

Aus dem Charité Centrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie

Ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. rer.nat. Dr. med. K. Seeger

Habilitationsschrift

Integrative Medizin in der Pädiatrischen Onkologie – Experimentelle und klinische Forschung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Kinder- und Jugendmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Georg Johannes Seifert
geboren am 13. Januar 1975 in Kiel

Eingereicht: **Februar 2012**
Dekanin: **Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich**
1. Gutachter: **Prof. Dr. med. A. Eggert**
2. Gutachter: **Prof. Dr.med. J. Beck**

*Für Kerstin,
Florian,
Johanna
und Manuel*

„Die Endlosigkeit des wissenschaftlichen Ringens sorgt unablässig dafür, daß dem forschenden Menscheist seine beiden edelsten Antriebe erhalten bleiben und immer wieder von neuem angefacht werden: die Begeisterung und die Ehrfurcht.“

Max Planck

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Alternativmedizin, Komplementärmedizin und Integrative Medizin	1
1.2	CAM und Salutogenese	3
1.3	CAM in der pädiatrischen Onkologie	5
1.4	Wissenschaftliche Untersuchungen von CAM in der pädiatrischen Onkologie – präklinische und klinische Ansätze	6
2	Eigene Arbeiten	8
2.1	Anwendung komplementärer Therapien in Deutschland	8
2.2	Einfluss Anthroposophischer Supportivtherapie auf die konventionelle Therapie bei Kindern mit einem Medulloblastom in der Erstbehandlung	11
2.3	Präklinische Untersuchung von Mistelextrakten in einem ALL-Modell in vitro und in vivo	13
2.4	Synergismus von einzelnen Komponenten aus <i>Viscum album</i> L. Gesamtextrakten	16
2.5	Eurythmietherapie bei Kindern mit Tumoren der hinteren Schädelgrube – eine europäische Mind-Body-Therapie	18
2.6	Klinische Grundlagenforschung zu Eurythmietherapie	21
3	Diskussion	24
4	Zusammenfassung	30
	Literaturverzeichnis	31

ABKÜRZUNGEN

ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
ANS	Autonomes Nervensystem
CAM	Komplementär- und Alternativmedizin
EYT	Eurythmietherapie
HRV	Heart rate variability
TOS	Therapieoptimierungsstudie
HRV	Herzfrequenz-Variabilität
HF	High-frequency
LF	Low-frequency
AM	Anthroposophische Medizin
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
AST	Anthroposophische Supportivtherapie
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
MT-A	Mistletoe (subspecies abietis)
MT-P	Mistletoe (subspecies pini)
AMG	Arzneimittelgesetz
MBM	Mind-Body-Medizin
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin

1 EINLEITUNG

Der *Komplementär- und Alternativmedizin (CAM)* wird von Patienten ein großer Vertrauensvorsprung entgegengebracht, da sie oft als sanfte und natürliche Medizin gilt. Die Erfahrung zeigt auch, dass Patienten mit *CAM* vielfältige Hoffnungen verbinden und die Erwartungen teilweise sehr hoch sind. Im Gegensatz hierzu steht eine kleine Menge publizierter Fakten.

Es gibt zwei Gründe, den Bereich der Komplementärmedizin wissenschaftlich zu untersuchen. Zum einen wenden unsere Patienten zu einem großen Teil seit vielen Jahrzehnten diese Therapien an, ohne dass wir Kenntnis über deren Wirkungen und unerwünschten Nebenwirkungen haben.

Zum anderen gibt es Hinweise, dass *CAM* möglicherweise zur Lösung aktueller medizinischer Probleme beitragen kann.

1.1 Alternativmedizin, Komplementärmedizin und Integrative Medizin

CAM[1]-Verfahren beruhen in der Regel auf einer erfahrungsheilkundlichen Basis, die, je nach Therapierichtung, auf viele Jahrzehnte – oder wie bei der *Traditionellen chinesischen Medizin (TCM)* auf viele Jahrhunderte – klinischer Anwendung zurückblicken kann.

Es ist nicht einfach, das Feld der *Alternativ- und Komplementärmedizin* zu überschauen, da sich der Bogen beginnend bei alten ethnisch-traditionellen medikamentösen Heilmethoden wie der *TCM* bis hin zu neueren Ansätzen wie *Homöopathie*, *Anthroposophische Medizin* und *Phytotherapie* spannt.

Unter Alternativmedizin [1] wird der ausschließliche Einsatz der jeweiligen alternativen Maßnahmen oder Therapien im Gegensatz zu den schulmedizinischen Therapien verstanden, die bei einer alternativen Anwendung definitionsgemäß nicht eingesetzt werden. Handelt es sich um schwere Erkrankungen, ist eine ausschließlich alternative Behandlung immer kritisch zu prüfen.

Bei Komplementärmedizin [1] handelt es sich in der Regel um eine Ergänzung der konventionellen schulmedizinischen Behandlung durch unkonventionelle Therapien aus dem Bereich der *CAM*. Eine komplementäre Therapie ergänzt die konventionelle Behandlung und soll sie unterstützen.

Aus einer anderen Perspektive kann *CAM* in medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapieverfahren eingeteilt werden. Beispiel für einen rein medikamentösen Ansatz sind die *Homöopathie* oder die *Phytotherapie*. Ansätze wie *TCM*, *Anthroposophische Medizin* oder *Naturheilkunde* beinhalten sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Therapien.

Etwas genauer können vier Kategorien innerhalb der *CAM* präzisiert werden. Dies sind *Mind-Body-Medizin (MBT)* wie z. B. Entspannungstraining (*Qigong*, *Reiki*), körperbasierte Therapien wie *Massage*, Therapien auf der Basis von alternativen medizinischen Systemen (*Homöopathie*, *Anthroposophische Medizin*, *TCM*) und biologisch basierte Behandlungen (*Kneipp*, *Diäten*).

In Deutschland sind die am häufigsten angewendeten Therapien *Homöopathie*, *klassische Naturheilkunde/Phytotherapie*, *Traditionelle Chinesische Medizin* und *Anthroposophische Medizin (AM)*. *Homöopathie*, *klassische Naturheilkunde/Phytotherapie* und *Anthroposophische Medizin* haben ihren Ursprung in deutschsprachigen Ländern und daher in Deutschland eine Sonderstellung als „Besondere Therapierichtungen und Traditionelle Arzneimittel“ im Arzneimittelgesetz (AMG). „Ausgehend von einem Wissenschaftspluralismus auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapie sieht das Arzneimittelgesetz ausdrücklich die Berücksichtigung spezifischer Aspekte der Besonderen Therapierichtungen vor“ [2]. Diese Stellung von unkonventionellen Arzneimitteln in einem nationalen Arzneimittelgesetz ist europaweit einmalig und hat sicherlich auch dazu beigetragen, dass sich die besonderen Therapierichtungen in Deutschland unter qualitativen Gesichtspunkten positiv entwickeln konnten.

Ein großer Bereich der nichtmedikamentösen Therapien, die zunehmend angewendet werden und immer öfter Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen sind, wird als *Mind-Body-Medizin (MBM)* bezeichnet [1]. *MBM* in unterschiedlichen Ausprägungen nimmt einen engen Zusammenhang von Körper, Seele und Geist an und versucht die Kenntnisse dieses Zusammenhangs medizinisch zu nutzen. Dieser Bereich von *CAM* ist heute verhältnismäßig gut wissenschaftlich untersucht und es liegen einige interessante wissenschaftliche Daten aus dem Bereich Physiologie und Neurobiologie vor, die fundierte Hinweise auf die Wirkung von *MBM* geben [3-6].

Zusammenfassend ist feststellbar, dass *CAM*-Therapien in Deutschland zu einem großen Teil auf einer soliden Basis ärztlicher Erfahrung angewendet werden [7]. Dennoch ist die Datenlage zur Anwendung von *CAM* zu Wirksamkeitsnachweisen

und Risiken bislang nicht nur in der Kinderheilkunde sehr dünn. Es ist eine wesentliche Aufgabe für die nächsten Jahre, diesen Bereich wissenschaftlich zu untersuchen, um sinnvolle Ansätze nutzen und diese von überflüssigen oder gar schädlichen Therapien unterscheiden zu können.

Mit *Integrativer Medizin* [1] wird die Kombination von guter konventioneller Schulmedizin und möglichst gut untersuchten therapeutischen Ansätzen aus der *Komplementärmedizin* bezeichnet. Dieser Begriff wird international seit einigen Jahren zunehmend für eine qualitativ hochwertige und an den Bedürfnissen der Patienten ausgerichteten Medizin verwendet, die komplementärmedizinische Therapieelemente in die Versorgung integriert. Es gibt z. B. in den *USA* an medizinischen Hochschulen immer mehr Lehrstühle und Krankenhäuser, die sich wissenschaftlich und wirtschaftlich erfolgreich auf *Integrative Medizin* spezialisieren [8].

Viele komplementärmedizinische Systeme gehen von sehr verschiedenen, mehr oder weniger holistischen, Konzepten aus. Es finden sich daher auch höchst unterschiedliche Antworten auf die Frage: Was macht den Menschen gesund und was hält ihn gesund? Nicht nur heute, sondern auch in der Vergangenheit gab die Medizin sehr unterschiedliche und z. T. aus heutiger Sicht höchst kurios erscheinende Antworten. Dabei war es nicht selten so, dass bahnbrechende Beobachtungen und Ideen wie beispielsweise die Entwicklung der Hygiene (Entdeckung der Ursache des Kindbettfiebers) von der wissenschaftlichen Gesellschaft zunächst einmal als völlig abwegig beurteilt wurden. Wo früher erst viele Erfahrungen über große Zeiträume hinweg mühsam gesammelt werden mussten und lange, theoretische Diskussionen geführt wurden, gibt es heute technisch und methodisch unvergleichlich bessere und differenziertere Möglichkeiten, zunächst ungewöhnlich erscheinende Therapieansätze auf ihre Wirksamkeit zu überprüfen. Daher kann auch zu der Einschätzung gelangt werden, dass das vielfältige Spektrum der *CAM* eine pluralistische Bereicherung mit ungewöhnlichen Antworten ist [9]. Diese müssen nur anhand adäquater Maßstäbe wissenschaftlich evaluiert werden.

1.2 CAM und Salutogenese

Zum Verständnis vieler Ansätze der Komplementärmedizin ist es hilfreich, sich ein paar grundsätzliche Gedanken zu Gesundheit zu machen. Wie kann sich also dem Thema *Gesund werden – Gesundheit erhalten* genähert werden?

Eine naturwissenschaftliche Betrachtung von Gesundheit und Krankheit ist auf einer körperlich-physiologischen Ebene relativ problemlos beschreib- und erklärbar, wohingegen in der Psychologie und Psychiatrie die Beschreibung und Erklärung physiologischer und pathologischer Vorgänge nicht mehr so einfach und objektivierbar ist. Noch schwieriger wird es, wenn individuelle Aspekte wie Biographien und Persönlichkeitsmerkmale berücksichtigt werden müssen.

Zur Lösung dieser komplexen Zusammenhänge bietet die *Salutogenese* (die Lehre von der Entstehung von *Gesundheit und Wohlbefinden*) einen wichtigen wissenschaftlichen Ansatz, sich *Gesundheit* und *Gesund werden* zu nähern [10].

