

Jahrbuch Psychotherapie

Internationale Zeitschrift für PsychoPraxis

Nr. 3–2023
3. Jahrgang

Jahrbuch Psychotherapie

Internationale Zeitschrift für PsychoPraxis

3. Jahrgang 2023, Heft 3

ISSN 2747-5034

ISBN 978-3-95948-569-2

Herausgeber

Prof. Dr. Dr. h.c. Hamid Reza Yousefi

E-mail: pddr.yousefi@gmail.com

www.yousefi-interkulturell.de

www.bautz.de/jahrbuch-psychotherapie-yousefi

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Wolfgang Gantke

Prof. Dr. Dr. Kurt Greiner

Prof. Dr. Reza Omraei

Prof. Dr. Dr. Harald Walach

Jahrbuch Psychotherapie

erscheint jährlich zu folgenden Bezugsgebühren

Jahresabonnement 15 €

Verlag Traugott Bautz GmbH

Ellern Str. 1, 99734 Nordhausen

Telefon: 03631/466710; Fax: 03631/466711

E-mail: bautz@bautz.de

Besuchen Sie unsere Internetseite

www.bautz.de

Inhalt

Zu diesem Heft	5
<i>Wilhelm Holtkamp</i> Wie entsteht Krebs?	7
<i>Michaela Ott, Magdalena Singer, Christian Schubert</i> Der Mind-Body-Ansatz in der Onkologie aus der Sicht der Psychoneuroimmunologie	21
<i>Hamid Reza Yousefi</i> Systemische Psychoonkologie	37
<i>Hansjörg Ebell und Michael E. Harrer</i> Hypnose und Achtsamkeit in der Psychoonkologie	63
<i>Volker Tschuschke</i> Gruppentherapie mit krebserkrankten Menschen	75
<i>Samuel Pfeifer</i> Christliche Spiritualität in der Psychoonkologie	83
<i>Andrea Breuer</i> Psychodynamische Kunsttherapie und Yoga im psychoonkologischen Kontext	97
<i>Zahra Ghanaati</i> Fallarbeit im Kontext der interkulturellen Psychoonkologie	107
<i>Elmar Reuter</i> Verbessert frühe Booster-Psychotherapie das Therapieansprechen bei Krebs? Teil 1	119
<i>Elmar Reuter</i> Verbessert frühe Booster-Psychotherapie das Therapieansprechen bei Krebs? Teil 2	129
Buchbesprechungen	139
Erschienenene Hefte	151



Dieses Heft ist Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych. Volker Tschuschke gewidmet, einem Urgestein der Psychoonkologie in Deutschland. Mit seinen Studien hat er Generationen, die heute das Fach Psychoonkologie tragen, ausgebildet und nachhaltig beeinflusst.

Zu diesem Heft

Das Fach ›Psychoonkologie‹ bzw. ›Psychosoziale Onkologie‹, welches sich allmählich in den 1970er Jahren heranentwickelt hat, ist eine Teildisziplin der Klinischen Psychologie. Auf vielfältige Weise werden die seelischen Auswirkungen der Krebskrankheit auf Menschen erforscht und Theorien entwickelt, um Betroffenen begleitende Unterstützung zu bieten.

Die Psychoonkologie verfährt multidisziplinär, betrachtet die anthropologische Situation der Patienten unter den Gesichtspunkten der Medizin, der Psychologie der Innerlichkeit, der Soziologie und nicht zuletzt der spirituellen Vielfalt ihrer Existenzweisen. In einem weiteren Sinne ist Psychoonkologie eine kommunikative Form der systemischen Psychotherapie.

Methodisch verfährt die Psychoonkologie systemisch und integrativ, in einem lösungs- und ressourcenorientierten Kontext. In dieser Grundhaltung liegt eine Notwendigkeit der systemisch-personenzentrierten Psychoonkologie, die kommunikativ arbeitet und kontextsensibel verfährt. Die Grundvoraussetzung psychoonkologischer Arbeit besteht in der würdigenden Rückmeldung des Psychoonkologen. Eine kontextunsensible Haltung hingegen wird dazu führen, das Therapeut-Patient-Verhältnis nachhaltig zu beschädigen oder gar zu zerstören.

Zielführend geht es bei allen Ansätzen der Psychoonkologie darum, die Kompetenz der Betroffenen zu stärken und, durch erneute Selbstthematizierung ihres Lebens während der Akutbehandlung, der Rehabilitation oder gar eines möglichen Sterbeprozesses, an der Verbesserung ihrer Lebensqualität mitzuwirken.

Psychoonkologie hat drei Bereiche im Blick: biologische, psychologische und soziale Dimensionen. Dies schließt psychische Störungen wie Ängste und Belastungen jeglicher Art, depressive Verstimmungen oder somatoforme Erkrankungen ein, die in unterschiedlichen Krankheitsphasen das Lebensgefühl und die Selbstempfindung der Patienten während und nach der Behandlung verändern können. Spätfolgen können ein chronifiziertes Fatigue-Syndrom oder chronische Schlafstörungen, diffuse Schmerzen in den Extremitäten oder emotionale Reizbarkeit sein.

Zu diesem Heft

Mit dem vorliegenden Heft werden unterschiedliche Aspekte der Psychoonkologie beleuchtet. Zum Tragen kommen Stimmen aus fachärztlicher, psychiatrischer, psychologischer und psychotherapeutischer Sicht. Mit diesem Heft ist der Wunsch der Einrichtung eines interkulturell konstituierenden und interkulturell arbeitenden Lehrstuhls der Psychoonkologie verbunden, um kulturübergreifende Erkenntnisse zu bündeln und Menschen, die aus diversen Kultureinbettungen zusammenkommen, in unserer vielfältigen Welt angemessen, kompetent und zielführend begleitende Unterstützung bieten zu können. Abschließend möchte ich mich bei meiner Ehefrau Ina Braun-Yousefi herzlich bedanken, die mit ihrem semantischen Verständnis zur Gedankenschärfe des Heftes beigetragen hat.

