

Psychoneuroimmunologie und Krebs

Neue Ergebnisse zu psychosozialen Einflüssen auf Tumorerkrankungen

Aktuelle Studien aus hochrangigen Fachzeitschriften weisen sowohl auf ungünstige Einflüsse psychischer Belastungsfaktoren als auf verlaufsbeginnende Wirkungen sozialer Unterstützung oder psychotherapeutischer Interventionen hin ([5, 26, 54, 63, 109, 122, 133]; ■ **Tab. 1, 2**). Die physiologischen Mechanismen hinter diesen Beobachtungen sind insgesamt nur unzureichend erforscht. Die in Anlehnung an die Onkologie durchgeführten neueren Untersuchungen zum „tumor microenvironment“ ermöglichen einen tieferen Einblick.

Bisherige Konzepte: Einschränkungen der körpereigenen Abwehr durch psychische Belastung

Die Kommunikation von Stressreizen innerhalb des Körpers erfolgt im Wesentlichen mithilfe zweier komplexer Systeme, dem autonomen Nervensystem (ANS) und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse, [130]). Beide Systeme stehen unter dem Einfluss kortikaler und limbischer Strukturen und sind in der Lage, Informationen reziprok zu vermitteln [130]. Die Hauptbotenstoffe, die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin sowie das Kortisol, werden bei chronischem Stress oder Depression in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen; sie beeinflussen sich wechselseitig und wirken wiederum auf das zentrale Nervensystem (ZNS, [120, 130]; ■ **Abb. 1**).

Ausgehend von ihren bahnbrechenden Konditionierungsversuchen bewiesen Ader u. Cohen [1] 1975 eine neuronale und somit auch psychische Beeinflussung des bisher als autonom geltenden Immunsystems. Etwa zur gleichen Zeit wurde das Konzept der „immune surveillance“ entwickelt, worunter die Abwehr von Tumorzellen durch das körpereigene Immunsystem verstanden wird [20]. Auf der zellulären Ebene wird hier den antigenpräsentierenden Zellen wie den dendritischen Zellen, B- und T-Zellen sowie den natürlichen Killer (NK)-Zellen eine besondere Bedeutung zugeschrieben [34, 89]. Bezüglich psychoneuroimmunologischer Wechselwirkungen mit Tumorzellen wurden die NK-Zellen bisher am umfangreichsten untersucht [11, 51]. Auf der Oberfläche befinden sich Rezeptoren für Stresshormone [62], deren Expression vom Ausmaß der Stressbelastung abhängig ist [78].

Bereits 1985 bzw. 1987 konnten Levy et al. [69, 71] einen ungünstigen Einfluss von depressiven Symptomen und sozialer Isolation auf die Aktivität von NK-Zellen in Kulturen von Brustkrebspatientinnen feststellen. In späteren Arbeiten wurden diese Ergebnisse bei Brust- und Ovarialkarzinompatientinnen bestätigt [4, 79, 126]. Im Jahr 2009 berichteten Sephton et al. [113] erstmals von einer In-vivo-Untersuchung, in der mithilfe eines Kutantests Einschränkungen zellulärer Immunfunktionen sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems bei depres-

siven Brustkrebspatientinnen demonstriert werden konnten.

In weitere Psychoneuroimmunologie (PNI)-Untersuchungen wurden auch Wege der Informationsvermittlung innerhalb des Immunsystems einbezogen. In erster Linie wurden hier Zytokine betrachtet. Darunter wird eine Gruppe von Botenstoffen mit regulierenden Eigenschaften auf unterschiedliche Zellfunktionen verstanden.

Wie bereits skizziert, sind die Immunreaktionen der T- und NK-Zellen von Brustkrebspatientinnen unter Stressbelastungen eingeschränkt [4, 126]. In einer aktuellen Arbeit zu den vermittelnden Mediatoren beschrieben Blomberg et al. [15] die Zytokinmuster von T-Helfer (Th)-Zellen der Patientinnen. Unter geringer Angstbelastung erhöhten diese die Produktion von Interleukin (IL)-2. Eine bessere Stimmung konnte mit Erhöhungen von IL-12 sowie Interferon- γ verknüpft werden, und eine höhere Lebensqualität korrelierte mit einer erhöhten Produktion an Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α , [15]). All diese Botenstoffe gehören zu der Gruppe der sog. Th1-Zytokine, denen proinflammatorische und in diesem Zusammenhang antitumoröse Eigenschaften zugesprochen werden, da sie u. a. die Differenzierung von Makrophagen, zytotoxischen T- und NK-Zellen fördern [15].

Umgekehrt wird unter psychischer Belastung davon ausgegangen, dass durch den Einfluss von Stresshormonen ein „Th1-Th2 switch“ ausgelöst wird, wor-

Tab. 1 Prospektive Studien zum Einfluss psychologischer Faktoren auf den Verlauf von Brustkrebs in verschiedenen Krankheitsstadien

Tumorstadium	Autor (Erscheinungsjahr)	Ergebnis
Nichtmetastasiert	De Brabander u. Gerits (1999, [30])	+
	Dean u. Surtees (1989, [31])	+
	Gilbar (1996, [43])	+
	Greer et al. (1990, [48])	+
	Levy et al. (1991, [70])	+
	Maunsell et al. (1995, [86])	+
	Trikas et al. (2002, [127])	+
	Watson et al. (2005, [133])	+
	Barraclough et al. (1992, [9])	–
	Buddeberg et al. (1997, [19])	–
	Funch u. Marshall (1983, [42])	–
	Maunsell et al. (2001, [87])	–
	Tross et al. (1996, [128])	–
Metastasiert/rekurrent	Butow et al. (2000, [21])	+
	Derogatis et al. (1979, [32])	+
	Jensen (1987, [59])	+
	Levy et al. (1988, [72])	+
	Weihs et al. (2000, [137])	+
	Jamison et al. (1987, [55])	–
Verschieden	Forsen (1991, [39])	+
	Hislop et al. (1987, [50])	+
	Reynolds et al. (1994, [104])	+
	Reynolds et al. (2000, [105])	+
	Waxler-Morrison et al. (1991, [134])	+
	Gibaldi et al. (1997, [44])	–

+ Korrelation zwischen psychischen Variablen und Inzidenz/Verlauf nachweisbar; – Korrelation zwischen psychischen Variablen und Inzidenz/Verlauf nicht nachweisbar.

