

Tragen psychosoziale Stressfaktoren zum Ausbruch, Fortschreiten oder Überleben von Krebs bei?

Adriana Zsigmondová

MUDr. Bc., Assistenzärztin, Allgemeine Innere Medizin, Viva Hausärzte Bülach

Wie wirken sich psychosoziale Faktoren auf die biologischen Prozesse einer «potenziellen» Krebszelle und ihrer Mikroumgebung aus? Kann Stress die Entstehung eines Tumors, dessen Fortschreiten und Metastasierung beeinflussen? Wie kann die Psyche die Chancen auf die erfolgreiche Auseinandersetzung mit einer Erkrankung erhöhen oder verringern?

Einführung

Die kausalen Zusammenhänge zwischen chronischem Stress und chronischen Entzündungen unterschiedlicher Ätiologie sind überzeugend nachgewiesen dank einer Vielzahl gesicherter Erkenntnisse der weltweit durchgeführten Studien am Menschen und im Tierversuch [1–3].

Es wird kontrovers diskutiert, ob stressassoziierte Faktoren die Entstehung oder Verschlechterung von Krebserkrankungen bedingen können. Dabei ist die Evidenzlage zur stressbedingten Steigerung der Rezidivgefahr bei bereits diagnostizierter Krebserkrankung konsistenter als zum stressbedingten erstmaligen Auftreten von Krebs [4]. Aufgrund der Individualität, Intensität und Dauer der verschiedenen Stressoren, deren kumulativen Auswirkungen und Ausmass des subjektiv wahrgenommenen Stresses über viele Jahre hinweg, ist eine eindeutige Ursache-Wirkungsbeziehung besonders schwierig zu ermitteln. Nicht nur aufgrund der Vielzahl der Einflussgrößen auf die Entstehung von Krebs ergeben sich widersprüchliche Befunde [1]. Die inkonsistenten Ergebnisse zahlreicher Studien, beispielsweise am häufig untersuchten Brustkrebs, können auch auf die Verwendung von heterogenen Methoden bei der Messung von psychischem Stress zurückgeführt werden [5, 6]. Es wurde gezeigt, dass prospektive Studien, die einen langen Erhebungszeitraum über 10 Jahre anwendeten und bei Interviews neben objektiven auch subjektive Kriterien psychischer Belastung ermittelten, eher einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen Stress und

Krebsentstehung nachweisen konnten als retrospektive Studien und Studien mit ausschliesslicher Verwendung von Fragebögen [1, 5, 7, 8].

Bedeutung des neuroendokrinen Systems bei chronischem Stress

Dass Körper und Seele eine Einheit darstellen, war bereits den Ärzten der Antike vertraut. Bereits 300 Jahre nach Descartes philosophischer These von der Trennung von Körper und Geist [9] eröffnete uns die Entdeckung von Kortisol (1950 Nobelpreis Hench, Kendall, Reichstein) eine neue Sichtweise auf das Vorhandensein der Stressreaktion und deren direkten Einfluss auf die Steuerung der Körperphysiologie. Kortisol liess uns verstehen, wie der physische Körper vom immateriellen Geist beeinflusst werden kann [10].

Das neuroendokrine System spielt eine zentrale Vermittlerrolle zwischen psychischem Stress und seinen Wirkungen auf zellulärer und molekularer Ebene [3]. Unser Organismus macht in seiner Abwehrreaktion keinen Unterschied, mit welcher Kategorie von Stress

Abkürzungen

BRCA1	Breast Cancer Gene
EBV	Epstein-Barr-Virus
HPV	Humane Papillomaviren
IL	Interleukin
MDM2	Murine Double Minute 2 Homolog
MMP	Matrix Metalloproteinase
TNF	Tumornekrosefaktor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

er sich konfrontiert sieht. Unser Körper setzt sich ebenso gegen eine emotionale wie eine körperliche Verletzung zur Wehr. In beiden Fällen reagiert er auf Stress nicht nur mit der Aktivierung wichtiger Schaltzentren unseres Gehirns (Sympathikus-Nebennierenmark-Achse und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) und der Ausschüttung von Adrenalin, Noradrenalin und Kortisol, sondern auch mit der Aktivierung oder Hemmung einer grossen Anzahl weiterer Hormone, Zytokine und sonstiger Signalmoleküle in einer Abfolge von Einzelschritten, die vielfach miteinander in Wechselwirkung stehen [1, 11].