Hamid Reza Yousefi
Gutweiler, November 2022

Wie entsteht Krebs?¹

Wilhelm Holtkamp

Zusammenfassung

Krebs entsteht nicht plötzlich, sondern entwickelt sich schrittweise und meist unbemerkt über einen Zeitraum von 10 bis 20 Jahren aus einer einzelnen Körperzelle. Aufgrund von Kopierfehlern bei der Zellteilung und unter dem Einfluss innerer und äußerer mutagener Faktoren häufen sich in der zunächst gesunden Körperzelle kritische Mutationen an, durch welche die Zelle nach und nach alle Eigenschaften erlangt, die für eine Krebszelle typisch sind. Auf jedem der Schritte kann die Entwicklung zu Krebs durch zahlreiche Kontroll- und Schutzmechanismen der Zelle noch gestoppt werden. Nur wenn diese ihrerseits infolge von Mutationen versagen oder umgangen werden, kann Krebs entstehen. Wie viele Mutationen sich im Lauf des Lebens in jeder Zelle ansammeln, wird neben dem Zufall und genetische Faktoren insbesondere von der Menge an Karzinogenen, denen wir uns freiwillig oder unfreiwillig aussetzen, bestimmt.

Keywords

Krebs, Krebsentstehung, Mutation, Driver-Mutation, Mutagene, Onkogene, Tumorsuppressorgene, Immunsystem

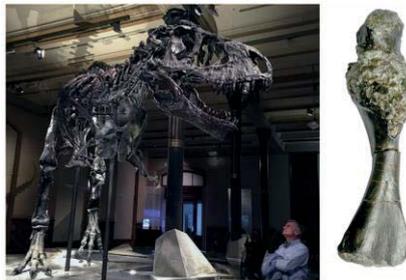
Einleitung

Krebs ist die größte medizinische Herausforderung unserer Zeit. Derzeit erkranken 40% aller Menschen in den Industrieländern im Laufe ihres Lebens an Krebs – mit seit Jahrzehnten unvermindert steigender Tendenz. Allein in Deutschland werden täglich 1350 neue Krebsfälle diagnostiziert. Die Krebserkrankung endet oft tödlich, die Behandlung ist aufwendig und teurer. Für das Leben der Betroffenen ist die Krebserkrankung eine einschneidende Zäsur, die neben medizinischen Problemen zahlreiche

¹ Wesentliche Teile des Artikels beruhen auf dem ersten Kapitel des Buches ›Krebs – neue Chancen auf Gesundheit‹, Holtkamp, W., Springer Verlag, 2. Aufl. 2022.

ethische und psychologische Aspekte umfasst. Darüber hinaus berührt das Krebsproblem viele Bereiche unserer Gesellschaft – wie unsere Art zu leben und uns zu ernähren, die zunehmende Überalterung der Bevölkerung und die immer höheren Ausgaben für unser Gesundheitssystem.

Obwohl die seit Jahren weltweit steigende Krebsinzidenz mit der zunehmenden Industrialisierung und der damit verbundenen Veränderung unserer Lebensweise einhergeht, ist Krebs eine Erkrankung, die bereits in der Frühzeit des Lebens auf der Erde aufgetreten ist. Bereits in Knochen von 350 Millionen Jahre alten Dinosauriern wurden Osteosarkome nachgewiesen – ein äußerst bösartiger Tumor, der noch heute zu den häufigsten Krebsarten bei Kindern und Jugendlichen zählt. Auch in Skeletten von Menschen aus der Steinzeit, Ureinwohnern aus der vorkolumbianischen Zeit und sogar bei 2 Millionen Jahre alten Vorläufern des Menschen fand man Hinweise auf Knochentumore und -metastasen (Abb.1).



Krebs ist also nicht erst mit der Zivilisation, Umweltverschmutzung und Industrialisierung aufgetreten, sondern anscheinend eine uralte Erkrankung, die das Leben wie ein blinder Passagier seit Jahrtausenden begleitet und bei allen komplexen mehrzelligen Lebewesen entstehen kann.

Abb. 1 T-Rex ›Tristan‹ im Naturkundemuseum Berlin (links). Knochentumor im linken Oberschenkelknochen eines 240 Mio. Jahre alten Reptils (rechts). Nicht nur an zahlreichen Dinosaurierskeletten, wie dem T-Rex ›Tristan‹ finden sich Hinweise auf Knochentumore (Ekhtiari 2020). 2008 wurden in einem Kalksteinbruch bei Vellberg, etwa 80 km nordöstlich von Stuttgart, 20 Exemplare der Reptilienart *Pappochelys rosinae* entdeckt. Der Vorläufer der Schildkröte lebte vor 240 Mio. Jahren im mittleren Trias, also zur Zeit der ersten Dinosaurier.

Unter den Fossilien fand sich auch ein Oberschenkelknochen mit einer auffallenden Wucherung. Die computertomographischen Untersuchungen des Knochens am Naturkundemuseum Berlin und der Charité ergaben, dass das Tier an einem Knochentumor (Osteosarkom) erkrankt war (Ha-

Wie entsteht Krebs?

ridy und Witzmann 2019, mit freundlicher Genehmigung des Museums für Naturkunde, Berlin).

Das Gleichgewicht von Zellverbrauch und Zellersatz

Die Ursachen der Krebserkrankung liegen in einer Fehlsteuerung alter, grundlegender Mechanismen der Zelle: Wachstum, Anpassung und Differenzierung.

Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass unser Körper aus ca. 37 Billionen Zellen besteht. Bei einem erwachsenen Menschen sterben in jeder Sekunde rund 50 Millionen Zellen ab und werden durch exakte Kopien ersetzt (Bianconi 2013). Diese Notwendigkeit einer ständigen, lebenslangen Zellerneuerung ist eine der Voraussetzungen für die Krebsentstehung.

Im gesunden Organismus besteht ein gut kontrolliertes Gleichgewicht von Zellneubildung, Zellausreifung und Zelltod. Das Programm für ein normales Funktionieren der Zellteilung ist in der Erbsubstanz aller Körperzellen abgelegt. Körperzellen werden in großen Mengen von Vorläuferzellen (multipotenten Progenitorzellen) gebildet, die sich – allerdings zeitlich begrenzt – auch selbst erneuern können. Aus ihnen entstehen in einem Differenzierungsprozess die verschiedenen spezialisierten Gewebe, wie z.B. der Haut, des Darms oder der Leber. Bedarfsgesteuert sorgen sie für den stetigen Zelnachschub. Die Vorläuferzellen werden ihrerseits von wenigen Stammzellen gebildet, die sich im Gegensatz zu allen übrigen Körperzellen lebenslang selbst erneuern können und damit potenziell unsterblich sind. Sie sind derartig effektiv, dass sich z.B. aus einer einzelnen Stammzelle das gesamte blutbildende System erneuern kann (Haas et al. 2018). Stammzellen sind die stille Zellreserve des Körpers; sie teilen sich selbst eher selten und liegen geschützt in bestimmten Nischen (Microenvironment) der Organe. Die differenzierten Körperzellen gehen dagegen nach spätestens 40 Zellteilungen durch das ›Aufbrauchen‹ der Telomere, Apoptose oder andere Ursachen zugrunde.

Kopierfehler und deren Reparatur

Bei jeder Zellteilung muss die gesamte Erbinformation auf die Tochterzellen kopiert werden. Die in der DNA codierte Erbinformation ist im Zellkern gespeichert. Die im Erbgut enthaltene Datenmenge umfasst 1,4 Gigabyte, was dem Informationsgehalt von etwa 750 Büchern entspricht. Diese Datenmenge enthält alle für die Entstehung und das Funktionieren unseres Körpers notwendigen Informationen. Im Rahmen des sehr komplexen Ko-

piervorgangs treten auch ohne den Einfluss äußerer Störungen Fehler auf, die zu einer Änderung der Erbsubstanz führen können.

Abb. 2 Krebs entsteht nicht plötzlich, sondern entwickelt sich unbemerkt über einen Zeitraum von 10 bis 20 Jahren aus einer einzelnen Körperzelle. In dieser Zeit häufen sich in der zunächst gesunden Körperzelle nach und nach kritische Mutationen an. Auf jedem der Schritte kann die Entwicklung zu Krebs noch gestoppt werden. Die Zelle besitzt Reparaturmechanismen, mit denen sie durch Mutationen ausgelöste Fehlfunktionen beheben oder sich selbst zerstören kann, lange bevor Krebs entsteht. Erst wenn die Zelle alle acht kritischen Eigenschaften erworben hat, wird sie zur Krebszelle. Wie viele Mutationen sich im Lauf des Lebens ansammeln, wird von der Menge an Karzinogenen, denen wir in der Umwelt ausgesetzt sind, oder denen wir uns freiwillig aussetzen, der genetisch festgelegten Funktion unserer Zellentgiftungsmechanismen und dem Zufall bestimmt. Ein gesunder Lebensstil, unser Immunsystem und weitere Faktoren können die Entstehung von Krebs verhindern, indem sie beeinflussen, wie häufig wir uns Mutationen aussetzen und auch wie oft mutierte Zellen repariert oder durch den kontrollierten Zelltod vernichtet werden. Krebs entsteht durch das Zusammenwirken all dieser Faktoren über einen langen Zeitraum hinweg, weswegen es in den meisten Fällen nicht möglich ist, eine einzelne konkrete Krebsursache festzustellen.

Die Wahrscheinlichkeit für eine einzelne Mutation wird pro Zellteilung auf 1:10 Milliarden kopierter Informationen geschätzt. Das scheint zunächst äußerst selten zu sein; da jedoch jede Körperzelle eine Datenmenge von 1,4 Gigabyte enthält, kommt es bei jeder Zellteilung zu mindestens einer Mutation. Während ausgereifte Zellen nur eine begrenzte Lebensdauer aufweisen, bevor sie auf natürliche Weise zugrunde gehen, sind Mutationen in Stammzellen besonders schwerwiegend, da die Kopierfehler für die Dauer des gesamten Lebens an alle aus einer einzelnen Stammzelle hervorgehenden Körperzellen weitergegeben werden.

Mutationen können das Erbgut der Zelle so verändern, dass es zu Störungen des Gleichgewichts von Zellverbrauch und Zellneubildung und damit zur Entstehung von Krebs kommt. Damit diese unvermeidlichen Kopierfehler folgenlos bleiben, hat der Organismus im Laufe der Evolution zahlreiche, sehr effiziente Kontroll- und Reparaturmechanismen entwickelt, um die meisten Fehler sofort zu erkennen und zu beseitigen. Ohne diese Reparaturmechanismen würden alle Lebewesen bereits in sehr jungem Lebensalter unweigerlich an Krebs erkranken.