Tab. 2 Prospektive Studien zum Einfluss psychologischer Faktoren auf den Therapieverlauf von malignen hämatologischen Erkrankungen

Prozedur	Autor (Erscheinungsjahr)	Ergebnis
allo KMT	Akaho et al. (2003, [2])	+
allo KMT	Andrykowski et al. (1994, [7])	+
auto SZT	Frick et al. (2005, [41])	+
auto/allo KMT	Hoodin et al. (2004, [53])	+
auto/allo SZT	Lee et al. (2003, [68])	+
auto/allo SZT	Loberiza et al. (2002, [73])	+
KMT	Molassiotis et al. (1997, [91])	+
allo/auto SZT	Prieto et al. (2005, [101])	+
allo KMT	Tschuschke et al. (2001, [129])	+
KMT	Broers et al. (1998, [18])	–
allo SZT	Chang et al. (2004, [25])	–
allo KMT	Jenkins et al. (1994, [58])	–

allo allogene Transplantation (Transplantation von Zellen eines fremden Spenders); auto autologe Transplantation (Retransplantation körpereigener Zellen), KMT Knochenmarktransplantation; SZT Stammzelltransplantation; + Korrelation zwischen psychischen Faktoren und Verlauf der Therapie nachweisbar; – keine solche Korrelation nachweisbar.

unter eine Hemmung der Th1-Zytokinproduktion und eine Produktionssteigerung antiinflammatorischer (Th2-)Zytokine verstanden wird [15]. Doch die Mei-

nung onkologischer Experten in Bezug auf die klinische Relevanz der Ergebnisse geht inzwischen auseinander. In etwas älteren Untersuchungen zum Mamma-

karzinom ergaben sich auch ungünstige Verläufe durch eingeschränkte Zahl oder Funktion von NK-Zellen [10, 61, 88, 114, 138, 141]. Im Fall des metastasierten Ovarialkarzinoms konnte dagegen in aktuelleren Studien gezeigt werden, dass eine hohe Zahl von NK-Zellen für ein kürzeres Überleben spricht [35]. Das onkologische Forschungsinteresse konzentriert sich heute in erster Linie auf die malignen hämatologischen Erkrankungen, bei denen körpereigene Abwehrzellen für den Therapie- und Krankheitsverlauf weiterhin bedeutsam sind [13, 22, 33].

Erweiterungen der psychoneuroimmunologischen Perspektive

Förderung von Entzündungsprozessen durch psychische Einflüsse

Aus Untersuchungen an gesunden Probanden ist bekannt, dass Stress und negative Emotionen direkt zu einer Erhöhung des proinflammatorischen IL-6 und der Aktivierung dessen weiterer intrazellulärer Signalwege führt [3, 90]. Gleiches gilt für das Vorliegen einer Depression [16, 67, 83, 145]. Studien zum Einfluss von Stresshormonen auf die IL-6-Produktion bei Krebs liegen v. a. zum Ovarialkarzinom vor. In der Zellkultur steigt unter Zugabe von Noradrenalin die Produktion von IL-6-mRNA über einen SRC-Thyrosinkinase abhängigen Signalweg [95]. In vivo konnte bei Patientinnen ein Zusammenhang zwischen der IL-6-Konzentration und der nächtlichen Konzentration von Kortisol errechnet werden [80]. Ein hohes Maß an sozialer Unterstützung korreliert in weiteren Arbeiten mit niedrigen IL-6-Werten in Serum und Aszites von Betroffenen [28, 80]. In einer Untersuchung mit Patienten, die an unterschiedlichen Tumorentitäten litten, konnte die IL-6-Konzentration sogar als Biomarker einer gleichzeitig vorliegenden Depression herausgearbeitet werden [57].

Dem IL-6 werden ungünstige Wirkungen innerhalb eines Tumorgeschehens zugesprochen [46]. Erhöhte IL-6-Konzentrationen werden bei einer ganzen Anzahl maligner Erkrankungen nachgewiesen [52], und diese korrelieren (etwa beim Ovarialkarzinom) mit einer Krankheitsprogression sowie einer erhöhten Resis-

Hier steht eine Anzeige.



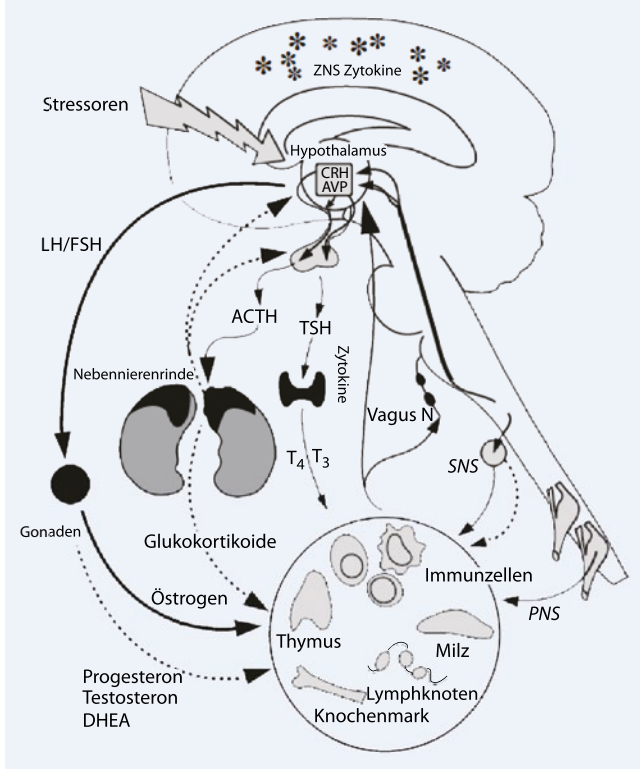


Abb. 1 ▲ Kommunikationswege des psychoneuroimmunologischen Netzwerks. *ACTH* adrenokortikotropes Hormon, *AVP* Arginin/Vasopressin, *CRH* „corticotropin releasing hormon“, *DHEA* Dehydroepiandrosteron, *FSH* follikelstimulierendes Hormon, *LH* luteinisierendes Hormon, *PNS* peripheres Nervensystem, *SNS* sympathisches Nervensystem, *T3/T4* Schilddrüsenhormone, *TSH* thyreoidalestimulierendes Hormon, *ZNS* zentrales Nervensystem. (Schulz u. Gold [112])

