MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT

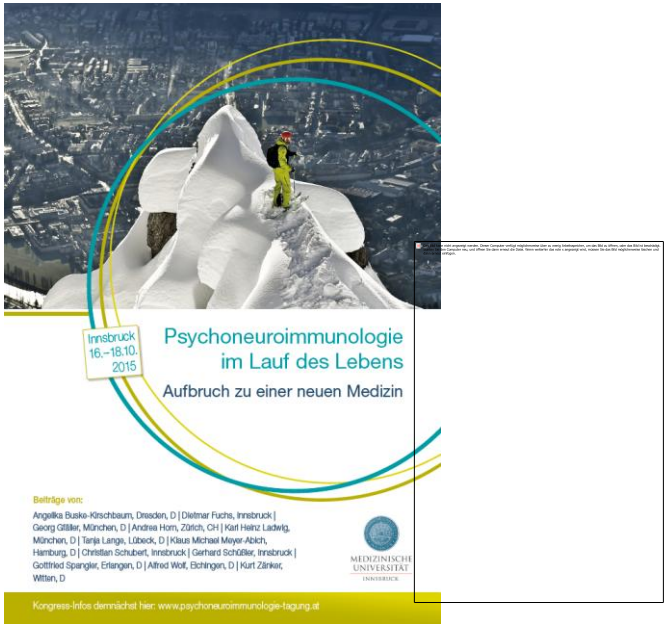
INNSBRUCK

# Psychoneuroimmunologie und Krebs – ein nicht mehr zu übersehender Zusammenhang

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK


## Christian Schubert

Medizinische Universität Innsbruck
Department für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik für Medizinische Psychologie
Labor für Psychoneuroimmunologie


ÖGPO Kongress 2015
Stegersbach
24. Juni 2015

# Biomedizin: Akutmedizin, Maschinenmedizin

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

Körperorientierte Biomedizin ist **Akutmedizin**
(z.B. akuter bakterieller Infekt, akute körperliche Verletzung)

Chronische Erkrankungen (z.B. chronische Schmerzen, Autoimmunkrankheiten, chronische Magen-Darmprobleme, Angst, Depression) benötigen zur Heilung
die Mitberücksichtigung der seelischen Dimension

Gegenwärtige Biomedizin versucht **Defekte** zu reparieren, komplexe Funktionsdynamiken, wie sie typisch für die psychosomatische Medizin sind, werden selten thematisiert

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

# Psychoneuroimmunologie

Psychoneuroimmunologie und Krebs

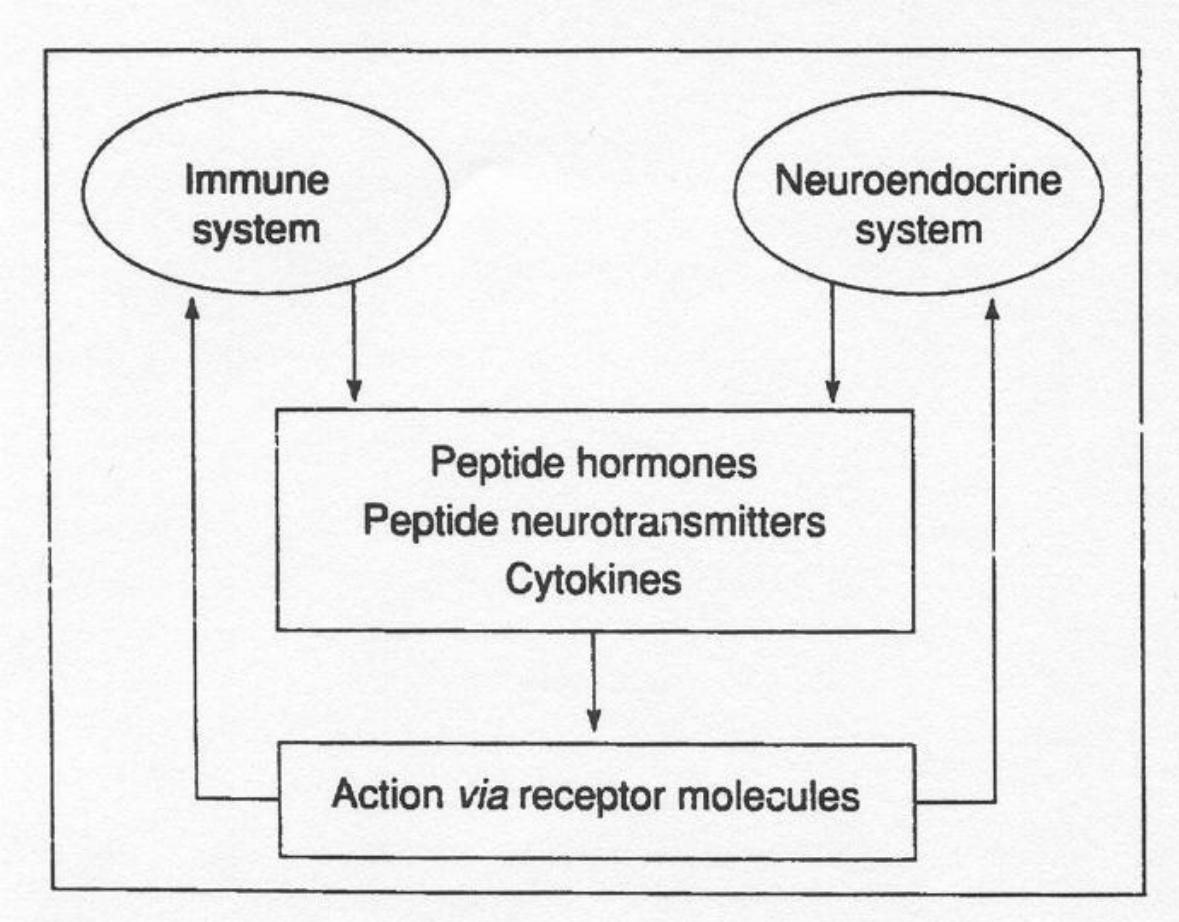
Integrative Einzelfallstudien

# Psychoneuroimmunologie (PNI)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Junger Forschungsbereich der **Psychosomatik** (Ader u. Cohen 1975)
- Betrifft die **Wechselwirkungen** zwischen Nerven-, Hormon- und Immunsystem (Schedlowski u. Tewes 1996) und die Mechanismen, wie sich psychosoziale Stimuli in diesen Körpersystemen abbilden (Kropiunigg 1990)
- **Konzeptioneller Durchbruch**, der es ermöglicht, sich dem menschlichen Organismus, seiner Gesundheit und Krankheit von einer völlig neuen theoretischen Perspektive zu nähern (Solomon 1993)

# Gemeinsame biochemische Sprache




Blalock, Immunol. Today, 1994

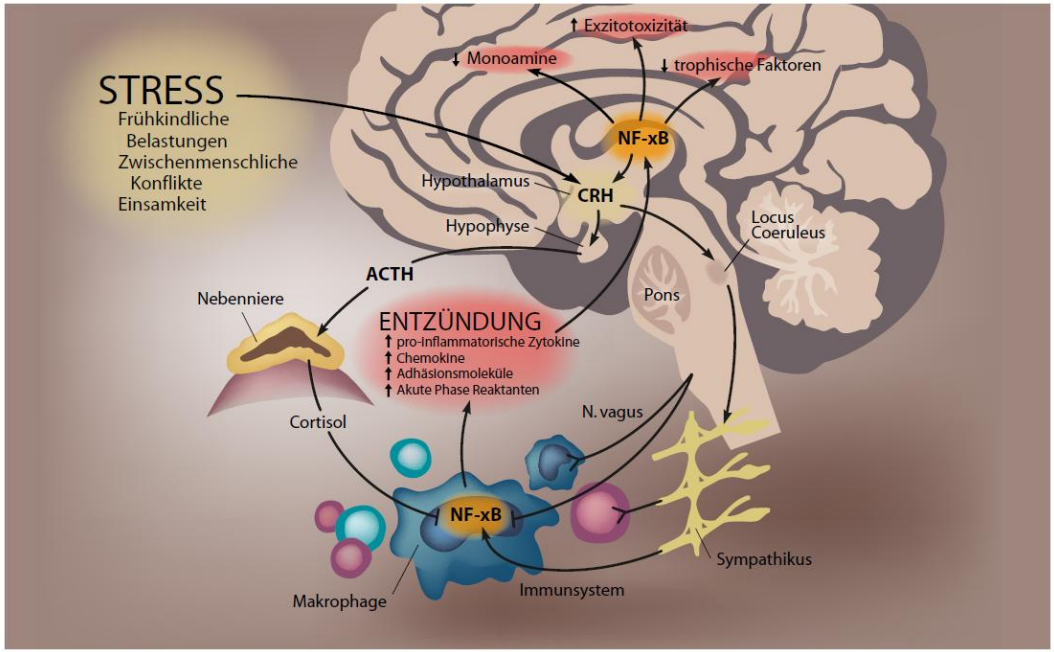
# Wirkwege der PNI

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

**Stressoren bewirken Immunveränderungen besonders über:**

- Sympathisches Nervensystem
  - akute Entzündungserhöhung (TH1)
- HPA-Achse (Cortisol)
  - Rückregulation der Entzündung mit TH1-Abfall (zelluläre Immunaktivität) und TH2-Anstieg (humorale Immun-aktivität)

**Langfristiger Stress** ist u.a. mit Infektionen, Wundheilungsstörungen (TH1-Abfall) und allergischen **Erkrankungen** (TH2-Anstieg) verbunden.




Singer & Schubert, ZKM, 2015

# Th1/Th2-Shift: Stressbedingte Hemmung des Th1-Systems

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

Allergie

IL-1
IL-2
IL-8
IL-12
IL-18
TNF-α
IFN-γ

Infektion
Gewebsschädigung
**Krebs**

Th1

Stress
Cortisol
Katecholamine
(Adrenalin,
Noradrenalin)

Th2

IL-4
IL-5
IL-6
IL-10
IL-13

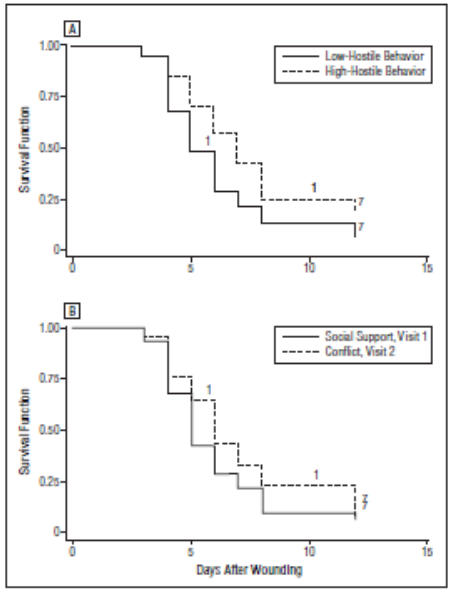
| Krankheit | Immunreaktion | Pathogene Reaktion | Rolle von Stress |
|---|---|---|---|
| **Infektionen**<br>Mycobacterium tuberculosis,<br>Helicobacter pylori,<br>Erkältungsviren<br>HIV | Th1 schützt | Supprimierte zelluläre Immunität, Defizit von IL-12 und INF-γ, Th2-Shift mit fortschreitender Infektion | Stress-induzierter Th2-Shift trägt zur Infektions-anfälligkeit bei |
| **Gewebsschädigung** | Th1 schützt | Supprimierte zelluläre Immunität und IL-12 und INF-γ, Überproduktion von IL-10, Th2-Shift | Stress-induzierte Th1-Suppression führt zu infektiösen Komplikationen |
| **Krebs** | Th1 schützt | Supprimierte zelluläre Immunität, Defizit von IL-12, TNF-α, Überproduktion von IL-10 | Stress-induzierte Th1-Suppression führt zu erhöhter Tumoranfälligkeit |
| **Allergie (Atopie)** | Exzessive Th2-Reaktion | Th2-Shift, Defizit von IL-12, Überproduktion von IL-4, IL-10 | Stress-induzierter Th2-Shift erleichtert Allergie |
| **Autoimmunität**<br>Rheumatoide Arthritis,<br>Multiple Sklerosis,<br>Diabetes Typ I | Exzessive Th1-Reaktion | Th1-Shift, Überprod. von IL-12, TNF-α, INF-γ, Defizit von IL-10 | Hypoaktives Stress-System dürfte Th1-Shift erleichtern |

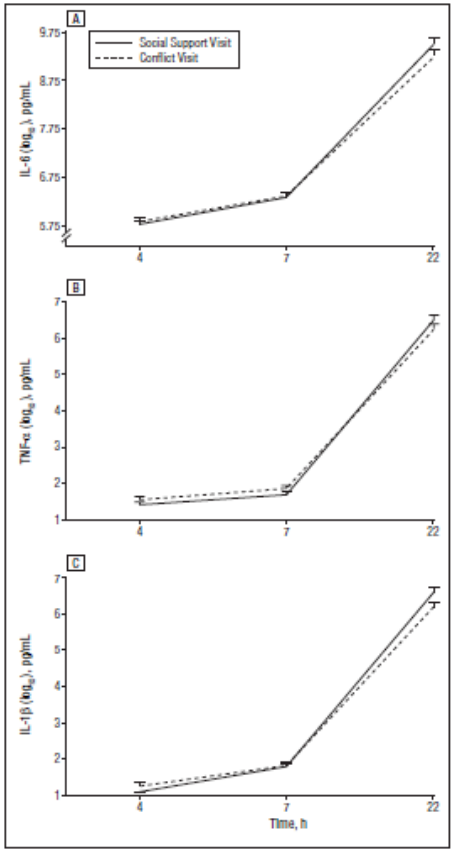
Elenkov, Ann. N. Y. Acad. Sci., 2004

# Stress verzögert Wundheilung durch TH1-Hemmung

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Kiecolt-Glaser et al. 2005: N=42, 22-77a, durchschn.12a verheiratet
- T1=„helper-helpee“, T2=Konfliktlösung
- Stanzbiopsie am Unterarm („blister protocol“)
- Konfliktlösung (T2) mit 72% und hohe Feindseligkeit mit 60% Wundheilungsverzögerung verbunden
- IL-6-, TNF-$\alpha$-, IL-1$\beta$-Bildung in der Wunde signifikant geringer während Konfliktlösung (T2) im Vergleich zur Hilfestellung (T1)



