

Hat die Tagesrhythmik einen Einfluss auf die Krebsentst

Tagesrhythmus und Krebsgenese

In den letzten Jahren verdichteten sich die Hinweise, dass es einen Zusammenhang zwischen der Entstehung oder dem Ausbruch einer Krebserkrankung und der Störung des physiologischen Tagesrhythmus gibt. So zeigte sich bei finnischen Flugbegleiterinnen, dass die Brustkrebsrate gegenüber der Normalbevölkerung nach 14 Dienstjahren im Flugzeug ungefähr verdoppelt war (13). Obwohl dies ursprünglich auf ionisierende Höhenstrahlung zurückgeführt wurde, gibt es alternative Erklärungen, die eine verringerte Melatoninkonzentration als Folge der dauernden Störung des normalen Schlaf-Wach-Zyklus (Jetlag) für die erhöhte Brustkrebsrate verantwortlich machen. Tatsächlich konnte Mawson (10), der diese Erklärung ins Spiel brachte, eine Schutzfunktion des Melatonins gegen Brustkrebs im Tierversuch zeigen. Und Tynes und Mitarbeiter fanden auch bei weiblichen Rundfunk-Mitarbeiterinnen, die ebenfalls im Schichtbetrieb arbeiteten, erhöhte Brustkrebsraten (18), jedoch eine um 36% verringerte Brustkrebshäufigkeit bei blinden Frauen, bei denen der Melatoninspiegel durch die fehlende Lichtwirkung erhöht ist. Auch eine groß angelegte dänische Studie an Nacht- und Schichtarbeiterinnen zeigte eine ähnliche Erhöhung des Brustkrebsrisikos bei 7.035 Arbeiterinnen im Schichtbetrieb, verglichen mit ebenso vielen Arbeiterinnen am gleichen Arbeitsplatz, die nur tagsüber arbeiteten (5). Bereits nach sechs Monaten Nachtarbeit im Schichtbetrieb konnte eine deutliche Erhöhung des Brustkrebsrisikos beobachtet werden, nach sieben Jahren steigerte sich das Risiko auf 70% über dem Durchschnitt.

Eine Studie an isländischen Flugzeugpiloten (14) wurde ursprünglich durchgeführt, weil eine stark erhöhte Melanominzidenz bei diesen Piloten beobachtet wurde. Um den möglichen Einfluss von UV-Strahlung auf die Melanomentstehung identifizieren zu können, wurden die Piloten in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe führte vorwiegend Nord-Süd-Flüge durch, die andere Gruppe war vorwiegend

auf Ost-West-Flügen unterwegs. Das überraschende Ergebnis zeigte, dass nicht der Sonnenbrand in Afrika für die hohe Melanomrate verantwortlich war, sondern dass die höchste Krebsrate bei Piloten auftrat, die mindestens fünf Zeitzonen mit ihren Flügen überbrückten und damit eine dauernde Störung des Tagesganges und der Melatoninrhythmik auslösten.

Interessanterweise kann man bei vorhandenem Brustkrebs eine tumorgrößenabhängige Abnahme der Tagesamplitude des Serum-Melatonins bei Patientinnen vor der Operation beobachten. Melatonin hemmt weiterhin das Wachstum von menschlichen Brustkrebszellen, offensichtlich durch Verminderung der auf der Zelloberfläche vorhandenen wachstumsinduzierenden Östrogenrezeptoren (7). Sogar die Wirkung von Östrogenantagonisten wie z. B. Tamoxifen auf das Brustkrebswachstum wird bereits durch physiologische Konzentrationen an Melatonin verstärkt. Alle diese Beobachtungen weisen auf den wichtigen Zusammenhang zwischen Tagesrhythmus und den daran beteiligten Hormonen und der Entstehung, dem Wachstumsverlauf sowie der Immunabwehr von Krebszellen hin.