Salutogenese ist die Wissenschaft der Identifizierung, Erklärung und Förderung von gesundheitlichen Ressourcen im körperlichen, seelischen und geistigen Bereich. Der Begriff *Salutogenese* wurde durch *Aaron Antonovsky* in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts geprägt und durch ihn erstmals als wissenschaftliche Frage formuliert. Das Konzept der *Salutogenese* steht dem *pathogenetischen Konzept* komplementär gegenüber und kann im Gegensatz zur Pathologie als Lehre vom *Gesund werden* und *Gesund bleiben* bezeichnet werden. Das salutogenetische Modell von Gesundheit trennt nicht zwischen Gesundheit und Krankheit, sondern geht von einem Kontinuum zwischen zwei Polen aus (Gesundheit/körperliches Wohlbefinden und Krankheit/körperliches Missempfinden). Je nachdem, wie es gelingt, Stressoren oder gesundheitliche Belastungen zu bewältigen, verschiebt sich der Standpunkt zwischen den Polen Gesundheit und Krankheit in die eine oder andere Richtung. Die Fähigkeiten und Eigenschaften, die einem ermöglichen, Belastungen erfolgreich zu meistern, drücken sich in der Fähigkeit zu Autonomie, einem ausgeprägten Kohärenzgefühl aus und können auch als salutogenetische Ressourcen bezeichnet werden [11]. Im Zentrum dieses Konzeptes steht die Annahme, dass Menschen Widerstandsressourcen besitzen, die in den verschiedensten Situationen die Bewältigung von pathologischen Belastungen auf körperlicher oder seelischer Ebene ermöglichen. In einem Beispiel vergleicht *Antonovsky* das Salutogenesemodell mit einem Schwimmer: *Niemand geht sicher am Ufer entlang. Darüber hinaus ist für mich klar, dass ein Großteil des Flusses sowohl im wörtlichen wie auch im herkömmlichen Sinn verschmutzt ist. Es gibt Gabelungen im Fluss, die zu leichten Strömungen oder in gefährliche Stromschnellen und Strudel führen. Meine Arbeit ist der Auseinandersetzung mit folgender Frage gewidmet: Wie wird man, wo immer man sich in dem Fluss*

befindet, dessen Natur von historischen, soziokulturellen und physikalischen Umweltbedingungen bestimmt wird, ein guter Schwimmer? [12]

Nach Antonovsky steht der *sense of coherence* (SOC), der Sinn für Kohärenz, auch Kohärenzgefühl genannt, im Zentrum dieser Widerstandsressourcen und ermöglicht Menschen in pathologischen Belastungssituationen, vorteilhafter zu reagieren. Das Kohärenzgefühl stellt die Fähigkeit einer fundierten Zuversicht dar, welche die körperliche und seelische Gesundheit wesentlich begünstigt und folgende drei Eigenschaften beinhaltet: das Gefühl von *Verstehbarkeit*, *Handhabbarkeit* und *Bedeutbarkeit* in belastenden Situationen. Dieses Konzept ist mittlerweile klinisch anwendbar. Fragebögen ermöglichen inzwischen, die individuelle Expression des Kohärenzgefühls zu messen [13, 14]. Bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen gibt es Hinweise darauf, dass ein Zusammenhang z. B. zwischen hohen Werten von Kohärenz und einer günstigeren Prognose existiert. Dies wird jedoch immer wieder kontrovers diskutiert [15, 16].

Vor diesem Hintergrund lassen sich viele Therapien der CAM besser verstehen und erklären, da eine ganze Reihe komplementärmedizinischer Interventionen mehr oder weniger offensichtlich das *Kohärenzgefühl* verstärkt. Beispielhaft sei hier das gesamte Spektrum von *Mind-Body-Therapien* wie *Yoga*, *Qigong*, *Eurythmietherapie* oder *Reiki* genannt. Aber auch viele pharmakologische Therapien, wie z. B. konstitutionelle Behandlung in der *Homöopathie*, arbeiten mit dem Ziel einer Stärkung gesundheitsfördernder Ressourcen.

Die Summe der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Studien steht im Wesentlichen in einem mehr oder weniger expliziten Zusammenhang salutogenetischer Aspekte, die im Folgenden exemplarisch an Beispielen experimenteller, klinischer und epidemiologischer Forschung im Bereich der Kinderonkologie dargestellt werden.

1.3 CAM in der pädiatrischen Onkologie

Die Behandlungserfolge in der Kinderonkologie mit einem diagnoseübergreifenden Überleben von etwa 80% in den Industrienationen sind ein enormer Erfolg der vergangenen vier Jahrzehnte [17]. Inzwischen sind wesentliche Ziele der Therapieoptimierungsstudien (TOS) auch, in welcher Verfassung Kinder onkologische Erkrankungen überleben und unter welchen Langzeitfolgen sie leiden. Akute

Nebenwirkungen und Langzeitfolgen beeinträchtigen die Lebensqualität bis Jahrzehnte nach der eigentlichen Therapie, und vielfach stehen uns nur symptomatische Therapieoptionen zur Verfügung [18]. Vielfach sind es akute und chronische Nebenwirkungen, schmerzhaftes Eingriffe und Prozeduren, aber auch ungünstige Prognosen, die Patienten und Eltern dazu bringen, nach komplementärmedizinischen Therapien zu suchen und diese auch ohne Wirksamkeitsnachweis anzuwenden [19]. Darüber hinaus befinden sich Eltern und Patienten während der konventionellen Therapien oft in einer passiven Rolle, in der sie wenig aktiv zum Heilungsgeschehen beitragen.

1.4 Wissenschaftliche Untersuchungen von CAM in der pädiatrischen Onkologie – präklinische und klinische Ansätze

Die vorgelegten Arbeiten haben das Ziel, eine Reihe von einzelnen komplementärmedizinischen Therapien sowohl klinisch als auch präklinisch zu untersuchen. Die Gesamtheit der Studien hat zwei Schwerpunkte, die sich jedoch in ihrer Zielrichtung eint. Einerseits handelt es sich um präklinische Studien unter anderem zu *Viscum album L.*-Extrakten und den molekularen Wirkmechanismen. Andererseits initiierten wir klinische Studien zu CAM, u. a. die weltweit erste randomisierte Studie mit 340 Patienten zu einem komplementärmedizinischen Therapiekonzept in der Kinderonkologie (EudraCT: 2004-002711-83).

Daher bildet auch diese Habilitationsschrift diese beiden Schwerpunkte ab. Komplementärmedizin auch in der pädiatrischen Onkologie ist ein sehr heterogenes und diversifiziertes Feld. Daher können nur durch die Fokussierung auf einen überschaubaren und relevanten Bereich von CAM in der pädiatrischen Onkologie sinnvolle präklinische und klinische Studien durchgeführt werden. In einer „Pilotstudie zur Häufigkeit der Anwendung alternativer und komplementärer Behandlungsmethoden in der pädiatrischen Onkologie in Deutschland“ lieferten Längler et al. 2003 erste Daten zu CAM in der pädiatrischen Onkologie in Deutschland überhaupt und speziell zu der Frage, welche CAM-Therapien Eltern krebskranker Kinder in Deutschland am häufigsten wählen [20]. Hierbei zeigte sich, dass über ein Drittel aller Patienten bzw. Eltern CAM einsetzen und ein großer Teil es gerne tun würde, sich aber aus Unsicherheit nicht entschieden hat. Wird betrachtet, welche Therapien eingesetzt werden, sind dies mit großem Abstand Homöopathie, Anthroposophische Medizin und Phyto-

therapie/Nahrungsergänzungsmittel. Eine weiterführende wissenschaftliche, systematische Untersuchung sollte von den häufig angewendeten Therapien ausgehen und diese kontrolliert und mit adäquaten Methoden untersuchen, um Wirksamkeit und Sicherheit beurteilen zu können.

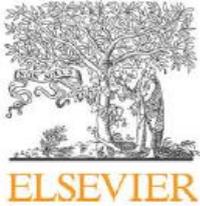
2 EIGENE ARBEITEN

2.1 Anwendung komplementärer Therapien in Deutschland

Vor etwa zwei Jahrzehnten begann die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Thema CAM in der Kinderheilkunde, erste Daten zur Anwendung liegen seit ca. 15 Jahren vor [21]. Seither nimmt die epidemiologische Aufarbeitung kontinuierlich zu. Die Nutzung von CAM in der Pädiatrie ist weit verbreitet, und je nach Umfrage schwanken die Angaben zur Anwendungshäufigkeit von CAM zwischen ca. 6% und 91% [22, 23]. Insgesamt wird CAM mit steigender Tendenz von Patienten eingesetzt [24]. Mit dem Beginn einer wissenschaftlichen Auseinandersetzung setzte auch ein Wandel in der Bewertung von CAM ein. War bisher das Thema CAM an medizinischen Hochschulen nicht vorhanden und gehörte einer pseudowissenschaftlichen Halbwelt an. So gewann es im Laufe der Jahre zunehmend an Bedeutung und entwickelte sich schließlich zu einem medizinisch relevanten Fachgebiet mit einem eigenen Institut für CAM, das *National Institutes of Health* (NIH, USA) [25], und vielen Lehrstühlen an medizinischen Universitäten [8].

Was die Kinderonkologie betrifft, so lagen bis vor wenigen Jahren für Deutschland keine Daten zu CAM vor. In einer Pilotstudie publizierten Längler et al. die ersten Ergebnisse zur Nutzung von CAM in der Kinderonkologie in Deutschland [20]. In der daran anschließenden Studie unter der Leitung von Dr. Längler mit meiner Beteiligung folgte die weltweit bisher qualitativ beste und umfangreichste Erfassung der Nutzung von CAM in der Kinderonkologie bezogen auf ein Land. Neu an dieser Untersuchung war, dass erstmalig alle Eltern in Deutschland befragt werden konnten, deren Kinder innerhalb des Jahres 2001 an Krebs erkrankten und an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldet wurden. Wir konnten dabei zeigen, dass ca. 35% der Patienten CAM anwenden und überwiegend Ärzte die Therapien verschreiben, dass aber nur 29% der Patienten mit den behandelnden Kinderonkologen über die CAM-Therapien sprechen. Die am häufigsten angewendeten Verfahren sind Homöopathie, Nahrungsergänzungsmittel und Anthroposophische Medizin. Wird nach den Gründen der Eltern für den Einsatz von CAM gefragt, so wird am häufigsten Stärkung der Konstitution, Stärkung des Immunsystems und Verbesserung der Heilungschancen genannt. Etwa 89% der CAM-Nutzer beurteilen die CAM-Verfahren positiv und würden den Einsatz anderen Eltern empfehlen. Mit dieser Untersuchung wurde die Basis

für die wissenschaftliche Aufarbeitung von CAM in der pädiatrischen Onkologie in Deutschland gelegt.

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: www.ejconline.com

Complementary and alternative treatment methods in children with cancer: A population-based retrospective survey on the prevalence of use in Germany

Alfred Laengler^{a,e,*}, Claudia Spix^b, Georg Seifert^c, Sven Gottschling^d, Norbert Graf^d, Peter Kaatsch^b

^aGemeinschaftskrankenhaus Herdecke, Department of Paediatrics, Gerhard-Kienle-Weg 4, D-58313 Herdecke, Germany

^bGerman Childhood Cancer Registry (GCCR), Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI), University of Mainz, Germany

^cDepartment of Paediatric Oncology and Haematology, Otto Heubner Centre of Paediatric and Adolescent Medicine, Charité, Universitaetsmedizin Berlin, Germany

^dDepartment of Paediatric Haematology/Oncology, University Hospital of the Saarland, Germany

^eUniversity of Witten/Herdecke, Integrated Studies of Anthroposophic Medicine, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 April 2008

Received in revised form 23 June 2008

Accepted 11 July 2008

Available online 20 September 2008

Keywords:

Complementary and alternative medicine

Children

Paediatric oncology

Cancer

ABSTRACT

Introduction: Few studies have been conducted to date on the prevalence of use of complementary and alternative treatment methods (CAMs) in paediatric oncology, and those that have been conducted are often not representative. We therefore decided to study a representative sample of children with cancer in the German population.

Patients and methods: The study took the form of a retrospective survey amongst all parents whose children were first diagnosed with a disease covered by the German Childhood Cancer Registry in 2001. The primary objectives of the survey were to establish the prevalence of use of CAM and the factors related to its use.

Results: Of the 1595 questionnaires sent out, 1063 (67%) could be evaluated. 35% of the responders had used CAM. The most frequently used methods were homeopathy, dietary supplements and anthroposophic medicine including mistletoe therapy. Factors which increased the probability of using CAM were the previous use of CAM, higher social status and poor prognosis of the child's disease. The most frequently named reasons for use of CAM were physical stabilisation, strengthening the immune system and improving the chance of cure. Whilst the sources of information about CAM were in most cases not doctors, 71% of users had nevertheless spoken to a doctor about using CAM. The effects of the CAM perceived by the parents were for the most part positive. 89% of the users reported that they would recommend CAM to other parents.

Conclusions: CAMs are administered alongside standard therapy to 35% of children with cancer in Germany, usually by the parents. Prospective studies on the effects and side-effects of the most frequently used methods are urgently needed, and paediatric oncologists should have sufficient knowledge of CAM to enable them to advise parents professionally and competently about these treatments, too.

© 2008 Published by Elsevier Ltd.

* Corresponding author. Address: Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, Department of Paediatrics, Gerhard-Kienle-Weg 4, D-58313 Herdecke, Germany. Tel.: +49 2330 623893; fax: +49 2330 624103.

E-mail address: a.laengler@gemeinschaftskrankenhaus.de (A. Laengler).