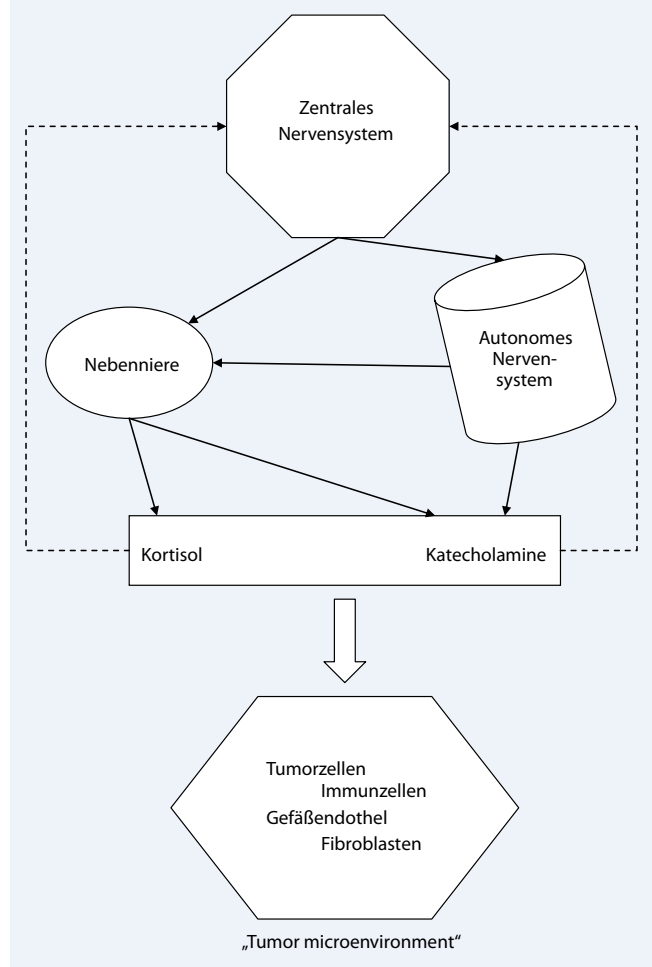


Abb. 2 ▲ Psychoneuroendokrines Netzwerk und „tumor microenvironment“ (stark vereinfachte Schematik; Erläuterungen im Text)

tenz gegenüber Chemotherapeutika in vitro und in vivo [37, 93, 98, 100, 103, 110]. Zudem trägt IL-6 zu einer Dysregulation der HPA-Achse bei [29]. Umgekehrt kann eine Dysregulation der HPA-Achse zu einer Desensibilisierung von Makrophagen führen, die dadurch nicht mehr an der Produktion inflammatorischer Zytokine wie etwa dem IL-6 gehindert werden ([135]; ■ **Tab. 3, 4**).

Konzept des „tumor microenvironment“

Die moderne Onkologie beschäftigt sich seit nicht allzu langer Zeit mit dem erweiterten Konzept des Tumor microenvironment. Darunter werden diejenigen Kompartimente, Zellen, Kommunikations- und Versorgungsstrukturen des Tumors und seiner Umgebung verstanden, ohne die das Wachstum und die Ausbrei-

tung bösartiger Zellen nicht möglich wären (■ **Abb. 2**).

Zwischenzeitlich existiert auch eine Anzahl psychoneuroendokriner Studien, die sich mit psychischen Einflüssen eben auf dieses Microenvironment beschäftigen.

Einfluss psychosozialer Faktoren auf die Angiogenese

Bei dem „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) handelt es sich um einen zentralen Signalstoff der Angiogenese, der von Tumor-, Endothelzellen und Blutplättchen produziert wird [124]. Aus In-vitro-Untersuchungen zu Adipozyten ist bekannt, dass auch Katecholamine über einen zyklischen Adenosinmonophosphat- (cAMP)/Proteinase K (PKA) (SRC)-Signalweg die Genexpression und Produktion von VEGF steigern können [40, 74]. Durch den β -Blocker Propranolol lässt sich dieser Effekt unterdrücken [74]. Steroiden werden dosisabhängig hemmende Wirkungen auf die VEGF-Produktion zugeschrieben [125]. Die Zugabe des Kortikoids Dexamethason zu Gliomzellen der Ratte führte zu einer Reduktion der VEGF-mRNA [82]. In der oben genannten Studie mit Ovarialkarzinomzellen wurde dies berücksichtigt. Bei gleichzeitiger Gabe dominierte aber hier die Noradrenalinwirkung über den hemmenden Effekt des Kortisols [74], und der Anstieg des VEGF blieb trotz einer Abschwächung signifikant [74].

Ausgezeichnete Tiermodellstudien zur Stresswirkung auf die Angiogenese im Tumorbereich liegen von der Gruppe um Sood vor. Sie demonstrierte, dass Stress über einen β -adrenergen Signalweg zu einer Erhöhung von VEGF-mRNA sowie VEGF und schließlich zu einer ausgeprägten Angiogenese beim Ovarialkarzinom führt [123]. Durch das Stress-

regime konnten Vergrößerungen der Tumormasse um bis zu 275% verursacht werden. Dieser Effekt schwächte sich durch Zugabe des β -Blockers Propranolol, des VEGF-Rezeptor-Inhibitors PTK 787 oder des VEGF-spezifischen Antikörpers Bevacizumab ab [123].

Zur Fragestellung der Angiogenese liegen im Humanbereich nur sehr wenige Arbeiten vor. Dabei wurde auf das Konstrukt der sozialen Unterstützung zurückgegriffen, von dem postuliert wird, dass ein hohes Ausmaß zu einer Abschwächung von Stressreaktionen beiträgt [27]. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die sich sozial gut integriert fühlten, fanden sich geringe VEGF-Konzentrationen im Serum [76]. Vor Kurzem konnte eine geringere VEGF-Konzentration auch im Tumorgewebe von sozial gut verankerten Patientinnen nachgewiesen werden [80]. In Ergänzung soll noch erwähnt werden, dass IL-6 die Produktion von VEGF fördert und so über psychoneuroimmunologische Wechselwirkungen zur Angiogenese von Tumoren [136] mitbeitragen kann.

Ganz ähnliche Befunde zeigen aktuelle Studien zum IL-8 ([115]). Interleukin-8 ist ebenfalls ein Aktivator des Immunsystems und ein proangiogenetischer Faktor mit ungünstigen Auswirkungen auf Tumormprozesse. Katecholamine führen zu einer Erhöhung der IL-8-Konzentration in Zellkulturen des Ovarialkarzinoms. Dieser Effekt ist durch einen β -Blocker hemmbar; er wird über den Transkriptionsfaktor „activating protein 1“ (AP1) und im weiteren Verlauf über den IL-8 Regulator FosB gesteuert. Im Mausmodell führt ein Stressparadigma zu einem signifikanten Anstieg von IL-8 und der Tumorgroße ([115]; ■ Tab. 5).