# Wirkung von chronischem Stress und Depression auf das Immunsystem (Meta-Analyse, Zorrilla et al., 2001)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Absolute Lymphozytose
- Absoluter Anstieg der Levels an zytotoxischen Lymphozyten (Nk oder CD8), relativer Abfall an T-Lymphozyten, Abfall der CD4/CD8
- Anstieg EBV-Ak-Titer
- Abfall Lymphozytenvermehrung, Abfall IL-2r-tragender Zellen nach mitogener Stimulierung
- Anstieg Leukozytenadhäsonsfähigkeit

* Stimulierung der zellulären Immunaktivität
* Immunsuppression

# Interleukin-6 (IL-6), ein Wolf im Schafspelz

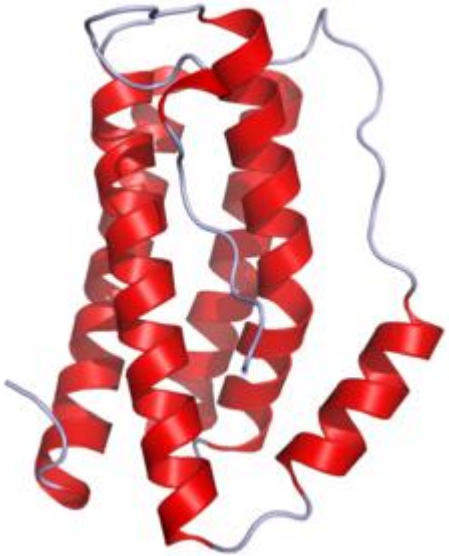
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

Positive Funktion:

- unterstützt die Abtötung des Erregers (u.a. ROS),
- lockt weitere Immunzellen in die Wunde (auch Leukozytose),
- reguliert Körpertemperatur und Stoffwechsel (u.a. akute-Phase-Proteine, Energiemobilisierung)

Schädigende Wirkung:

- schädigt Körperzellen,
- fördert bösartige Entartung von Zellen,
- hemmt Immunfunktionen



Interleukin-6 (IL-6)

Naugler & Karin 2007

# IL-6 und C reaktives Protein: Globale Marker für Gesundheitsprobleme im Alter

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

**Chronische Erhöhung von Entzündungsproteinen (IL-6, CRP)**
bei Krankheiten des Alters wie

- Bluthochdruck (Tracy et al., 1997),
- KHK (Haverkate et al., 1997),
- Gehirninsult (Ridker et al., 1997),
- Osteoporose (Pacifici et al., 1996),
- Arthritis (Moreland et al., 1997),
- Diabetes Typ 2 (Mendenhall et al., 1996),
- Lymphoproliferative Erkrankungen,
- **Krebs** (Musselman et al., 2001),
- Depression (Sluzwska et al., 1996),
- Demenz (Hull et al., 1996),
- Sarkopenie (Ferrucci et al., 1999)

YOUR TIME

HEALTH MONEY FITNES

BLOOD WORK: Ridker examines a vial of plasma in his Boston lab

## Should You Be Tested?

CRP is just as bad for your heart as cholesterol. Do you know your level?

By MICHAEL D. LEMONICK

About a year ago, my doctor put me on the statin drug Lipitor. My LDL—the bad cholesterol—was a bit high, and diet and exercise hadn't reduced it very much. The drug worked. At my last checkup, about a month ago, my LDL had plunged.

As for my levels of c-reactive protein, or CRP—who knows? My doctor didn't test for it, and it didn't occur to me to ask. But two reports in last week's *New England Journal of Medicine* suggest that CRP may be just as important a risk factor for coronary-artery disease and heart attacks as LDL—and maybe more so. Does that mean I should have had the test? Not on the basis of what was known then. But now things are different.

CRP is a protein secreted by the liver in response to inflammation, and over the past several years it has become apparent to experts that inflammation is a big part of heart disease. CRP seems to play a role in damaging artery walls, making them more prone to the buildup of fatty plaques that can rupture and block the vessels that feed the heart. Sure enough, studies have shown that high CRP levels, signaling active inflammation, are associated with heart problems.

Doctors also know that statins can reduce inflammation. So cardiologists from Brigham and Women's Hospital in Boston put 3,745 patients who had experienced heart attacks or severe chest pain on statins, and measured levels of both LDL and CRP. It turned out that pa who ended up with low c were less likely to have he attacks or die than those CRP stayed high—whether not their LDL levels went Showing that CRP reducti at least as important as ch terol reduction, says Dr. P Ridker, lead author of the is a "home run."

The second study, fro Cleveland Clinic, also trac cardiac patients, but inste of looking at heart attacks, researchers measured act plaque buildup. The patie whose CRP dropped the m on statins saw their plaque smaller—again, independe what happened to their LD

That doesn't mean my tor was remiss in not testing me. The patients in the studies were all suffering from cardiovascular disease. I'm not. And until the CRP story is understood more fully, the side effects of statins—which can include liver and muscle damage—could outweigh their clear benefits. But if CRP is as important as it appears, it probably makes sense for anyone who's at risk for heart disease to be evaluated. It's a simple blood test that any lab can do, and while it might not be covered by all insurance, it costs $15 at most. That's a price I'm willing to pay. —*With reporting by Alice Park/New York*

*For more on CRP, visit* TIME's *archives at* **time.com/heartdisease**

### BASHFUL IS IN THE EYE OF THE BEHOLDER

Why are some people shy? It may be that they see the world—or at least faces—differently. Italian researchers recruited 49 shy third- and fourth-graders and asked them to identify emotion in the facial expressions of other children in a video-game format. The shyest kids had difficulty identifying expressions that were either hostile or neutral. Joy, on the other hand, was almost never misread.

SPECIAL MIND & BODY ISSUE

TIME

THE SCIENCE OF HAPPINESS

Why OPTIMISTS live longer · Is JOY in your genes? · Does GOD want us to be happy? · Why we need to LAUGH

PLUS: Dave Chappelle on what's funny

### DIET BAKE-OFF

There aren't many head-to-head studies of brand-name diet regimens, and now we know why. When scientists assigned 160 overweight or obese adults to one of four diets—Atkins, Ornish, Weight Watchers or Zone—the results were hardly dramatic. After a year of dieting, the average weight loss for women was about 5 lbs. and for men about 6.5 lbs.—and it didn't matter much which diet they were on. Perhaps the most significant finding was how many test subjects dropped out: half of the Atkins and Ornish groups, a third of Weight Watchers and Zone. The best bet, say the researchers, is to pick a diet with food choices you can live with. —*By David Bjerklie*

# „Aspirin ist gut...“ und was ist mit der Lebensweise (Mr. Zerhouni)?

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

„Aspirin ist gut.
Ich nehme täglich ein Baby-Aspirin.
Es reduziert Entzündungsprozesse,
die wahrscheinlich mit unserer
Lebensweise zusammenhängen.“
Elias A. Zerhouni, NIH-Direktor
profil, 19. März 2007

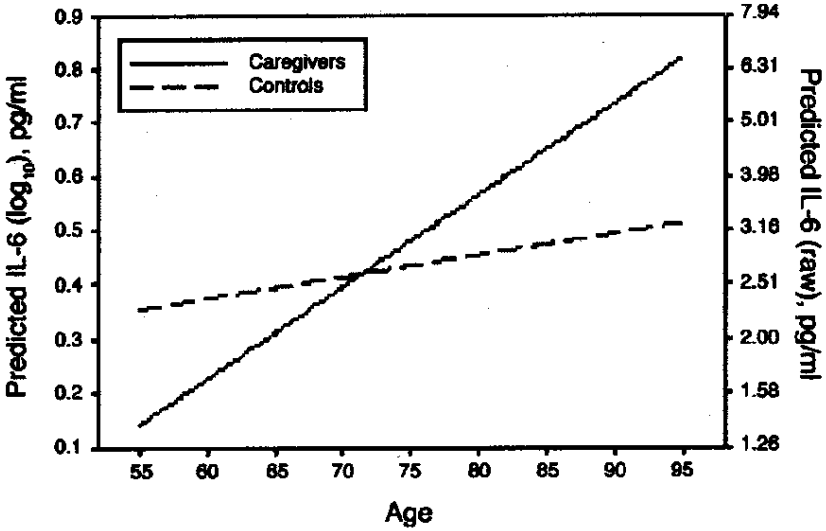
# Chronischer Stress ist mit erhöhten IL-6-Levels und vorzeitigem Altern des Immunsystems verbunden

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- N = 119 Personen, 71a, Alzheimerpflege-stress, 6 Jahre lang bzgl. IL-6-Levels untersucht.

- Durchschn. Anstieg der IL-6-Levels im Plasma 4-mal stärker bei Personen mit Pflegestress (auch wenn die Gepflegten verstarben!) als ohne Pflegestress

- Pflegestress führt zu vorschnellem Altern des Immunsystems mit erhöhter Krankheit (Kiecolt-Glaser et al., 1991; Vitaliano et al., 2002) und geringerer Lebenserwartung (Schulz & Beach, 1999)




Kiecolt-Glaser et al., PNAS, 2003

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

Psychoneuroimmunologie

# Psychoneuroimmunologie und Krebs

Integrative Einzelfallstudien

# Evidenzlage zum Einfluss von Stress auf Krebsentstehung und Krebsrezidiv

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Datenlage unschlüssig
- Ergebnisse zur stressbedingten Steigerung der Rezidivgefahr konsistenter als zum stressbedingten erstmaligen Auftreten von Krebs (Gidron u. Ronson 2008)
- Komplexes Zusammenspiel vieler Faktoren bei der Entstehung von Krebs: genetisch, umweltbedingt, lebensstilassoziiert, hormonell, sozioökonomisch, psychisch
- Prospektive Studien mit langem Erhebungszeitraum (≥10 Jahre) und zusätzlich subjektiver Einschätzung von Stress mittels Interviews zeigen eher signifikante Verbindung zwischen Stress und Krebsentstehung als die retrospektive und rein objektive Erfassung von Stress (Chida et al. 2008, Gerits 2000)

# Immunsystem und Krebs

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- **DNA-Schädigung** (z.B. 8-Hydroxydeoxyguanosin (8-OH-dG), Telomerlänge) als Initialereignis bei Krebs

- **erhöhte Entzündungsaktivität** (u.a. proinflammatorische Zytokine, *reactive oxygen species* ROS) sind an der Krebsentstehung (v.a. Non-Hodkin-Lymphom, Kaposi-Sarkom, Gebärmutterhalskrebs, Magen-, Leber-, Brustkrebs) wesentlich beteiligt ebenso wie

- **erniedrigte TH1-Immunaktivität** (zelluläre Immunaktivität) und Aktivitätsverminderung zellulärer Bestandteile des Immunsystems (u.a. natürliche Killerzellen, virusassoziierte Tumoren)

- Immunschutz vor Krebs kann durch das **Tumorgeschehen** selbst behindert sein, z.B. indem Tumorzellen vom Immunsystem nicht als fremd erkannt werden oder

- indem die entarteten Zellen Stoffe abgeben (z.B. TGF-β, IL-10, Prostaglandin E2), die die zelluläre Immunabwehr (TH1) hemmen

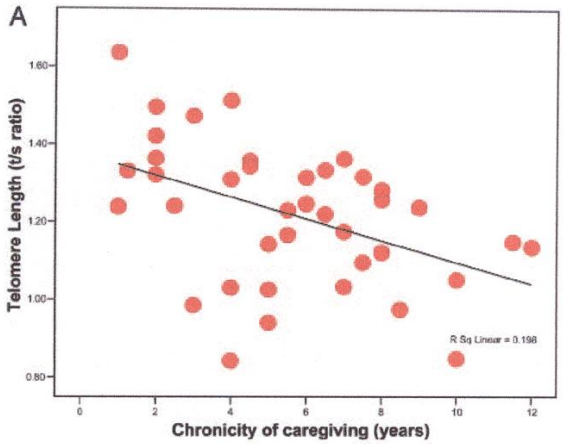
# Pflegestress ist mit verminderter Telomeraseaktivität und einer Verkürzung der Telomere verbunden (Epel et al., 2004)

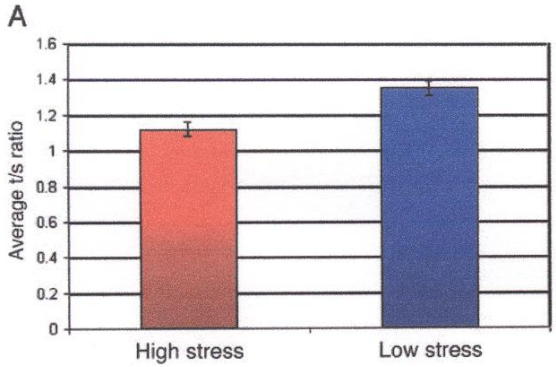
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Telomere = DNA-Protein-Schutzkappen an den chromosomalen Endigungen. Verkürzung mit jeder Zellteilung. Telomeraseaktivität und Telomerlänge als Indikatoren für Zellalter

- <u>N = 58 Mütter von gesunden und chronisch kranken Kindern, 38a:</u>
  Je länger der Pflegestress und je stärker sich Mütter gestresst fühlten, desto kürzer die Telomere in PBMC (Abb. oben), weniger Telomeraseaktivität und stärker der oxidative Stress

- Durchschn. Verkürzung der Telomere um 31-63bp/a, bei sehr gestresster Gruppe Verkürzung um 550bp/a, d.h. vorschnelle Alterung um 9-17 Jahre