In diese auf kleinem Feuer geführte Diskussion trat im Oktober 2002 eine neue Arbeit von Fu und Mitarbeitern (4) aus der Arbeitsgruppe von Cheng Chi Lee in Houston, Texas, ein. Diese in der renommierten Zeitschrift „Cell“ publizierte Arbeit weist nach, dass bei Mäusen, bei denen das für den Tagesgang verantwortliche Per2-Gen (20, 21) entfernt wurde, nach wenigen Lebensmonaten spontan Teratome, Hyperplasien der Speicheldrüsen und Lymphome auftraten, nicht jedoch beim gleichen Mausstamm mit intakten Rhythmen. Nach Gamma-Bestrahlung alterten die rhythmuslosen Mäuse in kurzer Zeit und zeigten Glatzenbildung am Rücken und weiße Körperhaare sowie massives Auftreten von Tumoren und eine deutlich verringerte Lebenserwartung (Abb. 1). In der ausführlichen Arbeit, die unmittelbar danach von Nature Medicine (17) und Nature (16) referiert wurde, zeigten die Autoren anhand histologischer Untersuchungen im Thymus,

ehung und deren Behandlung? M. Moser^{1,2}, K. Schaumberger²

dass das Fehlen des Per2-Gens mit einer drastisch verringerten Apoptose nach Bestrahlung, verglichen mit den Wildstammmäusen, einhergeht. Das in der Arbeit vorgeschlagene Modell für die Wirkung des Per2-Gens geht davon aus, dass mehrere kanzeroprotektive Faktoren von diesem Gen gesteuert oder erzeugt werden. Die hohe Krebsrate bei Per2-defizienten Mäusen ist durch die verringerte Apoptose erklärbar, die eine Anhäufung fehlerhafter Zellen und eine zusätzliche Instabilität des Genoms durch Disregulation der Produktion bestimmter Zelleiweiße bewirkt, deren Überproduktion sich durch hyperplastisches Wachstum der Speicheldrüsen in den rhythmusdefizienten Mäusestämmen äußerte.

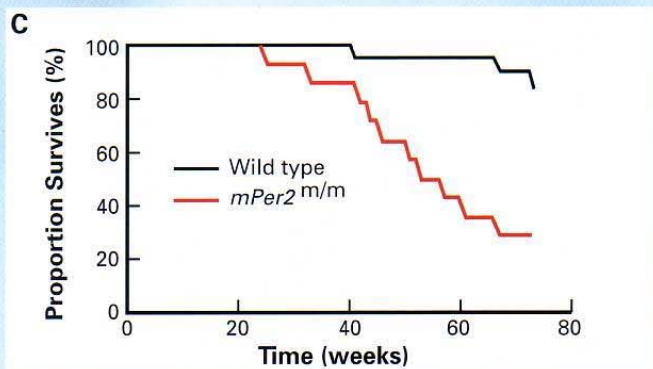
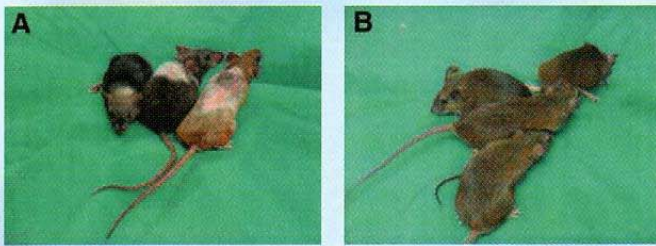


Abb. 1: Mäuse, bei denen ein wichtiges Rhythmus-Gen (Per2) entfernt wurde, entwickeln spontan Krebs und altern nach Bestrahlung vorzeitig (A), im Gegensatz zu Mäusen desselben Stammes mit intakter Tagesrhythmik (B). Nach Bestrahlung ist ihre Lebenserwartung (C, rot) gegenüber den normalen Mäusen (C, schwarz) stark beeinträchtigt. Der intakte Rhythmus wirkt also kanzeroprotektiv und hält jung (Abbildung aus: (4)).

