

Abb. 5-1 Pathophysiologie bei Tumor-Fatigue: neuroendokrine Immunmechanismen. CRH = Corticotropin-Releasing-Hormon, 5-HT = 5-Hydroxytryptamin (Serotonin), NF-κB = nukleärer Faktor κB, MAPK = Mitogen-aktivierte Proteinkinase (mod. nach Miller et al. 2008).

5.6 Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Die endokrinen Drüsen werden über Releasing-Hormone, die vor allem im Hypothalamus gebildet werden, gesteuert. Dabei werden 5 wesentliche Achsen unterschieden: Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere (HHN), Gonaden, Schilddrüse, Wachstumshormon, Prolaktin. Bei Tumorerkrankungen und nach Tumortherapie wurden Störungen der HHN-Achse beobachtet, die zu endokrinen Veränderungen und Fatigue führen können. Im paraventriculären Nucleus im Hypothalamus wird CRH gebildet, das in der Hypophyse die ACTH-Bildung (adrenocorticotropes Hormon) stimuliert. Dieses führt zur Freisetzung von Glucocorticoiden aus der Nebenniere. Dane-

ben bestehen Verbindungen vom Hypothalamus zum zentralen autonomen Nervensystem sowie zu adrenergen und noradrenergen Neuronen. Die aus den Immunzellen freigesetzten Zytokine können die HHN-Achse aktivieren und physiologische neuroendokrine Reaktionen sowie Verhaltensänderungen im ZNS hervorrufen (Sternberg 1997).

Abbildung 5-2 verdeutlicht die Kommunikation zwischen Immunsystem und zentralem Nervensystem: Die peripheren Zytokine stimulieren die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und beeinflussen neuroendokrine Reaktionen im Zentralnervensystem, dazu gehören Verhalten, Schlaf und Fieber. Dies geschieht direkt, über einen zweiten Botenstoff oder über den Vagusnerv. Der paraventriculäre Nucleus (PVN) im Hypothalamus gibt CRH

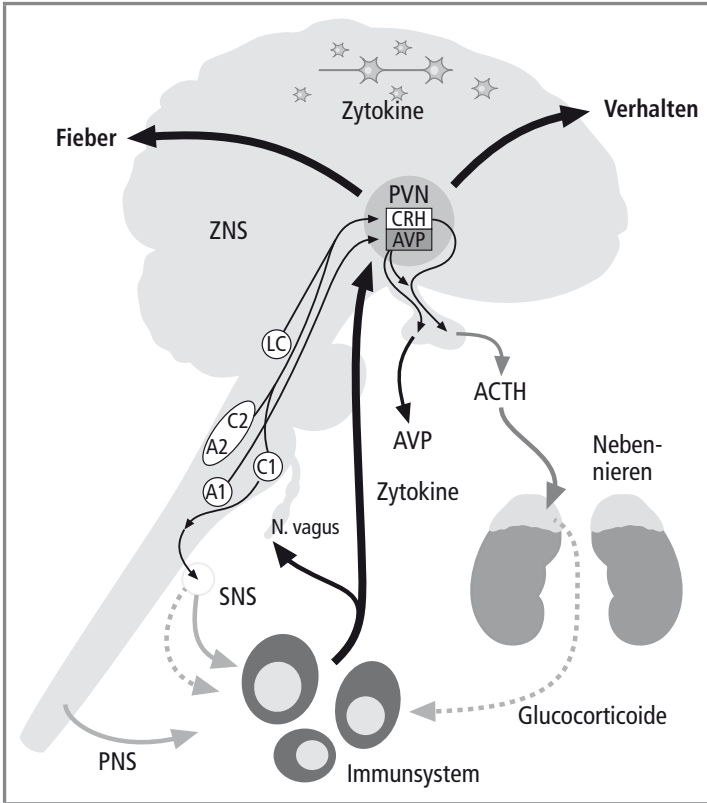


Abb. 5-2 Kommunikation zwischen Immunsystem und zentralem Nervensystem. Erläuterungen siehe Fließtext. A1, A2 = noradrenerge Neurone, ACTH = adrenocorticotropes Hormon, AVP = Arginin-Vasopressin, C1, C2 = adrenerge Neurone, CRH = Corticotropin-Releasing-Hormon, LC = Locus coeruleus, PNS = peripheres Nervensystem, PVN = paraventriculärer Nucleus im Hypothalamus, SNS = sympathisches Nervensystem, ZNS = zentrales Nervensystem, gestrichelte Linie = hemmende Effekte, durchgezogene Linie = stimulierende Effekte.

(Corticotropin-Releasing-Hormon) und Arginin-Vasopressin (AVP) ab, was zu einer Freisetzung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen führt. ACTH stimuliert die Nebennierenrinde, die Glucocorticoide freisetzt, die wiederum die Entzündungsreaktionen durch Interaktion mit Rezeptoren an den Immunzellen hemmen. Zusätzlich bestehen Verbindungen zwischen dem zentralen autonomen Nervensystem, dem Locus coeruleus (LC), den adrenergen (C1, C2) und den noradrenergen (A1, A2) Neuronen im Hirnstamm und dem Hypothalamus. Auch die aus dem sympathischen und peripheren Nervensystem freigesetzten Neuropeptide beeinflussen die Immunreaktion.