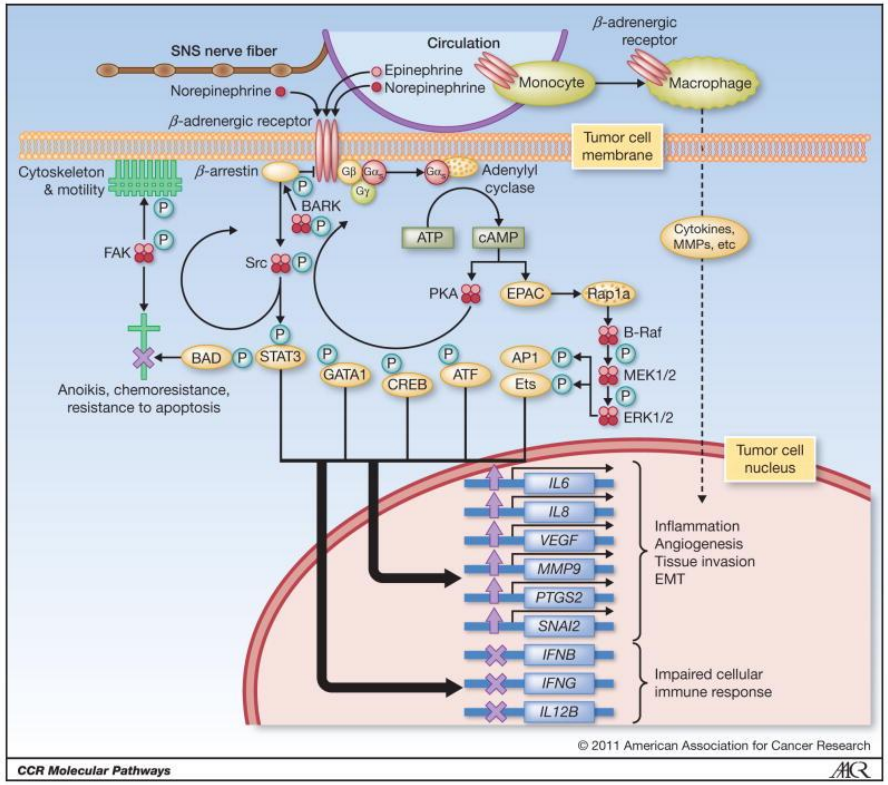
# β-adrenerge Innervation (Sympathikus) von Krebszellen

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Signaltransduktionswege downsteam von β-Adrenozeptoren wichtige positive Regulatoren der
  - Beweglichkeit von Krebszellen
  - Resistenz der Krebszellen gg. Anoikis
  - Chemotherapieresistenz
  - Metastasierung

- Sozialer Stress und Adrenalin fördern im Tierversuch Krebsmetastasierung

- 10-Jahres-Follow-up zeigt deutliche Reduktion von Krebsmetastasierung um 57% und Mortalität um 71% bei regelmäßiger β-Blocker-Einnahme gegen Bluthochdruck (Powe et al. 2010)



# Cortisol: Direkte und indirekte Wirkungen auf Tumorentstehung und -progression

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Gukokortikoide stimulieren die anti-apoptotische Genexpression und damit Tumorwachstum und Chemotherapieresistenz
- abgeflachte zirkadiane Cortisolrhythmen => Einschränkung der Krebsprognose
- Glukokortikoidreze[illegible]xprimiert, => Krebsprogressi[illegible]

**Kein Cortison in der Krebstherapie!**

- Cortisol beeinflusst den systemischen Stoffwechsel durch Gluconeogenese und Lipolyse => Energie für schnelles Krebswachstum
- Cortisol supprimiert die Antitumorimmunaktivität unter anderem durch Hemmung der NK-Zellen und zytotoxischen T-Zellen sowie durch Hemmung der NF-kB-induzierten Bildung von pro-inflammatorischen Zytokinen (Volden u. Conzen 2013)

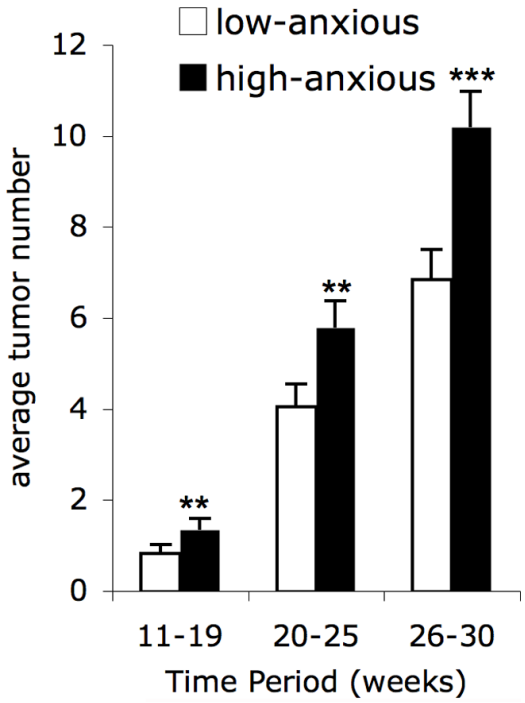
# Stress und Krebs im Tierversuch (Dhabhar et al. 2012)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

**Mäuse mit hoher Ängstlichkeit zeigten im Vergleich zu Mäusen mit niedriger Ängstlichkeit:**

- erhöhtes Risiko, nach UVB-Bestrahlung der Haut (minimale erythemale Dosis, 3x/w, 10 Wochen lang) ein squamöses Karzinom (Plattenepithelkrebs) zu entwickeln (größere Tumorlast in allen Stadien)

- höhere Corticosteron-Levels
- verstärkte Immunsuppression (u.a. $T_{reg}$-Infiltration des Tumors)
- verringerte protektive Immunität (IL-12, IFN-g, TH-Zellen, zytotoxische T-Zellen)
- höhere VEGF-Levels (Angiogenese, Infiltration, Metastasierung)



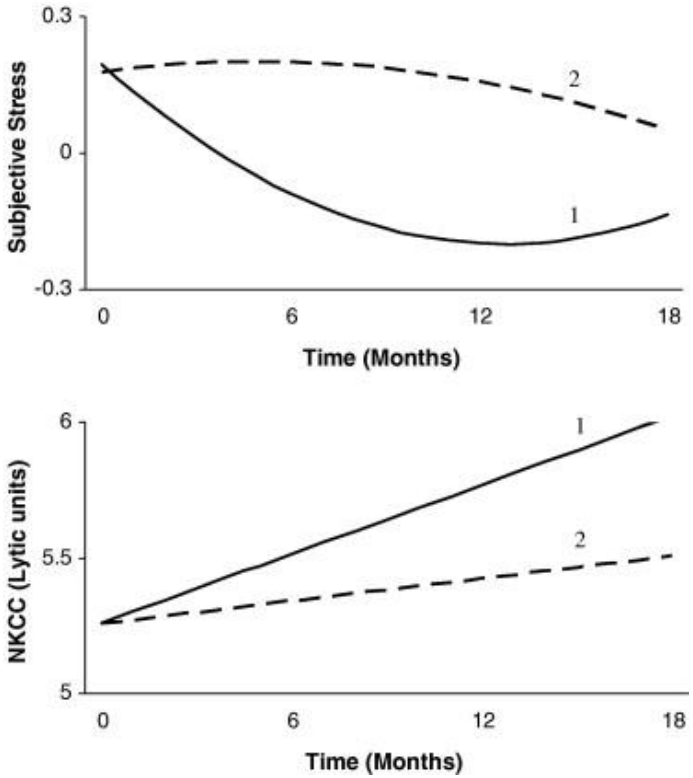
# Psychischer Krebsstress und Stresssystemderegulation

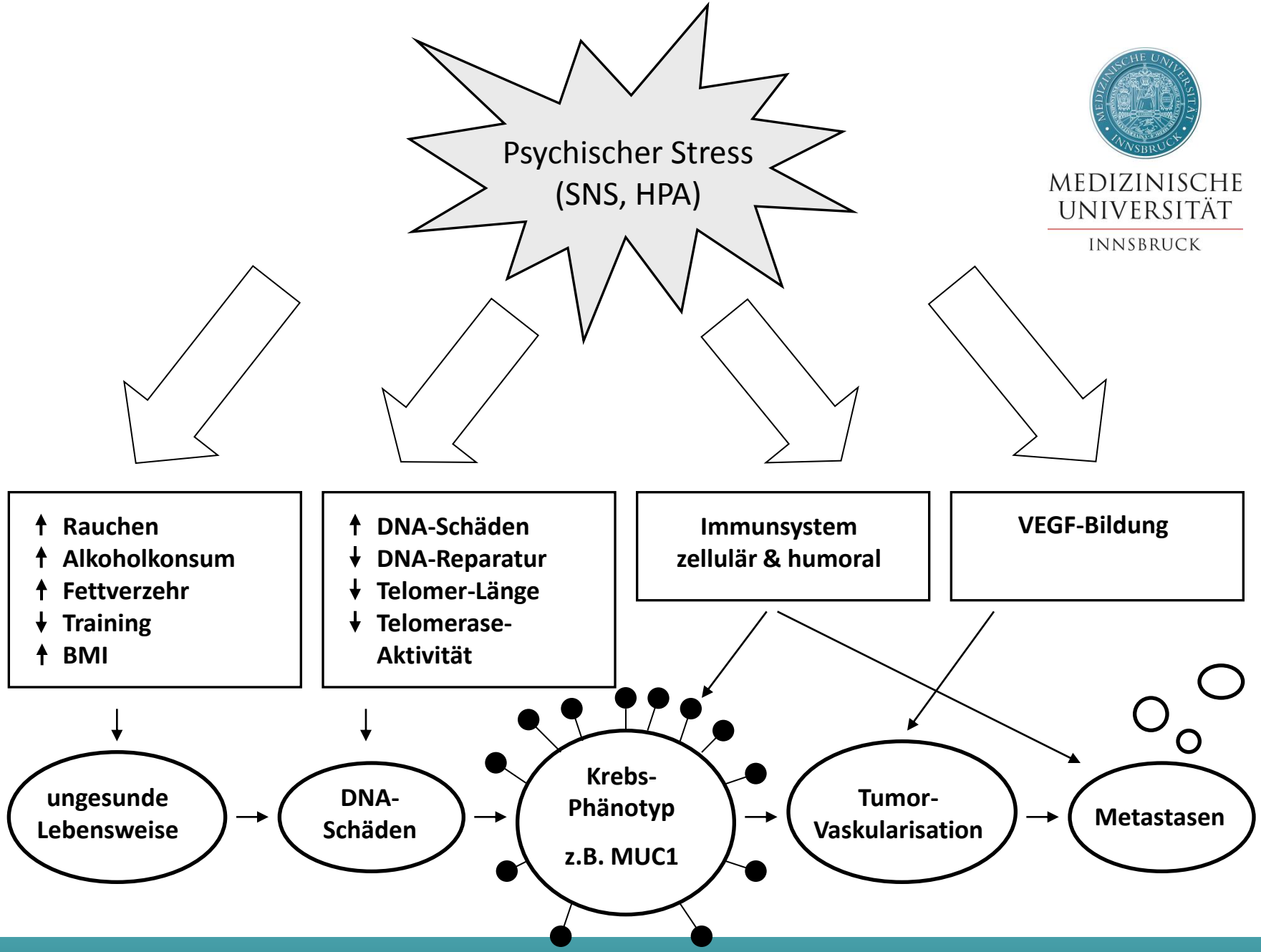
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Mathews et al. 2011: Erhöhter Stress, Immunsuppression (NKZA, γ-IFN) und reduzierte immunnukleäre Histon-Acetylierung (u.a. H4-K8) bei Brustkrebsdiagnose im Vergleich zu 4 Monate später (nach Primärtherapie)

- Witek-Janusek et al. 2013: Brustkrebspatientinnen mit frühkindlicher Traumatisierung sind noch Monate nach der Operation gestresster und weisen höhere IL-6-Levels auf

- Thornton et al. 2007: Latente Wachstumskurven von subjektivem Stress und natürlicher Killerzellaktivität nach Krebsdiagnose und –therapie zeigen:
  Rapide abfallender Stress (1) ist nach 18 Monaten mit besserer Immunaktivität (1) verbunden




Psychischer Stress
(SNS, HPA)
↑ Rauchen
↑ Alkoholkonsum
↑ Fettverzehr
↓ Training
↑ BMI
↑ DNA-Schäden
↓ DNA-Reparatur
↓ Telomer-Länge
↓ Telomerase-Aktivität
Immunsystem
zellulär & humoral
VEGF-Bildung
ungesunde Lebensweise
DNA-Schäden
Krebs-Phänotyp
z.B. MUC1
Tumor-Vaskularisation
Metastasen

# Entzündung und Depression: Sickness Behavior

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

<u>Sickness Behavior</u>

Erschöpfung
Appetitverlust
Schlafstörung

Traurigkeit
Interesselosigkeit
Kognitive Störung

PNI: Analogie zwischen Sickness Behavior und Depression (Yirmiya et al., 1999)