Einfluss psychosozialer Faktoren auf das Tumorzellwachstum

Bisher wurde der direkte Einfluss von Stresshormonen auf das Tumorzellwachstum nur in wenigen Studien untersucht. Dennoch lassen sich Auswirkungen in Abhängigkeit der untersuchten Rezeptoren und Tumorentitäten differenzieren. Phenylephrin, ein α_1 -Agonist, führte im Experiment von Scaparo et al. [111] zu einem dosisabhängigen Rückgang der Proliferation von Melanomzellen. Dieser Effekt konn-

Onkologe 2011 · 17:839–850 DOI 10.1007/s00761-011-2077-x
© Springer-Verlag 2011

J. Hefner · H. Csef

Psychoneuroimmunologie und Krebs. Neue Ergebnisse zu psychosozialen Einflüssen auf Tumorerkrankungen

Zusammenfassung

Aktuelle Arbeiten deuten auf einen Einfluss psychischer Faktoren auf den Krankheitsverlauf bei Krebs hin. Bei der Suche nach den zugrunde liegenden Mechanismen konzentrierte sich die psychoneuroimmunologische Forschung auf den Einfluss von psychischer Belastung bzw. von Stresshormonen auf die Wechselwirkungen von Immunsystem und Tumorzelle. Dabei wurden natürliche Killer (NK)-Zellen bisher am umfangreichsten untersucht. Doch die Ergebnisse sind inkonsistent, und so führte dies – in Anlehnung an die onkologische Forschung – zu einer Verschiebung des Fokus hin zu Untersuchun-

gen des „tumor microenvironment“. Hier wurden in den letzten Jahren zu einzelnen Tumorentitäten neue Erkenntnisse gewonnen, die durch Gemeinsamkeiten der Pathophysiologie auch für die Onkologie bedeutsam sind. Weiterhin unklar bleibt dabei die Relevanz der Befunde für den Krankheitsverlauf bei Krebs.

Schlüsselwörter

Immunsystemprozesse · Stress, psychisch · Zytokine · Neovaskularisation, pathologisch · „Tumor microenvironment“

Psychoneuroimmunology and cancer. Recent results on psychosocial aspects of cancer

Abstract

Recent studies imply an influence of psychosocial factors on the course of cancer. In search of underlying mechanisms, scientists focused on interactions between the immune system and cancer. In most studies natural killer cells were investigated. Inconsistent results led the focus towards a whole ecosystem composed of tumor cells, resident and infiltrating non-tumor cells and molecules present in the proximity of these cells, the so-called tumor microenvironment. In respect of specific types of cancer, researchers discov-

ered connections between psychosocial factors and cancer. Although the significance of these results for cancer survival is not clear further research would be of extraordinary significance even for oncologists because of common aspects of the pathophysiology.

Keywords

Immune system processes · Stress, psychological · Cytokines · Neovascularization, pathologic · Tumor microenvironment

Tab. 3 Laborstudien zum Zytokinmuster

Tumor-entität	Methode	Transmitter	Bedingung	Rezeptor	Signaltransduktion Transkription Gen	Effekt	Besonderheit	Autor (Erscheinungsjahr)
Ovar	Zellkultur	Noradrenalin	–	Adrenerg	Src Anstieg IL-6-mRNA	Anstieg IL-6	Stresshormone beeinflussen krankheitsrelevante Signaltransduktionswege	Nilsson et al. (2007, [95])
Ovar	Zellkultur Tiermodell	Adrenalin Noradrenalin (Zellkultur)	Stress- vs. Non-stress- Setting (Tiermodell)	β-adren- erg	cAMP/PKA Anstieg IL-8-mRNA AP1/ <i>FosB</i>	Anstieg IL-8-RNA (Zellkultur) Anstieg von Tumor- größe, Angiogenese IL-8, MMP-2, MMP-9 (Stress > Non-stress) (Tiermodell)	Blockade durch Propanolol, PKA-Blocker <i>FosB</i> siRNA	Shahzad et al. (2010, [115])

AP1 „activating protein 1“, cAMP zyklisches Adenosinmonophosphat, *FosB*, FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B, IL Interleukin, MMP Matrixmetalloproteinase, mRNA „messenger RNA“, PKA Proteinkinase A, siRNA „small interfering RNA“, Src Tyrosinkinase Src.

Tab. 4 Patientenstudien zum Zytokinmuster

Tumor-entität	Transmitter	Bedingung	Effekt	Besonderheit	Autor (Erscheinungsjahr)
Ovar	n.a.	Soziale Integration vs. soziale Isolation	IL-6-Konzentration in Serum und Aszites abhängig von sozialer Unterstützung	In-vivo-Studie Konzentration eines krankheitsrelevanten Zytokins abhängig von psychischen Belastungsfaktoren	Costanzo et al. (2005, [28])
Ovar	Kortisol	Depressive Symptome vs. keine psychische Belastung	IL-6-Konzentration in Serum und Aszites abhängig von depressiven Symptomen	In-vivo-Studie Konzentration eines krankheitsrelevanten Zytokins abhängig von psychischen Belastungsfaktoren	Lutgendorf et al. (2008, [80])

IL Interleukin, n.a. nicht angegeben.

Tab. 5 Laborstudien zur Angiogenese

Tumor-entität	Methode	Transmitter	Bedingung	Rezeptor	Signaltransduktion Transkription Gen	Effekt	Besonderheit	Autor (Erscheinungsjahr)
Glom	Zellkultur	Dexamethason	–	Glukokortikoidrezeptor	Reduktion VEGF-mRNA	Reduktion VEGF	Steroide führen zur Drosselung der Angiogenese	Machein et al. (1999, [82])
Ovar	Zellkultur	Noradrenalin Adrenalin Isoproterenol Kortisol	–	α,β-Rezeptoren Glukokortikoidrezeptor	Anstieg VEGF-mRNA	Anstieg VEGF	Dominanz der Noradrenalinwirkung über Kortisolwirkung Blockade des Effekts durch β-Antagonist Propranolol	Lutgendorf (2003, [74])
Ovar	Tiermodell	–	Stress- vs. Non-stress- Setting	β ₂ -adrenerg	PKA Anstieg VEGF-mRNA	Anstieg VEGF Tumor bei gestressten Tieren ver- größert	Angiogenese im Gewebe ge- steigert Effekt durch β-Blocker Propranolol oder VEGFR-Inhibitor PTK787 oder VEGF-Antikörper Bevacizumab hemmbar	Thaker et al. (2006, [123])

PKA Proteinkinase A, PTK Proteintyrosinkinase, VEGF „vascular endothelial growth factor“, VEGFR „vascular endothelial growth factor receptor“.

