

Stress und Krebs

Dr. Günther Linemayr

Inhaltsverzeichnis Stress und Krebs

1 Einführung.....	2
2 Psychosomatik der Krebserkrankung.....	3
2.1 Historisches.....	3
2.2 Gegenwärtiger Stand der Wissenschaft.....	5
3 Pathophysiologische Effekte der Stressreaktion und Karzinogenese.....	6
3.1 Steigerung von Verbrennungsvorgängen.....	7
3.2 Vermehrte Bildung von freien Radikalen.....	7
3.3 Chronische Entzündungen.....	8
3.4 Hemmung der Apoptose.....	8
3.5 Hyperglykämie.....	9
3.6 Adrenalinwirkung auf Tumorzellen.....	10
3.7 Melatonin.....	11
3.8 Immunsystem.....	13
3.9 Chaperone.....	14
4 Indirekte Einflüsse von Stress auf Krebs.....	14
4.1 Ernährung.....	15
4.2 Bewegung.....	15
4.3 Rauchen.....	16
4.4 Alkohol.....	16
5 Stress, Krebs und Depression. Psychologische Studien.....	17
6 Conclusio.....	19
Literatur.....	20

Stress und Krebs

1 Einführung

Die Stressreaktion ist eine evolutionsbiologisch angelegte, intensive Alarmreaktion des Gesamtorganismus auf Gefahr. Sie programmiert den Organismus für Kampf oder Flucht, Aggression oder Verteidigung und dient damit dem Überleben. Am Anfang steht immer eine Wahrnehmung, diese kann von außen (ich sehe, ich höre, etc.) oder von innen (Schmerz, eine Erinnerung, eine Vorstellung) kommen. Entscheidend ist nun, wie diese Wahrnehmung bewertet wird. Eine negative Bewertung, welche vorwiegend in den Mandelkernen stattfindet, führt automatisch zur Auslösung der Stressreaktion. Wie wir etwas bewerten, ist immer subjektiv und vorwiegend von unseren Vorerfahrungen, insbesondere von unseren frühen Beziehungserfahrungen, abhängig. (Die aus den 50iger Jahren des vorigen Jahrhunderts stammende Bindungstheorie von *John Bowlby* wird dadurch neurobiologisch bestätigt.) Vom Gehirn ausgehend wirkt sich die Stressreaktion neuroendokrin auf den gesamten Organismus und auf praktisch alle Körperfunktionen aus, wobei die Reaktion über zwei Achsen abläuft. Die erste (schnellere) Reaktionsachse führt zu einer Aktivierung der Adrenalin- und Noradrenalin-synthese im Hirnstamm (Nucleus coeruleus) und in der Folge zu verstärkter Adrenalin- und Noradrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark (SAM = Sympathiko - adreno- medulläres - System). Die zweite (etwas langsamere) Achse läuft über eine Ausschüttung von CRH im Hypothalamus, welches einerseits selbst einige Effekte im Organismus hat und andererseits in der Hypophyse die Ausschüttung von ACTH bewirkt. Dieses stimuliert die Nebennierenrinde zur Ausschüttung von Cortisol (HHN = Hypothalamus - Hypophysen - Nebennieren - Achse).

Die Neuromentale Medizin hat die Forschungsergebnisse zu den physiologischen und pathophysiologischen Effekten der Stressreaktion zusammengetragen. Betrachtet man die vielfältigen Auswirkungen der Stressreaktion, so wird klar, dass Stress einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf der meisten Krankheiten hat. Die körperlichen Auswirkungen der Stressreaktion eröffnen auch einen neuen Blickwinkel auf die Psychosomatik. Bisher wurde der Psychosomatik

immerwieder vorgehalten, dass sie nur mangelhaft oder gar nicht erklären könne, wie seelische Einflüsse zu körperlichen Erkrankungen führen. Diese Erklärungslücke wird durch die Neuromentale Medizin geschlossen. Unterschiedliche negative Emotionen (Angst, Ärger, Resignation, Einsamkeit, Überforderung, Konflikte, Hader, Ekel, u.v.a.m.) lösen die Stressreaktion aus und bewirken – besonders wenn sie chronisch sind – zahlreiche negative Effekte im Organismus, die für die Entstehung von Krankheiten verantwortlich oder daran mitbeteiligt sind. Eine zentrale Rolle nimmt dabei die Depression ein. Dass bei Depressionen gehäuft körperliche Beschwerden und Krankheiten auftreten, ist als „somatisierte Depression“ oder „Depression mit Somatisierungstendenz“ schon lange bekannt. Die neuen Erkenntnisse der Neurowissenschaften haben klar gemacht, dass Depression eine Stresserkrankung ist (10).

In der Folge wirdzunächst eine geraffte Übersicht über die Entwicklung der Theorien zur Psychosomatik der Krebserkrankung gegeben; danach wird näher auf die pathophysiologischen Einflüsse eingegangen werden, welche die Stressreaktion auf die Krebsentstehung und auf das Krebswachstum ausübt. Damit wird eine neue Sichtweise auf die Psychosomatik der Krebserkrankung eröffnet.

2 Psychosomatik der Krebserkrankung

2.1 Historisches:

Die Frage, ob seelische Einflüsse bei der Krebserkrankung eine Rolle spielen oder nicht, ist nahezu so alt wie die Medizin selbst. Die Antworten darauf waren und sind unterschiedlich.

Hippokrates (ca. 460 – 370 v. Chr.) vertrat die Viersäftelehre, die zwischen körperlichen und seelischen Phänomenen keinen Unterschied machte. Er meinte, dass Krebs von der „schwarzen Galle“ käme; die schwarze Galle heißt im Altgriechischen „Melancholia“. Wir können heute „Melancholia“ mit „Depression“ übersetzen.

Galen (2.Jh. v. Chr.), der berühmte Arzt des alten Roms, beobachtete, dass melancholische Frauen häufiger an Brustkrebs erkrankten als sanguinische.

In der Folge existierten bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts unterschiedliche magische, spiritualistische und religiöse (Besessenheit, Krankheit als Strafe Gottes) Krankheitstheorien und damit auch Krebstheorien.

Ab der Mitte des 19. Jh. begann die Entwicklung und der Siegeszug der naturwissenschaftlichen Medizin und damit auch die Beschränkung der Wirklichkeit auf wissenschaftlich fassbare und messbare Bereiche. Von *Rudolf v. Virchow*, Pathologe an der Charité´ in Berlin und als Begründer der Cellularpathologie einer der wichtigsten Exponenten der neuen naturwissenschaftlichen Medizin, stammt der berühmte Ausspruch: „Ich habe schon tausende Leichen sezirt und noch nie eine Seele gefunden“. So wurde der Psychosomatik insgesamt und damit auch der Psychosomatik der Krebserkrankung eine klare Absage erteilt.