0959-8049/\$ - see front matter © 2008 Published by Elsevier Ltd.

doi:10.1016/j.ejca.2008.07.020

2.2 Einfluss Anthroposophischer Supportivtherapie auf die konventionelle Therapie bei Kindern mit einem Medulloblastom in der Erstbehandlung

Auf der Grundlage der oben gezeigten epidemiologischen Daten zur Anwendung von CAM in der Kinderonkologie [19, 26] war es möglich, genauere, weiterführende Untersuchungen zur Sicherheit komplementärer Therapien durchzuführen. Sicherheit bedeutet in diesem Zusammenhang, dass eine CAM-Therapie die Wirksamkeit der konventionellen Therapie nicht verringern darf. Ebenso wenig darf sie toxisch oder unverhältnismäßig kostenintensiv sein. Als Beispiel seien hier Mistelextrakte genannt. Im Zusammenhang mit Mistelextrakten wurde gelegentlich die Vermutung geäußert, dass sie bei Patienten mit Hirntumoren den Hirndruck erhöhen könnten [27]. Daher führten wir eine retrospektive *Matched-Pair-Analyse* durch, in der wir einen potentiellen Einfluss einer begleitenden *Anthroposophischen Supportivtherapie (AST)* auf die Wirksamkeit der Intensivtherapie bei Kindern mit Hirntumoren untersuchten. Dabei zeigte sich, gemessen am *ereignisfreien Überleben* und am *Gesamtüberleben*, dass es weder einen Vor- noch einen Nachteil für eine Gruppe gibt. Die *Anthroposophische Supportivtherapie* wurde zwar zur Behandlung der Nebenwirkungen der Chemotherapie und Strahlentherapie eingesetzt, Daten zur eigentlichen Wirksamkeit der *Anthroposophischen Supportivtherapie* hinsichtlich der Nebenwirkungen der Erstbehandlung konnten wir aber retrospektiv nicht erheben. Diese Fragen zu beantworten bleibt einer von uns initiierten, zurzeit prospektiv laufenden klinischen Studie vorbehalten. Wie an der langen Dauer der Anwendung der *AST* zu sehen ist, scheinen die Patienten jedoch möglicherweise einen günstigen Effekt der Behandlung erlebt oder erhofft zu haben. Verglichen mit anderen CAM-Richtungen wird Anthroposophische Medizin überdurchschnittlich lange angewendet, wie aus den Publikationen unserer epidemiologischen Daten bekannt ist [26].

Anthroposophic Supportive Treatment in Children With Medulloblastoma Receiving First-line Therapy

Georg Seifert, MD,* Stefan Rutkowski, PhD,† Patrick Jesse,* Rene Madeleyn, MD,‡
 Marcus Reif, PhD,§ Günter Henze, PhD,* and Alfred Längler, MD||

Background: The use of anthroposophic medicine (AM) is popular in Central Europe, especially in German-speaking countries. Although these therapies are judged to be beneficial by many patients, there are few data with regard to the safety and efficacy in pediatric oncology. Several theoretical concerns have been published with regard to tumor enhancement or promotion of metastatic dissemination due to mistletoe. To test the indirect safety of supportive anthroposophic treatment accompanying the first-line treatment in children with medulloblastoma in this respect we performed a retrospective matched-pair analysis of patients with medulloblastoma treated by standard first-line radiochemotherapy with or without a concomitantly applied panel of AM including mistletoe. The question was whether the effectiveness of the first-line therapy is altered by AM.

Procedure: Seventeen patients with AM were matched in a 1:2 ratio with 34 patients from the database of the German HIT study group with regard to the criteria of diagnosis, age, status of metastatic dissemination, resection status, and first-line therapy.

Results: The overall survival after 10 years was 58.33% for the AM group and 57.14% for the control group, that is, showing no statistically significant difference (stratified Cox regression; $P=0.6023$). Event-free survival (including metastases) also did not differ between the groups (stratified Cox regression; $P=0.4275$).

Conclusions: AM consisting of different combinations of specific pharmacologic and nonpharmacologic interventions seems to be safe with respect to any potential negative impact on the first-line therapy. There is no evidence with regard to tumor enhancement. The effectiveness of the supportive AM cannot be assessed on the basis of these data.

Key Words: medulloblastoma, mistletoe, anthroposophic medicine, complementary, alternative, CAM, supportive therapy

(*J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:e105–e108)

Received for publication November 3, 2009; accepted October 14, 2010. From the *Department of Pediatric Oncology and Hematology, Otto-Henbner-Center for Pediatric and Adolescent Medicine (OHIC), Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin; †Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ‡Filderklinik, Filderstadt; §Institut für klinische Forschung, Hardenbergstr, Berlin; and ||Department of Pediatrics, Witten University, Integrated curriculum for Anthroposophic Medicine, Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, Herdecke, Germany.

Supported by SOFTWARE AG Stiftung, Darmstadt, Germany. Reprints: Georg Seifert, MD, Department of Pediatric Oncology and Hematology, Otto-Henbner-Center for Pediatric and Adolescent Medicine (OHIC), Charité, Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, Berlin 13353 Germany (e-mail: georg.seifert@charite.de).

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

Complementary and alternative treatment methods (CAM) are used in 35% of children with cancer in Germany.¹ Anthroposophic medicine (AM) as CAM procedure is used relatively often in German-speaking countries (approximately 30% of CAM users), and thus plays an important role.² The duration of use of about 2 years is considerably above the average duration for other CAM procedures.² Almost all parents who already used AM before their child became ill also used AM during their child's oncologic illness. This long duration of use, points to a very high level of patient satisfaction compared with other CAM treatments and no specific side effects have been reported to date.²

AM may be used as an extension to conventional medicine or a replacement. The spectrum of therapeutic modalities offered by AM range from customized remedies derived from minerals, plants, and animals to various art therapies, rhythmical massage, eurythmy therapy (specific body movements with accompanying meditative aspects, carried out in conjunction with guided imagery), external treatments (compresses, oils and ointments, baths), medical consultations and counseling (partly psychotherapeutic), and anthroposophically extended nursing and care.³ These modalities aim to stimulate and strengthen the patient's own healing forces and are practiced by physicians, therapists, and nurses. Where the self-healing capacity of the organism is not sufficient, the established methods of conventional medicine are used for treatment of the body. AM physicians are trained in both AM and conventional medicine.

In German-speaking countries, that is Germany, Austria, and Switzerland, AM plays a major role in general medical practice, especially in adult patients with cancer (mistletoe therapy in particular), but also in children.^{1,2}

However, clinical data on AM in pediatric oncology are lacking. A drug used very frequently in AM is mistletoe extract. The clinical data with regard to supportive indications point in a positive direction, but clinical efficacy in oncology is still under discussion on account of the heterogeneous quality of the studies.^{4,5} However, there is growing evidence that mistletoe therapy can reduce the toxicity of chemotherapy and improve quality of life. Recently, Piao et al⁶ published interesting data of a randomized controlled trial in patients receiving combination chemotherapy a mistletoe resulting in a reduction of side effects an markedly improved quality of life. The only data available for pediatric oncology are individual case reports.^{7,8}

A theoretical risk of increased intracranial pressure and enhanced growth of tumors or leukemic cells in association with the administration of mistletoe extracts

2.3 Präklinische Untersuchung von Mistelextrakten in einem ALL-Modell in vitro und in vivo

Wie wir zeigen konnten, werden Therapieverfahren der Anthroposophischen Medizin in der Kinderonkologie in Deutschland sehr häufig eingesetzt. Innerhalb der dabei verwendeten medikamentösen Therapieansätze stellt in der Regel die Misteltherapie eine wichtige Komponente dar. Sie ist in verschiedenen Ländern zugelassen und wird als additive Therapie neben konventioneller Chemo- und Bestrahlungstherapie angewendet. Verschiedene präklinische Daten weisen sehr unterschiedliche Wirkungen nach. Mistelextrakte und einzelne Komponenten können Apoptose induzieren, bewirken eine Stimulation des Immunsystems und schützen DNA gegenüber alkylierenden Chemotherapeutika und Bestrahlung [28-30]. Sie bewirken die Reifung und Aktivierung von humanen dendritischen Zellen [31] und können Zytokine, wie Interleukin-5, Interferon- und GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*) stimulieren [32]. Der klinische Einsatz von Mistelextrakten ist seit vielen Jahrzehnten weit verbreitet und erfolgt im Wesentlichen auf einer erfahrungsheilkundlichen Basis. Es liegen jedoch eine ganze Reihe Publikationen klinischer Studien in der Erwachsenenonkologie vor, deren Qualität aufgrund des Alters und dem damals deutlich niedrigeren methodischen Standard und grundsätzlicher methodischer Probleme nicht einfach zu beurteilen ist. Auch wenn es eine relativ große Anzahl klinischer Studien gibt, die einen Überlebensvorteil bei einer subkutanen Anwendung von Misteltherapie zeigen, wird deren Interpretation kontrovers diskutiert [33, 34]. Die beste Studienlage existiert für den Einsatz von Mistelextrakten zur Reduktion von therapieassoziierten Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Es wurden einige Studien publiziert, deren Ergebnisse eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine Misteltherapie nachweisen [33, 35].

Unabhängig von der Studienlage wird Misteltherapie über Jahrzehnte von Patienten über einen langen Zeitraum hinweg angewendet – im Gegensatz zu den zahllosen „Modeerscheinungen“ in der wechselnden Flut von komplementärmedizinischen Medikamenten. Außer einer Reihe interessanter Fallberichte zur Anwendung von Mistelextrakten bei Patienten mit Lymphomatoider Papulomatose/ALCL und Langerhanszell-Histiozytose, die wir publiziert haben [36-39], liegen bisher keine klinischen Publikationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Mistelextrakten vor.

Da eine subkutane Anwendung von Mistelextrakten in der Kinderonkologie häufig ist, sollte durch die folgenden Arbeiten die Wirkung verschiedener Extrakte in einer Reihe experimenteller Studien beispielhaft in einem *ALL-Modell* mechanistisch analysiert werden. Dabei zeigte sich überraschenderweise, dass die verwendeten Extrakte *in vitro* hocheffektiv Apoptose induzieren und *in vivo* in einem pädiatrischen *ALL-Mausmodell* eine signifikante Verlängerung des Überlebens bewirken.

In den präklinischen Experimenten wurden Mistelextrakte (*Helixor A*[®] und *Helixor P*[®]) eingesetzt, von denen *Helixor A*[®] in unserer oben genannten klinischen multizentrischen Studie in der Kinderonkologie zurzeit evaluiert wird.



Molecular mechanisms of mistletoe plant extract-induced apoptosis in acute lymphoblastic leukemia in vivo and in vitro

Georg Seifert^{a,*}, Patrick Jesse^a, Alfred Laengler^c, Tobias Reindl^a, Maria Lüth^a,
Stephan Lobitz^a, Günter Henze^a, Aram Prokop^{a,1}, Holger N. Lode^{b,1}

^a Department of Pediatric Oncology/Hematology, Otto-Heubner-Center for Pediatric and Adolescent Medicine (OHC),
Charité, Universitätsmedizin Berlin, Germany

^b Department of Pediatrics and BMT, Experimental Oncology, Otto-Heubner-Center for Pediatric and Adolescent Medicine (OHC),
Charité, Universitätsmedizin Berlin, Germany

^c Department of Paediatrics, Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, Germany

Received 12 November 2007; received in revised form 16 January 2008; accepted 18 January 2008

Abstract

Viscum album (Mistletoe) is one of the most widely used alternative cancer therapies. Aqueous mistletoe extracts (MT) contain the three mistletoe lectins I, II and III as one predominant group of biologically active agents. Although MT is widely used, there is a lack of scientifically sound preclinical and clinical data. In this paper, we describe for the first time the in vivo efficacy and mechanism of action of MT in lymphoblastic leukemia. For this purpose, we first investigated both the cytotoxic effect and the mechanism of action of two standardized aqueous MTs (MT obtained from fir trees (MT-A); MT obtained from pine trees (MT-P)) in a human acute lymphoblastic leukemia (ALL) cell line (NALM-6). MT-A, MT-P and ML-I inhibited cell proliferation as determined by Casy[®] Count analysis at very low concentrations with MT-P being the most cytotoxic extract. DNA-fragmentation assays indicated that dose-dependent induction of apoptosis was the main mechanism of cell death. Finally, we evaluated the efficacy of MT-A and MT-P in an in vivo SCID-model of pre-B ALL (NALM-6). Both MTs significantly improved survival (up to 55.4 days) at all tested concentrations in contrast to controls (34.6 days) without side effects.

© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Mistletoe; ALL; Leukemia; Apoptosis; SCID; NALM-6; Helixor; Alternative; Phytotherapy

1. Introduction

Cytotoxic substances derived from plants (e.g. vinca alkaloids or paclitaxel (Taxol)) are often used in oncology as highly potent drugs and/or serve as model for synthetic compounds [1]. Extracts from *Viscum album* I (MT) belong to the most frequently used complementary cancer treatments in Europe and have been used for more than 80 years on a

* Corresponding author. Address: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Otto-Heubner Centrum für Kinder – und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Tel.: +49 30 450 666087; fax: +49 30 450 566946.

E-mail address: georg.seifert@charite.de (G. Seifert).

¹ These authors contributed equally to this work.

