

Aus der Medizinischen Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Wirkung klassischer Massage auf immunologische und psychologische
Parameter bei Brustkrebspatientinnen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Michaela Krohn

aus Eberswalde-Finow

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Rauchfuß
 2. Prof. Dr. med. R. Kreienberg
 3. Priv.-Doz. Dr. med. E. M. Peters

Datum der Promotion: 14.06.2009

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. EINLEITUNG..... | 5 |
| 1.2. DIE TH1/TH2-IMMUNBALANCE..... | 7 |
| 1.2.1. <i>Die Th1/Th2-Immunbalance im Gesamtkontext des Immunsystems.....</i> | 7 |
| 1.2.3. <i>Beeinflussung der Th1/Th2-Balance durch Depressivität und Stress.....</i> | 11 |
| 1.2.3.1. Die HPAAs und das sympathische Nervensystem..... | 12 |
| 1.2.3.2. Beeinflussung der Th1/Th2-Balance durch Stress..... | 12 |
| 1.2.3.3. Beeinflussung der Th1/Th2-Balance durch Depressivität..... | 13 |
| 1.3. MASSAGE..... | 15 |
| 1.3.1. <i>Klassische Massage als therapeutisches Instrument.....</i> | 15 |
| 1.3.2. <i>Wirkmechanismen der klassischen Massage.....</i> | 16 |
| 1.3.3. <i>Reduktion von Stress und Depressivität durch klassische Massage.....</i> | 17 |
| 1.3.4. <i>Veränderung immunologischer Parameter durch Massage.....</i> | 20 |
| 1.4. HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG..... | 22 |
| 2. MATERIAL UND METHODEN..... | 24 |
| 2.1. PATIENTEN..... | 24 |
| 2.2. STUDIENDURCHFÜHRUNG..... | 24 |
| 2.2.1. <i>Studiendesign.....</i> | 24 |
| 2.2.2. <i>Durchführung der klassischen Massage.....</i> | 25 |
| 2.3. FRAGEBÖGEN..... | 26 |
| 2.3.1. <i>PSQ (Perceived Stress Questionnaire).....</i> | 26 |
| 2.3.2. <i>PHQ-K (Kurzform des Patient Health Questionnaire).....</i> | 27 |
| 2.3.3. <i>BSF (Berliner Stimmungsfragebogen).....</i> | 28 |
| 2.4. QUANTIFIZIERUNG DER ZYTOKINE IN ZELLKULTURÜBERSTÄNDEN..... | 28 |
| 2.4.1. <i>Blutprobenaufbereitung.....</i> | 28 |
| 2.4.2. <i>Cytometric Bead Array (CBA) und FACS-Analyse.....</i> | 29 |
| 2.4.3. <i>Auswertung der immunologischen Daten.....</i> | 30 |
| 2.5. STATISTIK..... | 31 |
| 3. ERGEBNISSE..... | 33 |
| 3.1. STICHPROBENZUSAMMENSETZUNG..... | 33 |
| 3.1.1. <i>Klinische Daten.....</i> | 35 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1.2. <i>Soziodemographische Daten</i> | 36 |
| 3.2. VERGLEICH DER AUSGANGSWERTE..... | 37 |
| 3.2.1. <i>Ausgangswerte der Fragebögen</i> | 37 |
| 3.2.2. <i>Ausgangswerte der Zytokine und des Th1/Th2-Quotienten</i> | 37 |
| 3.3. TESTUNG DER HYPOTHESEN | 38 |
| 3.3.1. <i>Fragebögen</i> | 38 |
| 3.3.1.1. <i>Stresserleben (Perceived Stress Questionnaire)</i> | 39 |
| 3.3.1.2. <i>Depressivität (Patient Health Questionnaire)</i> | 40 |
| 3.3.1.3. <i>Stimmung (Berliner Stimmungsfragebogen)</i> | 41 |
| 3.3.1.3.1. <i>Ängstliche Depressivität (BSF)</i> | 41 |
| 3.3.1.3.2. <i>Gehobene Stimmung (BSF)</i> | 42 |
| 3.3.2. <i>Immunologische Parameter</i> | 43 |
| 3.3.2.1. <i>Immunologische Parameter in Versuchs- und Kontrollgruppe</i> | 43 |
| 3.3.2.2. <i>Immunologische Parameter bei PSQ-Respondern und PSQ-Nonrespondern</i> | 48 |
| 4. DISKUSSION | 53 |
| 4.1. <i>WIRKUNG VON MASSAGE AUF DAS STRESSERLEBEN</i> | 53 |
| 4.2. <i>WIRKUNG VON MASSAGE AUF DEPRESSIVITÄT UND STIMMUNG</i> | 54 |
| 4.3. <i>IMMUNOLOGISCHE EFFEKTE VON MASSAGE</i> | 56 |
| 4.4. <i>STRESSERLEBEN UND TH1/TH2-BALANCE</i> | 57 |
| 4.5. <i>DEPRESSIVITÄT, STIMMUNG UND TH1/TH2-BALANCE</i> | 59 |
| 4.6. <i>METHODISCHE ÜBERLEGUNGEN</i> | 60 |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG..... | 62 |
| 6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 64 |
| 7. LITERATURVERZEICHNIS | 65 |
| 8. DANKSAGUNG..... | 73 |
| 9. CURRICULUM VITAE | 74 |
| 10. ERKLÄRUNG AN EIDES STATT..... | 75 |