Gleichsam als Gegenreaktion auf die naturwissenschaftliche Medizin begründete *Sigmund Freud* zu Beginn des 20. Jh. in Wien die Tiefenpsychologie, in deren Gefolge sich wieder eine Psychosomatik entwickelte. So entstanden auch tiefenpsychologisch abgeleitete psychosomatische Krebstheorien (37):

- 1) Krebs als Aktualneurose: Hauptvertreter ist *Wilhelm Reich*, der auch als erster Psychotherapie für Krebskranke angeboten hat und in seinem Buch „Der Krebs“ über Heilungen von Krebs durch Psychotherapie berichtet hat. Gestaute libidinöse, sexuelle oder aggressive Energie soll Auslöser für Krebs sein.
- 2) Krebs als Konversionssymptom: folgt der von Freud formulierten Konversionstheorie. Krankheit (auch Krebs) wird als symbolischer Ausdruck von Triebkonflikten im Sinne einer Organsprache gedeutet (z.B.: *Georg Groddeck*).
- 3) Krebs bei alexithymen Patienten: folgt dem Alexithymie – Konzept nach *Sifneos*, wonach die mangelnde Fähigkeit, Gefühle wahrzunehmen und/oder auszudrücken, zu Körperkrankheiten disponieren soll. Hier besteht eine gewisse Verbindung zum Konzept der Krebspersönlichkeit.

Gemeinsam ist den drei genannten Theorien, dass sie heute – ausgenommen vielleicht in konservativen psychoanalytischen Zirkeln – keine Bedeutung mehr haben.

2.2 Gegenwärtiger Stand der Wissenschaft:

Gegen Ende der 1950iger Jahre setzte, von den USA ausgehend, die moderne psychoonkologisch-epidemiologische Forschung ein. In vorwiegend retrospektiven Studien wurden prämorbid psychische und psychosoziale Faktoren mit dem Auftreten von Krebserkrankungen korreliert. Dies führte zum einen zur sog. Verlusthypothese (37), man stellte fest, dass Krebskranke häufiger schwere Verlusterlebnisse (insbesondere Todesfälle von nahen Angehörigen) in der Vorgeschichte hatten. Die Verlusthypothese wurde später noch psychoneuroimmunologisch gestützt, als man herausfand, dass die Trauerreaktion nach dem Tod eines Familienmitgliedes mit einer deutlichen Immunsuppression einhergeht (9).

Zum anderen – und damit beschäftigt sich der größere Anteil der psychoonkologischen Studien – wurden Persönlichkeitsfaktoren mit dem Auftreten von Krebserkrankungen korreliert (*LeShan, Bahnson, Shekelle, Simonton* u.a.), am häufigsten Depression, weiters starke Autoritätsgläubigkeit, verminderter Gefühlsausdruck, verminderte Fähigkeit zum Ausdruck von Aggression, Altruismus, verstärkte Anpassung, Neigung zu Überforderung, Neigung zu Hoffnungslosigkeit und Selbstaufgabe und andere mehr. Alle diese Faktoren wurden im Konzept der Krebspersönlichkeit zusammengefasst (37, 42) und schließlich formulierte *L. Temoshok* 1985 unter dem Eindruck der Ergebnisse einer eigenen Studie den Typ C (typus carcinomatosus) in Ergänzung zu den aus der Kardiologie bekannten Persönlichkeitstypen A und B (40).

Das Konzept der Krebspersönlichkeit wurde von Beginn an von der naturwissenschaftlichen Medizin, aber auch innerhalb der Psychoonkologie selbst, wütend bekämpft. Tatsächlich sind die dem Konzept zugrunde liegenden Studien in ihren Ergebnissen uneinheitlich, vorwiegend retrospektiv (daher wurde argumentiert, dass Depression und bestimmte Persönlichkeitseigenschaften nicht die Ursache, sondern eher die Folge der Krebserkrankung seien), und teilweise methodisch mangelhaft. 1994 erklärte *R. Schwarz* (37) nach kritischer Durchsicht aller Studien das endgültige Aus für das Konzept der Krebspersönlichkeit. 1998 stellte *B. H. Fox* nach einer Metaanalyse der entsprechenden Studien fest, dass sowohl die Verlusthypothese als auch die Depressionshypothese für die Entstehung von bösartigen Erkrankungen wissenschaftlich irrelevant sind (16).

Seit 1998 wurden und werden allerdings immer wieder neue Untersuchungen vorgelegt, die insbesondere die Faktoren Depression und Stress als mögliche kausale Kofaktoren für die Entstehung von Krebserkrankungen betrachten. Die Studienqualität ist inzwischen etwas besser geworden, insbesondere sind mittlerweile die meisten Untersuchungen prospektiv, die Ergebnisse bleiben aber weiter inkonsistent.

Alle Studien haben mehrere ungelöste Probleme gemeinsam: Anders als im somatischen Bereich sind die Messinstrumente im psychischen Bereich uneinheitlich. Phänomene wie Angst oder Depression werden mit Hilfe von Fragebögen erfasst. Es werden jedoch weltweit viele unterschiedliche Fragebögen benutzt, so dass die Ergebnisse schon aus diesem Grund nicht vergleichbar sind. Darüber hinaus misst ein Fragebogen beispielsweise grundsätzlich nicht Depression, sondern das, was die subjektive Vorstellung von Depression der Fragebogen-Autoren ist (anders als im somatischen Bereich, wo ein Analysegerät beispielsweise die Kalium-Konzentration im Blut misst).

Gerne werden in Studien als Maß für Belastung oder Stress bestimmte Life-Events herangezogen, so z.B. Tod eines Elternteils oder Arbeitslosigkeit. Es ist sicher so, dass derartige Life-Events allgemein als Stressauslöser angenommen werden können, allerdings sind die subjektive Bedeutung und die individuelle Verarbeitung sehr unterschiedlich, diese wird jedoch nicht untersucht. Tatsächlich ist es aber die subjektive Verarbeitung, die für das Ausmaß von Stress und Depression im Einzelfall verantwortlich ist und damit die Neigung, krank zu werden, bestimmt.

Studien bedienen sich grundsätzlich der Statistik, wobei es immer um die Frage der Signifikanz geht. Ein statistisch signifikantes Ergebnis bedeutet, dass mit einer geringen Irrtumswahrscheinlichkeit eine Korrelation zwischen zwei Variablen besteht. Nun herrscht zwischen den Autoren und Lesern einer Studie wider besseres Wissen die stillschweigende Übereinkunft, diese Korrelation als Kausalbeziehung zu interpretieren, obwohl die Statistik grundsätzlich nichts über Kausalität auszusagen vermag. Umgekehrt bedeutet das Fehlen einer ausreichenden Signifikanz nicht, dass zwischen zwei Variablen nicht doch kausale Zusammenhänge bestehen könnten.

3 Pathophysiologische Effekte der Stressreaktion und Karzinogenese

Die Aktivierung der HHN – Achse mit dem Endpunkt der gesteigerten Cortisolproduktion und die gesteigerte Aktivität des SAM – Systems mit der Erhöhung der Katecholaminspiegel führen zu zahlreichen intrazellulären Effekten, welche förderlich für die Karzinogenese bzw. für Krebswachstum oder Metastasierung sind.

