

# Persönliche PDF-Datei für M. Ott, M. Singer, J. Hannemann, H. Bliem, C. Schubert

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

## Wird mit onkologischen Erkrankungen vor dem Hintergrund psychoneuroim- munologischer Erkenntnisse aktuell angemessen umge- gangen?

Deutsche Zeitschrift für Onkologie 2016; 48 (04): 144 - 151  
DOI 10.1055/s-0042-120500

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

**Verlag und Copyright:**  
© 2016 by  
Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
ISSN 1617-5891

Nachdruck nur  
mit Genehmigung  
des Verlags



## ● Wird mit onkologischen Erkrankungen vor dem Hintergrund psychoneuroimmunologischer Erkenntnisse aktuell angemessen umgegangen?

Michaela Ott<sup>1,2</sup>, Magdalena Singer<sup>1</sup>,  
Julian Hannemann<sup>1</sup>,  
Harald R. Bliem<sup>2</sup>, Christian Schubert<sup>1</sup>

### Zusammenfassung

Die Psychoneuroimmunologie (PNI) untersucht die Wechselwirkungen zwischen Psyche, neuroendokrinen und Immunsystem. Sie trägt damit zur empirischen Fundierung der bio-psycho-sozialen Modellkonzeption George Engels entscheidend bei. Krankheit wird in diesem Modell als Folge eines komplexen, wechselseitigen Zusammenspiels biologischer, psychologischer und sozialer Faktoren beschrieben, wobei psychologische und soziale Faktoren als höher komplexe Einflussfaktoren verstanden werden. Aus Sicht der PNI stellt sich daher die Frage, inwiefern sich multiple Stressbelastungen, die im Rahmen einer Krebserkrankung unweigerlich auftreten, ungünstig auf den weiteren Krankheitsprozess auswirken und welche psycho-immunologischen Wirkpfade diesen Zusammenhang vermitteln.

Bisherige PNI-Studien zeigen, dass stressassoziierte, psychosoziale Belastungsfaktoren (z.B. Hoffnungslosigkeit, Mangel an sozialer Unterstützung) einen prognostisch ungünstigen Einfluss auf das immunassoziierte Krebsgeschehen (z.B. Krebsüberwachung, Tumorwachstum) haben. Hierbei sind Cortisol und Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) als wesentliche Stressmediatoren anzusehen. Erste PNI-Ergebnisse liegen auch zu psychologischen Positivfaktoren (z.B. positiver Affekt, soziale Unterstützung) mit einer günstigen Beeinflussung immunologischer Prozesse bei Krebs vor. Darüber hinaus sprechen Interventionsstudien für eine entzündungsreduzierende Wirkung von unterschiedlichen psychosozialen Interventionen (z.B. kognitiv-behaviorale, achtsamkeitsbasierte Ansätze) bei onkologischen Patienten, auch wenn sich die Datenlage in diesem Bereich bisher noch als inkonsistent erweist. Um solchen inkonsistenten Ergebnissen der PNI-Forschung in Zukunft methodisch besser begegnen zu können, wird für einen einzelfallbasierten, biopsychosozialen Forschungszugang plädiert, der auf Zeitreihenanalyse und qualitativer Interviewmethodik basiert.

Die PNI liefert, wie in dieser Arbeit dargestellt, eine klare empirische Evidenz zur komplexen Verflechtung zwischen psychosozialen Prozessen und biologisch-krebsassoziierten Vorgängen. Diese Tatsache gilt es in der Diagnostik und Behandlung von onkologischen Patienten zwingend zu berücksichtigen.

**Schlüsselwörter:** Psychoneuroimmunologie, Psychoonkologie, Stress, Immunsystem, bio-psycho-sozial

### Ein biopsychosozialer Ansatz in der Onkologie

Onkologische Erkrankungen sind mit einer multiplen Stressbelastung verbunden, die von der Diagnose über die Behandlung bis hin zum langjährigen Überleben reichen

kann. Typische krebsassoziierte Stressoren betreffen den Umgang mit operations- und arzneimittelbedingten Nebenwirkungen, Ängste im Zusammenhang mit Chemo- und Strahlentherapie sowie die Furcht vor bleibenden Schäden und einem Krebsrezidiv [30, 33, 50, 67]. Unweigerlich

drängen sich hier verschiedene Fragen auf, beispielsweise ob sich diese, aber auch andere Stressbelastungen ungünstig auf den weiteren Verlauf der Krebserkrankung auswirken können und welche psycho-immunologischen Wirkpfade diesen Zusammenhang vermitteln.

Um der Beantwortung solcher Fragen sowohl in der klinisch-onkologischen Praxis als auch in der Forschung gerecht werden zu können, bedarf es einer Distanzierung von der rein biomedizinischen Sichtweise auf Krankheit bzw. Gesundheit [61]. Denn eine biomedizinische Sichtweise grenzt die seelischen Anteile des Menschseins weitgehend aus (Dualismus), gibt in der Erforschung menschlichen Lebens weniger komplexen Faktoren (z.B. Gene) den Vorrang vor höher komplexen (z.B. soziale Beziehungen) (Reduktionismus) und sieht Subjektives als unwissenschaftlich an (Objektivismus).

Einen Schritt in eine paradigmatisch veränderte Richtung wagte George Engel bereits 1977, als er das sogenannte bio-psycho-soziale Modell (BPS-Modell) vorstellte. Das BPS-Modell begreift Gesundheit bzw. Krankheit als ein Resultat der komplexen Interaktion biologischer, psychologischer und sozialer Faktoren, wobei psychosoziale Faktoren als höher komplexe Einflussfaktoren aufgefasst werden, die stets „top down“ (von oben nach unten) auf nieder komplexe biologische Prozesse

<sup>1</sup> Klinik für Medizinische Psychologie, Department für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

<sup>2</sup> Institut für Psychologie, Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

wirken. Eine Trennung dieser drei Dimensionen (biologisch, psychisch, sozial) sei nach Engel weder hinsichtlich des Verständnisses der Entstehung noch hinsichtlich der Behandlung oder der Prävention von Krankheiten zielführend. Das bis heute primär biologisch geprägte Verständnis von Krankheit (das auch die Onkologie prägt) muss demnach als unangemessen bezeichnet werden [19, 55].