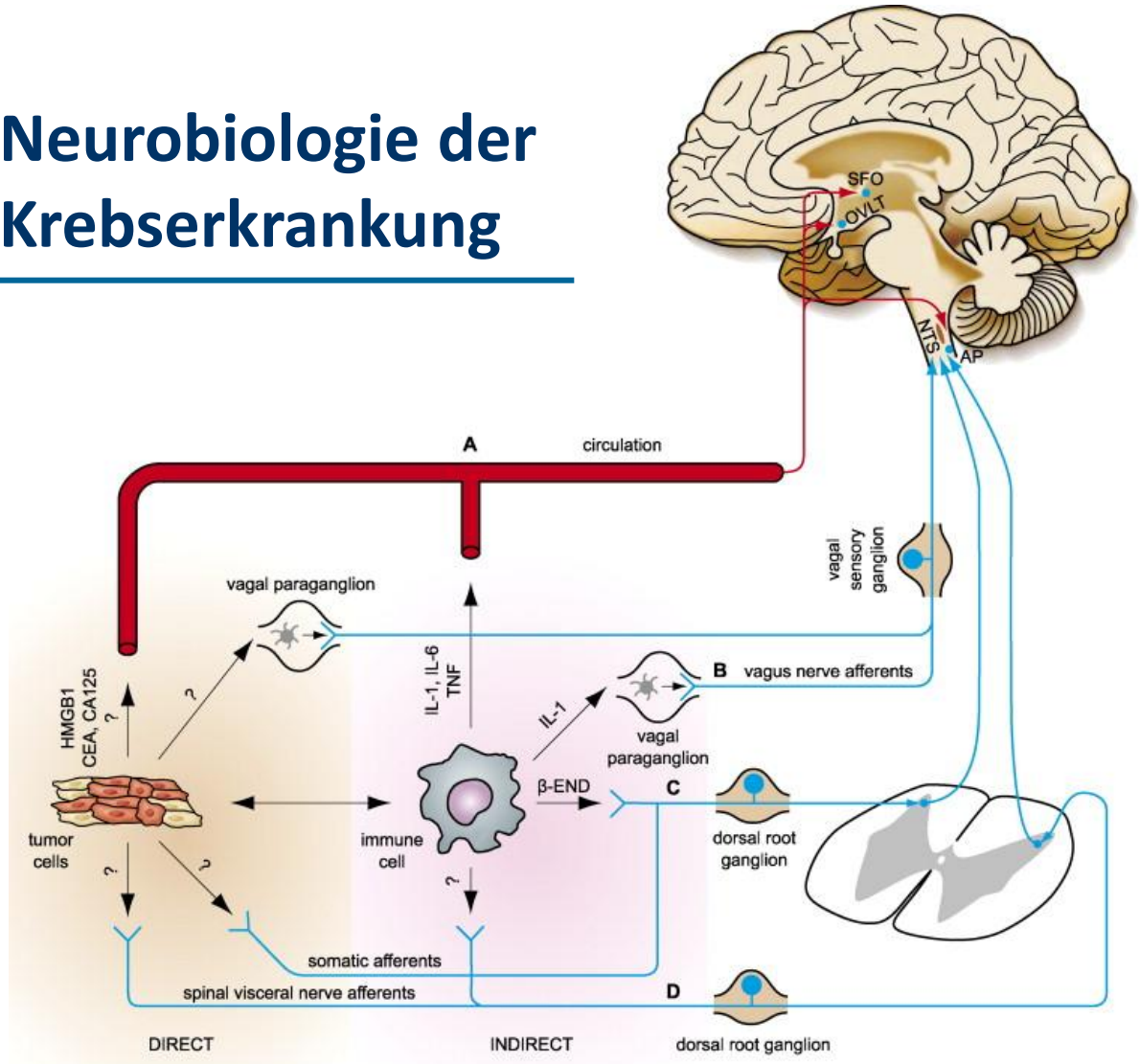
Psychiatrie: Makrophagen-Theorie der Depression (Maes et al., 1993)

Chronische Immun-aktivierung ist mit Depression assoziiert

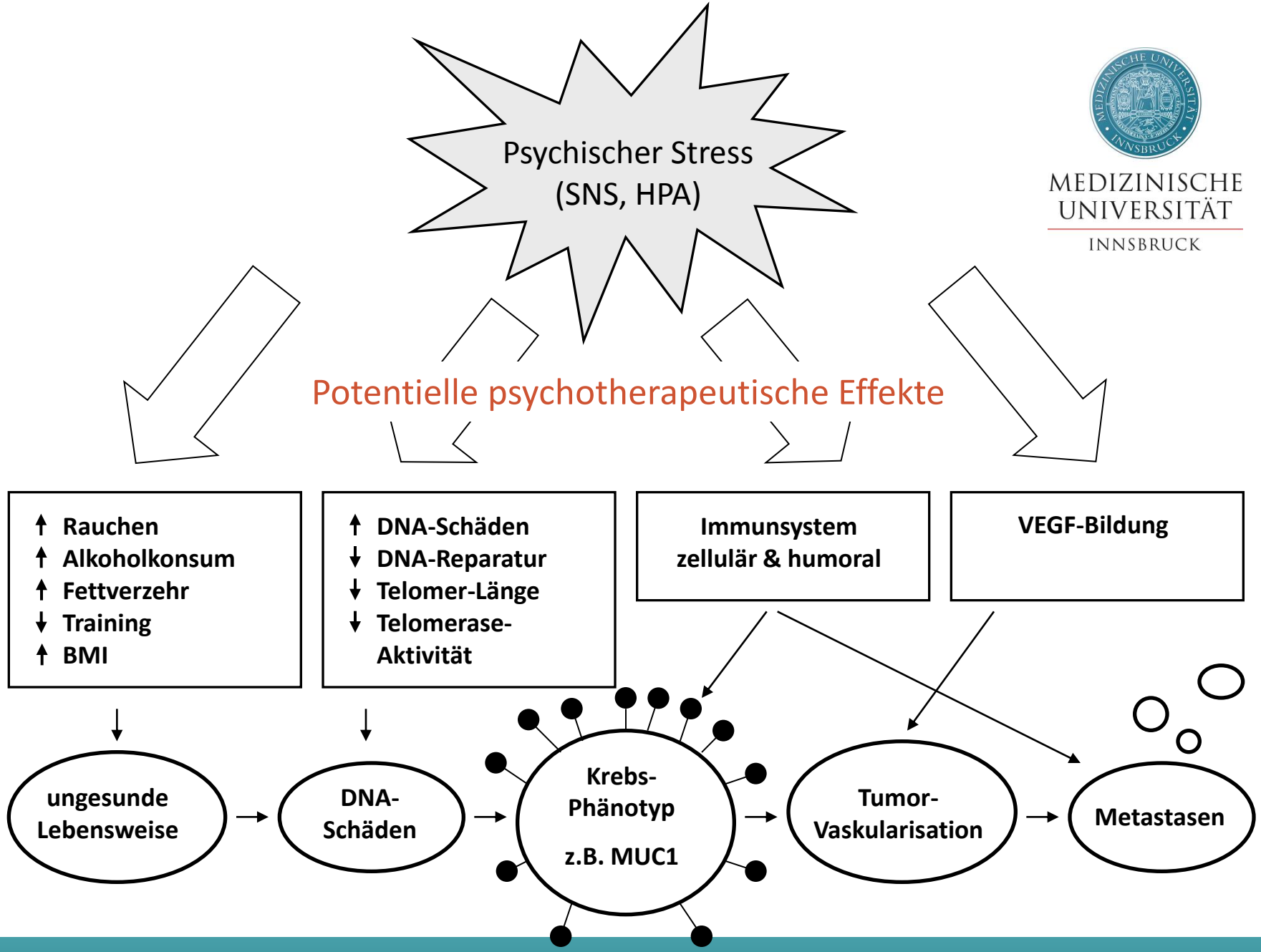
1. Immunotherapie (Krebs, Hepatitits C)
2. Körperliche Erkrankung mit entzündlicher Komponente
3. Altern

Dantzer & Kelley, Brain Behav. Immun., 2006

# Neurobiologie der Krebserkrankung




„We expect that cancer research that focuses on the role of the brain in tumorigenesis <u>might markedly extend our knowledge on the biology of cancer</u>.“ (Mravec et al. 2008)


Psychischer Stress
(SNS, HPA)
Potentielle psychotherapeutische Effekte
↑ Rauchen
↑ Alkoholkonsum
↑ Fettverzehr
↓ Training
↑ BMI
↑ DNA-Schäden
↓ DNA-Reparatur
↓ Telomer-Länge
↓ Telomerase-Aktivität
Immunsystem
zellulär & humoral
VEGF-Bildung
ungesunde Lebensweise
DNA-Schäden
Krebs-Phänotyp
z.B. MUC1
Tumor-Vaskularisation
Metastasen

# Gruppenpsychotherapie bei Brustkrebs beeinflusst Immunaktivität positiv

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

## Kognitiv-behaviorales Stress-Management bei Brustkrebs

- 4 Monate lang Gesundheitsedukation, kognitive Umstrukturierung, Training von Bewältigungsstrategien, psychologische Unterstützung in der Gruppe

- Verringerte Angst, mehr wahrgenommene soziale Unterstützung, bessere Ernährung, geringerer Nikotinkonsum, konstantere Medikamenteneinnahme, stärkere Vermehrung von T-Lymphozyten (Andersen et al. 2003)

- Nach 11 Jahren: Bei Psychotherapie geringeres Rückfallrisiko (29/33), geringere Mortalität (24/30), spätere Rezidiverkrankung (2,8/2,2) und spätere Mortalität (6,1/4,8) (2009)

- Mögliche **Gründe** für positive Effekte:
  - Reduktion von Stress
  - Reduktion der HPA- und ANS-Aktivität
  - Anstieg von schützender Immunaktivität
  - Reduktion von Entzündungsaktivität

# Religiösität und PNI

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

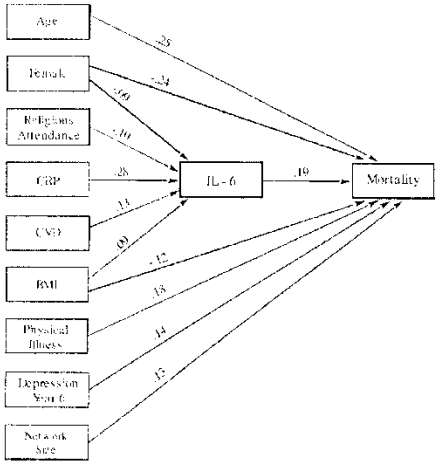
N = 557, 71,3a, gesund,

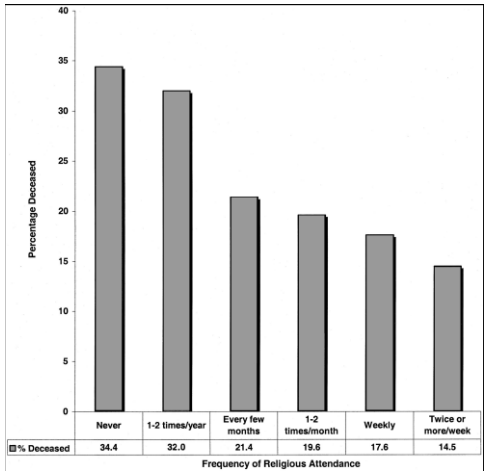
Beobachtungszeitraum 6 Jahre:

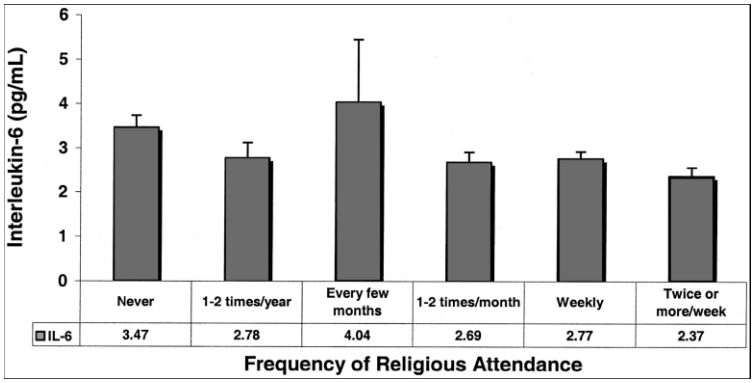
Je häufiger Personen in die Kirche gehen (ideal, mehr als ein Mal pro Woche!), desto geringer die Mortalitätsrate und geringer die IL-6-Plasmalevels (siehe Abb.);

IL-6 vermittelt den Effekt von Kirchgängen auf Mortalität

(Lutgendorf et al., 2004)



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

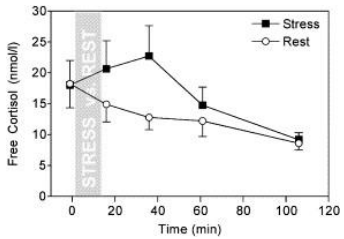
Psychoneuroimmunologie

Psychoneuroimmunologie und Krebs

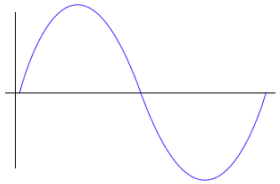
**Integrative Einzelfallstudien**

# In der biomedizinisch orientierten psychosomatischen Forschung ist wenig bekannt über

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

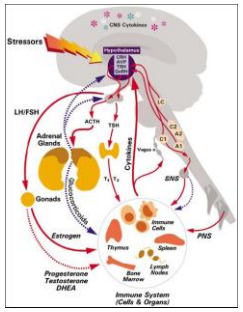



Zeitliche Verzögerungen
(z.B. zwischen Stressoren und immunologischer Reaktion)