3.1 Steigerung von Verbrennungsvorgängen:

Die Stressreaktion ist grundsätzlich für Bewegung (Kampf oder Flucht) programmiert, daher steigt der intrazelluläre Energiebedarf. In den Zellen wird daher vermehrt ATP (=Adenosintriphosphat, eine sehr energiereiche Verbindung, durch Abspaltung der 3 Phosphatreste entstehen ADP = Adenosindiphosphat und AMP = Adenosinmonophosphat, wodurch Energie frei wird) in den Mitochondrien verbrannt. Durch die gesteigerten Verbrennungsvorgänge werden die Mitochondrien geschädigt, dies führt zu Zellalterung und früherem Zelltod. Dadurch wird eine vermehrte Produktion von neuen Zellen notwendig. Eine erhöhte Rate von Zellteilungen bedeutet auch ein erhöhtes Risiko für Fehler bei der Reduplikation des Erbmaterials; Schädigungen in der DNA sind der erste Schritt in der Entwicklung von der normalen Zelle zur Krebszelle.

3.2 Vermehrte Bildung von freien Radikalen:

Eine gesteigerte Verbrennungstätigkeit führt vermehrt zu oxidativen Prozessen und damit zur vermehrten Entstehung von freien Radikalen.

Freie Radikale sind chemische Verbindungen mit einem oder mehreren unpaaren Elektronen, die dadurch sehr reagibel = chemisch aggressiv sind. In lebenden Organismen spielen vor allem aggressive Sauerstoff- und Nitrosoverbindungen eine Rolle.

Dieseschädigen Nukleinsäuren, Proteine und Lipide, dadurch kommt es zu chromosomaler Instabilität, Mutationen, Membranschädigungen und zum Funktionsverlust von Zellorganellen. Alle diese Schädigungen tragen zur Karzinogenese bei (43). Eine besondere Rolle spielt dabei die geschädigte DNA. Bei der Zellteilung wird die DNA durch das Enzym Telomerase verdoppelt, damit wird ein allfälliger Fehler von Zellgeneration zu Generation weitergegeben. In gesunden Zellen ist die Tätigkeit der Telomerase und damit die Anzahl der möglichen Zellteilungen begrenzt, in Krebszellen ist dagegen die Telomerase daueraktiviert, wodurch das „böartige“ Erbgut endlos weitergegeben wird.

Ironie der Natur: Krebszellen haben durch den eben beschriebenen Mechanismus das Ziel der Unsterblichkeit erreicht, können ihre Unsterblichkeit aber nicht leben, weil sie ihren Wirt letzten Endes umbringen. (Ausnahme: in Kulturmedien gehaltene Tumorzelllinien sind tatsächlich unsterblich und haben ihre Wirte bereits um Jahrzehnte überlebt.)

3.3 Chronische Entzündungen:

Stress übt auf verschiedene Gewebe (z. B. Darm, Pankreas, Bronchien, Haut, Magen) eine proinflammatorische Wirkung aus (35). Dies kommt durch eine stressinduziert vermehrte Ausschüttung von CRH (corticotropinreleasing hormone), Neurotensin, VIP (vasoactive intestinal polypeptide), und Substanz P zustande, diese wiederum fördern die Freisetzung von Interleukin 1, 6 u.8, TNF- α und Interferon- γ . (Chronischer Stress führt über die HPA-Achse zu erhöhten Cortisol-Spiegeln. Cortisol wirkt entzündungshemmend. Hierin liegt ein scheinbarer Widerspruch. Die Komplexität des Organismus lässt einbahniges Denken nicht zu.)

Chronisch proinflammatorische Prozesse sind wiederum mit gesteigerter Angiogenese gekoppelt, diese wiederum begünstigt das Tumorwachstum. In entzündeten Geweben ist Prostaglandin E2 stark erhöht, welches seinerseits die Tumorgenese fördert, die Apoptose hemmt (siehe 3.4) und pro-angiogene Faktoren aktiviert. Ebenfalls in entzündlichen Geweben vermehrt findet sich COX-2, welches auch in verschiedenen entzündungsassoziierten Krebsformen überexprimiert wird. Es fördert die Zellproliferation und hemmt die Apoptose, weiters fördert es die Angiogenese über PGE2. Darüber hinaus existieren zahlreiche Befunde über die Verbindungen zwischen chronischer Entzündung und Krebswachstum (35).

Chronische Entzündungen – oft in Verbindung mit Autoimmunprozessen (auch bei diesen gibt es Hinweise für Zusammenhänge mit Stress)– haben sich insbesondere im Darmbereich (Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn) als Risikofaktoren für Tumorentstehung erwiesen (35).

3.4 Hemmung der Apoptose:

Adrenalin blockiert durch Phosphorylierung BAD (Bcl-2-Antagonist of cell death) und hemmt so die Apoptose in Prostata – Krebs – Zellen(21). BAD ist ein Protein der Bcl-2-Familie, einer größeren Gruppe von intrazellulären Proteinen, welche maßgeblich an der Regulation der Apoptose beteiligt sind und sowohl pro-apoptotische als auch anti-apoptotische Effekte haben.

Apoptose ist ein physiologisches intrazelluläres Selbstmordprogramm, welches in jeder Zelle vorhanden ist und durch Signale aus der Nachbarschaft oder vom Immunsystem aktiviert werden kann. Der Sinn dieses „programmierten Zelltodes“ liegt in der Konstanterhaltung der Zellzahl (jedes Zuviel wird abgebaut) und in der Elimination

fehlerhafter (böartiger oder potentiell böartiger) Zellen. Eine Beeinträchtigung der Apoptose begünstigt daher die Krebsentstehung und das Krebswachstum.

Auch andere stressinduzierte Mechanismen hemmen die Apoptose und sind damit prokanzerogen (siehe 3.3, 3,5, 3.7).

3.5Hyperglykämie:

Stress führt zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels (= Hyperglykämie). Sowohl Adrenalin als auch Cortisol erhöhen die Insulinresistenz, wodurch mehr Glukose im Blut bleibt, zusätzlich fördert Cortisol die Gluconeogenese (= Neuproduktion von Zucker aus Glykogen in der Leber). Eine chronische Hyperglykämie begünstigt nicht nur die Entwicklung eines Diabetes Typ 2, sondern wirkt auch über verschiedene Mechanismen krebsfördernd.

Hyperglykämie fördert die Entstehung von freien Radikalen in den Mitochondrien (siehe 3.1) und wirkt dadurch indirekt karzinogen. Die Hyperglykämie induziert gegenregulatorisch die Ausschüttung von Insulin (= Hyperinsulinismus). Insulin wirkt grundsätzlich anabol (= wachstumsfördernd) und fördert damit auch das Krebswachstum. Krebszellen haben mehr Insulinrezeptoren als normale Zellen (ist aus der Sicht der Krebszellen sinnvoll, da sie wegen ihrer hohen Wachstumsgeschwindigkeit und Teilungsrates einen hohen Energiebedarf haben). Insulin hemmt die Bildung von SHBG (= sexual hormone binding globulin) in der Leber, dadurch stehen mehr freie (und damit bioaktive) Sexualhormone zur Verfügung, dies hat einen Einfluss auf das Wachstum von endokrin abhängigen Tumoren (z. B. Mamma-Ca, Prostata-Ca). Hyperinsulinismus und Hyperglykämie steigern auch die Expression von VEGF (vascular epithelial growth factor), wodurch ebenfalls das Tumorstadium begünstigt wird. (Tumoren organisieren sich ihre eigene Blutversorgung durch die Bildung von Gefäß-Wachstumsfaktoren = VEGF.)