Dem BPS-Modell fehlt es aber an ausreichender empirischer Untermauerung, was es bislang erschwerte, konkrete Veränderungen im medizinischen Mainstream-Denken und -Handeln zu erzielen [55]. Die facettenreichen Ergebnisse aus der Psychoneuroimmunologie (PNI), die die Wechselwirkungen zwischen Psyche, neuroendokrinem und Immunsystem systematisch aufzeigen, können Modellannahmen aus dem BPS-Modell nun empirisch untermauern. Auch der Frage, wie seelische Aspekte das Krebsgeschehen beeinflussen, geht die PNI-Forschung seit einigen Jahrzehnten nach. Begibt man sich auf die Suche nach den zugrunde liegenden Wirkpfaden, stößt man schnell auf die Stressforschung, die in der PNI eine entscheidende Rolle spielt.

## Befunde aus der Stressforschung

Der menschliche Organismus wird im Laufe seines Lebens immer wieder mit Stressoren verschiedener Art konfrontiert [11]. Während kurze, kontrollierbare Herausforderungen durchaus mit emotionalem und intellektuellem Wachstum verbunden sein können, so gibt es andere Situationen, die die subjektiv wahrgenommene Möglichkeit der Kontrolle bzw. des effektiven Copings übersteigen und das Individuum dadurch auf gravierende Art und Weise herausfordern [42, 65]. Krebsdiagnose und -therapie können solcherart überfordernde Stressoren darstellen.

Hinsichtlich der psychophysiologischen Stressreaktion muss zwischen akutem und chronischem Stress unterschieden werden: Akuter Stress ermöglicht dem Organismus durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) und Freisetzung von Katecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin) eine erste im-

munologische Abwehrreaktion. Dabei kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung entzündungsassoziierter, pro-inflammatorischer T-Helfer-Zellen Typ-1- (TH-1-)Zytokine (u.a. Interleukin [IL]-1 $\beta$ , Tumornekrosefaktor [TNF]- $\alpha$ , IL-6). Diese stressbedingte Entzündungsaktivität wird im weiteren Verlauf auf vielfältige Weise rückreguliert. Zum einen wird der Parasympathikus durch Entzündungsanstiege in der Peripherie reflexartig aktiviert und über zentrale Efferenzen eine Verminderung von Entzündung erreicht („inflammatorischer Reflex“) [73]. Zum anderen kommt es durch Entzündungszytokine auch zu einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (hypothalamic-pituitary-adrenal [HPA]-Achse) mit der Freisetzung des Stresshormons Cortisol, das anti-inflammatorisch bzw. immunsuppressiv wirkt. Dadurch resultiert eine Verschiebung der Balance zwischen pro-inflammatorischen TH-1-Zytokinen und anti-inflammatorischen T-Helfer-Zellen Typ-2- (TH-2-)Zytokinen (u.a. IL-4, IL-5, IL-10) („TH1/TH2-Shift“) zugunsten einer erhöhten TH-2-Immunität, die selbst wiederum anti-inflammatorische Wirkung aufweist [18, 60, 74].

Während diese erste Abwehrreaktion überlebenswichtig ist, ist chronischer Stress mit einer permanenten Dysregulation des Stresssystems und in weiterer Folge auch mit negativen immunologischen Konsequenzen assoziiert [6]. Kommt es aufgrund von länger anhaltendem psychosozialen Stress oder aufgrund von chronischen Entzündungsprozessen im Körper zu einer wiederkehrenden Aktivierung der HPA-Achse, wird eine erhöhte Menge an Cortisol freigesetzt (Hypercortisolismus). Hypercortisolismus ist neben unterschiedlichen Gesundheitsrisiken wie einer erhöhten Infektanfälligkeit oder Wundheilungsstörungen auch mit Krebsentstehung assoziiert [60]. Anhaltender Hypercortisolismus bzw. eine chronische Überaktivierung der HPA-Achse dürfte nach gewisser Zeit das System überbeanspruchen, womit die Funktionstüchtigkeit der HPA-Achse abnimmt [75]. Damit verbunden ist eine verringerte Cortisolausschüttung (Hypocortisolismus) und/oder Glukokortikoidrezeptor (GR)-Resistenz, d.h. Immunzellen

sprechen weniger sensitiv auf Cortisol an: In beiden Fällen resultieren langfristig erhöhte und damit gefährliche Entzündungslevel [31, 59], die im Falle einer Krebserkrankung das Tumorwachstum begünstigen können [60].

## Psychische Faktoren und Krebs

### Psychosoziale Faktoren in der Krebsentstehung

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Meta-Analysen veröffentlicht, die klar belegen: Psychischer Stress ist mit einer erhöhten Rückfallgefahr und einer dementsprechend erhöhten Mortalität nach einer bereits erstdiagnostizierten und behandelten Krebserkrankung verbunden [10, 29].

Was jedoch die Entstehung von Krebs im eigentlichen Sinne, also das erstmalige Auftreten von Krebs betrifft, so ist die Verbindung zu psychischem Stress nicht so klar [10, 14, 27, 53]. Ein Problem dürfte die methodische Erfassung aller relevanten psychosozialen Faktoren darstellen, die schlussendlich eine Krebserkrankung auslösen können. Es wird angenommen, dass zumeist mehrere Lebensereignisse und auch unbewusste psychische Konflikte, deren Eintreten und Wirkung sich über einen längeren Zeitraum erstrecken, bei der Erstmanifestation einer Krebserkrankung beteiligt sind [15, 44]. Für eine adäquate Untersuchung dieses Zusammenhangs bedürfte es damit eines langjährigen Erhebungszeitraums und einer qualitativen Herangehensweise.

In der Tat zeigte sich, dass prospektive Studien, die ein Zeitintervall von mindestens 10 Jahren ansetzten und mittels Interviews auch subjektive Kriterien psychischer Belastung ermittelten, eher einen positiven Zusammenhang zwischen Stress und Krebsentstehung nachweisen konnten als retrospektive Studien mit ausschließlicher Verwendung von Fragebögen zur Erhebung von Stress [10, 28].