2.4 Synergismus von einzelnen Komponenten aus *Viscum album L.* Gesamtextrakten

In den vorhergehenden Experimenten wurde beispielhaft die therapeutische Wirksamkeit eines Mistelextraktes, welches in einer noch laufenden klinischen Studie verwendet wird, untersucht. In der darauf folgenden Arbeit sollten die Wirkmechanismen von Mistelextrakten weitergehend analysiert werden. Die zweite Fragestellung in diesen Experimenten war, ob bei Gesamtextrakten von *Viscum album L.* zwischen den einzelnen Inhaltsstoffen Synergieeffekte nachgewiesen werden können. Dies ist eine der wesentlichen theoretischen Annahmen in der *Naturheilkunde*, *Phytotherapie* und der *Anthroposophischen Medizin*, die aber bisher kaum untersucht wurden. Bei unseren Experimenten konzentrierten wir uns auf Synergieeffekte zwischen der Gruppe der *Mistellektine* und der misteleigenen *Triterpene*: *Betulinsäure* und *Oleanolsäure*.

Die wichtigsten pharmakologischen Eigenschaften von *Betulinsäure* und *Oleanolsäure* sind die Induktion von Apoptose in unterschiedlichen Ziellinien und eine antiproliferative Wirkung. Die Apoptoseinduktion verläuft dabei über den intrinsischen Signalweg [40, 41].

Grundlage für unsere Experimente waren neu entwickelte Gesamtextrakte (*Birken AG, Pforzheim*) aus *Viscum album L.*, die mittels *Cyclodextrinen* einen hohen Gehalt an solubilisierten *Triterpenen* enthalten. Durch dieses neue patentierte Verfahren wurde es möglich, schwer lösliche misteleigene *Triterpene* in wässrigen Lösungen zu solubilisieren und so erstmalig *in vivo* anwenden zu können, ohne toxische Zusatzstoffe verwenden zu müssen.

A new development of triterpene acid-containing extracts from *Viscum album* L. displays synergistic induction of apoptosis in acute lymphoblastic leukaemia

C. I. Delebinski*, S. Jaeger†‡, K. Kemnitz-Hassanin*, G. Henze*, H. N. Lode§¹ and G. J. Seifert*¹

*Department of Paediatrics, Division of Oncology/Haematology, Otto Heubner Centre for Paediatric and Adolescent Medicine (OHC), Charité, Universitätsmedizin Berlin, Germany, †Birken AG, Niefern-Oeschelbronn, Germany, ‡Betulin-Institute, Darmstadt, Germany, and §Department of Paediatric Haematology and Oncology, University of Greifswald, Greifswald, Germany

Received 29 August 2011; revision accepted 10 October 2011

Abstract

Objectives: Aqueous *Viscum album* L. extracts are widely used for anti-cancer therapies. Due to their low solubility, triterpenes (which are known to act on cancers), do not occur in aqueous extracts in significant amounts. Using cyclodextrins, we have found it possible to solubilize mistletoe triterpene acids and to determine their effects on acute lymphoblastic leukaemia (ALL) *in vitro* and *in vivo*.

Materials and methods: A C.B-17/SCID model of pre-B ALL (NALM-6) was used to test efficacy and mechanisms of treatment with lectin- and triterpene acid containing preparations *in vivo*. Cytotoxicity of increasing concentrations of *V. album* L. preparations was assessed *in vitro*. Apoptosis was determined using mitochondrial membrane potential measurements, annexin V/PI, western blot analyses and caspase inhibitor assays.

Results: Solubilized triterpene acid- or lectin-containing *V. album* L. extracts inhibited cell proliferation and demonstrated cytotoxic properties *in vitro*. Annexin V/PI and mitochondrial membrane potential assays indicated that dose-dependent induction of apoptosis was the main mechanism. Combination (viscumTT) of lectin- (viscum) and triterpene-containing (TT) extracts resulted in greatest induction of apoptosis. Furthermore, caspase activity demonstrated that these extracts were able to induce apoptosis through both caspase-8 and -9 dependent

pathways. *In vivo* experimentation showed that treatment of mice with viscumTT combination prolonged mean survival to 50.5 days compared to 39.3 days in the phosphate-buffered saline group.

Conclusion: Here for the first time, we have demonstrated that either solubilized triterpene acids or lectins and combinations thereof, induce dose-dependent apoptosis in the ALL cell line NALM-6 *via* caspase-8 and -9 dependent pathways.

Introduction

Extracts produced from *V. album* L. extracts (*Viscum album* Loranthaceae, from mistletoe) have commonly been used in adjuvant cancer treatment since 1920 (1). The mistletoe plant has a variety of biologically active substances such as specific lectins (MLs), viscotoxins, polysaccharides, lipids, flavonoids, triterpene acids and alkaloids. Apart from their immunological and cytotoxic effects, aqueous mistletoe preparations activate NK cells, monocytes, granulocytes, dendritic cells and T-helper cells, and induce cytokine release and apoptosis *in vitro* and *in vivo* (2–6). They are also able to stabilize DNA when in low concentration, whereas they exert cytotoxic activity at higher concentrations (7–9).

Most investigations on *V. album* (VAE) are based on aqueous mistletoe extracts, which contain cytotoxic and immunomodulatory proteins such as mistletoe lectins and viscotoxins (10–12). Best-studied components are glycoproteins mistletoe lectin I–III (13–19), however, ML-I has been shown to be the predominant cytotoxic ingredient (20). Cytotoxic effects of MLs are induced primarily *via* apoptosis, involving receptor-independent activation of effector caspases (21–24). Besides anti-metastatic effects of MLs on different solid tumours *in vivo*, recent studies have for the first time shown therapeutic effects on acute leukaemia *in vivo* (2,25). Due to their low solubility,

Correspondence: G. J. Seifert, Department of Paediatric Oncology/Haematology, Otto Heubner Centre for Paediatric and Adolescent Medicine (OHC), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Tel.: +49 30 450 566 087; Fax: +49 30 450 566 946; E-mail: georg.seifert@charite.de

¹These authors contributed equally to this work.

2.5 Eurythmietherapie bei Kindern mit Tumoren der hinteren Schädelgrube – eine europäische Mind-Body-Therapie

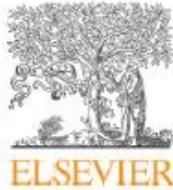
Wie in der Einleitung dargestellt, werden Mind-Body-Therapien auch in der Kinderonkologie häufig angewendet [42]. *Eurythmietherapie (EYT)* ist eine Körpertherapie der Anthroposophischen Medizin [43] und ein Bestandteil einer ergänzenden Behandlung bei Krebserkrankungen.

Obwohl Anthroposophische Therapien bereits seit den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts angewendet werden und z. T. als Kassenleistung anerkannt sind, wurden bisher keine kontrollierten klinischen Studien publiziert [44]. Es liegen jedoch erfahrungsmedizinisches Wissen, eine Reihe von Einzelfallberichten und wenige klinische Kohortenstudien vor [43].

Der Ansatz der EYT geht davon aus, dass bei einem gesunden Menschen die Kräfte der physischen, seelischen und geistigen Ebenen harmonisch ineinander wirken [45]. Eine Erkrankung stellt in der Anthroposophischen Medizin eine Disbalance dieser Kräftekonstellation dar. Mithilfe der EYT sollen verschiedene körperliche, seelische und geistige Ebenen des Menschen aus einer pathologischen Disharmonie im Krankheitsfall wieder in ein gesundes Gleichgewicht gebracht werden. Es handelt sich um einen Therapieansatz, der im Sinne der *Salutogenese* auch darauf zielt, das Kohärenzgefühl im Sinne einer verbesserten Selbstregulation zu fördern. Der Patient kann in therapeutischer Begleitung den Heilungsprozess aktiv mitgestalten. Die Grundelemente der EYT sind die in Bewegung umgewandelten Laute unserer Sprache, die je nach Indikation und therapeutischer Zielsetzung spezifisch angewendet werden. Wie sich in Mimik und Gestik unsere inneren Empfindungen nach außen hin darstellen, wirken umgekehrt die heileurythmischen Bewegungen von außen nach innen. Jeder Laut, jede Bewegung steht in einer bestimmten Wirkungsbeziehung zu den Vorgängen unseres Organismus. EYT soll somit gezielt bis in die Funktionen einzelner Organe und Organsysteme wirken [45].

Kinder mit einem Tumor der hinteren Schädelgrube erhalten eine intensive multimodale Therapie, die in der Regel zu einschneidenden Beeinträchtigungen im Bereich der kognitiven, motorischen und sozialen Fähigkeiten führt. Diese Kinder gehören zu derjenigen Erkrankungsgruppe in der Kinderonkologie, die nach einer erfolgreichen Behandlung die massivsten Folgeschäden erleidet [46, 47]. Trotz vieler Möglichkeiten der Förderung durch Physio-, Ergo- und/oder Logopädie besteht bei diesen Kin-

dern ein hoher Förderbedarf. Mit dem Ziel der Evaluierung weiterer Therapiemöglichkeiten zur Förderung neuromotorischer und kognitiver Leistungen führten wir eine Pilotstudie bei Kindern mit Tumoren der hinteren Schädelgrube durch. Hierfür konnten sieben Patienten mit einem Tumor der hinteren Schädelgruppe für die Teilnahme gewonnen werden. Die Therapie erfolgte über sechs Monate in einem wöchentlichen Rhythmus. Initial, nach dem Ende der EYT und sechs Monate nach dem Ende der EYT, führten wir neuromotorische und kognitive Tests durch.



Eurythmy therapy in the aftercare of pediatric posterior fossa tumour survivors—A pilot study

Jenny Lena Kanitz^a, Kim Pretzer^a, Gabriele Calaminus^b, Andreas Wiener^b, Alfred Längler^c, Günter Henze^a, Pablo Hernáiz Driever^{a,d}, Georg Seifert^{a,*}

^a Department of Pediatric Oncology and Hematology, Task Force Integrative Medicine in Pediatric Oncology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany

^b University Hospital Münster, Children's Hospital – Department for Pediatric Hematology and Oncology, Muenster, Germany

^c Department of Integrative Pediatric and Adolescent Medicine, Gemeinschaftskrankenhaus, Herdecke, Germany

Available online 23 March 2012

KEYWORDS

Eurythmy therapy;
Posterior fossa
tumour;
Mind-body therapy

Summary

Background: Pediatric posterior fossa brain tumour survivors are burdened with extensive neurologic, emotional, behavioral and mental impairments. Even long-term common remediation therapies such as conventional physical therapy and occupational therapy do not warrant full recovery. Innovative complementary therapy strategies offer a new option that needs evaluation. EYT is a movement therapy that belongs to the field of mind-body therapies (MBTs). This holistic approach aims to promote self-regulation and self-healing powers e.g. in cancer patients. This pilot study is a first attempt to assess the feasibility, treatment adherence and impact of eurythmy therapy (EYT) in pediatric neurooncology.

Methods: Seven posterior fossa tumour survivors who each participated in 25 EYT interventions over 6 months were followed for an additional 6 months. The outcome parameters cognitive functioning, neuromotor functioning and visuomotor integration were assessed at baseline as well as six and 12 months afterwards.

Results: We found good adherence and improvements in cognitive and neuromotor functioning in all children and better visuomotor integration in 5/7 children after 6 months. After 12 months, neuromotor functioning and visuomotor integration diminished again to some extent.

Conclusion: EYT in pediatric cerebellar tumour survivors is feasible and patients may profit from this new approach.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author at: Charité-Universitätsmedizin Berlin, Otto-Heubner Centrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Tel.: +49 450 566 087; fax: +49 30 450 566 965.

E-mail addresses: jenny-lena.kanitz@charite.de (J.L. Kanitz), kimpre@raumzeitwerker.de (K. Pretzer), gabriele.calaminus@ukmuenster.de (G. Calaminus), andreas.wiener@ukmuenster.de (A. Wiener), guenter.henze@charite.de (G. Henze), Pablo.hernaiz@charite.de (P.H. Driever), georg.seifert@charite.de (G. Seifert).

^d PHD and GS equally contributed to this manuscript.

2.6 Klinische Grundlagenforschung zu Eurythmietherapie

Die o. g. Pilotstudie bei Kindern mit Hirntumoren zeigte interessante Ergebnisse, die jedoch in einer größeren klinischen Studie weitergehend untersucht werden sollten. Wir begannen parallel zu der o. g. Pilotstudie mit der Durchführung von klinischen Grundlagenstudien mit gesunden Probanden. Ziel war es, möglichst objektive, physiologische Daten zur Wirkung von EYT zu erheben, die als Grundlage für weitere Studien in der Kinderonkologie dienen können.