Gemeinsam mit der vermehrten Insulinbildung wird auch verstärkt IGF-1 (insulin like growth factor) gebildet, welcher ebenfalls wachstumsfördernd wirkt. Insulin und IGF-1 bewirken eine Hemmung der Apoptose und eine Förderung von Proliferation, Migration und Invasion. Dies alles wirkt sich förderlich auf die Tumorstadium aus (23). Tatsächlich finden sich epidemiologisch bei Diabetes, Adipositas und Insulinresistenz mehr Mamma-, Endometrium-, Ovarial-, Prostata-, Ösophagus-, Leber-, Colon- und Pankreas-Karzinome, diese zeigen im Vergleich mit Nicht -

Diabetikern eine schnellere Progression und eine schlechtere Prognose (19, 23).

Die Krebsrate ist aber nicht nur bei Diabetikern erhöht. Eine sehr ordentliche epidemiologische Studie mit 140 000 Personen aus Vorarlberg zeigte auch bei Nicht - Diabetikern einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Nüchternblutzuckerspiegels (NBZ) und der Krebshäufigkeit. So betrug die Krebsinzidenz für Männer mit höherem NBZ 1,20 und für Frauen mit höherem NBZ 1,28 (34).

Wesentlich stärkere Korrelationen fanden sich in der gleiche Studie für den Faktor Adipositas. So war in der eben erwähnten Studie das Risiko für Dickdarm-Krebs bei adipösen Männern auf 2,48 erhöht. Bei sehr adipösen Frauen (BMI>35) war das Risiko für Endometrium-Karzinome 4-fach erhöht (34). In einer amerikanischen Studie mit 900.000 Teilnehmern fand sich eine lineare Beziehung zwischen Adipositas und Krebssterblichkeit (11). Bei einem BMI >40 hatten Frauen eine um 62% und Männer eine um 52% erhöhte Krebssterblichkeit an Tumoren aller Entitäten im Vergleich mit Normalgewichtigen.

An dieser Stelle soll angemerkt werden, dass Krankheiten und insbesondere Krebs nie durch einen einzigen Faktor verursacht werden. Krebs entsteht vielmehr innerhalb eines komplexen Bedingungsgefüges, in dem mehrere Faktoren sich einerseits wechselseitig beeinflussen und andererseits durch ihr Zusammenspiel krankheitsfördernd bzw. - auslösend wirken. Stress verursacht nicht allein höhere Blutzuckerwerte, selbstverständlich hat auch die Ernährung einen massiven Einfluss darauf. Ernährung hat natürlich auch einen entscheidenden Einfluss auf den Faktor Adipositas, es ist klar, dass die höheren Blutzuckerspiegel eher bei den Übergewichtigen zu finden sein werden als bei den Dünnen. Stress wiederum kann einen Einfluss auf die Ernährungsgewohnheiten (Belohnungessen, abendlicher Heißhunger) ausüben. Die in wissenschaftlichen Studien geübte Praxis, Einzelfaktoren zu analysieren (durch statistisches Herausrechnen anderer Einflussgrößen = confounding factors), verzerrt daher das Bild, weil sienicht auf die in lebenden Systemen immer wirksamen komplexen Bedingungsgefüge eingeht.

3.6 Adrenalinwirkung auf Tumorzellen:

Prostatakrebs-, Brustkrebs- und Dickdarmkrebszellen tragen β -Rezeptoren (= Bindungsstellen für Adrenalin und Noradrenalin). Diese können durch Adrenalin und Noradrenalin aktiviert und durch β -Blocker (Gruppe von Medikamenten, die diese Bindungsstellen besetzen und damit die Adrenalinwirkung verhindern) gehemmt werden. Die Aktivierung der β -Rezeptoren führt zu einer besseren Migrationsfähigkeit der Tumorzellen und begünstigt damit die Metastasierung (31). Tatsächlich wurde bei einem großen Brustkrebskongress in Barcelona (2010) eine Studie präsentiert, die bei Brustkrebspatientinnen, welche zur

Blutdrucktherapie β -Blocker einnahmen, eine deutlich niedrigere Metastasierungsrate und bessere Überlebensraten zeigte (33).

Auch bei Ovarial Ca-Zellen fanden sich im Tierversuch β -Rezeptoren. Bei Aktivierung durch Adrenalin bildeten die Tumorzellen mehr VEGF (siehe 3.4), dadurch wurden das Tumorwachstum und die Metastasierung gefördert. Auch dieser Effekt konnte durch β -Blocker gehemmt werden (41).

3.7 Melatonin:

Das in der Zirbeldrüse (Corpus pineale) gebildete Melatonin ist als Schlafhormon gut bekannt. Weniger bekannt ist, dass Melatonin eine Reihe von anderen wichtigen Funktionen im Organismus hat. Chronischer Stress hemmt die Melatoninproduktion, weil erhöhte Cortisolspiegel zu einer Reduktion von Tryptophan führen. Tryptophan ist eine Aminosäure, aus der Serotonin und Melatonin gebildet werden. Melatoninmangel hat zur Folge, dass der Schlaf schlechter wird. Schlechtausgeschlafen zu sein führt zu verminderter Stressresistenz, es entsteht so ein typischer Circulus vitiosus.

Melatonin hat zahlreiche karzinoprotektive Funktionen. Es ist ein wichtiges körpereigenes Antioxidans, d.h. es schützt vor freien Radikalen durch Induktion von schützenden Enzymen (z.B. Glutathion-Peroxidase). Melatonin aktiviert das Immunsystem (Thymus, T-Lymphozyten). Es führt weiters zu Hibernisierung (bei Tieren Winterschlaf), indem es die Körpertemperatur senkt (in der Nacht niedrigere „Betriebstemperatur“) und Wachstumsprozesse vermindert. Dadurch wird auch das Krebswachstum verlangsamt. Melatonin wirkt auch antigonadotrop (weniger Sexualhormone) und hat damit einen bremsenden Einfluss auf hormonsensible Tumoren.

Melatonin zeigte in verschiedenen Untersuchungen einen hemmenden Einfluss auf Brustkrebs. Es fördert die Apoptose in MCF-7-Zelllinien (13, 28) und hemmt ER+ (=hormonabhängige) Mammacarcinom-Zelllinien (17, 27). Der Effekt kommt u. a. durch eine Hemmung der Aromatase zustande. Umgekehrt fördert ein Melatonin-Entzug durch Pinealektomie (Entfernung der Zirbeldrüse) oder konstante Lichtexposition (unterdrückt die Melatoninproduktion) im Tierversuch die Entstehung und das Wachstum von Mammacarcinomen (4, 9).

Melatonin bewirkte eine Abnahme der Proliferation von Prostatakrebszellen in vitro und in vivo einerseits durch Sirt-1-Hemmung (20). andererseits durch Hemmung der Sphingosin-Kinase (39).

In menschlichen Pankreas-Zelllinien zeigte Melatonin eine proapoptotische Wirkung durch Stimulierung der Apoptose-fördernden Proteine Bcl-2/Bax und Caspase 9 (22).

Bei Hirntumoren (maligne Gliom-Zelllinien) bewirkte Melatonin ebenfalls eine Verbesserung der Apoptose durch Vermehrung von Rezeptoren für Apoptose-Signale und Verminderung von antiapoptotischen intrazellulären Proteinen (29). Patienten, die wegen Glioblastomen bestrahlt wurden, zeigten bessere Ergebnisse, wenn sie zusätzlich Melatonin erhielten (25).