### Stressassoziierte DNA-Schädigungen und Telomerverkürzungen

Die Plausibilität der eben dargestellten Überlegungen steigt nochmals, führt man

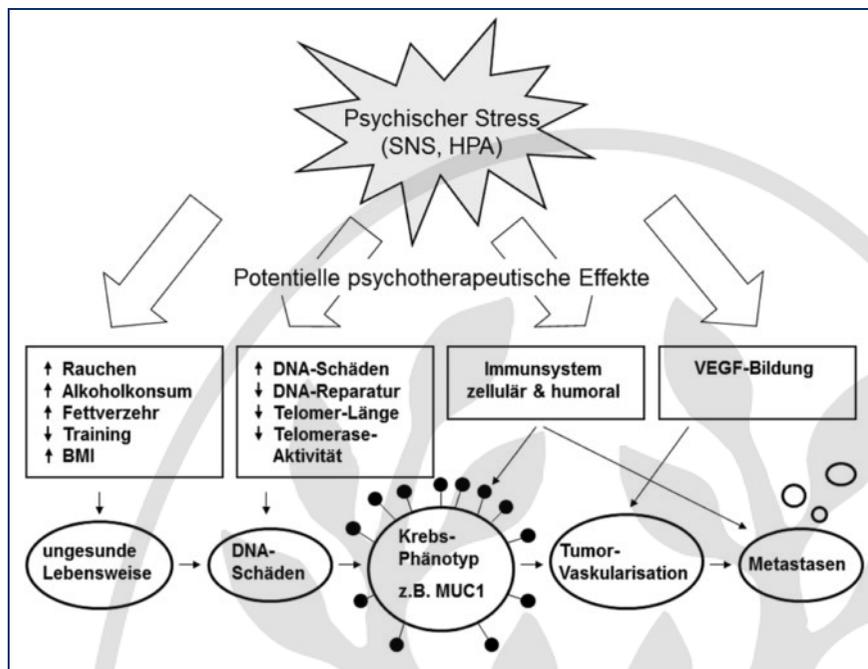


Abb. 1: Psychischer Stress, Krebsentstehung und die dazwischenliegenden Wirkpfade (adaptiert nach McGregor und Antoni [50]).

HPA = hypothalamic-pituitary-adrenal axis, SNS = sympathisches Nervensystem.

sich vor Augen, wie klar Stress mit jenen Faktoren verbunden ist, die als *sine qua non* der Krebsentstehung gelten, nämlich der Schädigung der DNA bzw. der sie schützenden und reparierenden Bestandteile (z.B. Telomerverkürzungen, Verminderung der Telomerase-Aktivität, Störung der DNA-Reparaturmechanismen).

Beispielsweise zeigten Epel und Kollegen [20], dass Mütter von chronisch kranken Kindern in Abhängigkeit von der Dauer der psychischen Belastung stärkere Telomerverkürzungen (stabilisierende DNA-Kappen an den Enden von Chromosomen), Telomerase-Aktivitätsvermindierungen (Enzym zur Verlängerung der Telomere) und oxidative Stresszeichen in Blutmonozyten aufweisen. Eine Dysfunktion der Telomere (z.B. verkürzte Telomere) ist charakteristisch für das frühe Stadium der Tumorentstehung [82].

An einer ebenfalls nicht klinischen Stichprobe von japanischen Arbeitern konnte bei den weiblichen Teilnehmern der Zusammenhang zwischen bestimmten psychosozialen Faktoren, wie z.B. negativen Emotionen oder unzureichenden Coping-Fähigkeiten, und einer oxidativen DNA-Schädigung (8-Hydroxydesoxyguanosin, 8-OH-dG) festgestellt werden [36].

Eine In-vitro-Studie an murinen 3T3-Zellen zeigte darüber hinaus, dass erhöhte Stresshormonkonzentrationen (Cortisol, Adrenalin, Noradrenalin) mit einer direkten Schädigung der DNA und ihrer Reparaturmechanismen verbunden sind [25]. Bei einem Scheitern dieser Reparaturmechanismen kommt es im Normalfall zur Apoptose (programmierter Zelltod) der veränderten Zellen. Doch auch dieser Prozess kann durch Stress beeinträchtigt sein, woraufhin sich mutierte Zellen anhäufen, was schlussendlich zu Krebs führen kann [38].

Die Wahrscheinlichkeit für eine solche Mutation steigt im Alter, kann jedoch auch indirekt über den Lebensstil, der vom Stresserleben mitbestimmt wird, beeinflusst werden. Psychischer Stress ist mit gesundheitsschädlichem Verhalten, wie z.B. Tabak- und Alkoholkonsum, dem erhöhten Süßigkeiten- und Fettverzehr, der Zunahme des Body-Mass-Indexes (BMI) sowie einem geringeren Ausmaß an körperlicher Bewegung verbunden – alles Faktoren, die die Krebsentstehung begünstigen [50].

Wie Abb.1 zeigt, kann also zusammenfassend festgestellt werden, dass eine erhöhte Stressachsenaktivität (SNS, HPA)

die DNA sowohl direkt als auch indirekt (über eine ungesunde Lebensweise) schädigen kann.

### Einfluss von Stress auf immunologische Krebsüberwachung und Tumorentstehung

Grundsätzlich stellt das Auftreten von entarteten Zellen ein alltägliches Ereignis dar [1]. Ein gesundes Immunsystem ist dazu in der Lage, entartete Zellen zu erkennen und diese abzutöten. Dazu ist der Mensch mit zellulären Immunabwehrmechanismen ausgestattet, wie z.B. den natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Sie besitzen die besondere Fähigkeit, Tumorzellen auch ohne vorherigen Kontakt abzutöten [78].

Aus der PNI-Forschung weiß man mittlerweile, dass die zelluläre Immunität unter dem Einfluss von chronischem Stress, Einsamkeit oder Depression in ihrer Funktion eingeschränkt ist [34, 60, 84]. In einem Sample von Brustkrebspatientinnen wurden bei der Diagnosestellung und zu mehreren Zeitpunkten danach (4, 8, 12, 18 Monate) psychologische und immunologische Parameter gemessen und latente Wachstumskurvenanalysen berechnet. Dabei zeigte sich, dass Patientinnen mit schnell abfallenden Stresswerten auch bessere NK-Zellaktivitätsentwicklungen aufwiesen [72].

In einer weiteren Untersuchung zeigte sich, dass Brustkrebspatientinnen mit frühen, negativen Kindheitserfahrungen (emotionale Vernachlässigung, körperliche Misshandlung) in der Zeit nach der Operation zu stärkeren Stressreaktionen, gemessen an vermehrter Stresswahrnehmung, stärkerer Erschöpfung, mehr depressiven Symptomen, geringerer Lebensqualität und verringerter NK-Zellaktivität neigen [79]. Eine verringerte NK-Zell-Aktivität bzw. eine geschwächte zelluläre Immunabwehr geht sowohl mit einem erhöhten Risiko an Krebs zu erkranken als auch einen Rückfall zu erleiden einher [9, 77] (siehe auch Abb. 1).