Ist nun diese genetische Komponente die Antwort auf die Frage, ob Störungen des Tagesrhythmus mit der Krebsentstehung zusammenhängen? Wohl nicht – da Fu und Mitarbeiter (4) zwar überzeugend

zeigen konnten, dass das Fehlen eines wichtigen Gens des Tagesganges mit einem dramatischen Anstieg der Krebsrate im Zusammenhang steht, mit dieser Beobachtung jedoch die vorher erwähnten Daten wie Erhöhung der Krebsrate bei Nacht- und Schichtarbeiterinnen (5), bei Flugbegleiterinnen (15), Erhöhung der Melanomrate bei häufigen Ost-West-Flügen (14) sowie andere Zusammenhänge zwischen Tumorerkrankung und Rhythmus wie z. B. häufige Schlafstörungen bei Krebspatienten (3) und auch Störungen in der Rhythmik der Herzfrequenzvariabilität (1) keineswegs erklären können. Eine viel plausiblere Erklärung, die alle Beobachtungen zusammenfasst und integriert, ist die, dass Rhythmen stabilisierend auf den Organismus wirken und dass jede Störung der Rhythmen Entgleisungen der Zellneubildung zur Folge haben kann. Setzen solche Störungen sehr fundamental am genetischen Code an (21), so sind die resultierenden Schäden entsprechend groß und massiv. Leichtere Störungen, wie Nacht- und Schichtarbeit oder Jetlag durch Zeitzonensprünge, verursachen leichte, aber deutlich nachweisbare Störungen. Die Arbeit von Fu und Mitarbeitern (4) weist darauf hin, dass der Weg der Krebsentstehung vor allem über die Hemmung der körpereigenen Krebsbekämpfung zustande kommt und seltener durch das Fehlen des Tagesgang-Gens vermehrt Krebszellen entstehen.

Rhythmuszehrer und Rhythmusgeber

Wenn Rhythmen tatsächlich stabilisierend auf den Organismus und sein Immunsystem wirken, wie dies neueste Befunde und Überlegungen nahe legen, so kann die Suche nach einer Unterstützung therapeutischer Maßnahmen durch geeignete Rhythmen sofort beginnen. Eine Störung der Rhythmen durch Nachtarbeit oder Jetlag wirkt offensichtlich als „Rhythmuszehrer“ und hat schädliche Auswirkungen auf die Stabilität unseres Immunsystems. Chronotherapeutische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Uhrzeit der Verabreichung über Wirkungsgrad und Neben-

wirkungen von Arzneimitteln, besonders auch im Bereich der Krebstherapie, von oft lebensentscheidender Bedeutung ist (11). Dieselben Autoren weisen darauf hin, dass „Rhythmustherapie“, also die Pflege eines rhythmischen Ablaufes der Lebensvorgänge, eine zukünftige Aufgabe der Krebsvor- und -nach-sorge sein sollte.

„Rhythmusgeber“ sollten den Organismus also stabilisieren und unterstützen. Nur teilweise veröffentlichte Untersuchungen unserer Arbeitsgruppen (12) haben gezeigt, dass Mistelextrakte in der Lage sind, in der vagotonen Nachschwingung des sympathikotonen Fieberschubs die Körper-rhythmen neu zu ordnen und die Schlafarchitektur zu verbessern. Es ist anzunehmen, dass der in Studien immer wieder beobachteten Steigerung der Schlaf- und damit Lebensqualität (8, 9) sowie der Amplitude des Tagesganges von Körpertemperatur oder Herzfrequenz nach Misteltherapie (12) eine solche Rhythmusgeberfunktion zugrunde liegt. Vielleicht haben auch beobachtete Steigerungen der Apoptose (19) ihre Ursache in der Rhythmusgeber-wirkung der Mistel. Die Therapie mit Mistelextrakten (z. B. Iscador) sollte auf der Basis dieser neuen Befunde auf eine die Körperrhythmen ordnende Funktion optimiert werden.