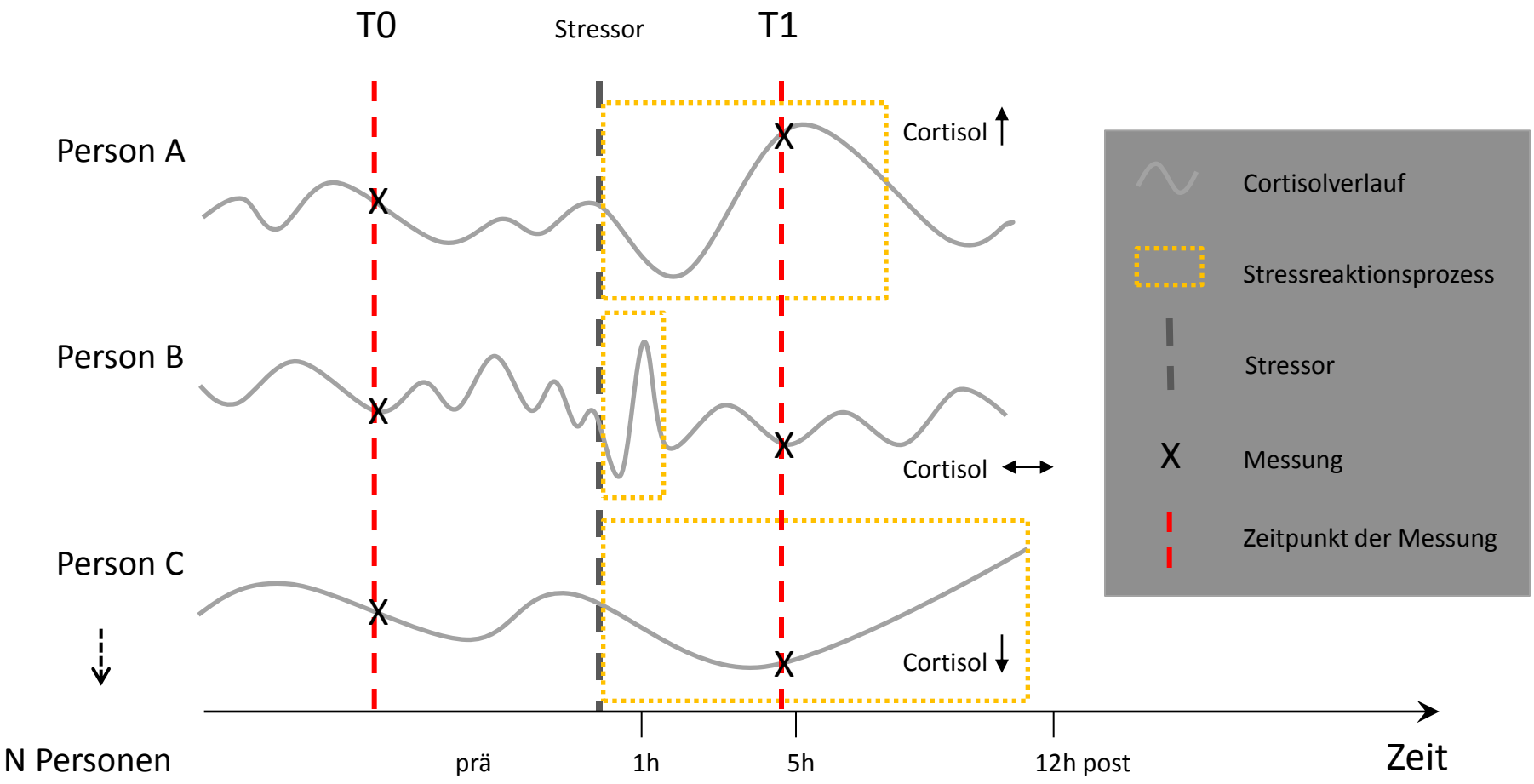
Reaktionsmuster
(z.B. biphasisch, multiphasisch)

*„Over the past half century, hundreds of studies have specifically focused on the **effects of psychological stressors on cortisol activation.** Despite the magnitude of this research enterprise, only two broad conclusions can be drawn from this literature as a whole.“ (Dickerson & Kemeny, 2004)*

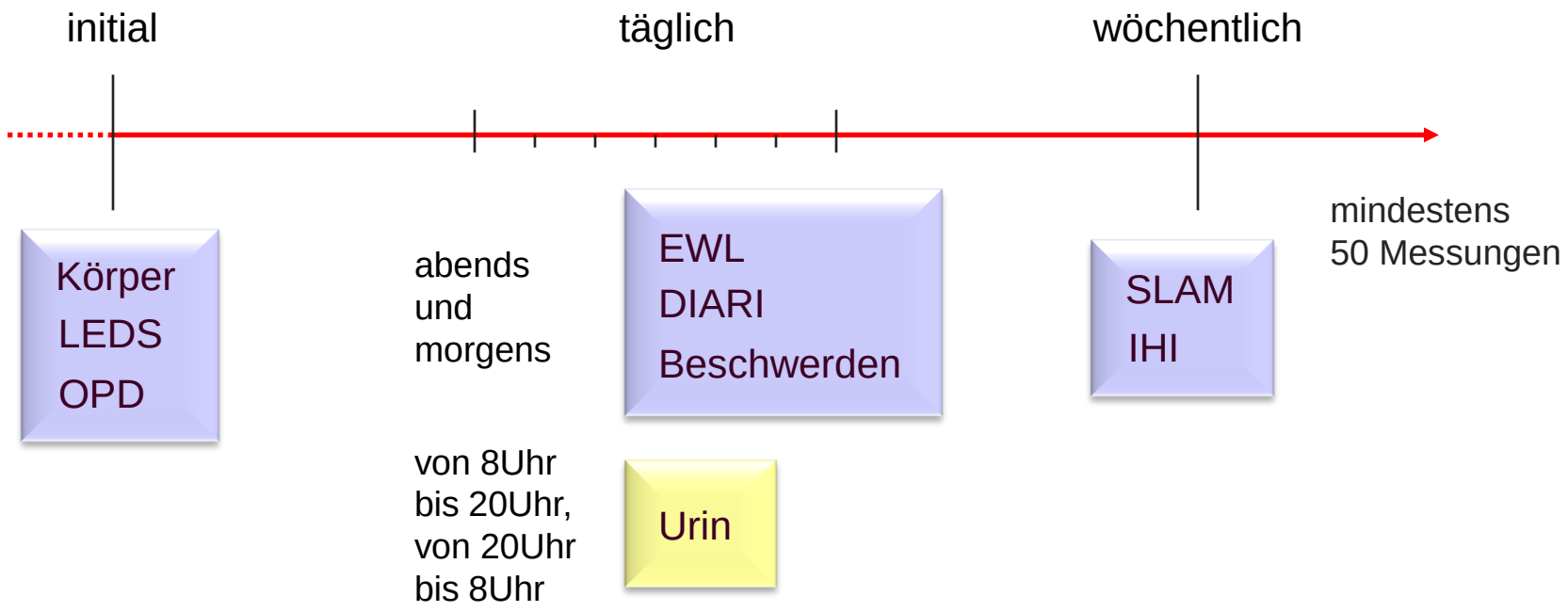



Wirkrichtungen
(psycho-biologische und/oder bio-psychologische Ursache-Wirkbeziehung)

# Möglicher Grund für Inkonsistenzen in herkömmlicher Gruppenforschung



# Integratives Einzelfalldesign, Datenerhebung



# Integratives Einzelfalldesign, Auswertung

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

Psychologische Analysen

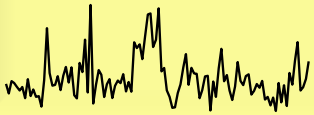
Biochemische Analysen

Zeitreihen-analysen

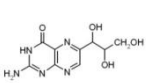
z.B. Rating der Alltagsereignisse (Stressintensität, Thema, Konflikt etc.)

Brown & Harris (1996)

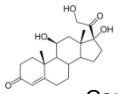
z.B. Messung von Urin-Neopterin (HPLC) und Urin-Interleukin-6 (ELISA)



Fuchs et al. (1993)

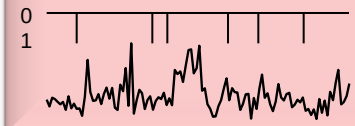


Neopterin



Cortisol

z.B. ARIMA Modellierung, Kreuzkorrelationsanalyse, Frequenzanalyse, Komplexitätsanalyse




Box & Jenkins (1976)
Schiepek et al. (2001)

# Fall 1 mit Brustkrebs: Beschreibung

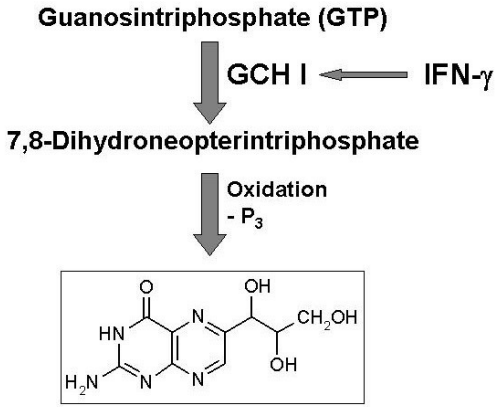
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- 60 Jahre alt, verheiratet, kinderlos, Akademikerin
- keine chronische Erschöpfung (MFI-20, SF-36), keine Depression (BDI)
- Vor fünf Jahren Erstdiagnose Brustkrebs (li, pT1c, N0, M0, G2, Her2-/neu+)
- Primärtherapie: brusterhaltende Chirurgie, Bestrahlung
- Vor einem Jahr lokales Rezidiv, linke Brust: Chirurgie, Brustentfernung
- Adjuvant: zunächst Tamoxifen (Antiöstrogen), dann Arimidex (Aromatase-Inhibitor)
- geht seit ihrer Diagnosestellung zu einem Psychoanalytiker

# Neopterin und Krebs

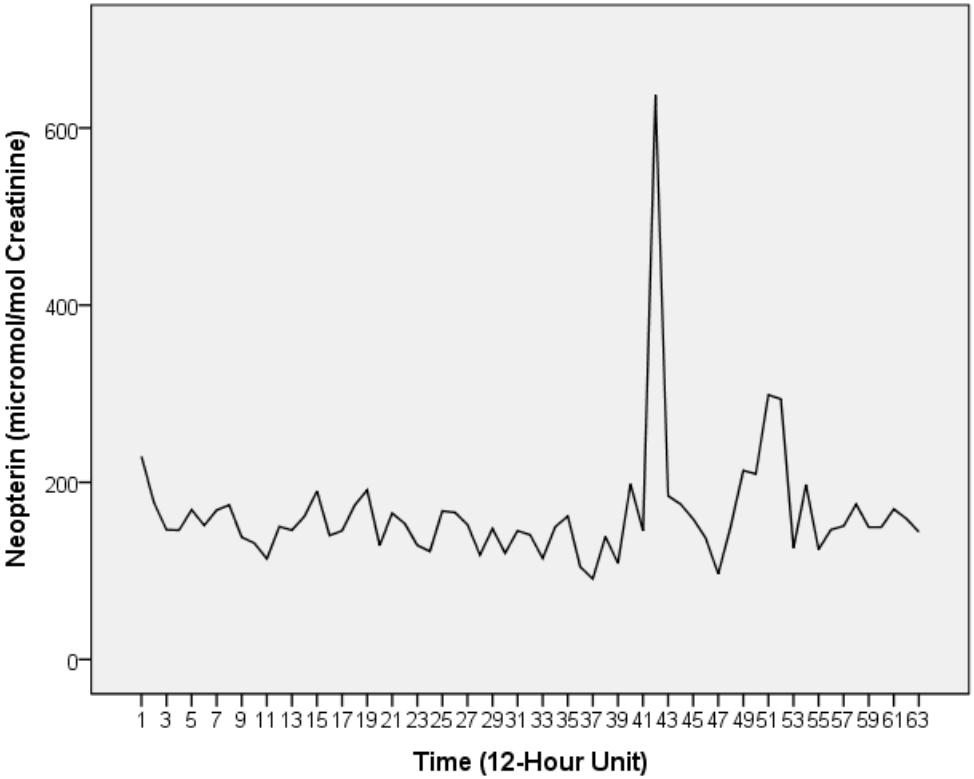
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Pteridin-Derivat
- Sensitiver Marker der zellulären Immunreaktion
- Wird von Makrophagen (“Fresszellen”) nach Stimulation von Interferon-g freigesetzt
- Interferon-g stammt von aktivierten natürlichen Killerzellen und T-Lymphozyten
- Erhöhte Neopterinkonzentrationen im Harn Ausdruck einer proinflammatorischen Immunlage, z.B. im Zusammenhang mit Krebs (Fuchs et al., 1993)
- Chronische Neopterinerhöhung bei Krebs ist prognostisch ungünstig (Murr et al., 1999)



Neopterin

# Fall 1 mit Brustkrebs: Zeitreihe des Urin-Neopterins über 32 Tage bzw. 63 12-Stunden-Einheiten




Mittelwert:
164 mmol/mol Kreatinin

Gesunde:
162 mmol/mol Kreatinin

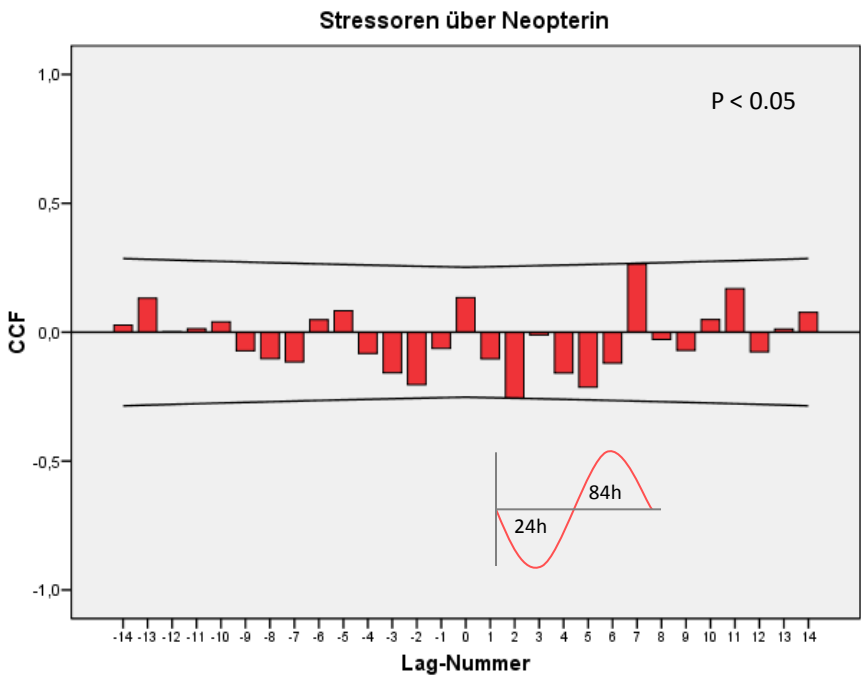
ungünstig bei Brustkrebs:
250 mmol/mol Kreatinin