Ziel war es ebenso, für die Studien geeignete, nichtinvasive Parameter für die Messung von Stress, Belastung und gesunder autonomer Regulation zu finden. Eine ideale Methode zur Messung z. B. von Stress oder Entspannung, die perspektivisch auch gut bei Kindern eingesetzt werden kann, ist die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) [78]. Die HRV-Analyse ist eine Methode zur Messung unterschiedlicher Zustände des autonomen vegetativen Nervensystems (ANS). Wichtige Parameter der HRV mit guter Interpretierbarkeit sind die einzelnen Frequenzbereiche und speziell auch die *autonome Balance* (HF/LF) [79]. Sie zeigt entweder eine Dominanz des Sympathikus (LF) oder des Parasympathikus (HF). Die *autonome Balance* ist ein indirekter Parameter aus dem Bereich der HRV-Analytik, der z. B. bei Stress [80] sympathikotone Zustände und bei Entspannung oder effektivem körperlichen Training [81, 82] vagotone oder parasympathikotone Zustände nachweisen kann [79].

Die erste kontrollierte klinische Studie zu EYT publizierten wir zur Wirkung von Eurythmietherapie auf das Herz-Kreislauf-System (HRV) junger, gesunder Probanden [61]. In dieser Studie zeigte sich, dass deutliche Unterschiede zwischen moderatem aerobem Ergometertraining und unter äquivalenter Belastung durchgeführten Eurythmietherapieübungen messbar sind. EYT stimuliert beispielsweise die Herzfrequenzvariabilität in Richtung Vagotonie (HF, *autonome Balance* LF/HF) wesentlich effektiver als Ergometertraining. Außerdem bewirkt sie eine qualitativ bessere und tiefere Entspannung (gemessen an der *autonomen Balance* LF/HF) nach den Übungen. Diese Ergebnisse zeigen, dass EYT sehr tiefe Entspannungszustände hervorrufen kann, die sich physiologisch als eine deutliche Verschiebung der *autonomen Balance* in Richtung *Vagotonie* messen lassen. Vagotonie ist wiederum ein physiologischer Zustand, der mit guter Herzgesundheit und körperlicher Leistungsfähigkeit assoziiert ist.

In einer zweiten kontrollierten Studie bei gesunden, aber stressbelasteten Probanden untersuchten wir die langfristige Wirkung von zehn Einheiten EYT über einen Zeitraum von sechs Wochen. Zielparameter waren Lebensqualität, Stressverarbeitung, Müdigkeitssymptomatik und Schlafverhalten [83, 84]. Ergänzend erfolgten wie in der o. g. ersten Studie Messungen der HRV als objektive physiologische Parameter. Bei den psychometrischen Messungen zeigten sich als Ergebnis statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe. Es verbesserten sich Parameter sowohl der körperlichen als auch der psychischen Lebensqualität (*Short Form Health Survey 36; SF-36* [85]) und der Stressverarbeitung (*Arbeitsbezogenes Verhaltens- und Erlebensmuster; AVEM* [86]), und es kam zu einer Abnahme von Müdigkeitssymptomen (*Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)* [87]) als Ausdruck eines verbesserten Schlafes. Neben den klinisch-psychometrischen Daten als subjektive Parameter verbesserten sich auch objektivierbare physiologische Parameter der HRV im Prä-Post-Vergleich. Sechs Wochen EYT bewirkten in dieser Studie eine Verbesserung verschiedener Parameter der HRV im Sinne einer verbesserten *autonomen Regulation*, die im Zusammenhang mit den Verbesserungen der Lebensqualität, der Stressverarbeitung und des verbesserten Schlafverhaltens steht. Diese im Folgenden gezeigten Daten demonstrieren die Veränderungen der Herzphysiologie durch EYT. In Korrelationsanalysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang z. B. zwischen HRV-Parametern und Müdigkeitssymptomatik.

Improvement of Heart Rate Variability by Eurythmy Therapy After a 6-Week Eurythmy Therapy Training

Integrative Cancer Therapies
XX(X) 1–9
© The Author(s) 2011
Reprints and permission: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>
DOI: 10.1177/1534735411413263
<http://ict.sagepub.com>
SAGE

Georg Seifert, MD¹, Jenny-Lena Kanitz, Dipl. Psych.¹, Kim Pretzer¹,
Günter Henze, MD, PhD¹, Katharina Witt, Dipl. Ing.²,
Sina Reulecke, Dipl. Ing.², and Andreas Voss, PhD²

Abstract

Background. Eurythmy therapy (EYT) is a mind–body therapy used in anthroposophic medicine. Recently, the authors were able to show that at comparable workloads, EYT stimulated heart rate variability (HRV) whereas conventional ergometer training attenuated HRV. Furthermore, a long-term improvement of quality of life (QoL) and stress coping strategies by EYT could be shown. **Objective.** This study aimed to evaluate the long-term effects of EYT training on HRV. **Design:** A total of 23 healthy women (mean age = 44.57 ± 8.04 years) performed 10 hours of EYT over a period of 6 weeks. Electrocardiograms were recorded before and after the EYT trial. HRV was quantified by the extent of high (HF), low (LF), very low (VLF), and ultra low frequency (ULF) oscillations of heart rate. **Results.** Autonomic regulation was significantly changed following the EYT training compared with baseline. Especially the proportion referring to the total power (P) of HF/P and LF/P increased, whereas ULF/P and (ULF+VLF)/P decreased after the training period. **Conclusion.** EYT shifted the autonomic regulation proportionally referring to the total power mainly caused by changes of ULF and VLF components of HRV. The LF and HF spectral components were also decreased following EYT while their proportion in relation to the total variance of the power spectrum was increased. The proportional enhancement of the higher frequency and the decrease of the ULF and VLF components are probably an indicator of an improvement of autonomic regulation processes by more relaxed physical activity after the EYT training, thus supporting the plausibility of the improved QoL and better stress coping strategies.

Keywords

anthroposophic medicine, complementary medicine, alternative medicine, CAM

Introduction

Eurythmy therapy (EYT) is a movement therapy from the field of anthroposophic medicine, which has been practiced for about 80 years.¹ According to the viewpoint of anthroposophic medicine, in a healthy person the forces of the physical, emotional, and spiritual–individual levels of the human being interact harmoniously with each other. Illness occurs when the state of harmony between these different forces becomes disrupted. EYT is a therapeutic approach for restoring a healthy balance between these different levels of the human being. In EYT, meditative exercises are combined with therapeutic movement sequences. It is used in numerous acute and chronic indications according to specified guidelines. In addition to its therapeutic application in manifest illness, EYT is also used with salutogenic or health-promoting aims. Initial results from cohort studies indicate that EYT can improve symptoms and quality of life (QoL) in patients suffering from chronic illnesses.^{1–3} Improvement of the modulation of the autonomic nervous

system associated with better physical health, better performance, and better QoL.^{4,9} However, a decrease in various HRV parameters is associated with many chronic diseases.¹⁰ Studies conducted in healthy individuals show that various types of mental stress decrease vagal activity by withdrawal of the high-frequency component of HRV.^{11,12} Psychometric data always have a subjective element and can potentially be biased by various factors (desire to please, etc). It is known that psychophysiological stress is relayed to the body by the hypothalamic–pituitary–adrenal

¹Charité, Universitätsmedizin Berlin, Germany

²University of Applied Sciences, Jena, Germany

Corresponding Author:

Georg Seifert, Department of Pediatric Oncology and Hematology,
Otto Haubner Center for Pediatric and Adolescent Medicine,
Charité, Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1,
13353 Berlin, Germany
Email: georg.seifert@charite.de

3 DISKUSSION

Mit den ersten publizierten ausführlichen Daten zur Nutzung von *CAM* in der Kinderonkologie wurde von uns die Basis für die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit diesem Gebiet gelegt [19]. In dieser Studie wurden die Antworten von 1.063 Familien ausgewertet, von denen 35% *CAM*-Verfahren anwendeten. Diese Anwendungshäufigkeit liegt im internationalen Trend und ist vergleichbar mit den Daten anderer Studien, die jedoch methodisch-qualitativ weit hinter unserer Studie liegen. Wir analysierten die Daten dieser Studie im Detail noch weitergehend für die Gruppe der Anwender von *Homöopathie* [88] und *Anthroposophischer Medizin* [26]. Wie bereits erwähnt zeigte sich, dass die *AM* eine wesentliche Rolle in der Kinderonkologie in Deutschland spielt und Patienten *AM* wesentlich länger als die übrigen *CAM*-Nutzer anwenden. Familien, die *AM* vor einer onkologischen Erkrankung angewendet haben, nutzen diese fast zu 100% auch im Falle einer Krebserkrankung eines Kindes, was für eine hohe Patientenzufriedenheit spricht. Ähnlich sieht es für die Anwender von *Homöopathie* aus.

Wird nun davon ausgegangen, dass etwa ein Drittel aller Patienten *CAM* nutzt, so kann diese Gruppe nicht ignoriert werden. Da nahezu alle Patienten in *Therapieoptimierungsstudien (TOS)* behandelt werden ist es vorstellbar, dass potentiell auch die Ergebnisse dieser *TOS* von den *CAM*-Verfahren beeinflusst werden. Das Spektrum der angewendeten Therapien unterscheidet sich jedoch aufgrund traditioneller, nationaler Unterschiede in den *CAM*-Verfahren stark von dem anderer Länder [23, 89]. Wie bereits beschrieben, handelt es sich bei den am häufigsten genutzten *CAM*-Therapien in Deutschland im Wesentlichen um die drei im *Arzneimittelgesetz* genannten *Besonderen Therapierichtungen (Homöopathie, Anthroposophische Medizin und Nahrungsergänzungsmittel)*. Für viele Medikamente der *Besonderen Therapierichtungen* existiert ein spezielles Zulassungsverfahren, welches jedoch nicht auf regulären klinischen Studien beruht. Hier sollten trotzdem adäquate klinische Studien in der Kinderonkologie durchgeführt werden, die Sicherheit und Wirksamkeit z. B. auch in Kombination mit den *TOS* untersuchen. Die seit 2005 an der *Charité* existierende Arbeitsgruppe *Integrative Medizin in der Pädiatrischen Onkologie* [90] ist die erste europäische Arbeitsgruppe, die systematisch präklinische und klinische Studien auf dem Gebiet der Kinderonkologie und *CAM* durchführt. Seit 2005 führen wir in Kooperation mit der *Universität Witten-Herdecke* (Dr. A. Längler) eine multizentrische

Studie unter dem Titel *Evaluierung eines anthroposophischen Supportivtherapie-Konzeptes bei Kindern mit malignen Erkrankungen während der Intensivphase der Chemotherapie* (EudraCT: 2004-002711-83) durch. Die Phase der Patientengewinnung für diese Studie mit 340 Patienten ist inzwischen abgeschlossen worden und die ersten Ergebnisse werden wir voraussichtlich in einem Jahr präsentieren können. Diese Studie ist weltweit die erste, die ein komplementärmedizinisches Therapiekonzept untersucht, mit dem Ziel, Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit zu liefern.

Bei der Zulassung eines Medikamentes ist die Bewertung der Sicherheit besonders bei Kindern mindestens so bedeutsam wie die Bewertung der Wirksamkeit. Aus unseren epidemiologischen Untersuchungen wissen wir, dass in der Kinderonkologie besonders in der Phase der Intensivtherapie vergleichsweise häufig CAM angewendet wird. Dabei wird immer wieder die Vermutung geäußert, dass einzelne Bestandteile komplementärmedizinischer Therapiekonzepte auch ungünstige Wirkungen auf den Verlauf der Erkrankungen haben könnten [27]. Um unter anderem auch diese Frage zu untersuchen, führten wir die oben dargestellte retrospektive *Matched-Pairs-Analyse* mit Patienten durch, die an einem Medulloblastom erkrankt waren und eine komplementäre *Anthroposophische Supportivtherapie (AST)* inklusive Misteltherapie erhielten. Als Ergebnis kann orientierend davon ausgegangen werden, dass eine *AST* die Wirksamkeit der Erstbehandlung in dieser Patientengruppe nicht negativ beeinflusst. Prospektive Daten sind jedoch notwendig, um diese Ergebnisse zu überprüfen und die eigentliche Wirksamkeit einer *AST* beurteilen zu können.

Wenn die Zusammenstellung einer *AST* genauer betrachtet wird, ist die *subkutane* Therapie mit Mistelextrakten ein wesentlicher Bestandteil.