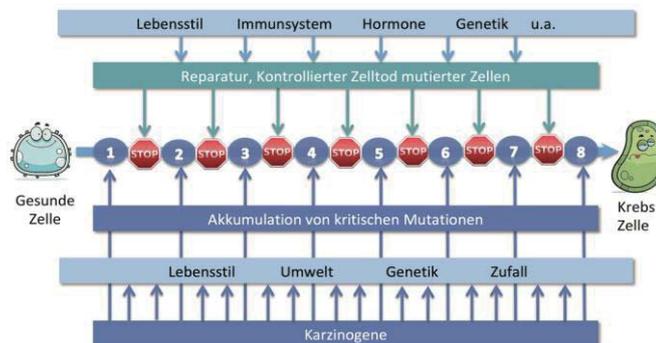
Wie entsteht Krebs?

Mutagene innerhalb und außerhalb der Zelle

Kopierfehler sind nur eine mögliche Ursache für die Krebsentstehung. Während normaler Stoffwechselfvorgänge bilden sich in der Zelle laufend Stoffe, die Mutationen auslösen können und die Krebsentstehung fördern, wenn sie nicht rechtzeitig neutralisiert werden. Diese schädlichen Substanzen (freie Radikale) fallen insbesondere bei der Energiegewinnung innerhalb der Zelle oder auch bei Entzündungen vermehrt an. Die Fähigkeit des Körpers, mit diesen Giften umzugehen, sie zu neutralisieren und auszuscheiden, ist individuell unterschiedlich, genetisch festgelegt und beeinflusst das Krebsrisiko.

Neben derartigen Ursachen, die ihren Ursprung innerhalb der Zelle haben, kommen noch eine Vielzahl von äußeren Einflüssen hinzu, die zu Mutationen führen und damit das Krebsrisiko erhöhen. Der Mensch ist – auch in seiner natürlichen, ursprünglichen Umwelt – ständig umgeben von zahlreichen krebserregenden Faktoren, die über die Nahrung, Haut oder Luft aufgenommen werden oder die in Form von Strahlung einwirken. Zu den Karzinogenen zählen zahlreiche pflanzliche Gifte, wie z.B. Aflatoxine, bestimmte Bakterien und Viren, natürliche radioaktive Strahlung oder UV-Licht.

Aflatoxine sind Schimmelpilzgifte, die sich in Nahrungsmitteln bilden können und zu den stärksten krebserregenden Substanzen überhaupt gehören. Sie sind neben Hepatitisviren die Hauptursache für hepatozelluläre Karzinome. Andere äußere krebserregende Faktoren, wie z.B. Asbest, Feinstaub oder Industriechemikalien verschiedenster Art, sind erst durch Einwirkung des Menschen in die Umwelt freigesetzt worden oder sind direkt auf menschliches Verhalten zurückzuführen, wie das Tabakrauchen, eine ungesunde Ernährung oder ein übermäßiger Alkoholkonsum (Abb. 2).



Anhäufung von Mutationen

Obwohl die weitaus meisten Mutationen folgenlos bleiben oder repariert werden, entziehen sich einzelne Mutationen der Reparatur und verbleiben damit im Erbgut der betroffenen Zelle; sie werden bei jeder Zellteilung auf die Tochterzellen weitergegeben. Auch wenn eine einzelne Mutation fast nie ausreicht, um Krebs auszulösen, sammeln sich im Laufe des Lebens in jeder einzelnen Körperzelle weitere Mutationen an, sodass das Krebsrisiko mit zunehmendem Alter stetig zunimmt. Je häufiger und je länger ein Mensch Karzinogenen ausgesetzt ist, desto höher ist auch sein Risiko, Krebs zu bekommen. Die Tatsache, dass Krebserkrankungen weltweit immer häufiger werden, beruht darauf, dass wir immer älter werden, oder – anders formuliert – Krebs ist der Preis, den wir für unsere höhere Lebenserwartung bezahlen müssen (Holtkamp 2022).

Wenn Krebs bei vielzelligen Organismen also nahezu gesetzmäßig mit steigendem Alter zunimmt, stellt sich die Frage, warum die Natur im Lauf der Evolution keine noch wirksameren Schutzmechanismen gegen Mutationen und damit gegen die Häufung von Krebs in höherem Lebensalter entwickelt hat. Neben der Tatsache, dass Menschen bis auf einzelne Ausnahmen erst in der jüngsten Menschheitsgeschichte ein höheres Lebensalter erreichen und eine im Lauf der Evolution entstandene neue Eigenschaft, die mit einer niedrigeren Krebshäufigkeit bei Menschen jenseits der aktiven reproduktiven Phase einhergeht, nicht mehr ausreichend oft auf die Nachkommen vererbt werden könnte, wird als Grund insbesondere die Anpassung an geänderte Umweltbedingungen angeführt: Da sich die Umweltbedingungen im Laufe der Entwicklung der Erde stetig änderten, mussten sich auch die Arten ständig anpassen und weiterentwickeln, um zu überleben (Greaves 2003). Das wäre nicht möglich, wenn die Organismen ihre Erbinformation völlig fehlerfrei ohne Änderung auf die nächsten Generationen übertragen würden. Um grundlegend neue Eigenschaften zu entwickeln, bedarf es Veränderungen am Erbgut. Obwohl viele Mutationen die Überlebenschance verschlechtern, können andere auch zu einer verbesserten Anpassung und zu einem entscheidenden Überlebensvorteil führen. Die Natur nimmt den potentiellen Tod des einzelnen Individuums im Kauf, indem sie in bestimmten Grenzen Erbänderungen zulässt, um das Überleben der ganzen Art durch Anpassung zu ermöglichen. Mutationen sind also notwendig, ohne sie gäbe es keine Evolution und damit auch keinen Menschen.

Wie entsteht Krebs?

Mutationen kommen häufig vor, können aber in gewissen Grenzen kompensiert werden. Wie blinde Passagiere sind sie zwar vorhanden, haben aber meistens noch keine negativen Auswirkungen auf die Zelle. Welche Mutationen entscheiden darüber, dass Krebs entsteht? Wie kann es so weit kommen, dass der blinde Passagier schließlich das Ruder übernimmt?