Die Bedeutung der Überwachung und Zerstörung von Tumorzellen durch die NK-Zellen ist in den Anfangsstadien der Erkrankung unumstritten [43]. Im Laufe

der Zeit können Tumorzellen jedoch die Fähigkeit erwerben, sich der Kontrolle durch das Immunsystem zu entziehen. Deshalb wird die Rolle der zellulären Immunität in der Krebsabwehr kontrovers diskutiert [4] und der Blick mehr auf die „Hallmarks of Cancer“ gelenkt, die den komplexen mehrstufigen Prozess der Tumorgenese betreffen [32]. Die „Hallmarks of Cancer“ beschreiben bestimmte biologische Aktivitäten, die Tumore im Laufe der Zeit erwerben, um sich auszubreiten. Dazu zählen unter anderem die Fähigkeiten von Tumorzellen, Entzündungen zu fördern, Angiogenese zu betreiben, Prozesse der Invasion und Metastasierung zu aktivieren und dem Zelltod zu entkommen [32].

Während darüber hinaus noch vor nicht allzu langer Zeit „die bösartige Zelle“ als solche im Zentrum stand, so wird das Augenmerk mittlerweile verstärkt auf die sogenannte Tumormikroumgebung gelegt. Diese beschreibt Zellen sowie rekrutierte Versorgungs- und Kommunikationsstrukturen des Tumors, bestehend aus Tumorzellen, Immunzellen, Gefäßendothel und Fibroblasten (= tumorassoziertes Stroma). Tumore besitzen damit ein Repertoire an augenscheinlich normalen Zellen, die letztlich zum Erwerb der oben genannten „Hallmarks of Cancer“ beitragen [32].

Man weiß heute, dass psychosoziale Belastungsfaktoren (z.B. Mangel an sozialer Unterstützung/soziale Isolation, Hilflosigkeit, Hoffnungslosigkeit) sowohl direkt als auch indirekt über die Beeinflussung von Immunreaktionen diese Tumoraktivitäten beeinflussen können und geradezu „komfortable“ Umgebungen für Tumorzellen schaffen, die das Tumorwachstum begünstigen [24, 43, 48]. So lässt sich auch erklären, wie unter psychischem Stress sogenannte ruhende Krebszellen („cancer without disease“) noch nach Jahren zu klinisch manifestem Krebs werden können [83]. Wichtige Mediatoren sind in diesem Zusammenhang die Stresshormone Cortisol sowie Noradrenalin und Adrenalin, wie folgende Studien zeigen.

Dhabhar und Mitarbeiter [16] verglichen ängstliche und nicht-ängstliche Mäuse bezüglich ihrer stressassozierten Anfälligkeit, eine immunologisch responsible

Form des Hautkrebses (squamoses Plattenepithelkarzinom) zu entwickeln. Dabei zeigten ängstliche Mäuse nach Tumorinduktion durch UVB-Bestrahlung (10 Wochen lang, 3 mal pro Woche, minimale erythemale Dosis [MED]) eine stärkere Tumormast sowie in den Tumoren selbst Faktoren des Immunsystems, die auf eine verringerte protektive Immunität (T-Helferzellen, zytotoxische T-Zellen), verstärkte Immunsuppression (CCL22, T<sub>reg</sub>) und stärkere Gefäßneubildung/Invasion/Metastasierung (vascular endothelial growth factor, VEGF) hinweisen. Darüber hinaus ließen sich bei den ängstlichen Mäusen höhere Kortikosteron- (Glukokortikoid-)Level nachweisen. Diese werden als Mediatoren der Auswirkungen von Stress auf das Immunsystem und die Tumormast bei ängstlichen Mäusen angenommen.

In Studien an Brustkrebspatientinnen konnte gezeigt werden, dass erhöhte Angst und Stimmungsschwankungen im Rahmen der Primärdiagnose und -therapie noch Monate später mit erhöhten Cortisol-Level und erniedrigten NK-Zahlen verbunden waren [80, 81]. Diese längerfristigen Stressfolgen dürften auf epigenetische Veränderungen von Blutmonozyten-Subsets (verringerte nukleäre Acetylierung von H4-K8 und H4-K12 sowie verringerte Phosphorylierung von H3-S10) zurückzuführen sein, wie eine Studie von Mathews und Kollegen [49] zeigen konnte.

Neben Glukokortikoiden stehen auch Katecholamine mit dem biologischen Krebsgeschehen unmittelbar in Verbindung: Ergebnisse einer Medikamentenstudie wiesen nach, dass die medikamentöse Drosselung der Sympathikus-Aktivität und damit der Katecholamin-Wirkung durch die Einnahme von  $\beta$ -Rezeptoren-Blockern (u.a. Atenolol) die Tumorprogression vermindern kann. Brustkrebspatientinnen, die  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Bluthochdruck-erkrankung langfristig (etwa 10 Jahre) einnahmen, wiesen Verminderungen der Metastasierung und der Rezidivwahrscheinlichkeit auf.

Bei Patientinnen, die gegen ihren Bluthochdruck andere Medikamente einnahmen (ACE-Hemmer, Calciumantagonisten, Antidiuretika), konnten solche positiven

Krebseffekte hingegen nicht gezeigt werden. Es wird angenommen, dass die nachgewiesenen  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker-Effekte auf eine medikamentös induzierte psychische Beruhigung und Verringerung der Krebsangst zurückzuführen sind [56]. Angst ist demnach ein zentraler Belastungsfaktor, der das Krebsgeschehen über die Aktivierung der zentralen Stressachsen maßgeblich beeinflussen kann [60].

Neben der Angst weisen Untersuchungen an Ovarialkarzinompatientinnen auf weitere bedeutsame psychosoziale Einflussfaktoren hin, beispielsweise den Mangel an sozialer Unterstützung [45–47]. Insbesondere in Kombination mit depressiven Symptomen zeigte sich geringe soziale Unterstützung mit einer erhöhten Noradrenalin-Konzentration im Tumorgewebe und einer verstärkten Genexpression von Molekülen der beta-adrenergen Signalwege (CREB/ATF, NF- $\kappa$ B/Rel, STAT, Ets) in Tumorzellen verbunden [46]. Diese Ergebnisse lassen sich als weiteren Hinweis für die Gefährlichkeit stressassoziierter Sympathikus-Aktivierung bei Krebs sehen. Die nachfolgende Definition fasst zusammen, was die direkte Aktivierung von beta-adrenergen Signalwegen – oder in anderen Worten Stress – bei Krebs bewirken kann [12].