Mit dem Ziel, einen Hauptbestandteil einer *AST* auch genauer funktionell zu untersuchen, führten wir präklinische Versuche mit verschiedenen Mistelextrakten (Handelspräparate *Helixor*[®] und experimentelle Entwicklungen) beispielhaft in einem pädiatrischen *ALL-Modell* durch. Neben einem prinzipiellen Interesse an den genaueren Wirkungen von Mistelextrakten war auch hier der Aspekt Sicherheit ein Ziel der Untersuchungen. In der Literatur wurde auch bei der Behandlung von Patienten mit einer Leukämie mitunter vermutet, dass es durch eine Behandlung mit Mistelextrakten zu einer Stimulation des Leukämiezellwachstums kommen könnte [27, 91]. Diese Vermutungen basieren auf theoretischen Vermutungen und einzelnen Versuchen, die bisher nicht reproduziert werden konnten [92-94]. Im Gegensatz hierzu zeigte sich in unseren Experimenten eine sehr effektive antileukämische Wirkung der ein-

gesetzten Extrakte bei geringer Toxizität *in vivo* mit einer verlängerten Überlebenszeit von ca. 60% in der Experimentalgruppe. Der therapeutische Effekt *in vitro* und *in vivo* der eingesetzten Mistelextrakte *Helixor A*[®] (MT-A) und *Helixor P*[®] (MT-P) ist eindeutig auf eine Apoptoseinduktion zurückzuführen. Die aktiven Inhaltsstoffe in den verwendeten Handelspräparaten sind die *Mistellektine*, hier besonders ML-III. Interessant ist jedoch, dass Mistelextrakte je nach Extraktionsverfahren eine große Anzahl weiterer aktiver Inhaltsstoffe enthalten, die ebenfalls antitumoröse sowie immunologische Wirkungen zeigen können [28, 95, 96].

Auf der Basis dieser Ergebnisse führten wir weitere präklinische Studien durch. Es wurden neue experimentelle Mistelextrakte verwendet, die einen großen Anteil misteleigener, durch Zusatz von *Cyclodextrinen* solubilisierte Triterpene (*Oleanolsäure* und *Betulinsäure*) beinhalten. Eine wesentliche Fragestellung bei diesen Experimenten war, ob sich Synergieeffekte zwischen den einzelnen Substanzgruppen (*Lektine* und *Triterpene*) der Mistelextrakte zeigen. Hier liegt einer der wesentlichen Unterschiede des phytotherapeutisch-anthroposophischen Ansatzes im Vergleich zur konventionellen, pharmakologischen Forschung [34], die in der Regel synthetisch hergestellte Reinsubstanzen bevorzugt. In der *Phytotherapie* und speziell bei Mistelextrakten wird konzeptionell davon ausgegangen, dass die Gesamtextrakte in ihrer Wirkung als Medikament mehr sind, als die Summe ihrer Bestandteile und dass eine Arzneipflanze eine Art synergistische Gesamtkomposition unterschiedlicher Wirkstoffe darstellen kann. Vergleichbar sind Gesamtextrakte aus Johanniskraut [97], für die ebenfalls kein isolierbarer Wirkstoff gefunden werden konnte, der die klinische Wirksamkeit des Gesamtextraktes erklärt. Für *triterpenhaltige* Mistelgesamtextrakten konnten wir wieder am Beispiel eines *ALL-Modells* zeigen, dass Synergieeffekte zwischen natürlichen Bestandteilen von Mistelextrakten nachweisbar sind. Somit zeigten wir, dass unter experimentellen Bedingungen Gesamtextrakte inklusive misteleigener *Triterpene* mehr als die Summe ihrer Teile sein können.

Zusammenfassend konnten wir nachweisen, dass es Medikamente im Bereich von *CAM* gibt, die zwar auf einer theoretischen und erfahrungsheilkundlichen Basis ohne präklinische Studien konzipiert wurden, die jedoch – mittels moderner experimenteller Methoden untersucht – interessante Effekte zeigen können. Zusammen mit traditionellen ethnisch-pharmakologischen Therapien [98-100] stellen viele *CAM*-Verfahren ein Reservoir an innovativen und bisher nicht genutzten pharmakologischen Ideen dar, die es gilt, durch adäquate wissenschaftliche Studien zu analysie-

ren und für die Medizin nutzbar zu machen im Sinne einer modernen *Integrativen Medizin*.

Wie von uns in einer Übersichtsarbeit für die Kinderonkologie publiziert [42], ist neben pharmakologischen Therapien ein ganz wesentlicher Bereich von *CAM* das Spektrum der *Mind-Body-Therapien*. Mit dem Ziel, auch aus diesem häufig genutzten Bereich die Nutzbarkeit von Therapien klinisch zu evaluieren, führten wir die dargestellte Studie zur *EYT* bei Kindern mit Hirntumoren und weitere klinische Grundlagenstudien durch. Im Sinne einer eingangs beschriebenen salutogenetischen Perspektive versuchen Therapien wie z. B. *EYT*, aber auch andere, nichteuropäische *MBT* wie *Qigong* oder *Tai Chi*, eine Vielzahl von komplexen Nebenwirkungen zu behandeln oder zu mildern, unter denen Patienten mit Krebserkrankungen leiden [101]. Dies betrifft beispielsweise Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Depressionen oder Kachexie. Von *MBT* wird sich ganz wesentlich auch eine direkte Behandlung seelischer Beeinträchtigungen erhofft, die Kinder und Jugendliche im Verlauf einer Krebstherapie erleiden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei vielen konventionellen Behandlungen und therapeutischen Prozeduren wie chirurgischen Eingriffen, Bestrahlung und Chemotherapie die Kinder und Eltern enormen Belastungen unterliegen und oft eine hilflose und relativ passive Haltung einnehmen [102]. Ziel von *Mind-Body-Therapien* ist es, die seelische und körperliche Unversehrtheit zu fördern und ihre weitest mögliche Wiederherstellung zu unterstützen. Mit der Terminologie der *Salutogenese* von *Aaron Antonovsky* [10, 11] gesprochen kommt es darauf an, die Autonomie und den Grad der Selbstregulation zu fördern im Sinne der *WHO*-Definition, dass Gesundheit *ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens ist und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen* [103].

Die Ergebnisse der *EYT*-Pilotstudie bei Kindern mit Hirntumoren zeigen, dass die Akzeptanz zusätzlicher Therapien wie z. B. *EYT* hoch ist [104]. Trotz einer gewissen Therapiemüdigkeit z. B. in Bezug auf Physiotherapie besteht ein Bedarf nach weiteren Fördermaßnahmen – nicht nur bei Kindern mit Hirntumoren. Von besonderer Bedeutung in der Kinderheilkunde ist es, bei Therapien insbesondere den Motivationsfaktor zu erhalten. Dieser ist die Basis für den Erfolg einer jeglichen Intervention. Die in der Pilotstudie gezeigten Verbesserungen in der Kognition und Neuromotorik sind

sicherlich ein interessanter Anhaltspunkt, bedürfen allerdings einer kontrollierten Bestätigung in einer Folgestudie mit einer höheren Fallzahl.

Unsere weiteren klinischen Studien zur Wirkung von EYT bei stressbelasteten Probanden [84] demonstrierten, dass diese Therapie z. B. bei chronischem Stress oder bei Müdigkeitssymptomen [83] relevante Verbesserungen bewirkt und sich global in einer besseren Lebensqualität und Herzkreislaufphysiologie [61, 62] auswirken kann. Die von uns gemessenen Veränderungen der autonomen Regulation (HRV) bei stressbelasteten Probanden zeigen, dass sich grundlegende Regulationsmechanismen des ANS durch EYT verbessern können. Dies ist bei Erwachsenen mit einer Krebserkrankung von Bedeutung [105], da Regulationsstörungen des ANS häufig mit einer onkologischen Erkrankung assoziiert sind [106, 107] und dies möglicherweise auch z. B. in Form von *Fatigue* bei Kindern auftritt [108-110]. Auch wenn Methoden wie HRV-Analytik zur Messung verschiedener Aktivitätszustände des ANS nicht immer ganz einfach zu interpretieren sind, lassen sich oft interessante physiologische Wirkungen nachweisen, die häufig mit klinischen Parametern korrelieren [111-114]. In der Kinderheilkunde liegen vergleichsweise wenige Daten zur HRV-Analytik vor. Komplizierend kommt bei Kindern hinzu, dass – wie wir bei der Untersuchung der HRV bei 450 Kindern zeigen konnten – das ANS einem nichtlinearen Reifungsprozess vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter unterliegt [115]. Mit diesen Daten soll die Anwendung und Interpretation der HRV-Analytik bei Kindern auch hinsichtlich weiterer klinischer Studien verbessert werden.

Zusammenfassend zeigt sich in den EYT-Studien, dass *Mind-Body-Therapien* wie EYT aus salutogenetischer Perspektive kurz- und langfristig positive Wirkungen haben können und noch eine Vielzahl von wissenschaftlichen klinischen Fragestellungen eröffnen. Hier kommen neben europäischen Ansätzen auch weitere MBT z. B. aus dem asiatischen Bereich (z. B. *Qigong* oder *Yoga*) in Frage.

In der Kinderonkologie ergibt sich immer wieder das Problem, dass es sich um kleine Patientengruppen handelt und eine Studienteilnahme nicht immer so methodisch konsequent durchgehalten werden kann wie in der Erwachsenenonkologie. Dies spiegelt auch die Gesetzeslage wider, die an Studien mit Kindern wesentlich höhere Anforderungen stellt, was z. B. den individuellen Nutzen betrifft. Daher ist es notwendig, die bestehenden Erfahrungen zu analysieren und pragmatische Studien im Sinne eines medizinischen Pluralismus und mit dem Ziel einer *Integrativen Medizin* zu konzipieren. Dabei ist die Wirksamkeit wichtiger als die Wirkung, d. h. es ist wichti-

ger, sich auf die klinisch relevanten Fragestellungen zu konzentrieren, anstatt auf die Beantwortung grundsätzlicher mechanistischer oder weltanschaulicher Grundsatzfragen. Ohne Zweifel stehen einige therapeutische Konzepte der Komplementärmedizin auf den ersten Blick in einem gewissen Gegensatz zu naturwissenschaftlichen Annahmen oder Erklärungen. Es sollte jedoch nicht vergessen werden, dass es auch in der Naturwissenschaft Axiome gibt, die in kaum einer klinischen Studie je geprüft wurden.

Es bleibt nur noch festzustellen, dass sich Ärzte in der langen Geschichte der Medizin kaum daran gehalten haben, ob sie etwas erklären konnten oder nicht. Im Zweifel gilt in sowohl in der Schul- als auch in der Komplementärmedizin der Satz: Der (klinische) Erfolg gibt recht.

4 ZUSAMMENFASSUNG

Die Anwendung von Komplementärmedizin in der Kinderonkologie ist weit verbreitet. Aus unseren epidemiologischen Untersuchungen ist mittlerweile genau bekannt, welche Therapien aus dem Bereich *CAM* in der Kinderonkologie in Deutschland angewendet werden. Es handelt sich im Wesentlichen um *Homöopathie*, *Anthroposophische Medizin* und *Nahrungsergänzungsmittel*. Meine Arbeiten bilden mit klinischen und experimentellen Studien zwei Schwerpunkte, um einerseits klinische Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit von *CAM* zu generieren und andererseits Wirkmechanismen einzelner komplementärmedizinischer Medikamente in der Kinderonkologie zu evaluieren.

So konnte retrospektiv gezeigt werden, dass z. B. eine Supportivtherapie aus dem Bereich der Anthroposophischen Medizin sicher ist und sich nicht auf die Wirksamkeit der Erstbehandlung auswirkt. Mit einer randomisierten prospektiven multizentrischen Studie untersuchen wir zurzeit weitergehend nicht nur die Sicherheit, sondern auch die Wirksamkeit einer *Anthroposophischen Supportivtherapie* bei 340 Kindern, die eine Intensivtherapie nach ausgewählten *GPOH*-Protokollen erhalten. Diese Studie befindet sich in der *Follow-up Phase* und ist weltweit die erste, die ein komplementärmedizinisches Konzept bei Kindern evaluiert.

Da auch in der o. g. Studie Mistelextrakte eingesetzt werden, führten wir hiermit weitere experimentelle Studien am Beispiel der *ALL* zur Wirkung und den pharmakologischen Mechanismen durch. Es zeigte sich, dass die auch bei Kindern häufig eingesetzten Mistelextrakte *in vitro* und *in vivo* eine hohe antileukämische Potenz besitzen und sich diese durch Apoptoseinduktion entfalten. Es konnte weiterhin am Beispiel eines *ALL*-Modells *in vitro* und *in vivo* gezeigt werden, dass es – wie in der Phytotherapie oft vermutet – bei der Verwendung von Gesamtextrakten zu Synergieeffekten der einzelnen Inhaltsstoffe kommen kann.

Neben den pharmakologischen *CAM*-Therapien, die in der Kinderonkologie eingesetzt werden, stellen sogenannte *Mind-Body-Therapien (Eurythmietherapie)* einen weiteren wesentlichen Schwerpunkt unserer Arbeiten dar. In einer Pilotstudie zur Anwendung von *EYT* bei Kindern mit Hirntumoren zeigten sich eine hohe Akzeptanz, eine gute Durchführbarkeit sowie klinische Verbesserungen der Neuromotorik und des Arbeitsgedächtnisses, die weiter untersucht werden sollten. Mit unserer klinischen Grundlagenforschung zu *EYT* publizierten wir die ersten kontrollierten Daten und zeigten, dass *EYT* eine positive Wirkung auf Lebensqualität, Stressverarbeitung und Herzgesundheit haben kann.