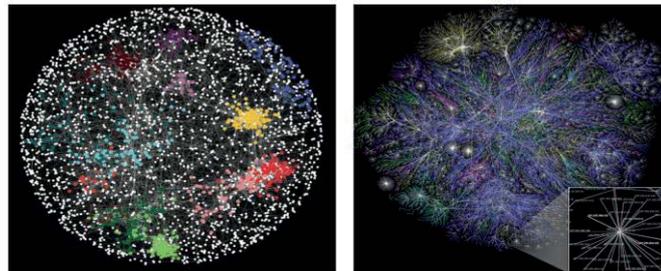
Der blinde Passagier wird zum Steuermann

Treten Mutationen in unwichtigen Abschnitten der DNA auf, bleiben sie auch ohne Korrektur folgenlos, weshalb sie als ›passenger‹-Mutationen bezeichnet werden. Treten sie allerdings ausgerechnet in den DNA-Abschnitten auf, welche für die Reparatur der Erbsubstanz oder für die Zellteilung notwendig sind (›driver‹-Mutationen), kann das ein erster Schritt zur Krebsentstehung sein.

Gene, die für die Zellteilung erforderlich sind (Protoonkogene) sind streng kontrolliert und werden nur aktiviert, wenn eine Zellteilung erforderlich wird. Dies kann im Rahmen der Zellerneuerung oder bei Reparaturvorgängen, wie z.B. Verletzungen, notwendig werden. Mehrere verschiedene Tumorsuppressorgene wirken den Protoonkogenen entgegen und stoppen das Zellwachstum wieder, sobald es nicht mehr erforderlich ist. Der Mensch passt also seine Zellteilungen durch gezielte Aktivierung von Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen den unmittelbaren Erfordernissen des Lebens an. Eine Mutation kann nun zu einer unkontrollierten, anhaltenden Aktivierung eines Protoonkogens führen, was zu einer dauerhaften Stimulation der Zellteilung einer einzelnen Körperzelle führt. Man bezeichnet dieses mutierte, nicht mehr kontrollierte Protoonkogen dann als Onkogen. Andererseits können Mutationen auch Tumorsuppressorgene inaktivieren; als Folge verliert die Zelle eine Wachstumsbremse, die sie normalerweise an der unkontrollierten Zellteilung hindert. Das Ergebnis ist in beiden Fällen eine ungehemmte Zellteilung, die Bremsen versagen, während die mutierte Zelle gleichzeitig Gas gibt. Durch die beschleunigte Zellteilungsrate können sich weitere Mutationen wesentlich schneller ansammeln als in normalen Zellen. Die Fähigkeit zur unbegrenzten Zellteilung ist aber noch nicht Krebs, sondern nur ein erster Schritt in Richtung Krebs. Es müssen noch weitere Eigenschaften hinzukommen. Erst wenn es der mutierten Zelle gelingt, alle anderen Schutzbarrieren zu überwinden, manifestiert sich eine Krebserkrankung (Abb. 2).

Schutzmechanismen

Neben der bereits erwähnten Möglichkeit, Mutationen auf Genebene zu erkennen und rückgängig zu machen, besitzt die Zelle noch weitere Schutzmechanismen. Alle vom Erbgut ausgehenden Signale werden innerhalb der Zelle wie bei einem Stafettenlauf kaskadenartig über Signalwege weitergereicht, bis sie an ihrem Zielort eine bestimmte Funktion, z.B. eine Zellteilung, auslösen. Überträger der Signale sind RNA-Moleküle, die spezifische Proteine codieren, welche wiederum auf andere Proteine einwirken. Die zahlreichen, für alle Funktionen der Zelle notwendigen, unterschiedlichen Signalwege sind wechselseitig miteinander verbunden, überschneiden und regulieren sich gegenseitig (Constanzo et al. 2016). Mutationen können zwar dazu führen, dass einzelne Signalwege gehemmt oder aktiviert werden; da aber die Signalwege untereinander vernetzt sind, kann das Signal meist auch eine alternative Route nehmen, wenn ein einzelner Signalweg blockiert ist und so über Umwege doch noch das Ziel erreichen (Barabasi 2016). Die Vernetzung ähnelt dem Aufbau des Internets, bei dem eine einzelne lokale Störung auch nicht ausreicht, um einen vollständigen Zusammenbruch des Netzwerks auszulösen (Abb. 3). Die Signalübertragung der Zelle ist natürlich noch wesentlich komplexer, da sich die Signalwege wechselseitig regulieren und fehlerhaft aktivierte Signalketten von anderen, noch funktionierenden Signalwegen gehemmt werden können. Die Zelle hat damit die Möglichkeit, auch oberhalb der Ebene der DNA durch Mutationen ausgelöste Störungen in der Signalübertragung zu kompensieren (Abb. 3).



Aber selbst wenn kritische Fehler im Erbgut nicht mehr repariert werden können und auch die Kontrolle durch Vernetzung der Signalwege versagt hat, gehen die weitaus meisten entarteten Zellen in diesem Stadium zugrunde. Eine einzelne entartete, potenziell unsterbliche Zelle ist also noch nicht gleichbedeutend mit einer Krebserkrankung. Das kann daran liegen, dass einige Mutationen zwar die Zellteilung fördern, aber gleichzeitig andere Zellfunktionen so stören, dass die Zelle nicht mehr überlebensfähig ist.

Wie entsteht Krebs?