Zeitlich begrenzt und auf einen spezifischen Reiz bezogen, ist die physische Stressreaktion sicher von grossem Nutzen wie bei der Bekämpfung einer Infektion oder der Flucht vor einer Gefahr. Aus evolutionsbiologischer Sicht dient sie dem Überleben. Langfristig kann permanenter Stress jedoch zu biologischen Schäden führen. Stresshormone setzen die Effizienz der Immunzellen herab, Erreger zu phagozytieren, Zytokine zu produzieren oder erkrankte Zellen abzutöten. Entzündungsprozesse werden aktiviert und das Immunsystem wird geschwächt [9, 12].

Stand der Forschung zum Einfluss der Psyche auf das Krebsrisiko und den Krankheitsverlauf

Einfluss der psychosozialen Faktoren auf das Krebsrisiko

Viele Grundlagenforschungen und klinische Studien deuten darauf hin, dass Stress und andere psychosoziale Variablen das Risiko erhöhen, an bestimmten Tumorarten zu erkranken (beispielsweise am häufig untersuchten Brustkrebs), und ebenfalls zur Krebsprogression beitragen.

- Die umfassende Studie von Aizers et al. (2013) aus dem Harvard Radiation Oncology Program, durchgeführt an mehr als 700 000 Patientinnen und Patienten, zeigte einen signifikant positiven Einfluss der hohen sozialen Unterstützung durch nahestehende Personen (Partner) auf die Erkennung, Behandlung und das Überleben von Krebs [13].
- Andererseits ergab eine umfangreiche prospektive Studie der Universität Helsinki, dass sich der Verlust einer nahestehenden Person negativ auf das Brustkrebsrisiko auswirken kann [14].
- Die im Jahr 2019 publizierte systematische Übersicht und Metaanalyse von 11 Kohortenstudien von Bahri et al. kam zum Schluss, dass stressauslösende Lebensereignisse mit einem moderaten Anstieg des Brustkrebsrisikos verbunden sein könnten [5].

Tierexperimentelle Studien

Auch tierexperimentelle Studien deuten klar darauf hin, dass Stress zu Krebs führen kann. Zum Beispiel zeigte eine an der Stanford University durchgeführte Studie, dass ängstliche Mäuse deutlich krebgefährdeter sind als emotional robustere Artgenossen [15]. Ebenfalls negativ wirkte sich die soziale Isolation bei Ratten aus. Einzeln gehaltene Ratten zeigten ein dreifach erhöhtes Tumorrisiko und deutlich lebensbedrohlichere Karzinome im Vergleich mit den in Gruppen

Langfristig kann permanenter Stress jedoch zu biologischen Schäden führen.

gehaltenen Artgenossen [16]. Versuche an Mammazelllinien der Maus (EPH-14) zeigten eine hemmende Wirkung von Kortisol auf die Aktivität eines Tumorsuppressorgens (BRCA1) [17]. Die beobachtete Hemmung der Expression von BRCA1 durch Kortisol in mehreren nichtmalignen Mammazelllinien zeigt, dass das Stresshormon Kortisol unter bestimmten Bedingungen und in bestimmten Geweben die Proliferation von Zellen fördern kann [6].

Einfluss der psychosozialen Faktoren auf den Krankheitsverlauf

- Dass positive bedeutungsvolle Beziehungen die Überlebenschancen von Patientinnen mit Ovarialkarzinom deutlich erhöhen, wies eine prospektive Studie im Jahr 2012 nach [18].
- Andere Bereiche emotionaler Erfahrung (Depression versus optimistische Einstellung) ergaben ähnliche Resultate [19, 20].
- Eine Metaanalyse von 165 prospektiven Studien kam zum Schluss, dass verschiedene psychosoziale Faktoren (z.B. belastende Lebensereignisse, eine zu psychischer Belastung neigende Persönlichkeit, ungünstiges Copingverhalten, negative emotionale Reaktionen, schlechte Lebensqualität) die Krebsinzidenz in initial gesunden Populationen erhöhen und die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Krebspatienten verringern kann [7, 1].
- Dass eine psychologische Intervention nach durchgemachter Brustkrebserkrankung die Lebensqualität verbessert und sogar die Überlebensrate erhöhen könnte, zeigte die Studie von Andersen et al. [21]. Ebenfalls zeigte die im Dezember 2020 online publizierte Metaanalyse von 31 randomisierten kontrollierten Studien von Clark et al., dass eine frühe psychologische Langzeitintervention (Gruppentherapie >6 Monate) das Gesamtüberleben bei Brustkrebs verbessern kann [22].