#### **Stressbedingte beta-adrenerge Signalübertragung, Tumorprogression und -metastasierung**

Die direkte Aktivierung von beta-adrenergen Signalwegen (Sympathikus, autonomes Nervensystem [ANS]) in In-vitro- und In-vivo-Versuchen führt zu

- ▶ gesteigerter Beweglichkeit von Krebszellen
- ▶ gesteigerter Resistenz von Krebszellen gegenüber Apoptose (Anoikis)
- ▶ gesteigerter Chemotherapieresistenz von Krebszellen
- ▶ Transkriptionserhöhung von metastaseassoziierten Genen
- ▶ Downregulierung von Gentranskriptionen, die die Antitumor-Immunität erleichtern.

Indirekte beta-adrenerge Effekte (unter anderem über das Immunsystem) auf die Tumorentstehung betreffen

- ▶ Bildung, Tumorrekrutment und transkriptionale Aktivierung von Knochenmarksmonozyten/-makrophagen
- ▶ Wachstum und Differenzierung von Gefäßendothelien und Perizyten
- ▶ Aktivierung von Stromazellen (z.B. Makrophagen) in der direkten Umgebung der Krebszellen.

Stress und stressassoziierte Faktoren erhöhen darüber hinaus die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine. An Brustkrebsüberlebenden konnte gezeigt werden, dass diejenigen, die vor Beginn der Behandlung weniger soziale Unterstützung erlebten, 6 Monate nach Therapieende verstärkt depressive Symptome, höhere Schmerzlevel und höhere IL-6-Werte aufwiesen [35]. Erhöhte IL-6-Konzentrationen wirken sich prognostisch ungünstig auf den Krebsverlauf aus, indem sie z.B. die Invasion von Tumorzellen fördern und damit Prozesse der Metastasierung begünstigen [40, 54, 57].

Insgesamt ist in der Onkologie ein multifaktorielles, äußerst komplexes Zusammenspiel verschiedener psychosozialer, psychologischer und biologischer Variablen anzunehmen, das einerseits zu Krebsentwicklung führen kann und andererseits das Tumorwachstum bei bestehender Erkrankung fördert [50].

### Psychologische Positivfaktoren und Immunaktivität bei Krebs

Seitens der Forschung besteht zunehmendes Interesse an der Erforschung des sogenannten „positive psychological functioning“ bei Krebserkrankten. Optimismus, Hoffnung, Resilienz sowie die Fähigkeit, positive Lebensveränderungen nach traumatischen Erfahrungen wahrzunehmen (posttraumatisches Wachstum), spielen in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle und zeigen sich auch in Verbindung mit Immunfaktoren [66]:

Eine Studie an Brustkrebspatientinnen wies nach, dass diejenigen, die der Gruppe der eher zuversichtlichen Studienteilnehmerinnen angehörten (im Vergleich zu weniger zuversichtlichen), eine höhere

Zahl an zytotoxischen T-Zellen (CD8+) sowie eine niedrigere relative Zahl an T- und B-Helferzellen (CD4+, CD19+) aufwiesen. Dies wird als Ausdruck einer insgesamt besseren zellulären Immunabwehr angesehen [39]. Kongruent dazu zeigte sich in einer Studie an Ovarialkarzinompatientinnen, dass diejenigen, die mehr positive Affekte mit niedrigem Erregungslevel (z.B. Ruhe, Gelassenheit) erlebten, bei der Baseline-Erhebung sowie auch im 6- bzw. 12-monatigen Follow-up eine niedrigere Konzentration an C-reaktiven Protein (CRP) aufwiesen [51]. Bei Ovarialkarzinompatientinnen, die ein höheres soziales Wohlbefinden angaben, konnten präoperativ geringere VEGF-Konzentrationen im Serum gemessen werden [47]. Gute soziale Anbindung („social attachment“) ist darüber hinaus mit niedrigeren IL-6-Werten assoziiert, wie eine weitere Studie an Ovarialkarzinompatientinnen zeigte [13].

Diese und andere PNI-Erkenntnisse sprechen dafür, dass bestimmte psychologische Positivfaktoren das Potenzial besitzen, immunologische Prozesse bei Krebs günstig zu beeinflussen. Mit Hilfe von psychotherapeutischen bzw. psychosozialen Interventionen, auf die in Folge eingegangen werden soll, lassen sich viele dieser Positivfaktoren gezielt stärken [66].

### Psychoneuroimmunologie und psychosoziale Therapien bei Krebs

In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedene für Krebspatienten (weiter)entwickelte multimodale, psychosoziale Interventionen/Therapien auf ihre Wirksamkeit hin untersucht [17]. Gemeinsam ist dieser Art von Behandlungsansätzen, dass sie biopsychosozial gesehen vornehmlich auf höher komplexen Ebenen ansetzen und dadurch „top-down“ intrapsychische (z.B. Stress- und Angstmanagement) und interpersonelle Aspekte (z.B. soziale Unterstützung) beeinflussen. Soziale Unterstützung gilt als „key mediator“ psychosozialer Krebstherapien [38].

Zwei Interventionsansätze werden in der PNI-Literatur im Kontext von Krebs immer wieder diskutiert: Kognitiv-behaviorale Therapien und Methoden aus dem

komplementärmedizinischen Behandlungsspektrum [69]. Im Folgenden wird exemplarisch je eine Studie zu diesen beiden Interventionsansätzen vorgestellt.

### Kognitiv-behaviorales Stressmanagement

Ein standardisiertes Interventionsprogramm aus dem Bereich der kognitiv-behavioralen Therapieansätze ist das Cognitive-Behavioral Stress Management (CBSM). Es setzt auf Verhaltens- und Kognitionsebene an und umfasst üblicherweise Elemente wie die Gesundheitsbildung, die kognitive Umstrukturierung, das Training von Bewältigungsstrategien (Coping), die psychologische Unterstützung und auch das Erlernen von Entspannungstechniken (z.B. progressive Muskelrelaxation) [3].