Als weitere Barriere gegen Krebs besitzt die Zelle die Möglichkeit, sich aktiv selbst zu zerstören, wenn Fehlfunktionen auftreten, indem sie ihr Apoptoseprogramm aktiviert. Die Zelle durchläuft bei jeder Zellteilung mehrere Checkpunkte, an denen sie ihre DNA auf Replikationsfehler und Schäden oder den Spindelapparat überprüft – eine Funktion, die von Tumorsuppressorgenen (*gatekeeper* Gene) gesteuert wird. Werden Fehler erkannt, und ist keine Reparatur mehr möglich, wird das Apoptoseprogramm aktiviert. Die mutierte Zelle zerstört sich selbst, bevor sie ganz außer Kontrolle gerät.

Ein wichtiger Schutzmechanismus außerhalb der Zelle ist das Immunsystem. Es schützt vor Krebs, indem es krankhaft veränderte Zellen erkennt und vernichtet. Immunzellen patrouillieren ständig in unserem Körper, nicht nur um eingedrungene Erreger, sondern auch, um gealterte oder kranke Körperzellen zu beseitigen (Immune Surveillance). Um der Immunüberwachung dauerhaft zu entgehen, müssen Krebszellen durch weitere Mutationen Strategien entwickeln, mit denen sie die Immunabwehr täuschen und ausschalten können. Zu diesen Strategien zählen eine genetische Instabilität mit schnellem Wechsel der Antigeneigenschaften, die Bildung von Checkpoint-Liganden, mit denen Immunzellen inaktiviert werden, oder die Bildung einer für Immunzellen nicht passierbaren extrazellulären Matrix.

Abb. 3 Die Signalübertragung innerhalb der Zelle (links) ist stark vernetzt und ähnelt dem Aufbau des Internet (rechts). Jeder Punkt entspricht einer Verknüpfung eines Signalwegs. Innerhalb der Zelle überkreuzen sich die vielen verschiedenen Signalwege mehrfach, sodass die Signalausbreitung an verschiedenen Stellen ihres Weges durch andere Signalketten verstärkt oder abgeschwächt werden kann (crosstalk). Wie der Ausfall eines einzelnen Knotenpunktes die Informationsübertragung im Internet nicht beeinflusst, reicht eine Störung eines einzelnen Signalwegs in der Zelle nicht aus, um einen vollständigen Zusammenbruch des Netzwerks auszulösen. Da Signale innerhalb des Netzwerks mehrere alternative Routen nehmen können, sind in der Regel Störungen an mehreren kritischen Schnittpunkten des Netzwerkes erforderlich, bevor Krebs entstehen kann.

Die acht Eigenschaften von Krebs

Aufgrund der vielfältigen Schutzmechanismen gelingt es nur sehr wenigen Zellen, den zahlreichen Kontrollen auf Dauer zu entgehen und langfristig zu überleben. In diesen Zellen können sich in einem Jahre bis Jahrzehnte

andauerndem Vorgang zusätzliche Mutationen ansammeln, die zu weiteren Änderungen führen. Wie in einem Evolutionsprozess erwirbt die entartete Zelle so nach und nach neue Eigenschaften, mit denen sie schließlich sämtliche Kontroll- und Reparaturmechanismen ausschalten oder umgehen kann. Krebs entsteht also nicht plötzlich, sondern ist der Endpunkt einer langen Reihe von bereits Jahre bis Jahrzehnte zuvor eingetretenen Genveränderungen. Während dieser Zeit wandelt sich eine einzelne, gesunde Zelle über mehrere Zwischenschritte in eine Krebszelle um. Damit aus einer gesunden Zelle schließlich Krebs wird, muss die Zelle eine Kombination von acht kritischen Eigenschaften (Hallmarks) erworben haben (Hanahan 2011):

- Unbegrenzte Zellteilung
- Unsterblichkeit
- Produktion von Wachstumsbeschleunigern
- Resistenz gegenüber Wachstumshemmern
- Gefäßneubildung
- Optimierung des Energiestoffwechsels
- Abwehr des Immunsystems
- Gewebeinvasion und Streuung in entfernte Organe

Reihenfolge, Anzahl, Art und Ausprägung der einzelnen Mutationen sind bei keinem Krebs genau gleich und können sogar zwischen einzelnen Zellen eines Tumors unterschiedlich sein (Heterogenität). Entscheidend ist nur, dass die Zelle – auf welchem Weg auch immer – alle genannten Eigenschaften zusammen erworben hat. Die Krebszelle teilt sich jetzt ungehemmt und bildet Tochterzellen aus, die sich ihrerseits wiederum ungehemmt immer weiter teilen, sodass in kurzer Zeit ein rasch wachsender Zellhaufen (Tumor) entsteht. Durch den Wachstumsdruck beginnen die Krebszellen aus ihrem Verband auszubrechen und sich in den umgebenden gesunden Organstrukturen auszubreiten. Von dem wachsenden Tumor lösen sich Zellen ab, die über die Blut- und Lymphgefäßbahnen in andere Organe des Körpers verschleppt werden können. Die weitaus meisten Krebszellen gehen dabei zugrunde. Nur sehr wenigen Zellen gelingt es, sich in den anderen Organen festzusetzen.

Die Krebserkrankung wird manifest

Infolge der beschleunigten Zellteilung hat der Tumor einen deutlich gesteigerten Energie- und Nährstoffbedarf und ist daher ab einer kritischen Größe von einigen Millimetern nicht mehr überlebensfähig. Viele Tumoren

Wie entsteht Krebs?

kommen über dieses noch ungefährliche Frühstadium nicht hinaus, stellen ihr Wachstum ein oder sterben ab.

