

Der Einfluss von Stress auf das Tumorwachstum

Ein Überblick über ausgewählte wissenschaftliche Artikel zum Thema

Dr. med. Kristin Kieselbach, Ärztliche Leiterin ISZ, Fachärztin für Neurochirurgie, Spezielle Schmerztherapie und Intensivmedizin, Interdisziplinäres Schmerzzentrum ISZ, Universitätsklinikum Freiburg

■ Am 17. und 18. Oktober 2019 fand anlässlich des 40-jährigen Bestehens des Tumorzentrums Freiburg CCCF ein wissenschaftliches Symposium statt. Hier referierten zahlreiche hochkarätige Experten aus dem In- und Ausland zu aktuellen Themen der Tumordiagnostik und -therapie.

Im Folgenden soll der u.a. auch für den Bereich der Tumorschmerztherapie hochinteressante Beitrag von Fr. Prof. Erica Sloan aus Parkville, Australien, den sie i.R. des o.g. Kongresses präsentierte und einige der zugehörigen wissenschaftlichen Arbeiten dargestellt werden. Fr. Prof. Sloan ist an der Monash Universität in Australien in der Pharmakologischen Fakultät tätig und beschäftigt sich seit Jahren mit den Auswirkungen von chronischem Stress auf das Tumorwachstum und die Tumormetastasierung.

Die Metastasierung stellt eines der Hauptprobleme beim Fortschreiten von Tumorerkrankungen dar. Die dahinter stehenden Mechanismen sind kompliziert und waren lange nicht genauer bekannt. Metastasen (Tochtergeschwülste) sind Absiedelungen von Tumorzellen im Lymphsystem oder in anderen Organen des Körpers.

Man vermutete jedoch schon lange, dass nicht nur der Tumor selbst, sondern auch die (Mikro)

Umgebung von Tumoren und Metastasen einen Einfluss auf das Tumorgewebe und das Tumorwachstum hat. In diesem Zusammenhang wurde ebenfalls schon seit Jahren ein Einfluss von chronischem Stress einerseits und der Einnahme von β -Blockern auf das Tumorwachstum andererseits vermutet.

Als Beta (β) - Blocker oder Betarezeptorenblocker wird eine Medikamentengruppe bezeichnet, die auf sog. β - Adrenorezeptoren (β -AR) wirkt. β - Blocker verbinden sich mit den β -AR und blockieren diese. Das hat zur Folge, dass die eigentlich am β -AR wirksamen Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin verdrängt werden und in ihrer Wirkung gehemmt werden. Die Wirkung der β - Blocker ist eine Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks, weshalb sie bei zahlreichen Erkrankungen, vor allem dem Bluthochdruck und der Verengung der Herzkranzgefäße eingesetzt werden. Sie gehören zu den am häufigsten verordneten Medikamenten überhaupt.

In einer im Jahr 2010 publizierten Arbeit (Sloan et al., Cancer Res, 2010) konnte in Tierversuchen am Beispiel von Brusttumoren (Mammacarcinomen) festgestellt werden, dass die Ausschüttung spezieller Stresshormone zwar einen nur



vernachlässigbaren Einfluss auf das Tumorwachstum selbst hat. Dagegen konnte aber gezeigt werden, dass ein deutlicher Einfluss von Stresshormonen auf die Fernmetastasierung in Lymphknoten und z.B. die Lunge besteht. Dabei spielen vor allem die sog. β – Adrenorezeptoren (β -AR), an die die Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin „andocken“, eine wichtige Rolle. Stressbedingt aktivierte β -AR führen wie bei einem Dominoeffekt zur Aktivierung einer Signalkaskade in der Zelle. Diese Signalkaskade führt über Genaktivierungen letztlich zu einer Metastasierung. Sloan und Kollegen konnten zusätzlich nachweisen, dass durch eine medikamentöse Aktivierung von β -AR und damit eine Stressauslösung der gleiche Effekt erzielt wurde. Die Verabreichung eines β -Blockers und damit eine Blockade der Stressaktivierung dagegen bremste im Tierversuch die Fernmetastasierung deutlich ab.

Hier konnten also Mechanismen identifiziert werden, die dem sympathischen Nervensystems eine neue wichtige Rolle zumaßen. Das sympathische Nervensystem ist für die Stressregulation im Körper zuständig. Es ist mit seinen Nervenfasern auch in vielen Organen, z.B. Lymphknoten, Lunge und Knochen, die Ziele von Metastasen beim Brustkrebs sind, vertreten. Die hier beschriebene Arbeit zeigte, dass das sympathische Nervensystem – und damit verbunden eine Aktivierung des Stressregulationssystems mit β -AR und Stresshormonen – einen erheblichen Einfluss auf die Metastasierung von Brustkrebs im Tierversuch zu haben scheint. Die Entwicklung neuer Therapien mit einer gezielten Blockierung von β -AR und damit der Reduktion einer Metastasierung bei Brustkrebs wurde nun diskutiert.