te mithilfe von Prazosin, einem α₁-Antagonist, unterbunden werden [111]. Die Proliferationsneigung von Neuroblastomzellen, die Dopamintransporter exprimierten, konnte durch Noradrenalin ebenfalls gesenkt werden [99]. Im Mausmodell wurde ein stressbedingter, α₂-adrenerg vermittelter Anstieg der Expression des „Multi-drug-resistance“-Gens 1 (*mdr1*) gezeigt. In der Folge entwickelte sich eine in der Tumorthherapie häufig beobachtete Chemosensitivität. Die untersuchten Brustkrebszel-

len wurden weniger sensibel für die Chemotherapeutika Paclitaxel (in vitro) bzw. Doxorubicin (in vivo, [121]). In mehreren In-vitro-Studien zum Mammakarzinom war das Tumorstadium nach Aktivierung β-adrenerger Rezeptoren verstärkt [8, 84, 131]. Im Gegensatz hierzu führte die Gabe des β₂-Agonisten Pirbuterol über eine Blockade des Raf-1/Mek-1/Erk1/2-Signalwegs zur Regression einer bestimmten Entität des Mammakarzinoms im Mausmodell (MDA-MB-231, [23]). Kortisol

kann beim Prostatakarzinom als direkter Wachstumsfaktor wirken [120]. Zhao et al. [143] wiesen in ihrer Studie einen mutierten Androgenrezeptor nach, der hochaffin auf Kortisol reagierte und den Effekt vermittelte. In Zelllinien des Mammakarzinoms führten biologisch relevante Kortisolkonzentrationen zu einer annähernden Verdopplung der Proliferationsrate ([117]; **Tab. 6, 7**).

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 6 Laborstudien zu Proliferation, Apoptose, Anoikis

Tumor-entität	Metho-de	Transmitter	Rezeptor	Signaltransduktion Transkription Gen	Effekt	Besonderheit	Autor (Erscheinungsjahr)
Mamma	Zellkul-tur	Kortisol und weitere Steroidhormone	Steroidrezeptoren	n.a.	Proliferationssteigerung	Ungünstige Steroidwirkung	Simon et al. (1984, [117])
Mamma	Zellkul-tur	Verschiedene Adrenozeptoragonisten	β -adrenerg	cAMP	Proliferationssteigerung	Blockade durch Adrenozeptorenblocker	Badino et al. (1996, [8]) Vandewalle et al. (1990, [131]) Marchetti et al. (1991, [84])
Prostata	Zellkul-tur	Kortisol	Mutierter Androgenrezeptor	n.a.	Proliferationssteigerung	Ungünstige Steroidwirkung Vermittelt durch mutierten Androgenrezeptor Dieser androgenunabhängige Weg war bisher nicht bekannt	Zhao et al. (2000, [143])
Neuroblastom	Zellkul-tur	Dopamin Noradrenalin	n.a.	n.a.	Rückgang der Proliferation	Wirkung abhängig von Dopamin- bzw. Noradrenalintransporter	Pifl et al. (2001, [99])
Zervix Lungen	Zellkul-tur	Glukokortikoide	Glukokortikoidrezeptor	Antiapoptotische Gene (<i>FLIP</i> , <i>BCL-2</i> , <i>IAP</i>) und proapoptotische Elemente des Todesrezeptors und des mitochondrialen Apoptosesignalwegs werden herunterreguliert	Gesamteffekt: Rückgang der Apoptose	Ungünstige Steroidwirkung bei diesen Tumorentitäten (s. unten) sogar bei Zugabe von Cisplatin	Herr et al. (2003, [49])
Lymphoide Zellen	Zellkul-tur	Glukokortikoide	Glukokortikoidrezeptor	Proapoptotische Elemente des Todesrezeptors und des mitochondrialen Apoptosesignalwegs heraufreguliert	Steigerung der Apoptose	Günstige Steroidwirkung bei dieser Tumorentität (s. oben)	Herr et al. (2003, [49])
Mamma	Zellkul-tur	Kortisol	Glukokortikoidrezeptor	Induktion von „Survival“-Genen und Anstieg von SGK-1 und MKP-1 [140]	Rückgang der Apoptose	Ungünstige Steroidwirkung Blockade des Effekts durch SGK-1- bzw. MKP-1-siRNA [140] Nachweis eines bisher unbekannten, steroidabhängigen Signalwegs des Zellüberlebens [94]	Wu et al. (2004, [140]) Moran et al. (2000, [94])
Melanom	Zellkul-tur	Phenylephrin (α_1 -Agonist)	α_1 -adrenerg	Thyrosinkinase	Rückgang der Proliferation	Blockade durch Prazosin	Scaparo et al. (2006, [111])
Mamma	Zellkul-tur	Dexamethason	Glukokortikoidrezeptor	Heraufregulation der antiapoptotischen MKP-1 Herunterregulation der proapoptotischen Gene <i>BID</i> und <i>TRAIL</i>	Reduktion der Apoptoseneigung, selbst nach Paclitaxelbehandlung	Ungünstige Steroidwirkung Effekt war auch nach Wochen noch nachweisbar	Pang et al. (2006, [97])
Prostata Mamma	Zellkul-tur	Adrenalin	β_2 -adrenerg	PKA	Reduktion der Apoptose	Inaktivierung des proapoptotischen Proteins BAD	Sastry et al. (2007, [108])
Neuroblastom	Zellkul-tur	Dopamin Noradrenalin	Dopaminerge Rezeptoren Adrenerge Rezeptoren	PKA	Steigerung der Apoptose	Günstige Steroidwirkung	Chan et al. (2007, [24])
Mamma	Zellkul-tur	Pirbuterol	β_2 -adrenerg	Raf-1/Mek-1/Erk 1/2	Regression der Tumorzellen	Tumorregression durch β_2 -Agonisten	Carie u. Sebti (2007, [23])

BAD „BCL2-associated agonist of cell death“, BCL-2 „B-cell-lymphoma-2“-Protein, BID „BH3 interacting domain death agonist“, cAMP zyklisches Adenosinmonophosphat, Erk „extracellular signal regulated kinase“, FLIP „c-Fas-associated death domain-like interleukin-1 β -converting enzyme-like inhibitory protein“, IAP „inhibitor of apoptosis protein“, Mek „Map-Erk kinase“, MKP-1 „mitogen-activated protein kinase phosphatase-1“, n.a. nicht angegeben, PKA Proteinkinase A, Raf „rapidly growing fibrosarcoma kinase“, SGK1 „serum- and glucocorticoid-inducible kinase-1“, TRAIL „tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand“.

Einfluss der Psyche auf die Apoptose von Tumorzellen

Chan et al. [24] beschrieben eher günstige Wirkungen von Noradrenalin über einen

G-Protein vermittelten Signalweg auf die Apoptoseneigung von Neuroblastomzellen. Dagegen sank die Apoptoserate von Prostata- und Mammakarzinomzellen unter der Einwirkung von Noradrenalin,

die hier über einen PKA-Signalweg vermittelt wurde [108].