Nur wenn Krebszellen aufgrund weiterer Mutationen in der Lage sind, zusätzliche Energiereserven zu mobilisieren, können sie weiter wachsen. Hierzu aktivieren sie dauerhaft Stoffwechselwege, die zwar auch in gesunden Zellen vorhanden sind, aber von diesen nur dann genutzt werden, wenn schnell Energie für kurzzeitige Leistungsspitzen bereitgestellt werden muss. Zur weiteren nachhaltigen Verbesserung ihrer Energieversorgung setzen Krebszellen Faktoren frei, die gesunde Blutgefäße aus der Umgebung dazu veranlassen, in den Tumor einzuwachsen und neue Blutgefäße auszubilden. Auch dieser Mechanismus ist im Genprogramm aller gesunden Zellen angelegt, wird aber nur dann aktiviert, wenn Verletzungen heilen müssen.

Die Blutgefäße wachsen mit dem immer größer werdenden Tumor mit und versorgen ihn mit Nährstoffen und Sauerstoff. Auf diese Weise gelingt es dem Tumor, sich auf Kosten des übrigen Organismus mit Energie zu versorgen und weiter zu wachsen.

Das ungehemmte und sich stetig beschleunigende Tumorstadium entzieht dem Körper kontinuierlich Energie. Spätestens ab diesem Zeitpunkt macht sich der Tumor durch Allgemeinsymptome wie Leistungsabfall, Gewichtsabnahme, Müdigkeit oder vermehrtes Schwitzen bemerkbar. Erst jetzt wird die Krebserkrankung als solche klinisch manifest.

Krebs entsteht also nicht plötzlich, sondern ist ein langsamer Prozess, bei dem vier Phasen unterschieden werden können. (Abb. 4). Die erste Phase der Gesundheit geht der Krebsentstehung voraus. Irgendwann im Verlauf des Lebens treten die ersten Mutationen auf (Phase 2). Später kommen weitere kritische Mutationen hinzu, bis die erste Krebszelle, die alle kritischen Mutationen angesammelt hat, entstanden ist (Phase 3). Bis sich aus dieser einzelnen Zelle ein Tumor entwickelt hat, der zu Beschwerden führt, vergeht wiederum Zeit. In dieser Phase trägt der Patient zwar den Tumor bereits in sich, ist aber noch beschwerdefrei. Auch dieses Zeitintervall kann mehrere Jahre betragen. Erst in der letzten Phase kommt es zu Beschwerden (Phase 4). Erst jetzt wird der Krebs als Krankheit wahrgenommen und damit manifest (Abb. 4).

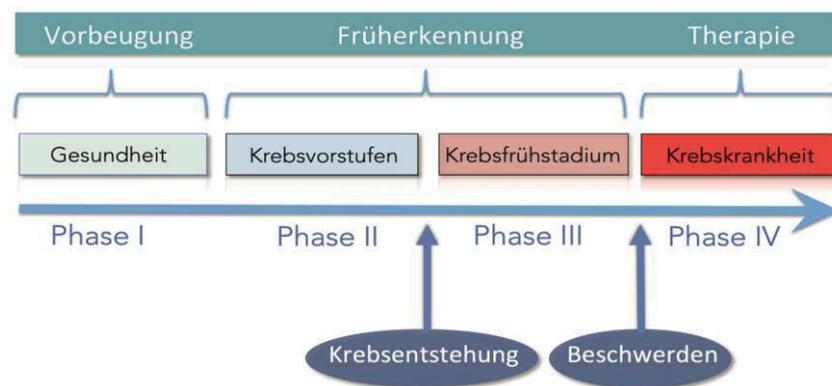


Abb. 4 Die Krebserkrankung entwickelt sich schrittweise in 4 Phasen. In jeder Phase wird Krebs auf unterschiedliche Art bekämpft. Obwohl Krebs schon in Phase III vorhanden ist, wird er erst in der letzten Phase als Krankheit wahrgenommen.

Fazit

Krebs entsteht in einem langsamen, schrittweisen Prozess, der bis zu mehreren Jahrzehnten dauern kann und in mehreren Zwischenschritten abläuft. In diesem Zeitraum können sich infolge innerer und äußerer Einflüsse im Erbgut einer einzelnen Zelle Mutationen ansammeln, durch die sie nach und nach acht kritische Eigenschaften erwirbt, die für eine Krebszelle typisch sind. Die Zelle besitzt vielfältige Kontroll- und Schutzmechanismen, mit denen sie durch Mutationen ausgelöste Fehlfunktionen erkennen und beheben kann. Erst wenn alle Schutzmechanismen umgangen worden sind, entsteht Krebs.

Literatur

- Barabasi, AL. (2016). Network science. Cambridge University Press, Cambridge
- Bianconi E, Piovesan A et al (2013) An estimation of the number of cells in the human body. Ann Hum Biol 40 (6): 463-471.
- Costanzo, M. et al (2016). A global genetic interaction network maps a wiring diagram of cellular function. Science 353 (6306): 1414-1420.
- Ekhtiar, S. et al (2020). First case of osteosarcoma in a dinosaur: a multimodal diagnosis. Lancet Oncol 21 (8): 1021-1022.
- Greaves M. (2003). *Krebs-der blinde Passagier der Evolution*. Springer: Berlin.
- Haas S., Trumpp A et al (2018). Causes and consequences of hematopoietic stem cell heterogeneity. Cell Stem Cell 22(5):627-638.
- Hanahan D. (2011). Hallmarks of Cancer: The next generation. Cell 144:646-674.

Wie entsteht Krebs?

- Holtkamp W., (2020). *Krebs-Neue Chancen auf Gesundheit*. Springer: Berlin.
- Haridy Y., Witzmann F et al (2019). Triassic cancer-osteosarcoma in a 240-million-year-old stem-turtle. *JAMA Oncol* 5(3):425-426.
- Spalding KL. et al (2005). Retrospective birth dating of cells in humans. *Cell* 122:133-143.