Eine systemische Betrachtung des Organismus, die jetzt auch in führenden Fachzeitschriften Raum gewinnt (2), hat in den letzten Jahren die Grundlagen für ein Verständnis der Rhythmen des Organismus als ein Gewebe von zyklischen Vorgängen gelegt, dessen Einzelkomponenten in der Zeit ebenso zusammenwirken wie die physischen Teile unseres Organismus im Raum (6). Der Mensch verfügt also wie alle Lebewesen zusätzlich zum physischen Organismus über einen Zeitorganismus, der immer mehr ins Zentrum des Forschungsinteresses rückt. In einer innovativen Zeitgeber- oder Rhythmustherapie könnte dieses bislang wenig genutzte Potential unseres Organismus erschlossen werden.

Literatur

1. **Bettermann H, Kroz M, Girke M, and Heckmann C:** Heart rate dynamics and cardiorespiratory coordination in diabetic and breast cancer patients. *Clin Physiol* 21: 411–420, 2001.
2. **Buchman TG:** The community of the self. *Nature* 420: 246–251, 2002.
3. **Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, and Schulze K:** Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med* 54: 1309–1321, 2002.
4. **Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, and Lee C:** The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell* 111: 41–50, 2002.
5. **Hansen J:** Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 12: 74–77, 2001.
6. **Hildebrandt G, Moser M, and Lehofer M:** *Chronobiologie und Chronomedizin*. Hippokrates Verlag, 1998.
7. **Keith LG, Oleszczuk JJ, and Laguens M:** Circadian rhythm chaos: a new breast cancer marker. *Int J Fertil Womens Med* 46: 238–247, 2001.
8. **Kuehn JJ:** [Favorable long-term outcome with mistletoe therapy in a patient with centroblastic-centrocytic non-Hodgkin lymphoma]. *Dtsch Med Wochenschr* 124: 1414–1418, 1999.
9. **Mansky PJ:** Mistletoe and cancer: controversies and perspectives. *Semin Oncol* 29: 589–594, 2002.
10. **Mawson AR:** Breast cancer in female flight attendants. *Lancet* 352: 626, 1998.
11. **Mormont MC and Levi F:** Cancer chronotherapy: Principles, applications, and perspectives. *Cancer* 97: 155–169, 2003.
12. **Penter R, Dorka R, Frühwirth M, Kegel B, Lackner H, Lorenz L, Moser M, Scheffler A, Schweigert R, Skierlo-Brachmann J, Sterner M-G, and Woernle M:** Die Fieberwirkung unter hochdosierter Gabe von *Viscum*-Präparaten bei der Mistelerstbehandlung, Teil I. *Merkurstab* 55: 330–349, 2002.
13. **Pukkala E, Auvinen A, and Wahlberg G:** Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants. 1967–92. *Bmj* 311: 649–652, 1995.
14. **Rafnsson V, Hrafnkelsson J, and Tulinius H:** Incidence of cancer among commercial airline pilots. *Occup Environ Med* 57: 175–179, 2000.
15. **Rafnsson V, Tulinius H, Jonasson JG, and Hrafnkelsson J:** Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). *Cancer Causes Control* 12: 95–101, 2001.
16. **Rosbash M and Takahashi JS:** Circadian rhythms: the cancer connection. *Nature* 420: 373–374, 2002.
17. **Schubert C:** Circadian rhythm beats back cancer. *Nature Medicine* 8: 1203, 2002.
18. **Tynes T, Hannevik M, Andersen A, Vistnes AI, and Haldorsen T:** Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control* 7: 197–204, 1996.
19. **Büssing A, and Schietzel M:** Apoptosis-inducing properties of *Viscum album* L. extracts from different host trees, correlate with their content of toxic mistletoe lectins. *Anticancer Res* 19: 23–28, 1999.
20. **Zheng B, Albrecht U, Kaasik K, Sage M, Lu W, Vaishnav S, Li Q, Sun ZS, Eichele G, Bradley A, and Lee CC:** Nonredundant roles of the *mPer1* and *mPer2* genes in the mammalian circadian clock. *Cell* 105: 683–694, 2001.
21. **Zheng B, Larkin DW, Albrecht U, Sun ZS, Sage M, Eichele G, Lee CC, and Bradley A:** The *mPer2* gene encodes a functional component of the mammalian circadian clock. *Nature* 400: 169–173, 1999.