Die Gesamtheit meiner Arbeiten veranschaulicht die zunehmende Bedeutung von *CAM* in der Kinderonkologie, und es wird deutlich, dass einzelne Medikamente und Therapien bei wissenschaftlicher Betrachtung therapeutisches Potential besitzen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. **What is CAM** [<http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/>]
2. **Besondere Therapierichtungen und Traditionelle Arzneimittel** [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/2_zulassung/zulArten/besTherap/bestherap-node.html]
3. Astin JA, Shapiro SL, Eisenberg DM, Forys KL: **Mind-body medicine: state of the science, implications for practice.** *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice* 2003, **16**(2):131-147.
4. Brewer JA, Worhunsky PD, Gray JR, Tang YY, Weber J, Kober H: **Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011, **108**(50):20254-20259.
5. Musial F, Michalsen A, Dobos G: **Functional chronic pain syndromes and naturopathic treatments: neurobiological foundations.** *Forschende Komplementärmedizin (2006)* 2008, **15**(2):97-103.
6. Shennan C, Payne S, Fenlon D: **What is the evidence for the use of mindfulness-based interventions in cancer care? A review.** *Psycho-oncology* 2011, **20**(7):681-697.
7. Spielberg P: **Schul- und Komplementärmedizin: Miteinander statt nebeneinander.** *Deutsches Ärzteblatt* 2007, **104**(46):A-3148 / B-2770 / C-2672.
8. **The Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine.** 2012.
9. **Dialogforum Pluralismus in der Medizin** [<http://www.dialogforum-pluralismusindermedizin.de>]
10. Antonovsky A: **Salutogenese: Zur Entmystifizierung der Gesundheit:** DGVT Verlag; 1997.
11. Antonovsky A: **Health, Stress and Coping** Jossey-Bass Inc Pub; 1979.
12. Gregor Raddatz BP, Kordula Schneider **Burnoutprävention in der Pflegeausbildung: Hintergründe - Konzepte - Unterrichtsentwürfe:** Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; April 2007, Seite 132.
13. Eriksson M, Lindstrom B: **Validity of Antonovsky's sense of coherence scale: a systematic review.** *Journal of epidemiology and community health* 2005, **59**(6):460-466.
14. Eriksson M, Lindstrom B: **Antonovsky's sense of coherence scale and the relation with health: a systematic review.** *Journal of epidemiology and community health* 2006, **60**(5):376-381.
15. Aspinwall LG, Tedeschi RG: **The value of positive psychology for health psychology: progress and pitfalls in examining the relation of positive phenomena to health.** *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 2010, **39**(1):4-15.
16. Coyne JC, Tennen H, Ranchor AV: **Positive psychology in cancer care: a story line resistant to evidence.** *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 2010, **39**(1):35-42.
17. Pui CH, Gajjar AJ, Kane JR, Qaddoumi IA, Pappo AS, Medscape: **Challenging issues in pediatric oncology.** *Nature reviews Clinical oncology* 2011, **8**(9):540-549.
18. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS *et al*: **Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer.** *The New England journal of medicine* 2006, **355**(15):1572-1582.
19. Laengler A, Spix C, Seifert G, Gottschling S, Graf N, Kaatsch P: **Complementary and alternative treatment methods in children with cancer: A population-based retrospective survey on the prevalence of use in Germany.** *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2008, **44**(15):2233-2240.
20. Alfred Längler PK, Claudia Spix, Irene Jung **Pilotstudie zur Häufigkeit der Anwendung alternativer und komplementärer Behandlungsmethoden in der pädiatrischen Onkologie in Deutschland, Abschlußbericht März 2003.** In: *Elternzeitschrift "WIR"*. 2003.
21. Spigelblatt L, Laine-Ammara G, Pless IB, Guyver A: **The use of alternative medicine by children.** *Pediatrics* 1994, **94**(6 Pt 1):811-814.
22. Sencer SF, Kelly KM: **Complementary and alternative therapies in pediatric oncology.** *Pediatric clinics of North America* 2007, **54**(6):1043-1060; xiii.

23. Bishop FL, Prescott P, Chan YK, Saville J, von Elm E, Lewith GT: **Prevalence of complementary medicine use in pediatric cancer: a systematic review.** *Pediatrics* 2010, **125**(4):768-776.
24. Kessler RC, Davis RB, Foster DF, Van Rompay MI, Walters EE, Wilkey SA, Kaptchuk TJ, Eisenberg DM: **Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States.** *Annals of internal medicine* 2001, **135**(4):262-268.
25. NCCAM: **National Institutes of Health, 9000 Rockville Pike, Bethesda, Maryland 20892 USA.**
26. Laengler A, Spix C, Edelhauser F, Martin DD, Kameda G, Kaatsch P, Seifert G: **Anthroposophic medicine in paediatric oncology in Germany: results of a population-based retrospective parental survey.** *Pediatric blood & cancer* 2010, **55**(6):1111-1117.
27. Kienle GSaHK: **Die Mistel in der Onkologie. Fakten und konzeptionelle Grundlagen.** Schattauer Verlag Stuttgart; 2003.
28. Bussing A: **Immune modulation using mistletoe (*Viscum album* L.) extracts Iscador.** *Arzneimittel-Forschung* 2006, **56**(6A):508-515.
29. Bussing A, Azhari T, Ostendorp H, Lehnert A, Schweizer K: **Viscum album L. extracts reduce sister chromatid exchanges in cultured peripheral blood mononuclear cells.** *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 1994, **30A**(12):1836-1841.
30. Kuttan G, Kuttan R: **Reduction of leukopenia in mice by "viscum album" administration during radiation and chemotherapy.** *Tumori* 1993, **79**(1):74-76.
31. Elluru SR, Duong van Huyen JP, Delignat S, Kazatchkine MD, Friboulet A, Kaveri SV, Bayry J: **Induction of maturation and activation of human dendritic cells: a mechanism underlying the beneficial effect of *Viscum album* as complimentary therapy in cancer.** *BMC cancer* 2008, **8**:161.
32. Huber R, Rostock M, Goedl R, Ludtke R, Urech K, Buck S, Klein R: **Mistletoe treatment induces GM-CSF- and IL-5 production by PBMC and increases blood granulocyte- and eosinophil counts: a placebo controlled randomized study in healthy subjects.** *European journal of medical research* 2005, **10**(10):411-418.
33. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M: **Mistletoe therapy in oncology.** *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008(2):CD003297.
34. Kienle GS, Glockmann A, Schink M, Kiene H: **Viscum album L. extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and preclinical research.** *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 2009, **28**:79.
35. Kienle GS, Kiene H: **Review article: Influence of *Viscum album* L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies.** *Integrative cancer therapies* 2010, **9**(2):142-157.
36. Kameda G, Kempf W, Oschlies I, Michael K, Seifert G, Langler A: **Nodal anaplastic large-cell lymphoma ALK-1- with CD30+ cutaneous lymphoproliferation treated with mistletoe: spontaneous remission or treatment response?** *Klinische Padiatrie* 2011, **223**(6):364-367.
37. Seifert G, Laengler A, Tautz C, Seeger K, Henze G: **Response to subcutaneous therapy with mistletoe in recurrent multisystem Langerhans cell histiocytosis.** *Pediatric blood & cancer* 2007, **48**(5):591-592.
38. Seifert G, Rutkowski S, Jesse P, Madeleyn R, Reif M, Henze G, Langler A: **Anthroposophic supportive treatment in children with medulloblastoma receiving first-line therapy.** *Journal of pediatric hematology/oncology* 2011, **33**(3):e105-108.
39. Seifert G, Tautz C, Seeger K, Henze G, Laengler A: **Therapeutic use of mistletoe for CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorder/lymphomatoid papulosis.** *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2007, **21**(4):558-560.
40. Laszczyk MN: **Pentacyclic triterpenes of the lupane, oleanane and ursane group as tools in cancer therapy.** *Planta medica* 2009, **75**(15):1549-1560.
41. Mullauer FB, Kessler JH, Medema JP: **Betulinic acid, a natural compound with potent anticancer effects.** *Anti-cancer drugs* 2010, **21**(3):215-227.
42. Jenny Lena Kanitz MEMC, Georg Seifert: **Keeping the Balance: an Overview of Mind-Body-Therapies in Pediatric Oncology.** *Complementary therapies in medicine* 2012.

43. Bussing A, Ostermann T, Majorek M, Matthiessen PF: **Eurythmy Therapy in clinical studies: a systematic literature review.** *BMC complementary and alternative medicine* 2008, **8**:8.
44. Kienle GS, Glockmann A, Grugel R, Hamre HJ, Kiene H: **[Clinical research on anthroposophic medicine:update of a health technology assessment report and status quo].** *Forschende Komplementarmedizin (2006)* 2011, **18**(5):269-282.
45. M K-B: **Grundelemente der Heil-Eurythmie.** Dornach, Schweiz: Verlag am Goetheanum; 1997.
46. Konczak J, Schoch B, Dimitrova A, Gizewski E, Timmann D: **Functional recovery of children and adolescents after cerebellar tumour resection.** *Brain : a journal of neurology* 2005, **128**(Pt 6):1428-1441.
47. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE: **Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood.** *The lancet oncology* 2004, **5**(7):399-408.
48. Kaatsch P, Rickert CH, Kuhl J, Schuz J, Michaelis J: **Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children.** *Cancer* 2001, **92**(12):3155-3164.
49. Kinderkrebsregister D, Mainz U: **Deutsches Kinderkrebsregister 2010 aktueller Jahresbericht.** In.; 2010.
50. Mostoufi-Moab S, Grimberg A: **Pediatric brain tumor treatment: growth consequences and their management.** *Pediatr Endocrinol Rev* 2010, **8**(1):6-17.
51. Rueckriegel SM, Blankenburg F, Henze G, Baque H, Driever PH: **Loss of fine motor function correlates with ataxia and decline of cognition in cerebellar tumor survivors.** *Pediatr Blood Cancer* 2009, **53**(3):424-431.
52. Dobos G, Altner N, Lange S, Musial F, Langhorst J, Michalsen A, Paul A: **[Mind-body medicine as a part of German integrative medicine].** *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2006, **49**(8):723-728.
53. Zuzak TJ, Zuzak-Siegrist I, Simoes-Wust AP, Rist L, Staubli G: **Use of complementary and alternative medicine by patients presenting to a Paediatric Emergency Department.** *Eur J Pediatr* 2009, **168**(4):431-437.
54. Post-White J, Hawks RG: **Complementary and alternative medicine in pediatric oncology.** *Semin Oncol Nurs* 2005, **21**(2):107-114; discussion 115-124.
55. Roth M, Lin J, Kim M, Moody K: **Pediatric oncologists' views toward the use of complementary and alternative medicine in children with cancer.** *J Pediatr Hematol Oncol* 2009, **31**(3):177-182.
56. Myers C, Stuber ML, Bonamer-Rheingans JI, Zeltzer LK: **Complementary therapies and childhood cancer.** *Cancer Control* 2005, **12**(3):172-180.
57. Langerhorst UP, P: **Heileurythmie, ihre Wirkung und ihre wissenschaftliche Bewertung.** Stuttgart: Urachhaus; 1999.
58. Kirchner-Bockholt M: **Grundelemente der Heil-Eurythmie**, 4 edn. Dornach: Verlag am Goetheanum; 1997.
59. Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Ziegler R, Willich SN, Kiene H: **Eurythmy therapy in chronic disease: a four-year prospective cohort study.** *BMC Public Health* 2007, **7**:61.
60. Majorek M, Tuchelmann T, Heusser P: **Therapeutic Eurythmy-movement therapy for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a pilot study.** *Complement Ther Nurs Midwifery* 2004, **10**(1):46-53.
61. Seifert G, Driever PH, Pretzer K, Edelhauser F, Bach S, Laue HB, Langler A, Musial-Bright L, Henze G, Cysarz D: **Effects of complementary eurythmy therapy on heart rate variability.** *Complementary therapies in medicine* 2009, **17**(3):161-167.
62. Seifert G, Kanitz JL, Pretzer K, Henze G, Witt K, Reulecke S, Voss A: **Improvement of Heart Rate Variability by Eurythmy Therapy After a 6-Week Eurythmy Therapy Training.** *Integrative cancer therapies* 2011.
63. Kanitz JL, Pretzer K, Reif M, Voss A, Brand R, Warschburger P, Längler A, Henze G, Seifert G: **The impact of eurythmy therapy on stress coping strategies and health-related quality of life in healthy adults** *Complement Ther Med* 2011.
64. Largo RH, Fischer JE, Cafilisch JA, Jenni OG: **Zürcher Neuromotorik (ZNM) Inventar morotischer Basisleistungen.** Zürich: AWE-Verlag; 2007.