Kurzbiographie

Nach dem deutschen und amerikanischen medizinischen Staatsexamen Forschung am Max-Planck-Institut Göttingen und klinische Tätigkeit als Onkologe an den Universitätskliniken Göttingen und Münster, den Maria-Hilf Kliniken Mönchengladbach und als Direktor der Medizinischen Klinik Ammerland, Lehrkrankenhaus der Universität Hannover. 1988 Habilitation und Ernennung zum apl. Professor an der Universität Göttingen. Träger des Carlo-Erba-Preises der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft. Seit 2019 Mitglied des Expertenpanels der Europäischen Union.

Korrespondenz

Prof. Dr. Wilhelm Holtkamp
Vor dem Moor 3
26160 Bad Zwischenahn
Email: prof.holtkamp@gmail.com

Der Mind–Body–Ansatz in der Onkologie aus der Sicht der Psychoneuroimmunologie

Michaela Ott, Magdalena Singer, Christian Schubert

Zusammenfassung

Mind-Body-Therapien (MBT) werden zunehmend von Krebs-PatientInnen als Komplementär-alternativ-medizinische (KAM) Begleittherapie genutzt. Die Psychoneuroimmunologie (PNI) als empirische Realisierung des biopsychosozialen Modells zeigt, dass MBT wesentliche krebsassoziierte Immunprozesse beeinflussen können, jedoch sind mit den üblichen Forschungszugängen (z.B. RCT) auch eine Reihe von inkonsistenten Ergebnissen verbunden. Daher braucht es neue, der Komplexität der MBT angemessenere Forschungsdesigns. Hierfür wurde das integrative Einzelfalldesign entwickelt. Dabei konnte bei einer Brustkrebsüberlebenden mit Hilfe von Zeitreihenanalysen gezeigt werden, dass das alltägliche Praktizieren von diversen KAM-Interventionen zu zyklischen Immunreaktionen mit ultimativem Entzündungsabfall führt. Für dieses Ergebnis dürften (unbewusste) Bedeutungseffekte (›Meaning Response‹) wesentlich gewesen sein.

Schlüsselbegriffe

Komplementär- und Alternativmedizin, Mind-Body-Therapie, Biopsychosoziales Modell, Psychoneuroimmunologie, Krebs, Stresssystem, Zytokin, Integrative Einzelfallstudie

Einleitung

Heutzutage gilt es als empirisch gesichert, dass Körper und Seele eine untrennbare Einheit bilden. Krankwerden in Folge von andauerndem Stress, die Wirkung eines Scheinmedikaments oder der lebensverlängernde Effekt von sozialer Integration sind Ausdruck dieser ›Mind-Body-Einheit‹.

Das gegenwärtig wohl bedeutendste Theoriekonzept zur wissenschaftlichen Annäherung an Mind-Body-Verbindungen ist das Biopsychosoziale (BPS) Modell von George Engel (1980). Gesundheit und Krankheit werden demnach als Resultat der komplexen Wechselwirkungen biologischer, psy-

chischer und sozialer Faktoren aufgefasst, wobei psycho-soziale Faktoren als höher komplexe Einflussfaktoren verstanden werden, die stets ›top down‹ (von oben nach unten, im Gegensatz zu ›bottom-up‹, von unten nach oben) auf nieder komplexe biologische Prozesse wirken. Solche höher komplexen psycho-sozialen Faktoren sind somit als potenzielle Einflussgrößen bei *jedem* Krankheitsprozess mitzudenken.

Die bahnbrechenden Erkenntnisse der Psychoneuroimmunologie (PNI) können die theoretischen Annahmen des BPS-Modells nun wissenschaftlich untermauern: Psyche, Nerven-, Immun- und endokrines System arbeiten in komplexer Weise zusammen und sind als eine Einheit anzusehen (Schubert, 2015). Nach psychoneuroimmunologischem Verständnis sind deshalb in der Prävention, Diagnostik und Therapie von Erkrankungen immer auch die funktionellen PNI-Zusammenhänge zu berücksichtigen, was zugleich die Nutzung weiterer, ergänzender (nicht schulmedizinischer) Therapieverfahren bedeutsam werden lässt (Singer & Schubert, 2016).

In Deutschland machen bis zu 90% aller Krebspatienten von Komplementär- und Alternativmedizin (KAM) während oder nach einer schulmedizinischen Krebstherapie Gebrauch (Hübner et al., 2015). Insbesondere KAM-Methoden aus dem Mind-Body-Therapie (MBT)-Spektrum gelten als häufig angewandt und mittlerweile bezüglich ihrer Wirksamkeit gut belegt. MBT (z.B. Yoga, Tai Chi, Qi Gong, Meditation) nutzen geistige Prozesse in Verbindung mit dem Körper, um den Heilungsprozess des Organismus zu unterstützen. Sie integrieren unterschiedliche Elemente wie physische Aktivität, Tiefenatmung sowie Meditationstechniken. Das primäre Ziel liegt darin, affektive und emotionale Reaktionen auf Stress zu regulieren und auf diese Weise das Immunsystem positiv zu beeinflussen (Gholami et al., 2022).

MBT können auch bei onkologischen Erkrankungen unterstützend zum Einsatz kommen u.a. deshalb, weil stressassoziierte Faktoren das immunologische Krebsgeschehen (Krebsüberwachung, Tumorwachstum) und die Rezidivgefahr beeinflussen (McGregor & Antoni, 2009).

Psychoneuroimmunologie onkologischer Erkrankungen: Krebs und Immunsystem

Bis vor einigen Jahren wurde Krebs als eine rein biologische und entsprechend vererbte Erkrankung angesehen, wobei der ausschließliche Fokus auf die entartete Krebszelle gerichtet war. Heute wird Krebs jedoch als eine