Chronische Entzündungen, Krebs und das chronische Fatigue-Syndrom führen zu einer verminderten HHN-Funktion mit Hypocortisolismus (Cleare et al. 2001). Dagegen weisen Patienten mit Depressionen eher einen milden Hypercortisolismus auf (Duval et al. 2006). Bei Frauen mit Brustkrebs und Fatigue wurden erniedrigte Serum-Cortisolspiegel, abgeflachte Tagescortisolkurven mit signifikant höherem Cortisolspiegel am Abend und eine abgeschwächte Cortisolantwort nach psychischem Stress festgestellt (Miller et al. 2008). Bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom waren erhöhte inflammatorische Zytokine mit einem abgeflachten Cortisol-tagesrhythmus verknüpft (Rich et al. 2005).

Merke

Störungen in der tagesrhythmischen Cortisolsekretion und abgeschwächte Reaktionen auf Stress könnten zu verminderten antiinflammatorischen Reaktionen und verstärkter Fatigue-Symptomatik führen. Corticosteroide können die Genaktivität für verschiedene Interleukine und Tumornekrosefaktor- α hemmen.

5.7 Störung von zirkadianer Rhythmik und Schlaf

Eine Störung der zirkadianen Rhythmik ist bei Tumorpatienten für verschiedene Systeme wie Stoffwechsel, Hormonsekretion und Immunreaktionen bekannt. Die biologische Uhr wird vom zentralen Schrittmacher in den suprachiasmatischen Kernen im vorderen Hypothalamus gesteuert und durch Licht und Dunkel kalibriert. Dabei gibt der Ruhe-Aktivitäts-Rhythmus die Funktion des Schrittmachers wieder (Innomato et al. 2009).

Zur Störung der zirkadianen Rhythmik können verschiedene Faktoren wie tumorinduzierte neuroendokrine Veränderungen, Umwelteinflüsse, psychische und genetische Faktoren beitragen (Sephton u. Spiegel 2003). Letztlich bleibt jedoch unklar, was im komplexen Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren Wirkung und was Ursache ist. Ein gestörter zirkadianer Rhythmus der Ruhe und Aktivität ist oft mit Schlafstörungen und Fatigue verknüpft.

Merke

Schlafstörungen mit verlängerter Schlaflatenz, Durchschlafstörungen und verminderter Schlaffeffizienz sind bei Krebspatienten häufig und ein Prädiktor für tumorassoziierte Fatigue (Ancoli-Israel et al. 2006, Savard et al. 2001).

Bei 130 Frauen mit Brustkrebs vor adjuvanter Chemotherapie fanden sich signifikante Korrelationen zwischen subjektiver Schlafstörung, verringerter Tagesaktivität und Fatigue, die bei 27% deutlich, bei 72% milde ausgeprägt war (Berger et al. 2007). Schlafentzug geht einher mit abgeflachter Tagescortisolsekretion mit Anstieg am Abend und verminderter Cortisolsekretion auf Stressreize (Meerlo et al. 2002).

Genpolymorphismen im *Period-Circadian-Clock-3-Gen* (PER3-Gen) sind mit Schlafstörungen und erhöhtem Brustkrebsrisiko bei prämenopausalen Frauen assoziiert (Guess et al. 2009).

5.8 Dysregulation im Serotoninstoffwechsel

5-Hydroxytryptamin (5-HT) ist ein biogenes Amin, das als Neurotransmitter im Gehirn unter anderem Stimmung, Schlaf-Wach-Rhythmus, somatomotorische Aktivität und Schmerzwahrnehmung beeinflusst. Ein erhöhter 5-HT-Spiegel im Gehirn bzw. Hochregulierung von 5-HT-Rezeptoren wurde bei Krebs und Krebstherapie beobachtet (Andrews et al. 2004). In der Biosynthese wird Tryptophan zunächst hydroxyliert und anschließend zu 5-HT decarboxyliert.

Tryptophan und verzweigtkettige Aminosäuren (*branched chain amino acid*, BCAA) konkurrieren über ein identisches Transportsystem um die Aufnahme in das Gehirn. Bei körperlicher Aktivität werden verzweigtkettige Aminosäuren im Skelettmuskel verbraucht, sodass mehr Tryptophan ins Gehirn transportiert wird, um 5-HT aufzubauen. Dies kann zu verstärkter Fatigue unter Belastung führen. Gibt man ausdauertrainierten Sportlern verzweigtkettige Aminosäuren, so waren die Erschöpfung und die mentale Fatigue reduziert. Die Wirkung von L-Tryptophan wird als be-