Um solche Therapien ausreichend gut planen zu können, ist allerdings ein tieferes Verständnis für die zugrunde liegenden Zusammenhänge zwischen chronischem Stress, sympathischem Nervensystem und Metastasen erforderlich. Dazu wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen um Sloan in den letzten Jahren zahlreiche Arbeiten veröffentlicht. Die Ergebnisse der wichtigsten und umfassenden Arbeit (Le et al., Nature Comm, 2016) sollen hier zusammengefasst werden.

1. Lymphgefäße

Das Lymphsystem ist wie das Blutgefäßsystem in unterschiedlich große Gefäßanteile mit verschiedenen größeren Sammelstationen unterteilt. Es ist für den Rücktransport von zurückgebliebenen Gewebsflüssigkeiten und Eiweißstoffen in das venöse, also zum Herzen zurückgeführte Blut, zuständig. So wird das Flüssigkeitsgleichgewicht zwischen Gewebe und Blut stabil gehalten. Das Lymphsystem hat darüber hinaus eine Funktion in der körpereigenen Abwehr (immunologische Funktion). Es transportiert außerdem Nahrungsfette vom Darm ins Blut. Das Lymphsystem spielt als Transportweg bei der Tumormetastasierung eine entscheidende Rolle. Chronischer Stress führt zu einer veränderten Struktur von Lymphgefäßen in und um den Tumor. Lymphgefäße sind mit sympathischen Nervenfasern versorgt und reagieren auf chronischen Stress und die Ausschüttung von Stresshormonen mit einer Veränderung ihres Durchmessers: Bei chronischem Stress erweitern Lymphgefäße ihren Durchmesser und erhöhen damit den Durchfluss, was die Tumorzellausbreitung über die Lymphgefäße begünstigt. Bei chronischem Stress und einer Erweiterung der Lymphgefäße konnte eine Zunahme der Metastasierung nachgewiesen werden. Dieser Effekt konnte im Tierversuch durch eine medikamentöse Stressaktivierung simuliert werden und durch Gabe eines β – Blockers blockiert werden.

2. VEGF (Blutgefäßwand-bezogener Wachstumsfaktor)

Spezielle Wachstumsfaktoren, z.B. VEGF, bewirken die Neubildung von Lymphgefäßen im Tumorgebilde selbst und auch im Tumor – umgebenden Gewebe. Ein hoher VEGF – Spiegel ist ungünstig, er beschleunigt ein Voranschreiten der Tumorerkrankung. Auch hier konnte im Tierversuch durch die Simulation einer β -AR – Aktivierung bzw. einer β -Blockade ein klarer Zusammenhang zwischen chronischem Stress und der Ausschüttung des VEGF und damit einer verstärkten Bildung von veränderten Lymphgefäßen hergestellt werden.

3. COX-2 und Makrophagen

Die Freisetzung des VEGF-Botenstoffes wird über eine Entzündungsreaktion vermittelt. Ein dafür wichtiger Vermittler ist COX-2, ein Enzym. Enzyme aktivieren chemische Reaktionen. COX-2 oder Cyclooxygenase-2 kommt besonders in entzündetem oder geschädigtem Gewebe vor und verstärkt Entzündungen. Chronischer Stress führte im Tierexperiment zu einer gleichzeitigen Erhöhung von COX-2 und VEGF mit einer nachfolgenden Erweiterung der Lymphgefäße. Die Verabreichung eines COX-2-Hemmers (hier wurde Celecoxib verwendet, ein Entzündungshemmer aus der Gruppe der Coxibe, der häufig alternativ zu Ibuprofen oder Diclofenac (Voltaren), z.B. auch bei chronischen Gelenkschmerzen, verabreicht wird) bewirkte eine Abnahme von VEGF bzw. der Lymphgefäßweite und der Metastasierungstendenz. Umgekehrt konnte eine Aktivierung des COX-2-Enzyms zum gegenteiligen Effekt beitragen.

Makrophagen (Teil der weißen Blutkörperchen oder Leukozyten) sind die sog. Fresszellen und gehören zur körpereigenen Immunabwehr. Aktive, d.h. mit der Abwehr von „feindlichem Gewebe“ beschäftigte Makrophagen senden Signale aus, die zum einen andere Makrophagen und Körperabwehrzellen anlocken und zum anderen auch zu einer lokalen Entzündungsreaktion mit Ausschüttung von Botenstoffen führen. Makrophagen sind auch am Heilungsprozess und der Blutgefäßneubildung beteiligt.