In Studien mit Zervix- und Lungenkarzinomzellen führte die Zugabe von Glukokortikoiden zu einer Herabregula-

Tab. 7 Labor- und Patientenstudie zu Proliferation, Apoptose, Anoikis

Tumor- entität	Methode	Transmitter	Bedingung	Rezep- tor	Signaltrans- duktion Transkription Gen	Effekt	Besonderheit	Autor (Erschei- nungs- jahr)
Ovar	Zellkultur Tiermodell Patientinnen	Adrenalin Noradrenalin (Zellkultur) Isoproterenol (Tiermodell)	Stress- vs. Non- stress-Setting (Tiermodell) Depressive Symptome vs. keine Be- lastung (Patientinnen)	β_2 -adre- nerg	Src FAK	Reduktion der Anoikis durch Steigerung der FAK-Aktivierung Hohe FAK-Aktivität korreliert mit psychischer Belastung und NoradrenalinKonzentration im Tumorgewebe (Patientinnen) Hohe FAK-Aktivität korreliert mit verkürzter Überlebenszeit (Patientinnen)	Blockade durch β_2 - Rezeptoren-siRNA Src siRNA FAK siRNA (Zellkultur) Steigerung durch Isoproterenol (Tiermodell) Blockade durch Propranolol (Tiermodell)	Sood et al. (2010, [118])

FAK, „focal adhesion kinase“, Src Tyrosinkinase Src.

tion sowohl von proapoptotisch (Elemente des Todesrezeptor- bzw. mitochondrialen Apoptosesignalwegs) als auch antiapoptotisch wirksamen Genen (*FLIP*, *Bcl-2*-, *IAP-Familie*, [49]). In der Summe überwog die antiapoptotische Wirkung, selbst bei Zugabe von Cisplatin [49]. Auch beim Mammakarzinom zeigte sich eine geringere Apoptoseneigung der malignen Zellen unter Kortisoleinfluss [94, 140], u. a. durch Induktion von „Survival-Genen“ und Anstieg von *SGK-1* und *MKP-1*. Die durch das Chemotherapeutikum Paclitaxel induzierte Apoptoseneigung verringerte sich unter Kortisolzugabe ebenfalls; hier konnte neben der Induktion von *MKP-1* eine Herabregulation der antiapoptotisch wirksamen Gene *BID* und *TRAIL* beobachtet werden [97].

Der Prozess der Anoikis, einer besonderen Form der Apoptose, die nach der Ablösung von der umgebenden extrazellulären Matrix bzw. dem Verlust der Zelladhäsion einsetzt, wurde in Ovarialkarzinomzellen durch den Einfluss von Katecholaminen gehemmt [118]. Dabei konnte der Signalweg von β_2 -adrenergen Rezeptoren über die FAK-Signaltransduktion bis zur Aktivierung des Protoonkogens *Src* nachvollzogen werden. Tumorzellen von Patientinnen unter psychischer Belastung wie Stress oder Depression zeigten eine erhöhte FAK-Aktivierung und kürzere Überlebenszeiten (■ Tab. 7).

Einfluss der Psyche auf die Fähigkeit zu Tumorzellmigration und -invasion

Die Fähigkeit maligner Zellen, sich auszu-breiten und Metastasen zu bilden, hängt entscheidend von deren Vermögen ab, nach Hemmung der Apoptose auf biochemische Reize hin mobil zu werden, neue Kontakte mit umgebenden Strukturen einzugehen und auf dem weiteren Weg Barrieren zu überwinden [36, 38, 66, 85]. In-vitro-Untersuchungen zum Mamma-, Kolon- und Prostatakarzinom belegten eine durch Noradrenalin induzierte, erhöhte Migrationsneigung dieser Zellen [36, 66, 85, 96]. Über sog. Integrine, spezielle Rezeptoren auf der Zelloberfläche, können Tumorzellen mit Bestandteilen von Basalmembranen oder der extrazellulären Matrix interagieren (u. a. Laminin oder Fibronectin, [38]). Der β -Agonist Isoproterenol fördert beim Ovarialkarzinom die Adhäsion und Ausbreitung der malignen Zellen durch Wechselwirkungen der Integrine und intrazellulärer Aktivierung des cAMP abhängigen Epac-Rap1-Signalwegs [38, 102]. Um die Invasion in umgebendes Gewebe zu beschleunigen, regen Tumorzellen u. a. die Produktion von Matrixmetalloproteinasen an (MMP, [60]). Mithilfe der Katecholaminkonzentrationen, die denen bei chronischem Stress entsprechen, kann die Invasionsneigung von Ovarialkarzinomzellen in vitro und in vivo gesteigert werden [119]. Gleichzeitig steigt die Konzentration von MMP-2 und MMP-9 an [119, 123]. Dieser Effekt kann durch β -Block-

er bzw. MMP-Blocker aufgehoben werden [119]. Weitere In-vitro-Untersuchungen mit Kolon- und Nasopharynxkarzinomzellen erbrachten ähnliche Ergebnisse [85, 142].

In der bisher einzigen Patientenstudie zum Einfluss psychischer Faktoren konnte bei psychisch belasteten und depressiven Patientinnen eine signifikant höhere Produktion von MMP-9 als bei unbelasteten Kontrollpatientinnen [77] nachgewiesen werden. Tumorzellen von Frauen, die ein hohes Maß an sozialer Unterstützung angeben konnten, produzierten dagegen geringere Mengen MMP-9 [77]. Zusätzlich konnte eine geringere Konzentration an VEGF als in der Vergleichsgruppe mit geringerer sozialer Unterstützung gemessen werden ([77]; ■ Tab. 8, 9).

Genetische Veränderungen durch psychosoziale Faktoren

Mit immer ausgefeilteren Methoden können heute Signalwege, ausgehend z. B. von der Interaktion von Stresshormonen mit ihren Rezeptoren, über die weitere Signaltransduktion bis auf die genetische Ebene nachvollzogen werden. Beispiele sind in den verschiedenen Unterpunkten und Tabellen skizziert. Hier soll auf eine aktuelle Entwicklung aufmerksam gemacht werden. In Zellkulturen konnten Einflüsse von Katecholaminen auf Transkriptionsfaktoren wie „cAMP response element-binding protein“ (CREB) oder „signal transducer and activator of transcription 3“ (STAT3) nachgewiesen werden [65]. Die Signaltransduktion findet u. a. über den PKA-

