ramos CE, Coombers K, Brisbay S, Lopez R, Prendergast G, Logothetis C, Do KA. Biomarkers expression patterns that correlate with high grade features in treatment naive, organ-confined prostate cancer. *BMC Med Genomics* 2008; 31: 1–5.
45. Wainright W. Not all Soy products are created equal. *Townsend Letter* 2008; 10: 97–100.
46. Rohr UD, HU Feldmann. Stellungnahme gegenüber dem BfR: Die Isoflavone sind nicht kanzerogen, sondern im Gegenteil anti-kanzerogen wirksam. *Gyne* 2008; 29: 169–76.
47. Bundesamt für Risikobewertung. Isolierte Isoflavone sind nicht ohne Risiko, Aktualisierte Stellungnahme* Nr. 039/2007 des BfR vom 3. April 2007; www.bfr.bund.de/cm/208/isolierte_isoflavone_sind_nicht_ohne_risiko.pdf
48. Agüero MF, Facchinetti MM, Sheleg Z, Senderowicz AM. Phenoxodiol, a Novel Isoflavone, Induces G1 Arrest by Specific Loss in Cyclin-Dependent Kinase 2 Activity by p53-Independent Induction of p21WAF1/CIP1. *Cancer Res* 2005; 65: 3364–73.
49. Novelli F, Milella M, Melucci E, Di Benedetto A, Sperduti I, Perrone-Donnorso R, Perracchio L, Venturo I, Nistico C, Fabi A, Buglioni S, Natali PG, Mottolese M. A divergent role for estrogen receptor beta in node-positive and node-negative breast cancer classified according to molecular subtypes: an observational prospective study. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R74.
50. Handa RJ, Pak TR, Kudwa AE, Lund TD, Hinds L. An alternate pathway for androgen regulation of brain function: activation of estrogen receptor beta by the metabolite of dihydrotestosterone, 5 α -androstane-3 β ,17 β diol. *Horm Behav* 2008; 53: 741–52.
51. Wang JM, Liu L, Brinton RD. Estradiol-17 β -induced Human Neural Progenitor Cell Proliferation Is Mediated by an Estrogen Receptor α -pERK Pathway. *Endocrinology* 2008; 149: 208–18.
52. Imhof M, Molzer S. Effects of soy isoflavones on 17 β -estradiol-induced proliferation of MCF-7 breast cancer cells. *Toxicol In Vitro* 2008; 22: 1452–60.
53. Cheng YL, Lee SC, Harn HJ, Huang HC, Chang WL. The effect of Hibiscus syriacus inducing apoptosis by activating p53 and AIF in human lung cancer cells. *Am J Chin Med* 2008; 36: 171–84.
54. Wong CK, Li PW, Lam CW. Intracellular JNK, p38 MAP-Kinase and NF κ B regulate IL-25 induced release of cytokines and chemokines from costimulated T helper lymphocytes. *Immunol Lett* 2007; 112: 82–9.
55. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, Voo KS, Arima K, Hanabuchi S, Hippe A, Corrigan CJ, Dong C, Horney B, Yao Z, Ying S, Huston DP, Liu YJ. IL-25 augments type 2 immune response by enhancing the expansion and function of TSLP-DC-activated memory cells. *J Exp Med* 2007; 204: 1837–47.
56. Hasala H, Moilanen E, Janka-Juntilla M, Gienbycz MA, Kankaanranta H. First generation antihistamines like diphenhydramine and chlorpheniramine reverse cytokine afforded eosinophil survival by enhancing apoptosis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 79–86.
57. Schindler AE. Personal comment 2007.
58. Imamov O, Yakimchuk K, Morani A, Schwend T, Wada-Hiraike O, Razumov S, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta-deficient female mice develop a bladder phenotype resembling human interstitial cystitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 9806–9.
59. Imin N, Nizamudin M, Wu T, Rolfe BG. Factors involved in root formation in *Medicago truncatula*. *J Exper Botany* 2007; 58: 439–51.
60. Smith PC, Santibanez JF, Morales JP, Martinez J. Epidermal growth factors stimulate urokinase-type plasminogen activator expression in human gingival fibroblasts. Possible modulation by Genistein and curcumin. *J Periodontol Res* 2004; 39: 380–7.
61. Kim NY, Song EJ, Kwon DY, Kim HP, Heo MY. Antioxidant and antigenotoxic activities of Korean fermented soy beans. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1184–9.
62. Rassi CM, Lieberherr M, Chaumaz G, Pointillart A, Cournot G. Down-regulation of osteoclast differentiation by daidzein via caspase 3. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 630–8.

Priv. Doz. Dr. Dr. Uwe D. Rohr

Geboren 1956. Studium, Doktorat und Habilitation für das Fach Pharmazie in Bonn. Assistant Professor in Salt Lake City, Utah, USA 1983–1987. Industrietätigkeit bei der Firma Boehringer Ingelheim in Ingelheim, Deutschland 1989–1994. Klinische Tätigkeit im Zentrum der Inneren Medizin, Uniklinik Frankfurt 1995–1999. Physikum 1998. Promotion in der Medizin bei Prof. Schindler, Gynäkologie der Uniklinik Essen, 2002. Seit 2003 Privatordination in Wien-Grinzing.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)