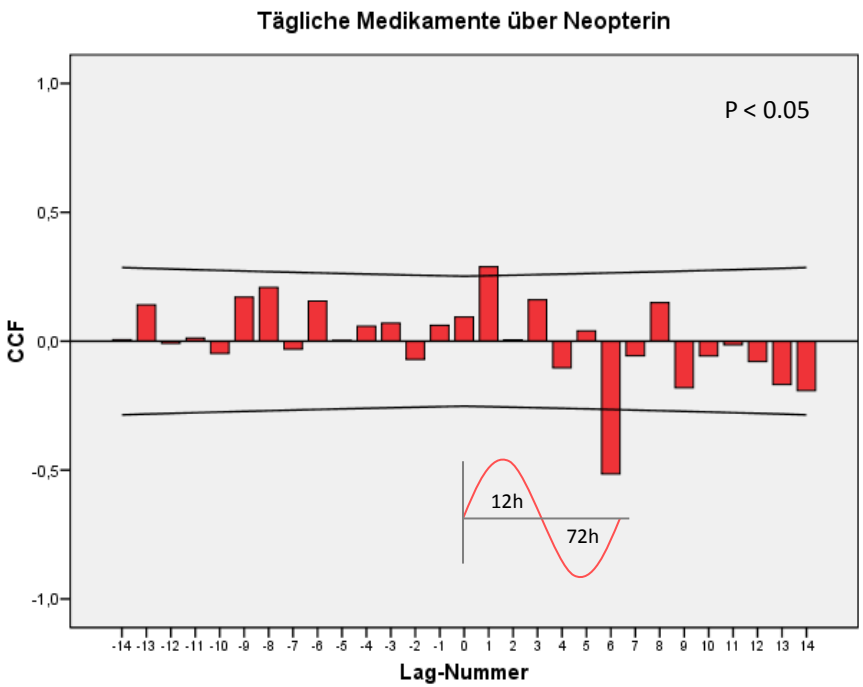
# Fall 1 mit Brustkrebs: Einfluss von emotional bedeutsamen Alltagsbelastungen und täglichen Medikamenten auf den Verlauf von Neopterin

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

**6 thematisch heterogene Stressoren:** Sorge um die Nichte (6), Ehemann verschluckt sich (12), Jahrestag des Rezidivs (18), wenig Mitgefühl (31) vor der Untersuchung (32), Weihnachten (35)

**Medikamente:** Anastrozol, 1mg, abends, Zinkorotat, 35mg, abends, Selenit, 0,05mg, untertags, Cinnabaris, unregelmässig, Natriumsulfur, 3 Tropfen, untertags



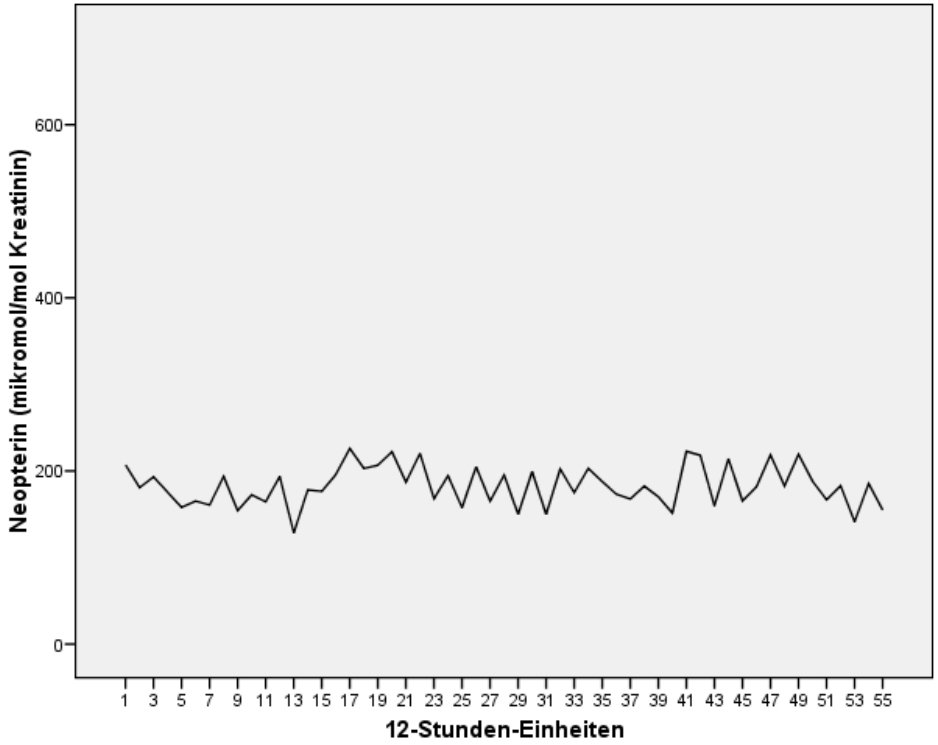



# Fall 2 mit Brustkrebs: Beschreibung

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- 49 Jahre alt, verheiratet, 3 Kinder
- Physiotherapeutin
- Chronische Erschöpfung (MFI-20, SF-36), keine Depression (BDI)
- Vor fünf Jahren Erstdiagnose Brustkrebs (re, pT2, pN1biv (6 of 13), cM0, G3, R0, ER 10%, PR 70-80%, HER2+/neu+, Score = 3)
- Primärtherapie: Mastektomie, Lymphektomie, Bestrahlung, Chemotherapie
- Adjuvans: Tamoxifen
- Vor einem halben Jahr Ende einer drei Jahre andauernden Psychotherapie

# Fall 2 mit Brustkrebs: Zeitreihe des Urin-Neopterins über 28 Tage bzw. 55 12-Stunden-Einheiten

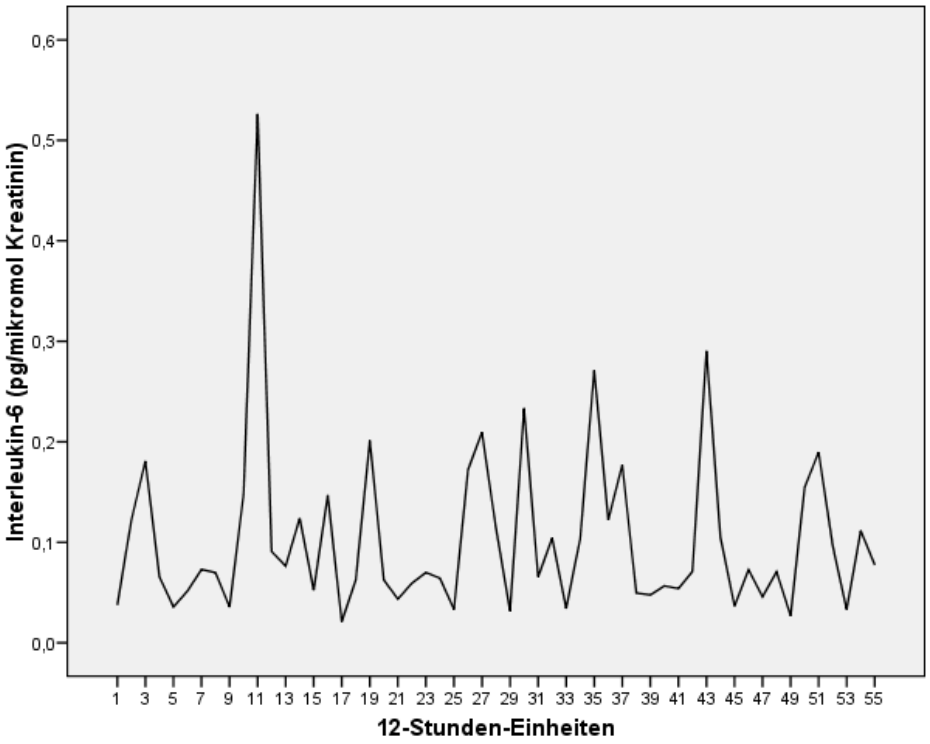



Mittelwert:
183 mmol/mol Kreatinin

Gesunde:
162 mmol/mol Kreatinin

ungünstig bei Brustkrebs:
250 mmol/mol Kreatinin

# Fall 2 mit Brustkrebs: Zeitreihe des Urin-IL-6 über 28 Tage bzw. 55 12-Stunden-Einheiten




Mittelwert:
0,1 pg/mmol Kreatinin

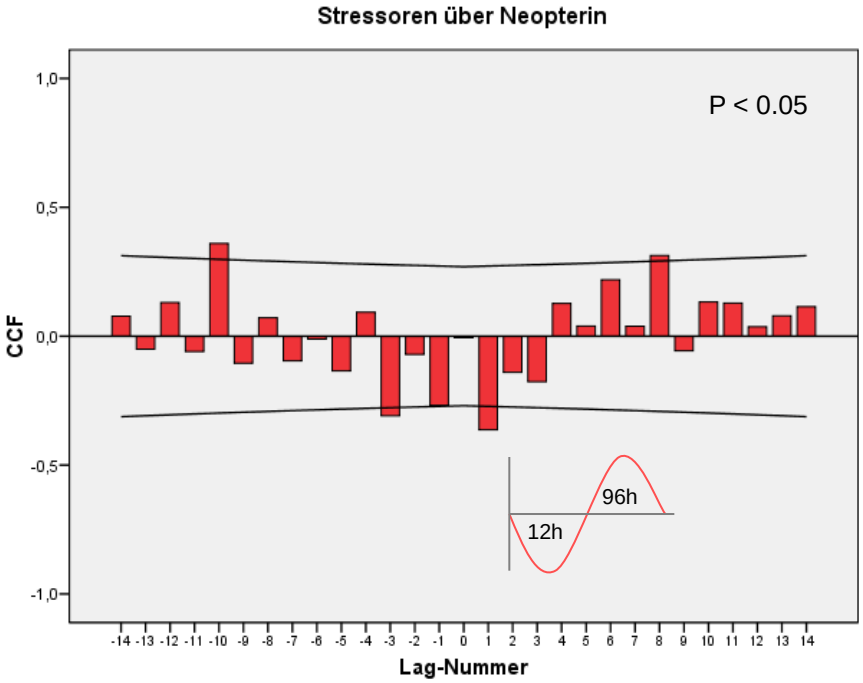
Gesunde:
0,9 pg/mmol Kreatinin

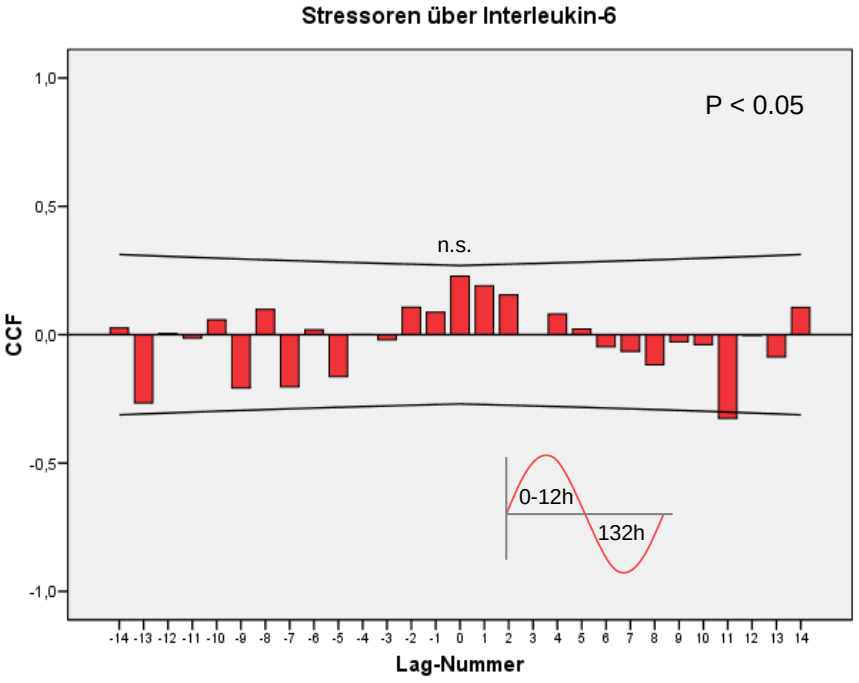
Brustkrebs (II)
1,5 pg/mmol Kreatinin)

# Fall 2 mit Brustkrebs: Einfluss von emotional bedeutsamen Alltagsbelastungen auf den Verlauf von Neopterin und Interleukin-6

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

**35 thematisch heterogene Alltagsstressoren,** u.a. Streits in der Ehe (2,7,13,42), Streits mit der pubertierenden Tochter (13,30,36), Jahrestag der Krebsdiagnose (26), Jahrestag der Mastektomie (34)