65. Beery KE, Buktenica NA, Beery NA: **The Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI)**. 4 edn. New Jersey: Modern Curriculum Press; 1997.
66. Rousson V, Gasser T, Caflisch J, Largo R: **Reliability of the Zurich Neuromotor Assessment**. *Clin Neuropsychol* 2008, **22**(1):60-72.
67. Petermann F, Petermann U: **HAWIK-IV. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder.**, 4 edn. Bern: Huber; 2005.
68. von Aster M, Neubauer A, Horn R: **Wechsler Intelligenztest für Erwachsene WIE. Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler.**, 2 edn. Frankfurt: Pearson Assessment; 2006.
69. Nazemi KJ, Butler RW: **Neuropsychological rehabilitation for survivors of childhood and adolescent brain tumors: a view of the past and a vision for a promising future**. *J Pediatr Rehabil Med* 2011, **4**(1):37-46.
70. Palmer SL, Reddick WE, Gajjar A: **Understanding the cognitive impact on children who are treated for medulloblastoma**. *J Pediatr Psychol* 2007, **32**(9):1040-1049.
71. Rueckriegel SM, Driever PH, Blankenburg F, Ludemann L, Henze G, Bruhn H: **Differences in supratentorial damage of white matter in pediatric survivors of posterior fossa tumors with and without adjuvant treatment as detected by magnetic resonance diffusion tensor imaging**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, **76**(3):859-866.
72. Copeland DR, deMoor C, Moore BD, 3rd, Ater JL: **Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy: A longitudinal study**. *J Clin Oncol* 1999, **17**(11):3476-3486.
73. Aarsen FK, Van Dongen HR, Paquier PF, Van Mourik M, Catsman-Berrevoets CE: **Long-term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery**. *Neurology* 2004, **62**(8):1311-1316.
74. Balgo R: **Bewegung und Wahrnehmung als System. Systematisch- konstruktivistische Positionen in der Psychomotorik**. Schornhof:: Hofmann; 1998.
75. Jenni OG, Chaouch A, Locatelli I, Thoeni I, Diezi M, Werner H, Caflisch J, Rousson V: **Intra-individual stability of neuromotor tasks from 6 to 18 years: A longitudinal study**. *Hum Mov Sci* 2011.
76. Hockenberry M, Krull K, Moore K, Gregurich MA, Casey ME, Kaemingk K: **Longitudinal evaluation of fine motor skills in children with leukemia**. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007, **29**(8):535-539.
77. Butler RW, Copeland DR, Fairclough DL, Mulhern RK, Katz ER, Kazak AE, Noll RB, Patel SK, Sahler OJ: **A multicenter, randomized clinical trial of a cognitive remediation program for childhood survivors of a pediatric malignancy**. *J Consult Clin Psychol* 2008, **76**(3):367-378.
78. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, Iellamo F: **Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior**. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2009, **33**(2):71-80.
79. **Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use**. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996, **93**(5):1043-1065.
80. Tucker P, Pfefferbaum B, Jeon-Slaughter H, Khan Q, Garton T: **Emotional stress and heart rate variability measures associated with cardiovascular risk in relocated katrina survivors**. *Psychosomatic medicine* 2012, **74**(2):160-168.
81. Rosenwinkel ET, Bloomfield DM, Arwady MA, Goldsmith RL: **Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease**. *Cardiology clinics* 2001, **19**(3):369-387.
82. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL: **Improvements in heart rate variability with exercise therapy**. *The Canadian journal of cardiology* 2010, **26**(6):303-312.
83. Jenny Lena Kanitz KP, Marcus Reif, Katharina Witt, Sina Reulecke, Andreas Voss, Alfred Längler GH, Georg Seifert: **The Impact of Eurythmy Therapy on Fatigue in Healthy Adults - a Controlled Trial**. *European Journal of Integrative Medicine* 2012.
84. Kanitz JL, Pretzer K, Reif M, Voss A, Brand R, Warschburger P, Längler A, Henze G, Seifert G: **The impact of eurythmy therapy on stress coping strategies and health-related quality of**

- life in healthy, moderately stressed adults. *Complementary therapies in medicine* 2011, **19**(5):247-255.
85. Bullinger M KI: **SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand**: Hogrefe Verlag für Psychologie; 1998.
 86. Schaarschmidt U FA: **Arbeitsbezogenes Verhaltens - und Erlebensmuster (AVEM)**: Pearson, London; 2008.
 87. Smets EM GB, Bonke B, De Haes JC: **The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue**. *Psychosom Res* 1995, **39**:315-325.
 88. Langler A, Spix C, Edelhauser F, Kameda G, Kaatsch P, Seifert G: **Use of homeopathy in pediatric oncology in Germany**. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2011, **2011**:867151.
 89. McLean TW, Kemper KJ: **Complementary and alternative medicine therapies in pediatric oncology patients**. *Journal of the Society for Integrative Oncology* 2006, **4**(1):40-45.
 90. **Website AG Integrative Medizin in der Pädiatrischen Onkologie** [http://paedonko.charite.de/forschung/ag_integrative_medizin/]
 91. Styczynski J, Wysocki M: **Alternative medicine remedies might stimulate viability of leukemic cells**. *Pediatric blood & cancer* 2006, **46**(1):94-98.
 92. Kelter G, Fiebig HH: **Absence of tumor growth stimulation in a panel of 26 human tumor cell lines by mistletoe (*Viscum album L.*) extracts Iscador in vitro**. *Arzneimittel-Forschung* 2006, **56**(6A):435-440.
 93. Kelter G, Fiebig HH, Schierholz JM, Fischer IU: **Methodological artifacts in the assessment for (anti-) proliferative activities of mistletoe extracts**. *Pediatric blood & cancer* 2007, **49**(1):105; author reply 106.
 94. Kelter G, Schierholz JM, Fischer IU, Fiebig HH: **Cytotoxic activity and absence of tumor growth stimulation of standardized mistletoe extracts in human tumor models in vitro**. *Anticancer research* 2007, **27**(1A):223-233.
 95. Braedel-Ruoff S: **Immunomodulatory effects of *Viscum album* extracts on natural killer cells: review of clinical trials**. *Forschende Komplementärmedizin (2006)* 2010, **17**(2):63-73.
 96. Elluru S, Duong Van Huyen JP, Delignat S, Prost F, Bayry J, Kazatchkine MD, Kaveri SV: **Molecular mechanisms underlying the immunomodulatory effects of mistletoe (*Viscum album L.*) extracts Iscador**. *Arzneimittel-Forschung* 2006, **56**(6A):461-466.
 97. Kasper S, Caraci F, Forti B, Drago F, Aguglia E: **Efficacy and tolerability of Hypericum extract for the treatment of mild to moderate depression**. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2010, **20**(11):747-765.
 98. Feng Y, Wang N, Zhu M, Feng Y, Li H, Tsao S: **Recent progress on anticancer candidates in patents of herbal medicinal products**. *Recent patents on food, nutrition & agriculture* 2011, **3**(1):30-48.
 99. Licciardi PV, Underwood JR: **Plant-derived medicines: a novel class of immunological adjuvants**. *International immunopharmacology* 2011, **11**(3):390-398.
 100. Lee KH: **Discovery and development of natural product-derived chemotherapeutic agents based on a medicinal chemistry approach**. *Journal of natural products* 2010, **73**(3):500-516.
 101. Elkins G, Fisher W, Johnson A: **Mind-body therapies in integrative oncology**. *Current treatment options in oncology* 2010, **11**(3-4):128-140.
 102. Maurice-Stam H, Oort FJ, Last BF, Grootenhuis MA: **Emotional functioning of parents of children with cancer: the first five years of continuous remission after the end of treatment**. *Psycho-oncology* 2008, **17**(5):448-459.
 103. **Definition von Gesundheit der WHO** [<https://apps.who.int/aboutwho/en/definition.html>]
 104. Jenny Lena Kanitz KP, Gabriele Calaminus, Andreas Wiener, Alfred Längler, Günter Henze, Pablo Hernáiz-Driever, Georg Seifert: **Eurythmy Therapy in the Aftercare of pediatric posterior fossa tumor survivors – a Pilot Study** *Complementary therapies in medicine* 2012, accepted 2/2012.

105. Fadul N, Strasser F, Palmer JL, Yusuf SW, Guo Y, Li Z, Allo J, Bruera E: **The association between autonomic dysfunction and survival in male patients with advanced cancer: a preliminary report.** *Journal of pain and symptom management* 2010, **39**(2):283-290.
106. Innominato PF, Focan C, Gorlia T, Moreau T, Garufi C, Waterhouse J, Giacchetti S, Coudert B, Iacobelli S, Genet D *et al*: **Circadian rhythm in rest and activity: a biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer.** *Cancer research* 2009, **69**(11):4700-4707.
107. Innominato PF, Mormont MC, Rich TA, Waterhouse J, Levi FA, Bjarnason GA: **Circadian disruption, fatigue, and anorexia clustering in advanced cancer patients: implications for innovative therapeutic approaches.** *Integrative cancer therapies* 2009, **8**(4):361-370.
108. Hooke MC, Garwick AW, Gross CR: **Fatigue and physical performance in children and adolescents receiving chemotherapy.** *Oncology nursing forum* 2011, **38**(6):649-657.
109. Miller E, Jacob E, Hockenberry MJ: **Nausea, pain, fatigue, and multiple symptoms in hospitalized children with cancer.** *Oncology nursing forum* 2011, **38**(5):E382-393.
110. Nagai A, Zou N, Kubota M, Kojima C, Adachi S, Usami I, Okada M, Tanizawa A, Hamahata K, Matsubara K *et al*: **Fatigue in survivors of childhood acute lymphoblastic and myeloid leukemia in Japan.** *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society* 2011.
111. Bravi A, Longtin A, Seely AJ: **Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications.** *Biomedical engineering online* 2011, **10**:90.
112. Servant D, Logier R, Moustier Y, Goudemand M: **[Heart rate variability. Applications in psychiatry].** *L'Encephale* 2009, **35**(5):423-428.
113. Thayer JF, Lane RD: **Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration.** *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2009, **33**(2):81-88.
114. Valentini M, Parati G: **Variables influencing heart rate.** *Progress in cardiovascular diseases* 2009, **52**(1):11-19.
115. Cysarz D, Linhard M, Edelhauser F, Langler A, Van Leeuwen P, Henze G, Seifert G: **Unexpected course of nonlinear cardiac interbeat interval dynamics during childhood and adolescence.** *PloS one* 2011, **6**(5):e19400.

DANKSAGUNG

Mein allererster Dank gilt meinem langjährigen klinischen und wissenschaftlichen Lehrer Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günter Henze für die Unterstützung auf meinem akademischen Weg und die Möglichkeit, die Arbeitsgruppe aufzubauen. Den Kolleginnen und Kollegen unserer Klinik, allen voran Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. Karlheinz Seeger, Dr. med. Rüdiger Fengler, Dr. med. Arend von Stackelberg und PD Dr. med. Pablo Hernáiz Driever und PD Dr. Patrick Hundsdörfer, möchte ich für die kontinuierliche kollegiale Unterstützung bei den Projekten danken.

Den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe möchte ich ganz herzlich für die hervorragende Zusammenarbeit bei unseren Projekten danken. Hier möchte ich besonders Dipl. Psych. Jenny-Lena Kanitz und Dr. rer.nat. Delebinski, Claudia vom Hoff-Heise und Dr. Patrick Jesse erwähnen.

Dr. med. Broder von Laue danke ich herzlich für seine konstruktive und kontinuierliche Begleitung meiner Arbeiten.

Mein besonderer Dank gilt den Kooperationspartnern und Koautoren, die direkt und indirekt zum Gelingen der gemeinsamen Projekte beigetragen haben. Hier war es ganz wesentlich Dr. Alfred Längler, mit dem mich eine lange Zusammenarbeit bei vielen Projekten und eine langjährige Freundschaft verbinden. Besonders erwähnen möchte ich an dieser Stelle noch Prof. Andreas Voss (Jena), PD Dr. rer.nat. Dirk Cysarz (Witten/Herdecke), Kim Pretzer (Berlin), Dr. rer.nat. Marcus Reif (Berlin), Dr. rer.nat. Sebastian Jäger und Prof. Dr. Holger Lode (Greifswald).

Mein Dank gilt neben weiteren Stiftungen vor allem der Software AG-Stiftung, die wesentliche Forschungsprojekte der vorliegenden Schrift förderte, und Dr. Peter Schnell.

Eidesstattliche Versicherung

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité Berlin

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 24.04.2014

Georg Johannes Seifert