Die Rolle von Melatonin bei der Krebsabwehr wird auch durch epidemiologische Untersuchungen untermauert. Bei Menschen mit Brust-, Prostata-, Leber-, Lungen- und Nierencarcinomen fand man erniedrigte Melatoninkonzentrationen im Blut (8). Menschen, die Schichtarbeit leisten, haben ebenfalls erniedrigte Melatoninspiegel. In einer sehr gründlichen Metaanalyse aller einschlägigen Studien zeigten sich für Flugpersonal erhöhte Brustkrebs- (RR: 1,7) und Prostatakrebs-Raten (RR: 1,4), bei anderen Schichtarbeitern (vorwiegend Krankenpflegepersonal) fanden sich vermehrt Brustkrebsfälle (RR: 1,4), aber auch häufiger Gebärmutter- und Dickdarmcarzinome (14).

Melatonin wurde auch therapeutisch eingesetzt. In einer Metaanalyse von 10 randomisierten Studien mit insgesamt 643 Patienten, die an fortgeschrittenen soliden Tumoren litten (30), waren von jenen Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie Melatonin erhalten hatten, nach einem Jahr ein Drittel mehr am Leben (RR: 0,66).

Eine Metaanalyse von 10 Studien mit insgesamt 643 Patienten ist aufgrund der geringen Fallzahl wenig aussagekräftig. Das Problem von Melatonin ist, dass es zu billig ist und die Pharmaindustrie daher kein Interesse daran hat. Große und damit für die „evidence based medicine“ akzeptable Studien werden jedoch aus Kostengründen ausschließlich von der Pharmaindustrie durchgeführt. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die therapeutische Rolle von Melatonin bei Krebs in nächster Zeit wirklich beurteilt werden kann.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Melatonin in zahlreichen experimentellen Untersuchungen einen hemmenden Einfluss auf das Krebswachstum gezeigt hat und dass ein Mangel an Melatonin epidemiologisch mit erhöhten Krebsraten verbunden ist. Stress senkt den

Melatoninspiegel, es ist daher plausibel, dass Stress über diesen Mechanismus eine förderliche Wirkung auf das Krebswachstum hat.

3.8 Immunsystem:

Die Auswirkungen von Stress auf das Immunsystem sind komplex. Akute, kurzfristige Belastungen führen über die erhöhte Adrenalinausschüttung zu einer Aktivierung des Immunsystems. Länger dauernde Belastungen bewirken über die HHN-Achse eine vermehrte Ausschüttung von Cortisol, dieses unterdrückt das Immunsystem (1) und führt insbesondere zu einer Verminderung der T-Lymphozyten (T-Helferzellen und T-Supressorzellen) und der NK-Zellen (= Killerzellen, bis zu 50% weniger; sind besonders wichtig in der Krebsabwehr). Weiters werden Makrophagen und dendritische Zellen unterdrückt. Auch die Mitogen-stimulierte Lymphozytenproliferation wird gehemmt (35,36). Die humorale Abwehr wird ebenfalls durch Hemmung von Zytokinen (Interferon- γ , TNF α u.a.) beeinträchtigt (1). Allerdings kann es bei manchen Personen unter Stress auch zu einer Hemmung der Cortisolausschüttung und zu einer überschießenden Immunreaktion kommen (allergische Reaktionen, Autoimmunerkrankungen, z.B. Immunhyperthyreose = M. Basedow, aber auch Immundefizienz = Thyreoiditis Hashimoto). CRH, welches die HHN-Achse in Gang setzt, führt selbst durch die Auslösung von Mastzelldegranulationen zu allergischen Reaktionen (z.B. Asthma).

In einer Studie wurde die Immunfunktion bei Frauen nach Brustkrebs – OP untersucht und mit deren Stress-Level (gemessen mit Fragebogen) korreliert. Es zeigte sich 1. eine deutlich verminderte NK-Zellen-Funktion, 2. eine eingeschränkte Reaktion von NK-Zellen auf Interferon und 3. eine verminderte Proliferation von peripheren Blut – Lymphozyten nach Stimulation mit Con A und PHA. Die Autoren folgern daraus, dass Stress die zelluläre Immunantwort, die für die Krebsabwehr besonders relevant ist, beeinträchtigt (1).

Insgesamt dürfte chronischer Stress meistens zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems führen. Jedenfalls wurden Zusammenhänge zwischen psychischen Belastungen, verminderter Immunkompetenz und dem Wachstum von Tumorzellen beobachtet (36).

Jedenfalls spielt das Immunsystem eine entscheidende Rolle in der Abwehr von Viruserkrankungen und damit auch in der Abwehr von potenziell kanzerogenen Viren, wie HPV, EBV und Hepatitis A u. B –Viren. Durch die stressbedingt schwächere Immunabwehr wird indirekt das Entstehen der damit assoziierten Krebserkrankungen (Cervix – Ca, HNO – Tumore, Lymphome, Hepatome) gefördert (35).

Früher wurde dem Immunsystem eine überragende Rolle in der Krebsabwehr zugeschrieben (Immun-Surveillance-Theorie). Heute weiß man, dass selbst bei längerer, massiver Unterdrückung der Immunabwehr (z.B. nach Organtransplantationen, HIV-Infektion) nur einige spezielle Tumorarten häufiger auftreten (z.B. Lymphome, Nierenkrebs, Hautkrebs). Dadurch wird heute die Rolle des Immunsystems für die Krebsabwehr als weniger wichtig angesehen. Die Vorstellung von einem geschlossenen, autonom agierenden Immunsystem, die bis zu den frühen 80iger Jahren galt, ist indessen völlig überholt. Heute ist klar, dass alle Systeme intensiv vernetzt sind und ständig interagieren (Psycho-Neuro-Endokrino-Immunologie). Auch der Unterdrückung des Immunsystems durch chronischen Stress dürfte im Rahmen eines komplexen Bedingungsgefüges eine begünstigende Rolle für Tumorentstehung und -wachstum zukommen.

3.9 Chaperone:

Sind eine Gruppe von Enzymen, die u.a. für die richtige Faltung von Proteinen verantwortlich sind. Neben der chemischen Struktur ist die räumliche Struktur (=Faltung) von Proteinen ausschlaggebend für ihre Funktion.

Die Chaperone werden durch Stress gestört, dies führt zu fehlerhaften Proteinen, diese sind ein möglicher Baustein in der Krebsentstehung.

Chaperone haben aber auch schützende Funktionen für normale Zellen und für Krebszellen. So werden unter Stresseinfluss bestimmte Chaperone (sog. Hitzeschockproteine, insbesondere Hsp 70) verstärkt gebildet, diese sichern das Überleben von Krebszellen (26).

4 Indirekte Einflüsse von Stress auf Krebs:

Zusätzlich zu den beschriebenen direkten pathophysiologischen Einflüssen der Stressreaktion auf die Krebsentstehung und das Krebswachstum hat Stress Folgen für unser Verhalten, diese „life style“- Modifikationen können in Interaktion mit den direkten Effekten („komplexes Bedingungsgefüge“ s. Kap. 3.4) ebenfalls krebsfördernd wirken. Auch in Studien zum Brustkrebsrisiko (35) wurde gezeigt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen psychischem Stress und einer Erhöhung der kanzerogenen Wirkung anderer Stressfaktoren, wie z. B. Rauchen und Alkohol, besteht. Eine stressabhängige Aktivierung von Suchtverhalten ist in der Literatur nachgewiesen.