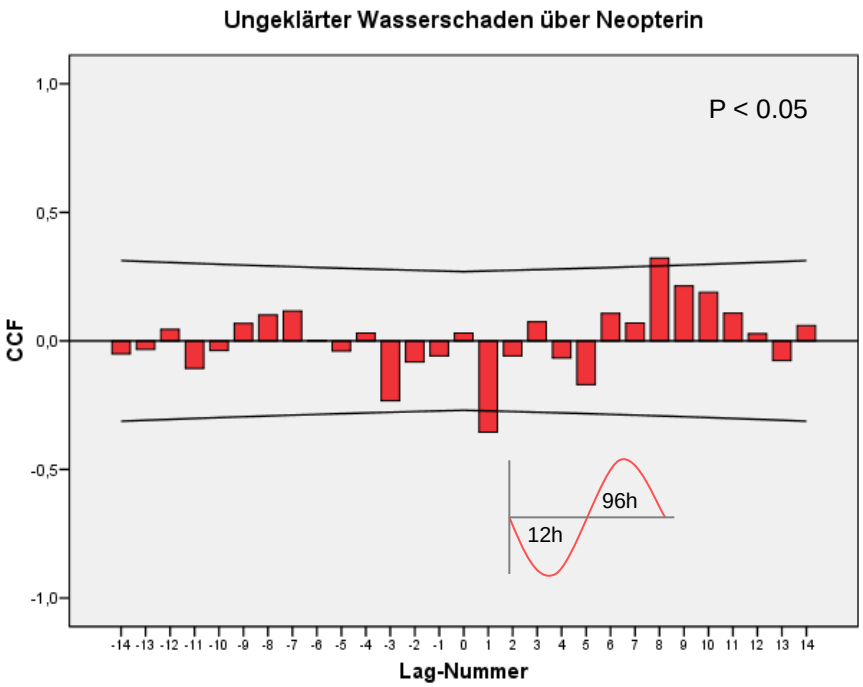


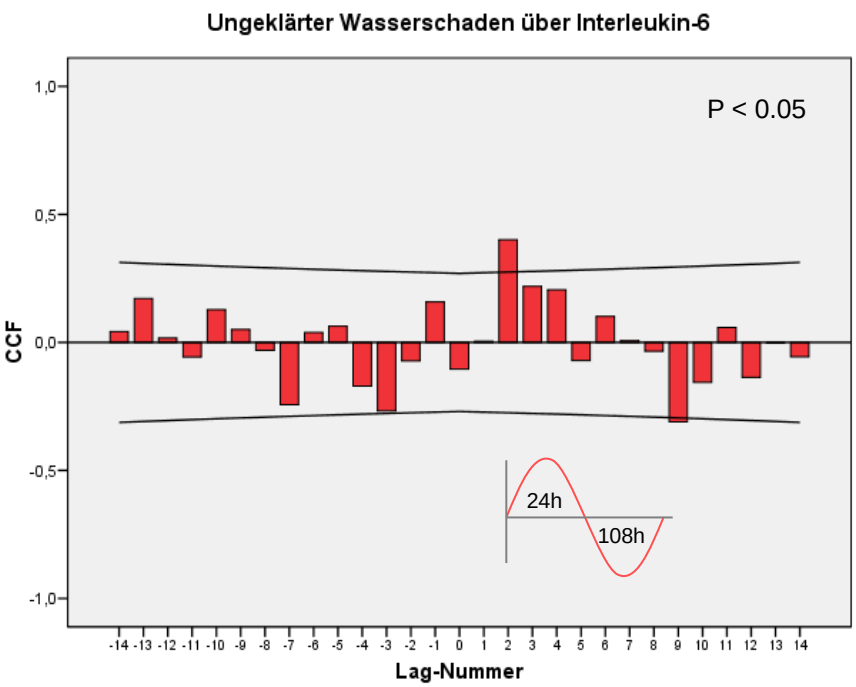



# Fall 2 mit Brustkrebs: Einfluss eines ungeklärten Wasserschadens auf den Verlauf von Neopterin und Interleukin-6

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

**4 thematisch homogene Alltagsstressoren,** bei denen ein Wasserschaden in einem Neubau immer wieder den Kontakt mit Handwerkern notwendig machte

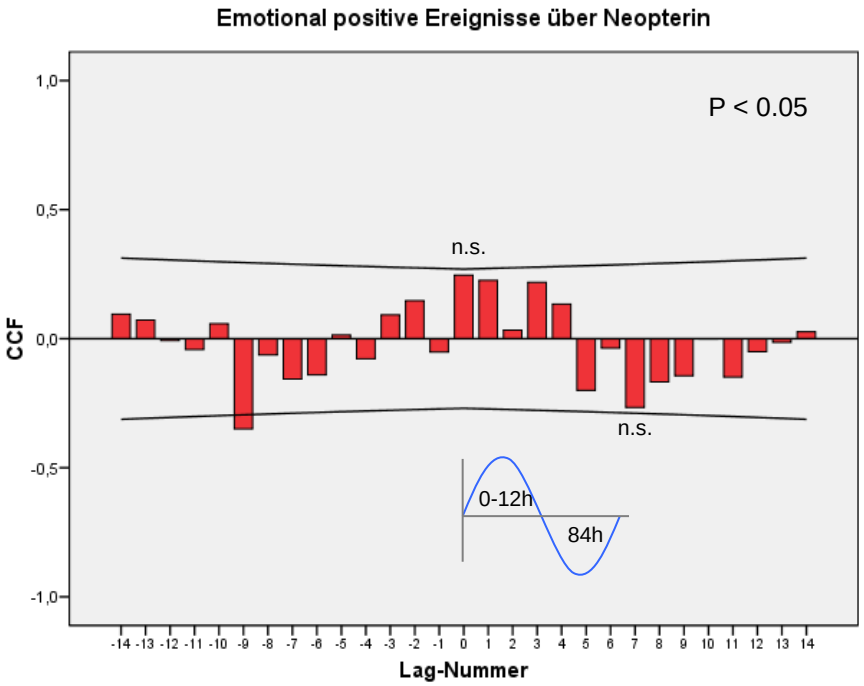


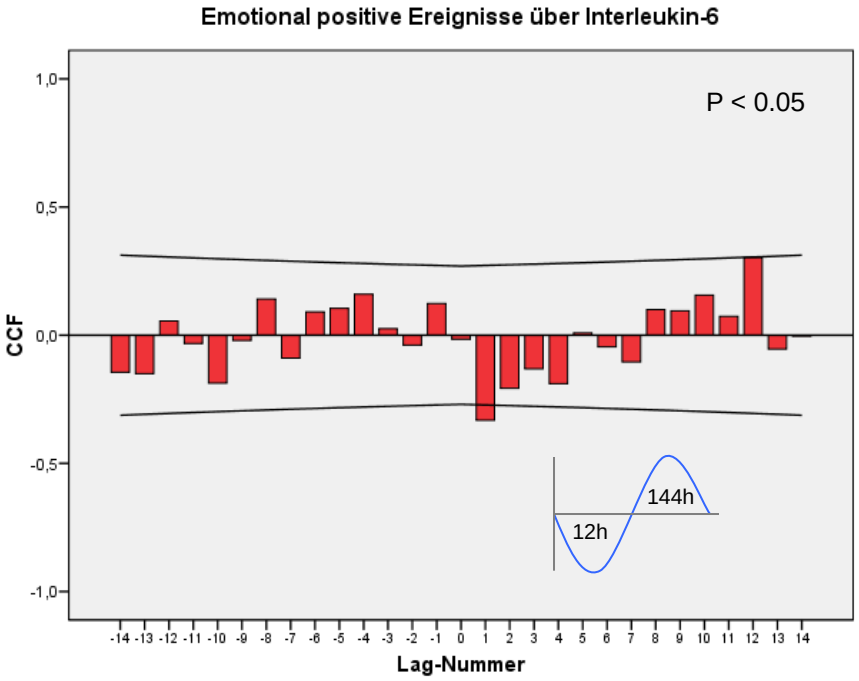



# Fall 2 mit Brustkrebs: Einfluss von emotional positiven Alltagsereignissen auf den Verlauf von Neopterin und Interleukin-6

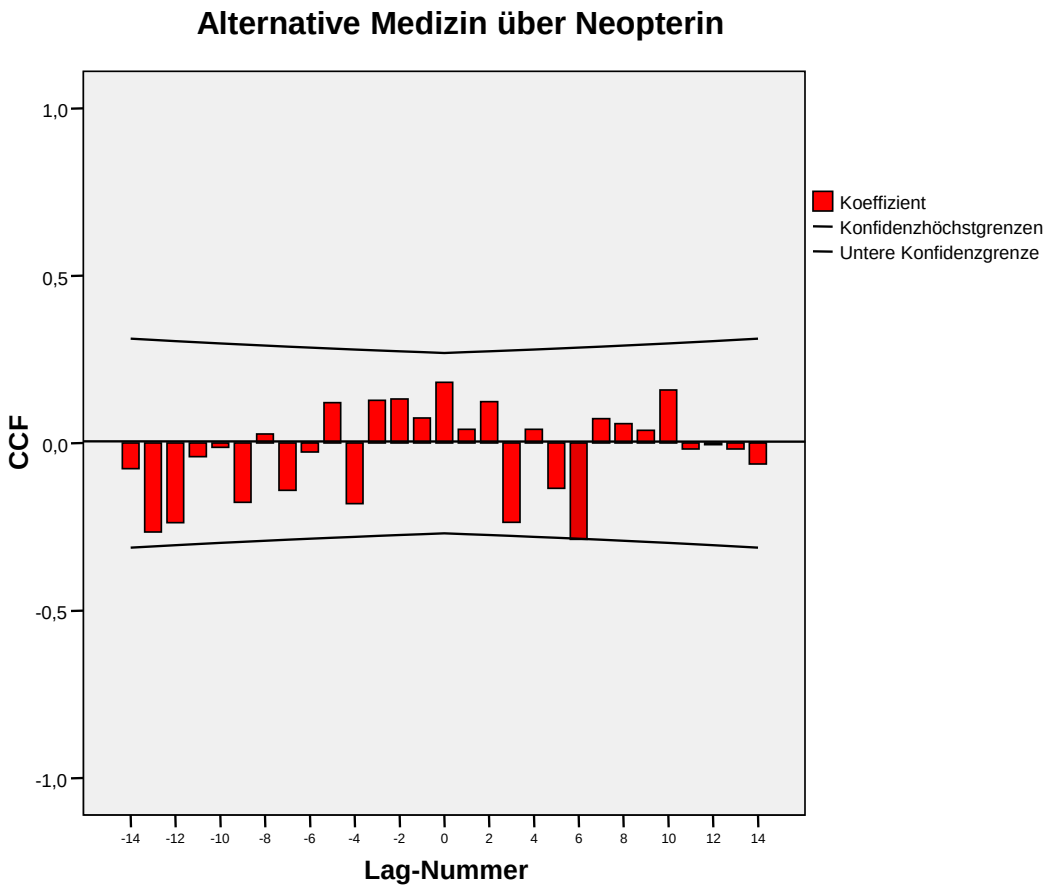
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

**15 thematisch heterogene, emotional positive Alltagsereignisse,** u.a. Chorproben (3,54), Veranstaltungen der Kinder (11,32), Studieninterviews (14,38), Tage ohne die Kinder (44-49)



# Fall 2: Tai Chi, Jin Shiu Jyutsu, energetisches Heilen und Gymnastik reduziert Entzündung



# Bisherige Ergebnisse

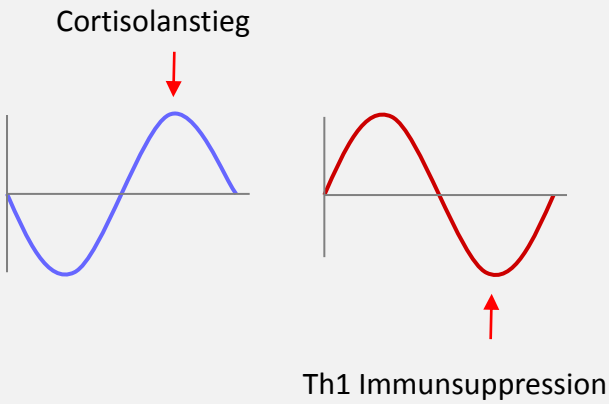
| | | Cortisol | | Neopterin | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Negativ | Positiv | Negativ | Positiv |
| SLE | Case 1 | | n.d. | ↑ | n.d. |
| | Case 2 | | | | |
| | Case 3 | | n.d. | | n.d. |
| Gesund | Case 4 | | | | |
| | Case 5 | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |
| | Case 6 | | ↓ | | |
| Brust-krebs | Case 7 | | | | |
| | Case 8 | | | | |
| Melanom | Case 10 | n.d. | n.d. | | |

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

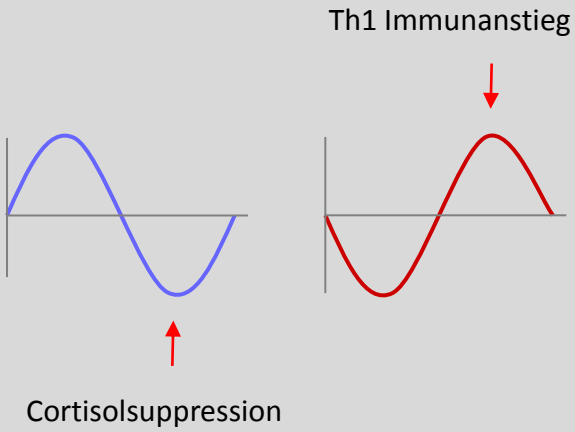
# Interpretation der bisherigen Ergebnisse

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

Normales Stress System




Hypocortisolismus



triggert Feedback-Regulation im Stresssystem

# Herzlichen Dank

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

den Patientinnen der integrativen Einzelfallstudien

den Kooperationspartnern in

| | |
|---|---|
| Freiburg: | Christina Burbaum<br>Kurt Fritzsche |
| Hannover: | Mechthild Neises<br>Gerhard Schmid-Ott |
| Innsbruck: | Dietmar Fuchs<br>Willi Geser |

und Ihnen!