Die Wirksamkeit einer 10-wöchigen CBSM-Intervention testeten Antoni und Kollegen [5] in einer Studie an Brustkrebspatientinnen (80% Stadium I und II). Ziel der Untersuchung war es zu überprüfen, inwiefern die Teilnahme an einer CBSM-Intervention dazu in der Lage war, einer mit Angst verbundenen verstärkten pro-inflammatorischen Genexpression in zirkulierenden Leukozyten entgegenzuwirken. In der Baseline-Erhebung erwies sich negativer Affekt mit einer erhöhten Expression von pro-inflammatorischen und metastasierungsassoziierten Genen verbunden.

6 Monate sowie 12 Monate später waren in der CBSM-Interventionsgruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die Expressionen von pro-inflammatorischen und metastasierungsassoziierten Genen gesunken und die Expressionen von Typ-I- und Typ-II-Interferon-Genen angestiegen. Promoter-basierte bioinformatische Analysen legten darüber hinaus nahe, dass die CBSM-induzierten transkriptionalen Veränderungen auf einer verringerten Aktivität von Transkriptionsfaktoren der NF- $\kappa$ B/Rel- und GATA-Familie und einer angestiegenen Aktivität des Interferon Response Faktors (IRF) und des GR basierten.

## Methoden aus dem komplementärmedizinischen Behandlungsspektrum

Mind-Body-Therapien sind eine weitverbreitete Interventionsmethode innerhalb der Komplementärmedizin [58]. Dazu zählen unter anderem Yoga, Tai Chi und Meditation. Der Ansatzpunkt dieser Methoden liegt in der funktionalen Beeinflussung der bidirektionalen Verbindung („bottom-up“ und „top-down“) zwischen Gehirn/Geist und Körper [70]. Die entzündungsreduzierende Wirkung einzelner Mind-Body-Verfahren ist bereits klar belegt [8].

Eine achtsamkeitsbasierte Intervention, die verschiedene solcher Mind-Body-Techniken integriert, nennt sich Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR). MBSR führt in die achtsamkeitsbasierte Meditationspraxis ein und setzt sich dabei aus täglichen Übungseinheiten bestehend aus Meditation im Sitzen, der Körperscan-Meditation, allgemeinem Hatha-Yoga sowie Techniken der Kognitiven Verhaltenstherapie zusammen [37].

Bower und Mitarbeiter [7] untersuchten Brustkrebsüberlebende über einen Zeitraum von insgesamt 4,5 Monaten. Die Frauen nahmen entweder an einer 6-wöchigen, MBSR-ähnlichen achtsamkeitsbasierten Intervention (Interventionsgruppe) teil oder verblieben in der Warteliste (Kontrollgruppe). Frauen aus der Interventionsgruppe zeigten neben positiven psychologischen Effekten (Reduktion von Stress und Fatigue, Verbesserung der Schlafqualität, des positiven Affekts und der inneren Ruhe) auch verbesserte Immunfunktionen: Zwar hatte die Intervention auf die Konzentrationen der zirkulierenden Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP), IL-6 und sTNF-RII keine Auswirkung, wohl aber ließ sich in Blutmonozyten eine verringerte Expression pro-inflammatorischer Gene sowie eine Verbesserung des pro-inflammatorischen Transkriptionsprofils (NF- $\kappa$ B, IRF, CREB, GR) nachweisen, was insgesamt auf ein verringertes Ausmaß der Entzündung nach der Achtsamkeitsintervention verweist. 3 Monate später waren diese psychologischen und immunologischen Effekte der Intervention jedoch nicht mehr vorhanden.

Die genannten Studien untersuchten die Effekte psychosozialer Interventionen über einen Zeitraum von maximal 12 Monaten. Wie aber steht es um die langfristige Wirkung psychosozialer Interventionen bei Krebs?

## Langzeiteffekte psychosozialer Interventionen

In Bezug auf die Untersuchung von Langzeiteffekten psychosozialer Interventionen werden zumeist die „disease endpoints“ (z.B. Überlebenszeit, Rezidiv) als Outcome betrachtet, die indirekt auch immunologisch aufschlussreich sein können [2, 21, 22, 68]. Beispielhaft wird an dieser Stelle eine umfangreiche Studie von Fawzy und Mitarbeitern [21–23] angeführt: Die Autoren untersuchten Patienten mit malignem Melanom, die an einer 6-wöchigen Gruppenintervention teilnahmen mit dem Ziel, Gesundheitsverhalten, Problemlösefähigkeiten und Stressmanagement zu verbessern. Neben der Reduktion von psychischem Stress und der vermehrten Anwendung aktiver Copingstrategien wurde im 6-Monate-Follow-up auch ein signifikanter Anstieg der großen granulären Lymphozyten sowie der NK-Zellen in der Interventionsgruppe verzeichnet [23].

In der 6 Jahre später folgenden Follow-up-Untersuchung konnten diese immunologischen Effekte zwar nicht mehr nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich ein niedrigeres Rückfall- und Sterblichkeitsrisiko in der Interventionsgruppe [22]. In abgeschwächter Form konnten diese Effekte auch nach 10 Jahren nachgewiesen werden [21].