Die wichtigsten indirekten und direkten Ursache-Wirkungs-Beziehungen zwischen Stress und Krebs sind in Abb. 1 zusammengefasst

4.1 Ernährung:

Unsere Ernährung hat beträchtliche Einflüsse auf das individuelle Krebsrisiko. Dabei kommt es darauf an, was und wieviel wir essen. Unter Stress kann beides ungünstig beeinflusst werden.

An sich wird während der Stressreaktion der Hunger reduziert, nach dem Abklingen der Stressreaktion kommt es aber bei vielen Menschen gegenregulatorisch zu Heißhunger (meist abends). Viele Menschen entwickeln im Lauf der Zeit fehlangepasste Essgewohnheiten, wie Trostessen, Frustessen, Belohnungessen, Stressessen usw. So kommt es bei vielen Dauergestressten zu Übergewicht, das Krebsrisiko steigt mit dem BMI linear an (11, 24).

Stress führt auch dazu, dass wir „keine Zeit“ haben. So ist es unter Stress wahrscheinlicher, dass wir uns keinen gesunden Salat schnippeln, sondern rasch in der nächsten Junkfood-Kette etwas hinunterschlingen. Stress schränkt auch das klare Denken ein, das bedeutet, dass die Neigung, in einer Stresssituation etwas Ungesundes zu essen (zu süß, zu fett, zu kalorienreich, zu viel), grösser ist, als in einer entspannten Situation, in der der Zugang zur eigenen Vernunft eher gegeben ist.

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse über Ernährung als krebsschutzfördernd bzw. krebserregend und die Erkenntnisse zu Übergewicht und Krebsrisiko sowie die dabei wirksamen pathogenetischen Mechanismen haben in den letzten Jahren explosionsartig zugenommen und gelten als gesichert. Sie sind aber nicht Thema dieser Arbeit.

4.2 Bewegung:

Regelmäßiger Ausdauersport senkt das Krebsrisiko für Brustkrebs (bis minus 50% für hormonsensible Tumore), Dickdarmkrebs (bis minus 40%), Prostatakrebs (minus 25%), Lungenkrebs (bis minus 40%) und Gebärmutterkrebs (minus 25%). Auch für Schilddrüsenkrebs, Hodenkrebs, Eierstockkrebs und Pankreaskrebs gibt es Hinweise auf eine Risikoreduktion durch regelmäßige Bewegung (24).

Die Mechanismen, über die regelmäßiges Training zu einer Reduktion des Krebsrisikos führt, sind gut aufgeklärt, aber nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Stress hat oft mit Überlastung zu tun und führt dazu, dass wir keine Zeit haben bzw. uns keine Zeit für Bewegung nehmen. Gestresste fühlen sich

eher müde und erschöpft und haben dadurch keine Lust auf Sport. Damit ist naheliegend, dass Stress bei vielen Betroffenen zu Bewegungsmangel und Trainingsmangel führt, wodurch das Krebsrisiko erhöht wird.

4.3 Rauchen:

Rauchen ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von zahlreichen Krebserkrankungen: Mundhöhlen-, Rachen-, Tonsillen-, Kehlkopf-, Speiseröhren-, Magen-, Leber-, Lungen-, Nieren-, Blasen-, Bauchspeicheldrüsen-, Cervix- und Brustkrebs. Das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg berechnete für das Jahr 1995, dass allein durch das Aufgeben des Rauchens ca. 40.000 Krebstodesfälle in Deutschland vermeidbar gewesen wären.

Raucher rauchen besonders viel, wenn sie gestresst sind, tatsächlich hat Nikotin aktivierende und beruhigende (= subjektiv stressreduzierende) Effekte. Chronisch Gestresste werden weniger dazu neigen, das Rauchen aufzugeben, als entspannte Menschen.

4.4 Alkohol:

Der Pharmaindustrie ist es bisher nicht gelungen, ein Psychopharmakon zu entwickeln, welches der Wirkung von Alkohol auch nur annähernd nahe kommt. Alkohol wirkt entspannend, dämpft Angst und Ärger, verändert die Interpretation von Wahrnehmungen in eine positive Richtung und verbessert das Selbstwertgefühl. Es verwundert daher nicht, wenn Alkohol als beliebteste Droge zur Stressreduktion verwendet wird (und überdies viel besser schmeckt als Benzodiazepine). Leider hält diese ideale Wirkung nur etwa zwei Stunden an, der dann beginnende Alkoholabbau bewirkt Missempfindungen und erhöhte Spannung und damit den sog. Alkoholstress. Dieser kann durch weiteren Alkoholkonsum hintan gehalten werden, es entsteht ein klassischer Circulus vitiosus.

Alkohol wird von vielen Menschen zum (vermeintlichen) Stressabbau und zur Belohnung nach Stress eingesetzt. Vermehrter Alkoholkonsum führt aber neben allen anderen damit verbundenen Problemen zu einer erhöhten Rate an Mundhöhlen-, Rachen-, Kehlkopf-, Speiseröhren-, Magen-, Leber-,

Bauchspeicheldrüsen- und Dickdarmcarzinomen. Auch das Brustkrebsrisiko wird durch Alkohol erhöht.