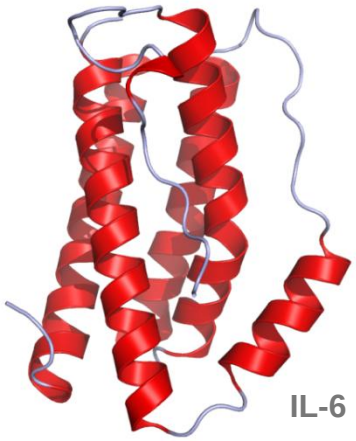
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

# Interleukin-6 (IL-6) und Krebs

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Glykosyliertes Polypeptid
- Biologisch aktiv bereits in geringen Konzentrationen (pg/ml)
- Ist IL-6 ein pro- (Marx, 2004) oder ein anti-inflammatorisches (Kidd, 2003) Zytokin (Th1 or Th2)?
- IL-6 hat sowohl Tumor förderliche als auch Tumor hemmende Effekte
- Chronische IL-6-Erhöhung bei Krebs ist prognostisch ungünstig (Knüpfer & Preiß, 2007)



# Achtsamkeitsübungen bei Brustkrebs beeinflusst Immunaktivität positiv

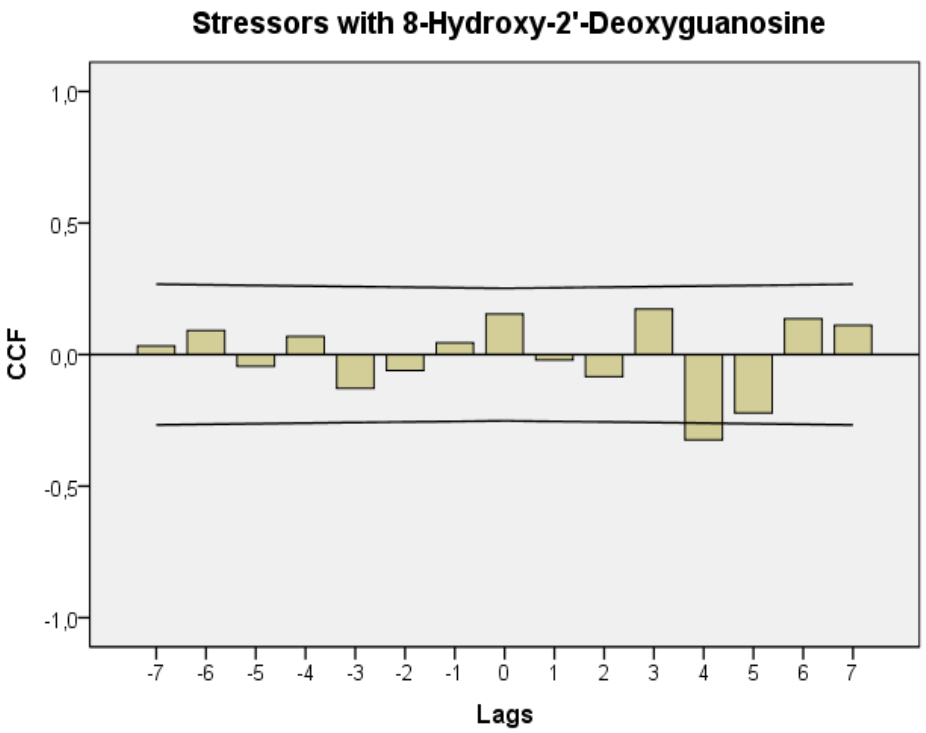
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

## Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR) bei Brustkrebs

- Achtsamkeit = nicht wertender Bewusstseinszustand, buddhistische Tradition
- MBSR = Meditation im Sitzen, Körperscan-Meditation, Yoga
- 8 Wochen lang in 2,5-stündigen Treffen + Übungen daheim
- Anstieg des Wohlbefindens u.a. positive psychische Faktoren
- Abfall von IFN-$\gamma$, TNF-$\alpha$ und IL-4 nach 6 Monaten (Carlson et al. 2007)
- Anstieg der natürlichen Killerzellaktivität nach 1 Monat *follow-up* (Witek-Janusek et al. 2008)

# Fall 1 mit Brustkrebs: Einfluss von emotional bedeutsamen Alltagsbelastungen auf den Verlauf von 8-OHdG

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK



# Indirekte β-adrenerge Effekte (u.a. über das Immunsystem) auf die Tumorentstehung

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Bildung, Tumorrekruitment 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 (Cole u. Sood 2012)

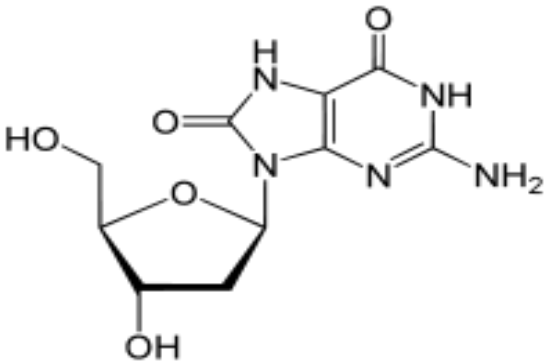
# 8-Hydroxy-2’-Deoxyguanosin (8-OHdG) und Stress

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- 8-Hydroxy-2’-Deoxyguanosin (8-OHdG) = oxidative Basenmodifikation, Oxidationsprodukt der DNA-Schädigung durch Hydroxyl (OH)-Radikale

- Biomarker der Krebsentstehung

- 8-OHdG-Anstieg ist ein Indiz für
  - Anstieg von oxidativem Stress
  - Abfall des antioxidativen Schutzes und/oder
  - schlechte Reparatur oxidativ geschädigter DNA




- N = 54, 41a, Nichtraucher, kein Alkohol: Subjektive Arbeitsbelastung, psychischer Stress, Gefühl, Arbeitssituation nicht verbessern zu können, ist bei Frauen, nicht jedoch bei Männern mit 8-OHdG-Anstieg in Immunzellen verbunden (Irie et al. 2001)

- Psychische Belastung ist mit Schädigung der DNA verbunden (Gidron et al. 2006)

# Positive Affekte und positive Immunität sind mit Aktivität im linken präfrontalen Cortex verbunden

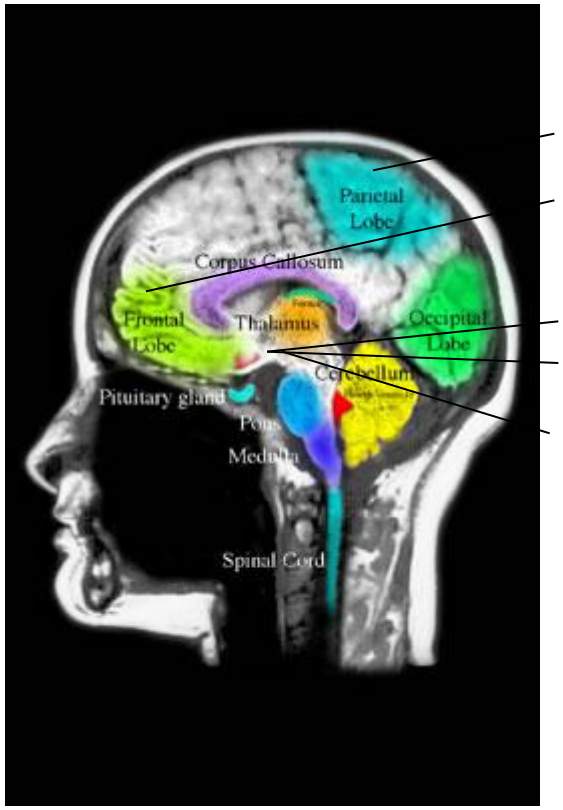
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

**Präfrontaler Cortex:**

- Re. dorsolateral: Vermeidungsziele, negative Emotionen (rechts medial reagiert auf Bestrafungen), hyperaktiv bei Depression
  Li. dorsolateral: positive Ziele, positive Emotionen (links medial reagiert auf Belohnungen), hypoaktiv bei Depression

- Kognitive Aktiviertheit, Aktivität im Verhalten, Ausdruck von positiven Affekten, schnelles Sprechen und Denken, **positive Immunaktivität** (Lymphozyten, natürliche Killerzellen)
  -> vermehrte Aktivität im **linken präfrontalen Cortex**

- Fighting spirit?




Sensorischer Cortex

**Präfrontaler Cortex (PFC)**

Hypothalamus

**Amygdala**

**Hippocampus**

# Hypnose bei Brustkrebs beeinflusst Immunaktivität positiv

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

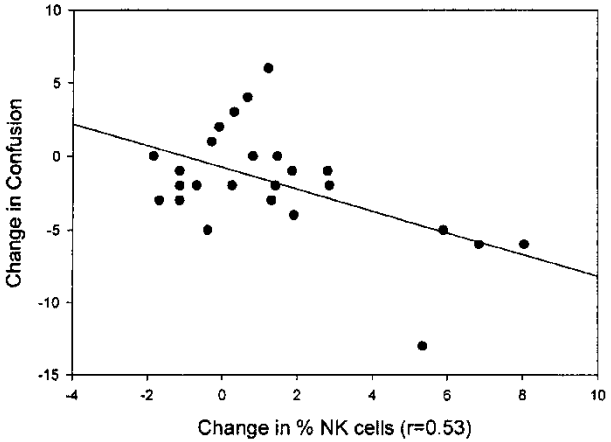
- **Hypnose** (hypnos, griech. Schlaf): Veränderter Bewusstseinszustand mit ausgeprägter nach innen gerichteter Aufmerksamkeit und extremer Sensitivität für Suggestion, z.B. um autonome Körperfunktionen zu beeinflussen

<u>Bakke et al., 2002:</u>

- 25 Patientinnen (37-81a) mit früherem Brustkrebs (Stadium I, II), Hypnose nach Methode von Simonton et al. (1977), psychologische (u.a. POMS) und immunologische Messungen (NKZZ, NKZA) vor der 8-wöchigen Interventionsphase (T1), kurz danach (T2) und 3 Monate danach (T3);

- Am Ende der 8-wöchigen Intervention sign. Abfall von psychischer Belastung (POMS) und Anstieg der NKZZ, nicht jedoch NKZA; sign. Korrelation (s. Abb.).

- Nach 3 Monaten keine dieser Effekte mehr nachweisbar.



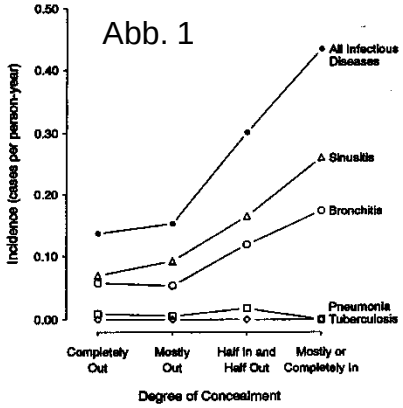
# Sich emotional Öffnen beeinflusst Immunaktivität positiv und verhindert Krebs

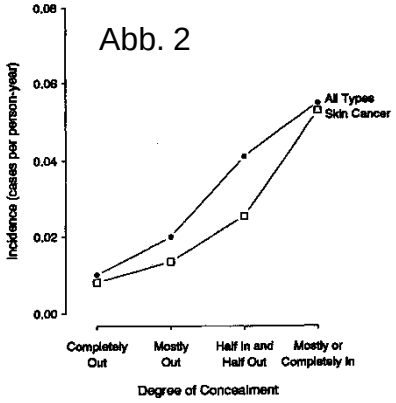
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Emotionales aus-sich-Herausgehen ist gesund, emotional gehemmt sein macht krank (Breuer & Freud, 1895)

- Kathartischer Prozess (jedoch kein interpersoneller Aspekt wie in Psychotherapie)

- Cole et al., 1996: 222 HIV+ Männer, 5a lang halbjährlich untersucht, Ausmaß des homosexuellen Outings steht in einer Dosis-Wirk-Beziehung zur Inzidenz infektiöser Krankheiten (Abb. 1) und von Krebs (Abb. 2)



# Konditionierung der Aktivität von natürlichen Killerzellen beim Menschen

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

**Lernphase** (n = 24, gesund, Studenten)
Subkutane Injektion von 0.2mg Adrenalin **(UCS)**
+ Brausebonbon (Dynamit, Frigeo) **(CS)**

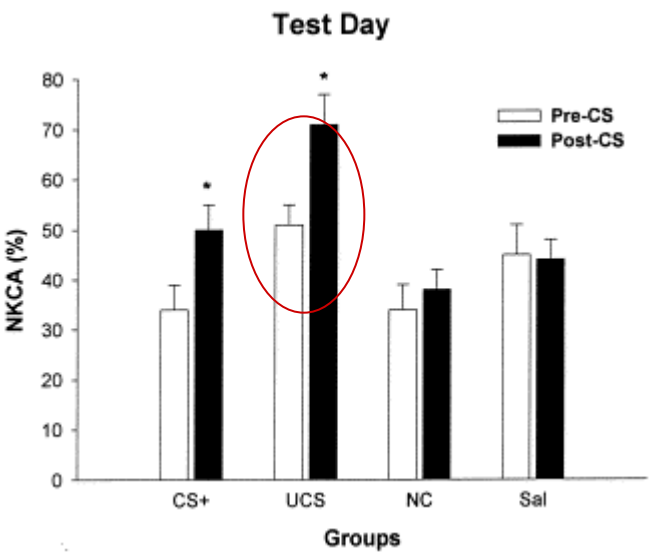
↓

Anstieg der natürlichen Killerzellaktivität **(UCR)**

**Testtag**
Subkutane Injektion von immunol. unwirksamer Kochsalzlösung + Brausebonbon **(CS)**

↓

Anstieg der natürlichen Killerzellaktivität **(CR)**




| Group | Treatment | | | | | Expected alteration of NK cell activity |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Day 1 | Day 2 | Day 3 | Day 4 | Day 5 | |
| Conditioned | CS+E | CS+E | CS+E | CS+E | CS+Sal | ↑ |
| Saline control | CS+Sal | CS+Sal | CS+Sal | CS+Sal | CS+Sal | – |
| Epinephrine control | CS+E | CS+E | CS+E | CS+E | CS+E | ↑ |
| Unpaired control | CS*+E | CS+E | CS+E | CS+E | CS+Sal | – |

[a]CS, conditioned stimulus (sherbet sweet); E, epinephrine; Sal, saline; CS*, presentation of CS and UCS in a non-contingent manner. **Prinzipiell Information über gespritzte Substanz erst nach der Studie.**