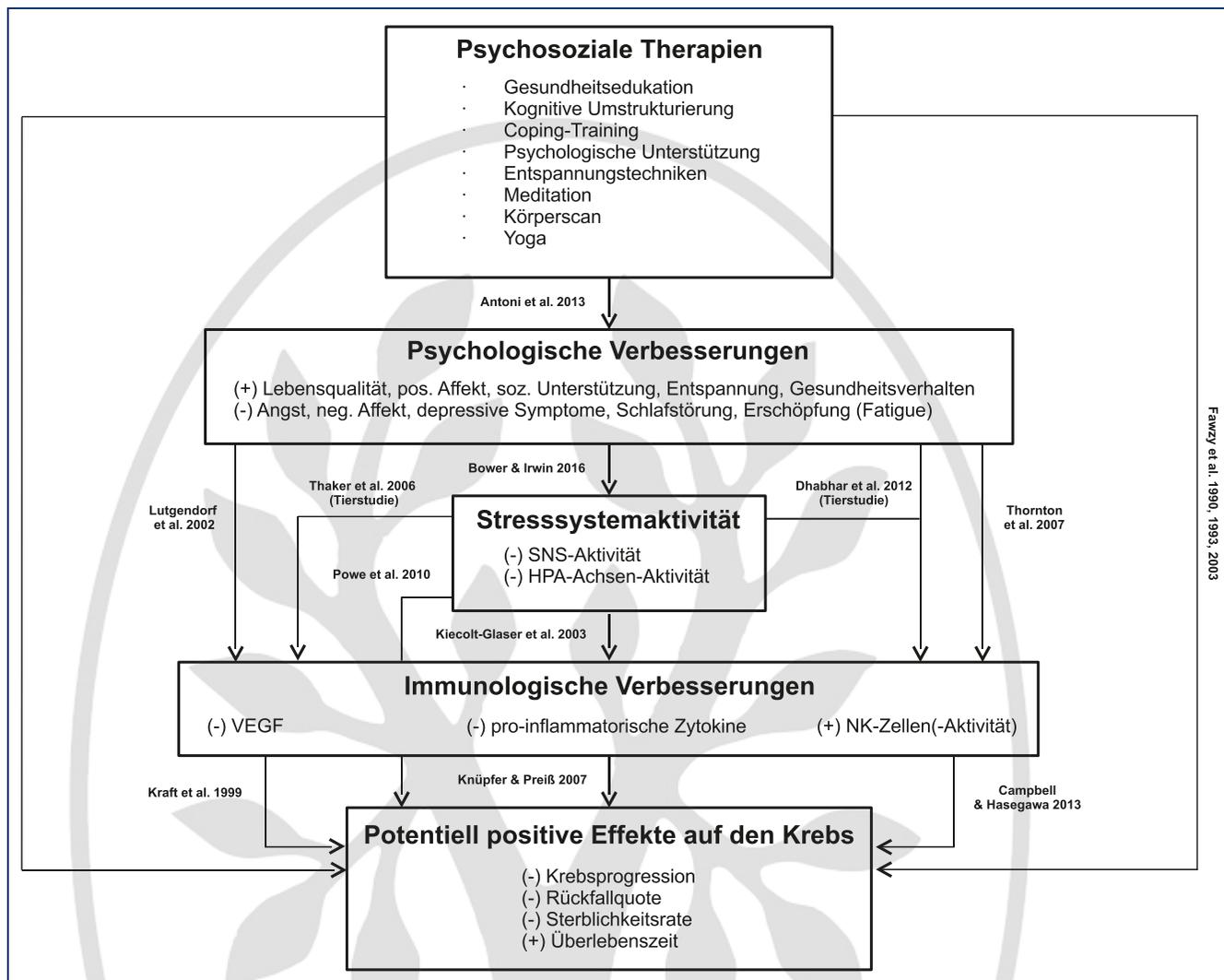
Abb. 2 versucht an Hand von einzelnen Studienbeispielen aufzuzeigen, wie man sich die psychoneuroimmunologischen Wirkpfade einer erfolgreichen psychotherapeutischen Intervention zur Eindämmung der Krebsprogression vorstellen kann. Insgesamt muss jedoch festgehalten werden, dass die in Abb. 2 dargestellte Datenlage nicht so eindeutig ist, wie sie aufgrund dieser vielversprechenden Befunde auf den ersten Blick scheinen mag. Aus einer Überblicksarbeit von Lutgendorf und Kollegen [43] geht beispielsweise die inkonsistente Studienlage bezogen auf un-

terschiedliche psychotherapeutische Interventionsformen bei Krebs hervor. Bislang können deshalb keine eindeutigen Aussagen darüber gemacht werden, inwiefern und auf welche Weise die Teilnahme an einer psychosozialen Intervention nun tatsächlich die Krebsprogression und das langfristige Überleben beeinflussen [3, 38]. Und das trotz des seit über 50 Jahren intensiven Beforschens dieser Thematik [4].

Neben den üblichen Kritikpunkten an dieser Forschung (z.B. Stichprobe verfügt über kein einheitliches Tumorstadium [38]), könnte ein möglicher Grund für diese inkonsistente Datenlage im biomedizinischen Forschungszugang liegen. Erkenntnisse aus bislang durchgeführten PNI-Studien über die Wirksamkeit psychosozialer Krebstherapien und deren psychoneuroimmunologischen Wirkpfade basieren fast ausschließlich auf Gruppenforschungsdesigns (z.B. Prä-Post-Designs) und auf standardisierten psychosozialen Forschungsmethoden. Aufgrund der damit verbundenen Vernachlässigung von Individualität und Dynamik können höher komplexe Bedeutungsträger des Alltagslebens („life as it is lived“, [62]) nicht für die (Funktions-)Analyse wenig komplexer mechanistischer Zusammenhänge menschlichen Lebens herangezogen werden [61]. Dies muss unweigerlich zu verzerrten und mitunter sogar falschen Ergebnissen in der „Life Science“ führen. Psychosomatische Forschung, die auf den theoretischen Annahmen des eingangs beschriebenen BPS-Modells basiert, verlangt daher gravierende Veränderungen des Forschungszugangs in der Medizin [61].

## Das Design der integrativen Einzelfallstudie

An der Medizinischen Universität Innsbruck wurde ein Forschungsdesign entwickelt, das für die Untersuchung komplexer Phänomene der Psychosomatik geeignet ist und deshalb eine Art Annäherung an die Erforschung der Wirkmechanismen psychosozialer Therapien darstellen könnte: die „Integrative Einzelfallstudie“ [62–64]. Ein Individuum wird im Rahmen einer Studie über einen Zeitraum von ein bis zwei Monaten begleitet. Die unter-



**Abb. 2:** Wirkung von psychosozialen Therapien auf bestimmte Krebsendpunkte einschließlich vermittelnder psychoneuroimmunologischer Wirkpfade. HPA = hypothalamic-pituitary-adrenal axis, NK-Zellen = natürliche Killerzellen, SNS = sympathisches Nervensystem, VEGF = vascular endothelial growth factor.

suchte Person verbleibt dabei während des Studienzeitraums in ihrem gewohnten Alltagsumfeld („life as it is lived“). Die Sammlung des gesamten Urins in 12-Stunden-Abständen, die regelmäßige Bearbeitung von Fragebögen (zweimal täglich) und die wöchentliche Durchführung von Tiefeninterviews ermöglichen in weiterer Folge die Erstellung biochemischer, psychologischer und psychosozialer Zeitreihen. Diese biopsychosozialen Zeitreihen werden in einem statistischen Auswertungsprozess (Zeitreihenanalyse) auf mögliche Zusammenhänge getestet [61].