Molekulare und biologische Mechanismen

Die dem Zusammenhang zwischen Stress und einem erhöhten Krebsrisiko zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher nicht vollständig geklärt und heterogen.

Einerseits scheinen Stresshormone direkt auf das Immunsystem einzuwirken, auch auf der molekularen Ebene [3]. Dadurch wird die Eliminierung von Krebszellen (Immunsurveillance) gehemmt.

Andererseits sind indirekte Einflüsse von Bedeutung, beispielsweise werden durch Stress ungünstige Verhaltensweisen begünstigt wie Rauchen, Alkoholkonsum, Drogenkonsum, eine fett- und zuckerreiche Ernährung und Bewegungsmangel [24, 25]. Suchtverhalten beinhaltet eine Anzahl von Krebsrisiken. Beispielsweise kommt es beim Rauchen und übermässigen Alkoholkonsum zu einer erhöhten Exposition gegenüber reaktiven Sauerstoffradikalen, die mutagen und kanzerogen wirken. Übermässige fett- und zuckerreiche Ernährung führt zu einer erhöhten Produktion von Adipokinen in den Fettzellen, wodurch die Proliferationsrate von Krebszellen stimuliert werden kann [6].

Stress kann zudem latente Virusinfektionen (z.B. durch HPV, EBV) und Bakterieninfektionen (z.B. *Helicobacter pylori*) reaktivieren, die über eine chronische Entzündung zu Gewebeschäden beitragen und Krebs auslösen können (z.B. können HPV ein Zervixkarzinom bedingen) [26].

Ein wichtiger Prozess scheint eine chronische Entzündung zu sein [23]. Stresshormone und Zytokine erhöhen bei starkem Stress das Risiko von chronischen Entzündungen, die über eine Anzahl von Faktoren kanzerogen wirken können.

Schliesslich verstärkt Stress Alterungsprozesse wie die Verkürzung von Telomeren, was sich ebenfalls als Krebsrisiko erwiesen hat [6, 1].

Chronischer Stress fördert die Tumorneogenese

«Eine Zelle ist eine Maschine, die aus Erfahrungen Biologie macht.»(Epigenetiker Prof. Steve Cole von der UCLA School of Medicine, [27]).

Eine gesunde Körperzelle kann durch verschiedene sogenannte krebserzeugende Faktoren (physikalische, chemische, biologische, physiologische, hormonelle, Le-



© Fizkes | Dreamstime.com

bensstil-assoziierte, genetische) beeinflusst werden. Es besteht die Möglichkeit, dass die gesunde Zelle durch diese Wirkung vor allem aufgrund von Schäden an der DNA-Kette zu einer potenziellen Krebszelle werden kann [4]. Die krebserregenden Faktoren sind zumeist Einflüsse, denen unser Körper bis zu einem gewissen Mass mit seinen «Instrumenten», standhalten kann. Tumorzellen sind keine isolierten Entitäten. Eine Krebszelle allein ist nicht überlebensfähig. Um zu überleben, braucht sie übergeordnete Steuerelemente (z.B. eine chronische entzündliche Mikroumgebung), so dass eine bösartige Zellwachstumskaskade in Gang kommt [9, 12].

Antiapoptotische Wirkung von Stress

Die Krebszelle muss in erster Linie den Prozessen der Reparatur oder Apoptose widerstehen, damit es überhaupt zur malignen Transformation und Tumprogression kommen kann. Einer der Schutzmechanismen in der Prävention der Tumorbildung ist der Reparaturprozess von DNA-Schäden. Hier spielt das

Anhaltender Stress führt jedoch zu einem supprimierten Immunsystem.