Tab. 8 Laborstudien zu Adhäsion, Migration, Invasion

Tumor- entität	Metho- de	Transmitter	Bedingung	Rezeptor	Signaltransduk- tion Transkription Gen	Effekt	Besonderheit	Autor (Erscheinungs- jahr)
Kolon	Zellkul- tur	Noradrenalin	–	β-adren- erg	Tyrosinkinase PLPC PKC	Migrationsneigung der Tumorzellen steigt	Blockade durch β _{1/2} - Blocker Propranolol (nicht durch β ₁ -Bloc- ker Atenolol)	Masur et al. (2001, [85])
Mamma	Zellkul- tur	Noradrenalin Met-Enkephalin Substanz P Bombesin Dopamin GABA Endorphin Leu-Enkephalin	–	n.a.	n.a.	Migrationsneigung der Tumorzellen steigt (unter Noradrenalin, Met-En- kephalin, Substanz P, Bombesin, Dopamin)	Migrationsneigung der Tumorzellen sinkt unter GABA, Endor- phin Leu-Enkephalin ohne Effekt	Drell et al. (2003, [36])
Ovar	Zellkul- tur	Isoproterenol	–	β-adren- erg	cAMP Epac-Rap1	Adhäsionsneigung und Ausbreitung der Tumor- zellen verstärkt	cAMP alternativ zu PKA hier über Epac- Rap1 wirksam	Rangarajan et al. (2003, [102]) Enserink et al. (2004, [38])
Prostata Mamma	Zellkul- tur	Noradrenalin Dopamin Substanz P	–	β ₂ -Adre- nozeptor Neuroki- nin-1-Re- zeptor	Steigerung der Transkription von α ₂ -Integrin Verringerung der Transkription des Tumorsuppressors Gelsolin CREB	Migrationsneigung der Tumorzellen steigt	Blockade durch β ₂ - Rezeptor-Antagonist oder durch Neuroki- nin-1-Rezeptor-Anta- gonist	Lang et al. (2004, [66])
Naso- pharynx	Zellkul- tur	Noradrenalin	–	β-adren- erg	n.a.	Anstieg von MMP-2- und MMP-6-Konzentrationen Invasionsneigung steigt	Blockade durch Pro- pranolol	Yang et al. (2006, [142])
Prostata	Tiermo- dell	Noradrenalin	Injektion von Wirk- und Hemmstoffen	β-adren- erg	n.a.	Steigerung der Metasta- sierungsneigung	Blockade durch Pro- pranolol	Palm et al. (2006, [96])
Ovar	Zellkul- tur Tiermo- dell	Katecholamine (Zellkultur)	Stress- vs. Non-stress- Setting (Bewegung und Isolation) (Tiermodell)	β ₂ -adre- nerg	PKA	Anstieg von MMP-2- und MMP-6-Konzentrationen Invasionsneigung steigt (Zellkultur und Tier- modell) Größe und Blutgefäßzahl der Tumoren nimmt zu (Tiermodell)	Hemmung durch β- Blocker, MMP-Blocker	Thaker et al. (2006, [123]) Sood et al. (2006, [119])
Ovar	Zellkul- tur Tiermo- dell	Noradrenalin Adrenalin (Zellkultur) Isoproterenol (Tiermodell)	Injektion von Wirk- und Hemmstoffen (Tiermodell)	β-adren- erg	PKA STAT-3	Translokation in Zellkern und Bindung an DNA ausgelöst/gesteigert (Zellkultur) Steigerung der Produk- tion von MMP-2, MMP-9 Steigerung der Inva- sionsneigung (Tiermodell)	Blockade durch STAT- siRNA Nachweis eines neuen Signalwegs, da Effekt unabhängig von Anti- IL-6-Antikörpern oder IL-6 siRNA	Landen et al. (2007, [65])

cAMP zyklisches Adenosinmonophosphat, CREB „cAMP response element-binding protein“, Epac „exchange protein activated by cyclic AMP“, GABA γ-Aminobuttersäure, IL Interleukin, MMP Matrixmetalloprotease, n.a. nicht angegeben, PKA Proteinkinase A, PKC Proteinkinase C, PLPC „1-palmitoyl-2-linoleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine“, Rap1 „Ras-proximate-1“-Protein, STAT3 „signal transducer and activator of transcription 3“.

Signalweg statt [65, 92]. Da PKA weitere proinflammatorische oder wachstumsfördernde Transkriptionsfaktoren [“nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells“ (NF-κB), E-26] aktiviert, ergeben sich hier weitere Möglichkeiten, wie

Katecholamine auf genetische Prozesse eines Tumorgeschehens Einfluss nehmen können (z. B. über die Produktion von IL-8; [14, 56, 64, 81, 106, 116, 132, 139, 144]).

Zum ersten Mal wurden nun im Tumorgewebe von Ovarialkarzinompatienten

tinnen, die unter Depressionen litten und auf wenig soziale Unterstützung zurückgreifen konnten, deutlich mehr tumorrelevante Gentranskripte nachgewiesen [u. a. CREB, NF-κB, STAT, „E-26 like protein 1“ (ELK1)] als bei weniger belas-

Tab. 9 Labor- und Patientenstudie zu Adhäsion, Migration, Invasion

Tumoren- tität	Methode	Transmitter	Bedingung	Effekt	Besonderheit	Autor (Erscheinungsjahr)
Ovar	Zellkultur Patientinnen	Noradrenalin Kortisol (Zellkultur)	Psychische Belastung, soziale Isolation vs. keine entsprechende Belastung	Konzentration von MMP-9 durch Nor- adrenalin und Kortisol steigerbar (Zellkultur)	MMP-9 und VEGF Konzentrationen (Makrophagen oder Tumorgewebe) abhängig von psychischer Belas- tung und sozialer Unterstützung (Patientinnen)	Lutgendorf et al. (2008, [77])

MMP Matrixmetalloprotease, VEGF „vascular endothelial growth factor“.

Tab. 10 Patientenstudie zu genetischen Veränderungen

Tumor- entität	Metho- de	Transmitter	Bedingung	Signaltransduktion Transkription Gen	Effekt	Besonderheit	Autor (Erscheinungs- jahr)
Ovar	Patientinnen	Katechol- amine	Depressive Symptome und soziale Isolation vs. keine Belas- tung	PKA Heraufregulation von CREB/ATF NF-κB/Rel STAT ELK-1	Signifikanter Anstieg der Transkription	„Fingerabdruck der Depression“ bei depressiven und/oder sozial isolierten Patientinnen Katecholaminkonzentration im Tumorgewebe und nicht im Plasma erhöht	Lutgendorf et al. (2009, [75])

ATF „activating transcription factor“, CREB „cAMP response element-binding protein“, ELK-1 „ETS-like-gene-1“-Protein, NF-κB „nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells“, PKA Proteinkinase A, STAT „signal transducer and activator of transcription“, Rel eine der Untereinheiten von NF-κB.