Im Falle von Tumoren können Makrophagen aber auch das Tumorwachstum fördern, indem sie Tumorwachstums-fördernde Stoffe absondern und ein Tumor-begünstigendes Milieu fördern (sog. Tumor-assoziierte Makrophagen, TAM). Die eigentlich positiven Eigenschaften der Makrophagen werden z.T. vom Tumor ausgenutzt. Makrophagen können insbesondere die Metastasierung unterstützen.

Makrophagen spielen für die Zusammenhänge zwischen VEGF, COX-2 und Lymphgefäßen eine entscheidende Rolle. Makrophagen reagieren auf chronischen Stress, indem sie COX-2 aktivieren, was zu der oben beschriebenen Erhöhung von VEGF mit nachfolgender Veränderung

der Lymphgefäße und verstärkter Metastasierung führen kann. Die genaue Rolle der Makrophagen steht jedoch bislang noch nicht endgültig fest.

Resümee und Ausblick

Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei Brustkrebserkrankungen zur Reduktion der Metastasierung in die Lymphbahnen und in entferntere Organe die Einnahme eines β -Blockers eine sinnvolle therapeutische Strategie darstellen könnte. Sloan und Kollegen führten zur Klärung dieses Zusammenhangs eine erste Studie durch. Bei 956 Brustkrebspatientinnen wurde über 6 Jahre nach Diagnose (und Therapie) ein β -Blocker verabreicht. In der nachfolgenden Beobachtungsphase wurden bei 5,5 % der Patientinnen (also jeder 20sten Patientin), die keinen β -Blocker eingenommen hatten, eine Lymphknotenmetastase festgestellt. Dies war bei nur 1,1 % der Patientinnen (also nur jeder 100sten Patientin), die einen β -Blocker eingenommen hatten, der Fall.

In einer weiteren sog. Metaanalyse, die alle Studien zu diesem Thema analysierte, konnte dieser positive Effekt von β -Blockern auf die Metastasierung dagegen rückblickend nicht eindeutig nachvollzogen werden (Yap et al., Br J Anaesthesia, 2018).

Daraufhin wurde von Hiller und Kollegen eine aktuelle Studie mit TumorpatientInnen durchgeführt. Dabei wurden nach dem Zufallsprinzip zwei Gruppen gebildet und verblindet (d.h. ohne Kenntnis von Arzt oder Patient) entweder mit Placebo (eine Tablette ohne Wirkstoff) oder β -Blockern behandelt. Die Ergebnisse stehen aktuell noch nicht zur Verfügung.

Weitere Studien sollen nun klären, ob eine gleichzeitige Verabreichung von β -Blockern und COX-2-Hemmern oder anderen Entzündungshemmern, z.B. Ibuprofen, einen zusätzlichen Vorteil erkennen lassen. Auch die Kombination von Chemotherapie und β -Blocker soll genauer analysiert werden.

Ein weiterer Ansatz ist die verbesserte β -Blockade während der direkten postoperativen Phase, die ja ebenfalls mit einem hohen Stresspotential verbunden ist.

Die Ursachen von chronischem Stress in Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung sind

komplex und weisen vielfältige Mechanismen auf. Eine alleinige medikamentöse Herangehensweise mit β -Blockade mit oder ohne Entzündungshemmung wird das Thema „chronischer Stress bei einer Tumorerkrankung“ nur in Anteilen verbessern. Daher werden natürlich auch alternative Strategien zur Stressbewältigung diskutiert. Hier kommen auch interdisziplinäre multimodale Ansätze unter Berücksichtigung von postoperativem oder auch chronischem Schmerz zum Tragen.

Chronischer Schmerz tritt bei nahezu der Hälfte aller TumorpatientInnen auf. Chronische Schmerzen stellen einen chronischen Stressor dar und weisen zahlreiche damit verbundene Belastungsfaktoren auf psychischer und sozialer Ebene auf. Die biopsychosozialen Komponenten von chronischem

Stress inklusive chronischen Schmerzen bei Tumorerkrankungen müssen neben einer medikamentösen Therapie umfassend behandelt werden, um eine Verbesserung von Stress, Lebensqualität und auch Überleben zu erzielen. Eine gezielte interdisziplinäre multimodale Therapie chronischer Schmerzen und damit auch von chronischem Stress kann möglicherweise zu einer Verbesserung der Prognose bei einer Tumorerkrankung beitragen. Dieser Zusammenhang soll im Rahmen der im Interdisziplinären Schmerzzentrum Freiburg durchgeführten Studie genauer beleuchtet werden.

Ich bedanke mich für die finanzielle Unterstützung der Umsetzung dieses wichtigen Projektes ganz besonders bei der Kirstin Diehl Stiftung.