Schlüsselprotein Tumorsuppressor p53, der sogenannte «Wächter des Genoms», eine zentrale Rolle. Als Transkriptionsfaktor reguliert er nach DNA-Schädigung die Expression von Genen, die an der DNA-Reparatur inkl. der Regulation des Zellzyklus oder an einer Induktion der Apoptose (falls die Zelle irreparabel geschädigt ist) beteiligt sind, wodurch die Initiierung oder Progression von Tumoren verhindert wird.

Was hat die Psyche damit zu tun?

Ein langfristig erhöhter Kortisolspiegel vermindert die p53-Funktion, stimuliert damit die anti-apoptotische Genexpression und trägt so zum Tumorwachstum, zur Metastasierung und zur Chemotherapieresistenz bei Krebs bei. Der Mechanismus kann vereinfacht so dargestellt werden: Glukokortikoide® Induktion der Proteinkinase (SKG1)® Erhöhung der MDM2-Aktivität® Verminderung der p53-Funktion [28, 29].

Wie eng die langfristige Freisetzung von Adrenalin nach akutem und chronischem Stress mit der Empfindlichkeit von Krebszellen gegenüber Apoptose durch Interaktion mit β 2-adrenergen Rezeptoren (über *second messenger* bis auf Mitochondrial-Ebene) verknüpft ist, wies die Studie der Wake Forest University 2007 bei Prostata- und Brustkrebszellen nach [30]. Die empirische Evidenz verweist darauf, dass der Stress mit einer β 2-adrenergen Überstimulation von Krebszellen verbunden ist [30–32]. Eine Drosselung der Sym-

pathikusaktivität mittels Beta-Rezeptoren-Blockern kann Krebsangst und Tumprogression vermindern. Eine Analyse zeigte, dass die Einnahme von Beta-Rezeptoren-Blockern mit einer Reduktion des Metastasierungsrisikos um 57% und einer Reduktion der Brustkrebsmortalität um 71% verbunden war [33].

Aktivierung der Angiogenese

Ein weiterer wichtiger Aspekt einer Krebsprogression ist die Aktivierung der Tumorgefässneubildung, welche durch VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*; ein Zytokin) und andere Proteasen (MMP; *Matrix Metalloproteinase*) gesteuert wird. Beide Moleküle werden sowohl von Entzündungszellen (z.B. tumorassoziierte Makrophagen – TAM) als auch von Tumorzellen produziert [1]. Die Psyche kann auch in diesem Prozess eine entscheidende Rolle spielen. Eine Studie der Universität Stockholm verweist auf einen Zusammenhang zwischen der Stimulation des Noradrenalins und der Freisetzung von VEGF [34]. Gefühle einer intensiven Einsamkeit bei Kolorektalkarzinompatienten waren mit einer stärkeren Expression von VEGF verbunden [35]. Demgegenüber wurde, ähnlich wie die antiangiogene Wirkung von Dopamin [36, 37], das präoperativ erlebte Ausmass an emotionaler Unterstützung und das «Sich-auf-andere-verlassen-Können» bei Ovarialkarzinompatientinnen mit negativem VEGF-Level assoziiert [38].

Chronischer Stress führt zu einer verminderten Immunantwort

Die Krebszellen in ihrer Entwicklung zu hemmen oder zu zerstören, ist eine lebenswichtige Aufgabe unseres Immunsystems. Sowohl angeborene als auch erworbene Immunantworten können Tumorzellen gegenüber auftreten. Durch die Aktivierung von Immunzellen, welche mit Freisetzung von Zytokinen oder Antikörperproduktion einhergeht, entsteht eine Entzündungsreaktion, welche vom Organismus als Stressor erlebt wird. Demzufolge wird Kortisol ausgeschüttet, um die zelluläre Immunantwort zu hemmen und den Entzündungszustand zu beenden. Anhaltender Stress führt jedoch zu einem supprimierten Immunsystem, gemessen z.B. an der Heilungsgeschwindigkeit nach Standardverletzungen, an der verringerten Menge von Antikörpern nach Impfung oder der verringerten Aktivität von natürlichen Killer-Zellen (NK-Zellen) und zytotoxischen Lymphozyten [3], welche eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von Krebszellen spielen. Dies erklärt, weshalb die Antitumorimmunität (NK-Zelltoxizität und zytotoxische T-Zell-Antworten) vermindert ausfällt [39].