Unter Verwendung dieses Studiendesigns wurde eine 49-jährige Brustkrebsüberlebende (vor 5 Jahren Erstdiagnose: re, pT2, pN1biv [6 von 13], cM0, G3, R0,

ER 10%, PR 70–80%, HER2+/neu+, Score = 3) über einen Zeitraum von 28 Tagen (55 12-Stunden-Einheiten) begleitet. Die Studienergebnisse legten dar, dass sich die Ausübung verschiedener komplementärmedizinischer Techniken (Tai Chi, Jin Shin Jyutsu, energetisches Heilen, Physiotherapie, Musik/Chor-Singen), die die Patientin begleitend zu ihrer Krebstherapie und darüber hinaus anwendete, positiv auf ihr Stresssystem auswirken. Es zeigte sich im Sinne einer zyklischen Reaktion nach einem zeitgleichen, tendenziellen Anstieg eine signifikante Reduktion des Neopterin-Spiegels (zellulärer Immunparameter) nach 36–48 h und nach 72–84 h. Da Neopterin in Reaktion auf die Interferon- (IFN-)  $\gamma$ -Aktivierung von Makrophagen freige-

setzt wird [26] und bei Krebs einen ungünstigen Prognosefaktor darstellt [52], ist dieser nachgewiesene Neopterin-Abfall im Anschluss an die komplementärmedizinischen Interventionen als Entzündungsreduktion zu werten.

## Fazit

Wird mit onkologischen Erkrankungen aktuell angemessen umgegangen? Diese eingangs gestellte Frage kann vor dem Hintergrund psychoneuroimmunologischer Erkenntnisse mit einem klaren Nein beantwortet werden. Denn trotz der bestehenden deutlichen Evidenz zur komplexen Verflechtung zwischen psychosozialen Einflüssen und biologischen, krebsassoziierten

Vorgängen setzen aktuell übliche Diagnose- (u.a. MRT, Röntgen) und Behandlungsschemata bei Krebs (u.a. Operation, Chemotherapie) vornehmlich an weniger komplexen, mechanistischen Schichten der biopsychosozialen Systemhierarchie an (z.B. Gene, Zellen, Gewebe) und vernachlässigen die im biopsychosozialen Modell hinsichtlich ihrer Einflusskraft höher komplexen und somit mächtigeren Entitäten (z.B. psychodynamische Konfliktgeschichte, seelische Traumata).

Als Beispiel dafür, mit welchen Problemen eine reduktionistisch-dualistische Sichtweise in der Krebstherapie potenziell verbunden sein kann, lässt sich die immer wieder stattfindende Verabreichung von synthetischen Glukokortikoiden (z.B. Hydrocortison, Dexamethason) in der Chemotherapie bei epithelialen Tumoren anführen. Diese Substanzen werden zusätzlich appliziert, um den mit der Chemotherapie einhergehenden Nebenwirkungen und allergischen Reaktionen entgegenzuwirken. Das Problem: Synthetische Glukokortikoide stimulieren bei soliden Tumoren auch die anti-apoptotische Gen-Expression und antagonisieren damit die zytotoxische Wirkung der Chemotherapie. Der Patient, der durch die Krebsdiagnose und -behandlung sowieso schon massiv gestresst ist, erhält nun noch durch die Glukokortikoidgabe ein zusätzliches synthetisches Stresshormon, mit all den aus der PNI bekannten, nachteiligen Effekten für die Krebsprogression (vgl. auch blaue Infobox S. 147) [76].

Wer nun reflexartig meint, ohne die genannten therapeutischen Strategien ginge es aber in der aktuellen onkologischen Behandlung nicht, dem sei ein Ausspruch Paul Watzlawicks nahegelegt, der das Problem der biomedizinischen Ideologie schön auf den Punkt bringt: „Wer als Werkzeug nur einen Hammer hat, sieht in jedem Problem einen Nagel.“ Eine biopsychosozial erweiterte Sicht in Medizin und

## Summary

Psychoneuroimmunology (PNI) deals with the complex interactions between psychological, neuroendocrinological and immunological factors. In this respect, PNI provides empirical support for the theoretical assumptions of George Engel's biopsychosocial model. The biopsychosocial model attributes disease outcome to the complex interaction of biological, psychological and social factors and, moreover, suggests that social factors superordinate biological ones. PNI investigates whether the multiple stressors inevitably associated with cancer have a negative impact on the course of the disease and which psycho-immunological pathways mediate this connection.

Recent PNI studies demonstrate that stress and psychosocial risk factors (e.g. hopelessness, lack of social support) negatively interfere with tumor progression (immune surveillance, tumor growth). These effects are mediated primarily by neuroendocrine mechanisms (cortisol, catecholamines). Some evidence also suggests that positive psychological factors (e.g. positive effect, social support) favorably influence cancer outcomes. Furthermore, psychotherapeutic evidence in cancer patients shows the inflammation-lowering effects of cognitive-behavioral and mindfulness-based stress reduction interventions. As PNI research in oncology has yielded inconsistent findings, an alternative biopsychosocial methodology based on single-case studies, time series analyses and qualitative interview methods has been developed.

This (mini-)review outlines the complex interactions between psychosocial factors and cancer-associated biological processes. Such evidence needs to be considered in diagnostics and treatment of oncological patients.

**Keywords:** psychoneuroimmunology, psycho-oncology, stress, immune system, biopsychosocial

Onkologie wird auch den Bedeutungskontext von „Hammer und Nagel“ berücksichtigen müssen, wodurch Aspekte wie die persönliche Lebensgeschichte oder die emotional bedeutsamen Beziehungen des Patienten nicht als zusätzliche, sondern als zentrale, krankheitsrelevante Aspekte verstanden werden. Dann erst kann deutlich werden, wie die vorliegende Arbeit zu belegen versuchte, dass Krebs keine Erkrankung einer Maschine ist, sondern von Menschen.

**Danksagung:** Die Anfertigung dieser Arbeit wurde von der BKK ProVita unterstützt.

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass keine finanziellen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag bestehen.

### online:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-120500>

### Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Christian Schubert  
Medizinische Universität Innsbruck  
Department für Psychiatrie und Psychotherapie  
Klinik für Medizinische Psychologie  
Schöpfstrasse 23a  
A-6020 Innsbruck  
E-Mail: christian.schubert@i-med.ac.at

### Literatur

Die ausführliche Literaturliste finden Sie im Internet unter [www.thieme-connect.de/ejournals](http://www.thieme-connect.de/ejournals).