teten bzw. besser sozial integrierten Frauen [75]. Dies bedeutet nicht nur, dass psychische Belastungsfaktoren mit Veränderungen der Gentranskription korrelieren, die für den Krankheitsprozess als ungünstig eingeschätzt werden. Sondern es ergeben sich auch Hinweise darauf, dass nicht das Tumorgeschehen über die Produktion von z. B. Entzündungsparametern zu einer depressiven Verstimmung im Rahmen eines „sickness behavior“ führt. Mit einem Anstieg der proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren NF-κB/Rel oder STAT würde dies noch übereinstimmen. Einen Anstieg von CREB/„activating transcription factors“ (ATF) oder „E-twenty six“ (Ets) würde dieses Modell nicht erklären können. Daher haben psychische Faktoren nach Ansicht der Forscher einen „genetischen Fingerabdruck“ hinterlassen, und es wird nun postuliert, dass sich psychische Faktoren über eine Veränderung der sympathischen Innervation und die folgende Regulation von Transkriptionsfaktoren direkt auf das Ovarialkarzinom auswirken können. Nebenbefundlich fanden sich nur im Tumorgewebe und nicht im Plasma der Patientinnen erhöhte Katecholaminkonzentrationen ([75]; ■ Tab. 10).

Fazit

Durch die Ausweitung des psychoneuroimmunologischen Forschungsinteresses auf das Tumor microenvironment konnten neue Erkenntnisse zu Wechselwirkungen zwischen psychosozialen Faktoren und Krebs gewonnen werden (■ Tab. 1–10). Die Frage, ob die bisherigen Beobachtungen verlaufsbestimmend sind, muss dabei aber weiter offen bleiben. Sie untermauern weder die Ergebnisse aktueller Verlaufs- und Interventionsstudien, deren eigene Bedeutung im Hinblick auf die inkonsistente Datenlage unklar ist [5, 122], noch unterstützen sie pharmakologische Therapie-vorschläge wie z. B. die perioperative Gabe von β-Blockern zum Schutz vor Stresshormonen [12, 17, 45, 47, 107]. Vielmehr folgt daraus die Forderung nach weiteren, methodisch hochwertigen Untersuchungen zu einzelnen Tumorentitäten. Durch die großen Überschneidungen mit den Forschungsansätzen der modernen Onkologie könnten sie auch deren Ergebnisse sinnvoll ergänzen und zu einer Entwicklung innovativer und integrativer Diagnose- und Therapieansätze für Tumorpatienten mitbeitragen [6].

Korrespondenzadresse

Dr. J. Hefner

Medizinische Klinik und Poliklinik II,
Arbeitsbereich Psychosomatische Medizin und
Psychotherapie, Universitätsklinik Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg
hefner_j@medizin.uni-wuerzburg.de

Interessenkonflikte. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur (Auswahl)

1. Ader R, Cohen N (1975) Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 37:333–340
3. Alesci S et al (2005) Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2522–2530
6. Andrykowski MA (2005) Depression and survival after hematopoietic stem cell transplantation: where do we go from here? *J Clin Oncol* 23:5878–5880
16. Blume J, Douglas SD, Evans DL (2011) Immune suppression and immune activation in depression. *Brain Behav Immun* 25:221–229
28. Costanzo ES et al (2005) Psychosocial factors and interleukin-6 among women with advanced ovarian cancer. *Cancer* 104:305–313
41. Frick E et al (2005) Is perceived social support a predictor of survival for patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation? *Psychooncology* 14:759–770
57. Jehn CF et al (2006) Biomarkers of depression in cancer patients. *Cancer* 107:2723–2729
65. Landen CN Jr et al (2007) Neuroendocrine modulation of signal transducer and activator of transcription-3 in ovarian cancer. *Cancer Res* 67:10389–10396

74. Lutgendorf SK et al (2003) Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 9:4514–4521
75. Lutgendorf SK et al (2009) Depression, social support, and beta-adrenergic transcription control in human ovarian cancer. *Brain Behav Immun* 23:176–183
76. Lutgendorf SK et al (2002) Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 95:808–815
77. Lutgendorf SK et al (2008) Biobehavioral influences on matrix metalloproteinase expression in ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 14:6839–6846
79. Lutgendorf SK et al (2005) Social support, psychological distress, and natural killer cell activity in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 23:7105–7113
80. Lutgendorf SK et al (2008) Interleukin-6, cortisol, and depressive symptoms in ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 26:4820–4827
95. Nilsson MB et al (2007) Stress hormones regulate interleukin-6 expression by human ovarian carcinoma cells through a Src-dependent mechanism. *J Biol Chem* 282:29919–29926
97. Pang D et al (2006) Dexamethasone decreases xenograft response to paclitaxel through inhibition of tumor cell apoptosis. *Cancer Biol Ther* 5:933–940
101. Prieto JM et al (2005) Role of depression as a predictor of mortality among cancer patients after stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 23:6063–6071
108. Sastry KS et al (2007) Epinephrine protects cancer cells from apoptosis via activation of cAMP-dependent protein kinase and BAD phosphorylation. *J Biol Chem* 282:14094–14100
113. Sephton SE et al (2009) Depression, cortisol, and suppressed cell-mediated immunity in metastatic breast cancer. *Brain Behav Immun* 23:1148–1155
115. Shahzad MM et al (2010) Stress effects on FosB and interleukin-8 (IL8)-driven ovarian cancer growth and metastasis. *J Biol Chem* 285:35462–35470
117. Simon WE et al (1984) In vitro growth promotion of human mammary carcinoma cells by steroid hormones, tamoxifen, and prolactin. *J Natl Cancer Inst* 73:313–321
118. Sood AK et al (2010) Adrenergic modulation of focal adhesion kinase protects human ovarian cancer cells from anoikis. *J Clin Invest* 120:1515–1523
119. Sood AK et al (2006) Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 12:369–375
121. Su F et al (2005) Psychological stress induces chemoresistance in breast cancer by upregulating mdrl. *Biochem Biophys Res Commun* 329:888–897
122. Temel JS et al (2010) Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:733–742
123. Thaker PH et al (2006) Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 12:939–944
124. Thaker PH, Lutgendorf SK, Sood AK (2007) The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. *Cell Cycle* 6:430–433
125. Thaker PH, Sood AK (2008) Neuroendocrine influences on cancer biology. *Semin Cancer Biol* 18:164–170
140. Wu W et al (2004) Microarray analysis reveals glucocorticoid-regulated survival genes that are associated with inhibition of apoptosis in breast epithelial cells. *Cancer Res* 64:1757–1764
143. Zhao XY et al (2000) Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med* 6:703–706

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.DerOnkologe.de

Hier steht eine Anzeige.