Chronischer Stress führt zu einem chronischen Entzündungszustand

Immunologisch gesehen wird Krebs nicht nur mit Immunsuppression, sondern auch mit chronischen Entzündungsvorgängen assoziiert, was häufig diskutiertes Thema gegenwärtiger Forschung ist. Es ist bekannt, dass solide Tumoren von lokalen Entzündungsreaktionen profitieren können, weil diese dem Tumor eine gute Versorgung mit Nährstoffen (Kortisol → Glukoneogenese und Lipolyse) und Sauerstoff (Kortisol → Stimulierung der Angiogenese) gewährleisten [9, 47].

Es gibt inzwischen eine beachtliche Anzahl gesicherter Erkenntnisse zu den Wirkungen von Stress auf Immunfunktionen, die belegen, dass chronische psychosoziale Belastung unabhängig von anderen Faktoren (wie z.B. Infektionen) durch Aktivierung des Immunsystems zu einem chronischen Entzündungszustand führen können und dadurch karzinogen wirken [1, 40]:

- Kiecolt-Glaser et al. (2010) konnten zeigen, dass negative zwischenmenschliche Beziehungen *in Abwesenheit von Infektionen oder Verletzungen* direkt zu einer proinflammatorischen Zytokin-Produktion führen können [40].
- Jaremka et al. (2013) wiesen nach, dass Erwachsene, die akutem Stress ausgesetzt waren und parallel Einsamkeit empfanden, mehr Zytokine (IL-6, TNF- α , IL-1 β) produzierten [41].
- Eine andere Studie zeigte, dass die Stresshormone Noradrenalin und Kortisol die Zellproliferation und IL-6-Sekretion in menschlichen oralen Plattenepithelkarzinomzellen erhöhen [42].
- Demgegenüber wurde eine gute soziale Bindung der Ovarialkarzinompatientinnen mit niedrigeren IL-6-Werten assoziiert [43].
- Ein weiterer Befund ist, dass Stresshormone in bestimmten Tumorzellen proangiogene Zytokine induzieren können: Bei Frauen unter Stress wurden in

ovariellen Tumorzellen erhöhte Mengen des proangiogenen Zytokins IL-6 nachgewiesen. Die erhöhte Synthese steht bei diesen Frauen im Zusammenhang mit vermehrt ausgeschüttetem Noradrenalin, das in den Zellen die Src-Tyrosinkinase und darüber die Synthese von IL-6 aktiviert [44].

Fazit

Zu den wesentlichen Faktoren einer Krebsentwicklung und Progression zählen die DNA-Schädigung, die Hemmung der Apoptose, die Immunsuppression, die Stimulierung der Zellvermehrung, die Aktivierung der Angiogenese sowie die Metastasenbildung. All die genannten Aspekte können wesentlich durch Stressfaktoren moduliert werden [45, 46].

Ursachen für eine pathologische Immunreaktion lassen sich auch auf subjektive Stresserfahrungen und psychosoziale Belastungen zurückführen. Diese bieten einen Ansatzpunkt für therapeutische Interventionen, einschliesslich einem wirkungsvollen Selbstmanagement im Umgang mit Stress.

Die Hemmung der Immunaktivität durch psychosoziale Belastungen kann den Verlauf der Krebserkrankung negativ beeinflussen hinsichtlich der Progression und Metastasierung. Andererseits werden positive Gefühle und Erfahrungen mit einem günstigen Verlauf einer Tumorerkrankung in Zusammenhang gebracht. Deshalb sollte ein ganzheitlicher interdisziplinärer onkologischer Ansatz, der auch die Psyche, die psychosozialen Umstände und den Menschen als Ganzes wahrnimmt, unterstützt und betreut, eine Selbstverständlichkeit sein.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.primary-hospital-care.ch.

Adriana Zsigmondová
Viva Hausärzte Bülach
Allgemeine Innere Medizin
Zürichstr. 5
CH-8180 Bülach
[a.zsigmondova\[at\]seznam.cz](mailto:a.zsigmondova[at]seznam.cz)