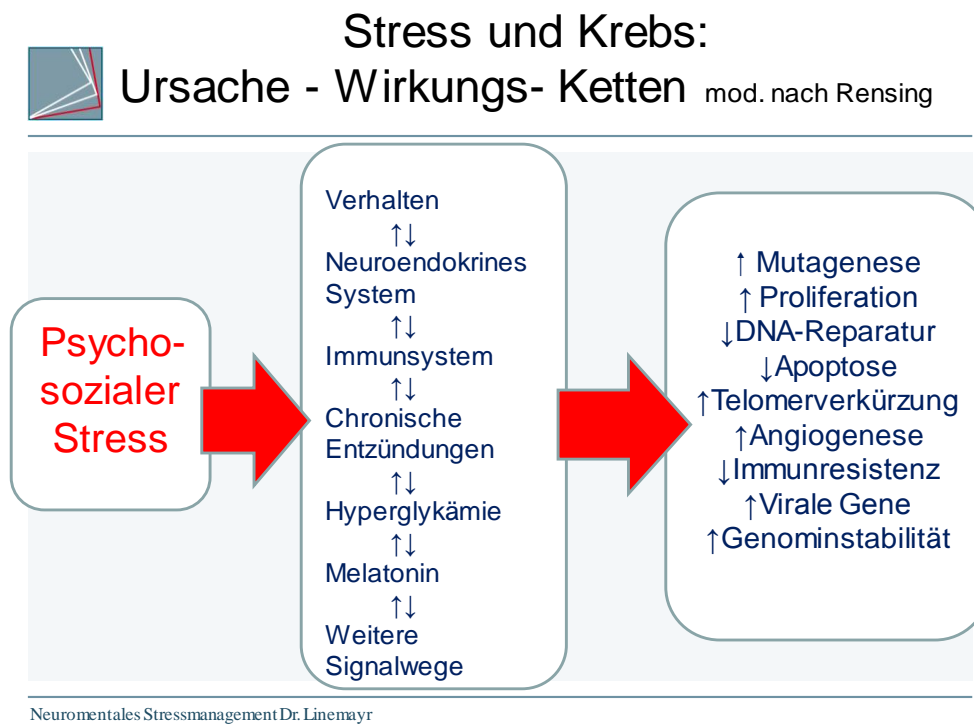


Abb. 1

5 Stress, Depression und Krebs. Psychologische Studien:

Epidemiologische Untersuchungen zum Einfluss von Stress auf die Krebsentstehung leiden insgesamt unter dem Umstand, dass psychologischer Disstress mit unterschiedlichen Angst- und Depressionsfragebögen oder über belastende Lebensereignisse erhoben wird. (Zur Problematik von Studien siehe Abschnitt 2.2, S.6). Beispielsweise wurden Frauen mit Brustkrebs retrospektiv nach stressigen Ereignissen zwölf Monate vor der Krebsoperation befragt (15). Jene, die über mehr Stressereignisse berichteten, zeigten neun Jahre nach der Operation ein gesteigertes Risiko für ein Rezidiv (RR 3.48) und ein höheres Sterberisiko (RR 4,37). In einer anderen prospektiven Studie mit Brustkrebspatientinnen fand sich kein Zusammenhang zwischen stressvollen Lebensereignissen und dem Rezidivrisiko (6). Nach einem gründlichen Literaturüberblick im Jahr 2000 wurde zusammengefasst (38), dass die Bindeglieder zwischen Stress und Krebsinzidenz bzw.-progression noch nicht eindeutig identifiziert sind, dass aber die Evidenz für eine Beziehung zwischen Krebs und Stress ständig zunimmt.

Dies zeigt sich deutlicher in einer 2008 publizierte Metaanalyse über eine Vielzahl von Studien über die longitudinale Beziehung zwischen Stressbelastung und Krebs (12): In 165 Studien fand sich eine Korrelation zwischen stressbezogenen psychologischen Faktoren und erhöhter Krebsinzidenz bei primär gesunden Personen ($p=0,005$). Bei Menschen mit diagnostizierter Krebserkrankung zeigten 330 Studien schlechtere Überlebensdaten in Verbindung mit Stress-Faktoren ($p=0,001$); in 53 Studien ergab sich eine höhere Krebssterblichkeit bei Stressbelastung ($p=0,001$).


Eine besonders interessante und prospektiv angelegte Studie mit langer Nachbeobachtungszeit (Abb 2) zeigte, dass psychologische Interventionen (ein Jahr Gruppentherapie) zur Stressreduktion bei Brustkrebspatientinnen eine Reduktion der Rezidivhäufigkeit (HR 0,55; $p=0,34$), eine Verminderung der krebsbezogenen Mortalität (HR 0,44; $p=0,16$) und der Gesamtmortalität (HR 0,51; $p=0,28$) zur Folge hatten (3).

Insgesamt bleibt die Studienlage widersprüchlich, auch wenn die Indizien in der letzten Zeit immer mehr für einen Einfluss von Stress auf Krebsentstehung und -wachstum sprechen. Es ist nicht zu erwarten, dass in absehbarer Zeit prospektive Studien vorgelegt werden, welche einerseits die subjektive Stressbelastung und andererseits parallel dazu Laborbefunde zur Objektivierung der Stressreaktion (Katecholaminspiegel, Cortisol-Tagesrhythmik, Lymphozytenfunktionen, Melatoninspiegel) erfassen. Beides müsste über mehr als fünfzehn Jahre mit mehreren Messzeitpunkten pro Jahr durchgeführt und dann auf Korrelationen mit der Krebsinzidenz (hohe, durchschnittliche und niedrige Stresslevel) überprüft werden.

In den letzten Jahren wurden trotz der vernichtenden Metaanalyse von B.H.Fox (siehe 2.2) weitere Studien zum Zusammenhang zwischen Krebs und Depression durchgeführt. Eine neuere Metaanalyse aus dem Jahr 2007 kommt zu dem Ergebnis, dass Depressivität doch ein Einflussfaktor für die Entstehung von Krebserkrankungen ist (32). Es verdichten sich auch die Hinweise, dass Depression mit einer verkürzten Lebenserwartung bei Krebs verbunden ist (5,18).

In diesem Lichte scheinen die Studien aus der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, die einen Zusammenhang zwischen Depression und Krebserkrankungen aufzeigten, sowie die Beobachtungen von Hippokrates und Galen in der Antike über die Verbindung von Melancholie und Krebs doch eine gewisse Berechtigung zu haben.

Inzwischen ist zweifelsfrei geklärt, dass Depression eine Stresserkrankung ist (10). Bei Depressionen findet sich das gleiche neuroendokrine Muster wie bei der Stressreaktion (Aktivierung des SAM-Systems und der HHN-Achse). Bei sorgfältiger Anamnese exploriert man, dass vor der ersten depressiven Episode stressige Lebensereignisse, insbesondere tatsächlicher oder drohender Bindungsverlust, stattgefunden haben. Die Grundlage für eine Neigung zu verstärkten Stressreaktionen und zu Depressionen ist eine Beeinträchtigung der sicheren Bindung in den ersten Lebensjahren.

 Psychological intervention improves survival for breast cancer patients. B. Andersen, Cancer 2008

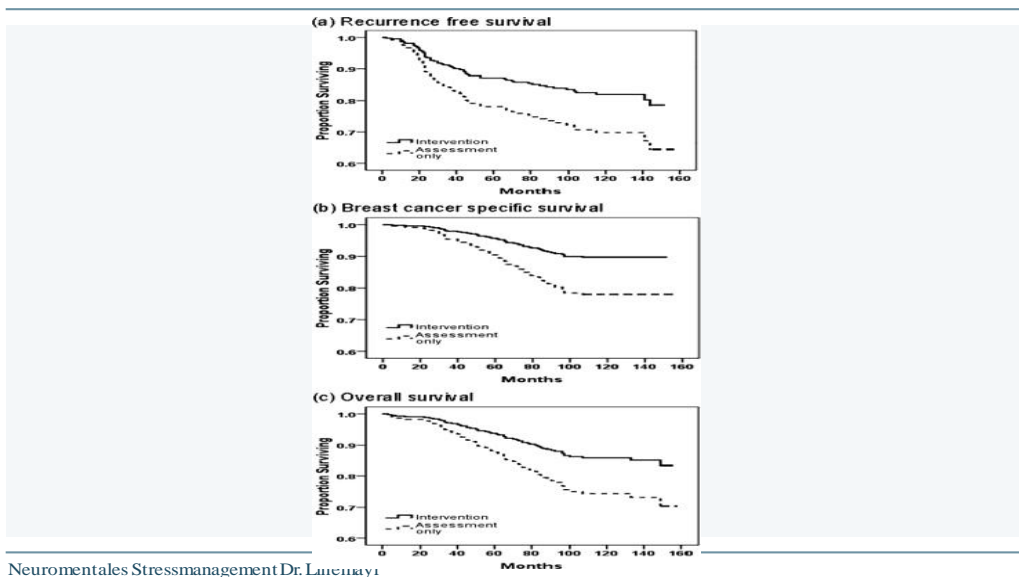


Abb. 2

6 Conclusio

Zusammenfassend sind aus den vorhergehenden Ausführungen folgende Feststellungen zu treffen:

1. Bösartige Erkrankungen entstehen grundsätzlich multifaktoriell innerhalb eines komplexen Bedingungsgefüges.
2. Studien zur Psychosomatik der Krebserkrankung, die einzelne psychische Faktoren betrachten, waren und sind nicht oder nur begrenzt zielführend.
3. Die pathophysiologischen Auswirkungen der Stressreaktion auf zellulärer Ebene belegen schlüssig den Einfluss psychischer Faktoren auf die Krebsentstehung und -progression.

Literatur:

1. Ahsan Md.R. et al: Biomolecular basis of the role of chronic stresshormone glucocorticoid in alteration of cellular immunity during cancer. Memo 2013, 6: 127-136
2. Andersen BL et al: Stress and Immune Responses after surgical Treatment for Regional Breast Cancer. J Natl Cancer Inst 1998, 90: 30-39
3. Andersen BL et al: Psychological Intervention improves Survival for breast cancer patients. Cancer 2008, 113/12: 3450-3458
4. Anisimov VN: The role of pineal gland in breast cancer development. Crit Rev Oncol Hematol. 2003 Jun;46(3):221-34.
5. Bailer H, Grulke N: Depression – ein Risikofaktor bei Krebs. Jatro 2010, 5; 73-74
6. Barracough J et al: Life events and breast cancer prognosis. Br med J 1992;304; 1078 -81
7. Bartrop RW et al: Depressed lymphocyte function after bereavement. Lancet 1977; 1; 834 -6
8. Blask DE, et al: Melatonin action and oncogenesis. In: Fraschini F, Reiter RJ, eds. Role of Melatonin and Pineal Peptides in Neuroimmunomodulation . New York: Plenum Press; 1991:233-240.
9. Blask DE et al: Light during darkness, melatonin suppression and cancer progression. Neuro Endocrinol Lett. 2002 Jul;23 Suppl 2:52-6.
10. Bauer J: Umwelt und Neurobiologie am Beispiel einer Erkrankung: Die Depression. In: Das Gedächtnis des Körpers. 81-99. 14. Aufl.;Piper, München 2009
11. Calle EE et al: Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Eng J Med 2003, 348(17);1625-38
12. Child Y et al: Do stress-related psychological factors contribute to cancer incidence and survival? Nat Clin Pract Oncol 2008, 5 (8): 466-75
13. Cucina A et al: Evidence for a biphasic apoptotic pathway induced by melatonin in MCF-7 breast cancer cells. J of Pineal Res. 2009, 46(2);172-80
14. Erren T C et al: Übersichtsarbeit: Schichtarbeit und Krebs. Dtsch Ärztebl. Int 2010; 107 (38); 657-62
15. Forsen A: Psychosocial stress as a risk for breast cancer. Psychother Psychosom 1991; 55; 176 -85
16. Fox BH: Psychological factors in cancer incidence and prognosis. In: Psychooncology. Holland JC (Ed). New York. Oxford University Press 1998; 110-24

17. Girgert R et al:Tracking the elusive antiestrogenic effect of melatonin: a new methodological approach.Breast Cancer Res Treat. 2005 Dec;94(3):249-54
18. Grulke, N et al: Pre-transplant depression as risk factor for survival of patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology* 2008,17; 221-27
19. Guh DP et al:The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 2009, 9;88
20. Jung-Hynes B et al: Melatonin, a novel Sirt1 inhibitor, imparts antiproliferative effects against prostate cancer in vitro in culture and in vivo in TRAMP model. *J of Pineal Res.* 2011;50(2), 140-9
21. Kulik et al: Epinephrine Protects Cancer Cells from Apoptosis via Activation of cAMP-dependent Protein Kinase and BAD Phosphorylation. *The Journal of Biological Chemistry* 2007, 282; 14094-100
22. Leja-Szpak A et al: Melatonin induces pro-apoptotic signaling pathway in human pancreatic carcinoma cells (PANC-1). *J of Pineal Research*, 2010,49 (3) 248–255
23. LeRoith et al:Obesity and type 2 diabetes are associated with an increased risk of developing cancer and a worse prognosis; epidemiological and mechanistic evidence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008, 116 Suppl 1:S4-6
24. Linemayr G: Krebsprävention. *Arzt & Praxis* 2007, 61, 228-324
25. Lissoni P et al: Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. *Oncology* 1996; 53(1):43-6
26. Kirkegaard T et al:Hsp70 stabilizes lysosomes and reverts Niemann–Pick disease-associated lysosomal pathology.*Nature*, 2010; 463: 549-553,
27. Mao L et al: In vitro and in vivo antitumor activity of melatonin receptor agonists.*JPineal Res.* 2010, 49(3):210-21.
28. Martínez-Campa C: Melatonin enhances the inhibitory effect of aminoglutethimide on aromatase activity in MCF-7 human breast cancer cells.*Anticancer Res.* 2003, Mar-Apr;23(2C) 1951-4.
29. Martín V et al: Melatonin sensitizes human malignant glioma cells against TRAIL-induced cell death. *Cancer Lett.*,2010, Jan 28;287(2):216-23.
30. Mills E et al: Melatonin in the treatment of Cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis.*Journal of Pineal Research*, 2005, 39, 4; 360
31. Müller T: Stresshormone setzen Krebszellen in Bewegung. *Ärzte Zeitung*. DE. 23. 05. 2006
32. Oerlemans ME et al: A meta-analysis on depression and subsequent cancer risk. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 2007, 3; 29

33. Powe, D G. et al: Beta-Blocker Drug Therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. J of Cancer Suppl. Vol 8, No.3, March 2010, S 188

34. Rapp K et al: Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. Br J Cancer 2005 Oct 31; 93(9): 1062-7

35. Rensing L, Rippe V:Ist psychischer Stress ein Risikofaktor bei der Entstehung und Entwicklung von Tumoren? Onkologie 2009, 009, 1654-8

36. Schedlowski M, Tewes U:Psychoneuroimmunologie. Heidelberg Akademischer Verlag 1996

37. Schwarz R: Die Krebspersönlichkeit. Mythos und klinische Realität. Stuttgart: Schattauer 1994

38. Spiegel D, Kato PM:Psychosoziale Einflüsse auf Inzidenz und Progression von Krebs. In: Psychoonkologische Interventionen. Therapeutisches Vorgehen und Ergebnisse. Larbig W, Tschuschke V (Hrsg). München: Reinhardt 2000; 111 – 50

39. Sung-Yun Cho et al:Sphingosine kinase 1 pathway is involved in melatonin-induced HIF-1 α inactivation in hypoxic PC-3 prostate cancer cells. J of Pineal Res. 2011, 1 87–93,

40. Temoshok L et al: The relationship of psychological factors to prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. J Psychosm Res 1985, 29; 139-53

41. Thaker P et al: Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. Nature Medicine 2006, 12; 939 -44

42. Tschuschke V : Psychoonkologie. Psychologische Aspekte der Entstehung und Bewältigung von Krebs.Schattauer 2002

43. Waris G& Ahsan H: Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions.J Carcinogenesis, 2006, 5;14