1. Einleitung

Das Mammakarzinom ist mit einem Anteil von 27,8 Prozent aller Krebserkrankungen bei Frauen deren häufigstes Malignom. Die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland lag 2002 bei ca. 55.000 Patientinnen, wobei die Inzidenz jährlich steigt (GEKID, 2006). Im selben Jahr erlagen 18.000 Brustkrebspatientinnen ihrer Erkrankung. Trotz deutlicher Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten und Screeningkonzepte sinkt die Mortalität der Mammakarzinompatientinnen nur gering ab (GEKID, 2006). Hinzu kommt, dass Brustkrebspatientinnen häufig unter erheblichen psychischen Störungen wie Depressionen, Angststörungen und erhöhter Stressbelastung leiden (van't Spijker et al., 1997; Burgess et al., 2005).

Für die Prognose des Krebspatienten ist die Funktionsfähigkeit seines Immunsystems überaus bedeutsam (Reiche et al., 2004; Antoni et al., 2006). Zahlreiche Studien belegen, dass psychische Faktoren wie erhöhtes Stresserleben und Depressivität, welche im Rahmen von Krebserkrankungen überproportional häufig auftreten, die Immunkompetenz negativ beeinflussen können (Nan et al., 2004; Arolt und Rothermundt, 2005; Glaser und Kiecolt-Glaser, 2005). Die Mechanismen, die diesen Beobachtungen zugrunde liegen, sind jedoch in ihrer Gesamtheit und Komplexität noch nicht erforscht.

In der vorliegenden Arbeit soll mit einem mehrdimensionalen Studiendesign untersucht werden, ob die klassische Massage, eine der bekanntesten und am häufigsten angewendeten komplementärmedizinischen Therapien, sich positiv auf psychometrische und immunologische Parameter von Brustkrebspatientinnen auswirkt. Zu diesem Zweck wurden 34 Patientinnen in eine Versuchs- und eine Kontrollgruppe randomisiert und vor und nach der Massagetherapie sowie nach weiteren sechs Wochen hinsichtlich Stresserleben, Depressivität, Stimmung und Th1/Th2-Immunbalance untersucht.

1.1. Stresserleben und Depressivität bei Krebspatienten

Verschiedene Studien liefern Hinweise dafür, dass Depressivität, soziale Isolation, Mangel an sozialer Unterstützung oder auch Stressbelastung z.B. durch den Beruf, einen Einfluss auf Krebsentstehung bzw. –ausbreitung ausüben. So konnten Lillberg

et al. durch Kohortenstudien an Zwillingspaaren eine zweifache Erhöhung des Brustkrebsrisikos bei Frauen feststellen, die ihren Ehemann durch Scheidung oder Tod verloren hatten (Lillberg et al., 2003). Des Weiteren wurde gezeigt, dass nach sechs Jahren chronischer Depression das Krebsrisiko signifikant erhöht ist (Penninx et al., 1998). Die Kombination von geringer sozialer Unterstützung mit extremem Stress führte zu einem neunfach erhöhten Brustkrebsrisiko (Price, 2001). Ferner tendieren stressbelastete Personen in vielen Fällen zu ungesunder Lebensweise, die sich u.a. in Tabakkonsum, Alkoholabusus, Fettleibigkeit oder Schlafdefiziten äußern kann. Diese erhöhen dann ihrerseits zusätzlich das Krebsrisiko (Gotay, 2005).

Die These, dass ein Individuum mit erhöhter Stressbelastung oder depressiver Störung mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Krebserkrankung entwickelt, ist jedoch weniger etabliert, als der Aspekt, dass viele Krebspatienten im Verlauf ihres Krebsleidens eine psychiatrische Komorbidität entwickeln. Die Prävalenz von Depressionen, Angststörungen und erhöhter Stressbelastung ist unter ihnen viel höher als in soziodemographisch übereinstimmenden gesunden Probanden (van't Spijker et al., 1997; Newport und Nemeroff, 1998; Hotopf et al., 2002; Burgess et al., 2005). Unter der europäischen Gesamtbevölkerung beträgt beispielsweise die Inzidenz der Depression drei bis zehn Prozent pro Jahr, wobei Frauen doppelt so häufig erkranken wie Männer (Wittchen und Jacobi, 2005). 5 – 25 % aller Krebspatienten entwickeln eine Depression, andere Studien berichten von höheren Zahlen (Newport und Nemeroff, 1998; Hotopf et al., 2002). Eine Kohortenstudie, die Depressivität bei Brustkrebspatientinnen über fünf Jahre nach Erstdiagnose untersucht hat, hat eine Prävalenz von 48 Prozent im ersten Jahr nach Diagnosenstellung gemessen. In den darauffolgenden Jahren ist die Prävalenz stetig abgesunken und betrug im fünften Jahr noch 15 Prozent (Burgess et al., 2005). Problematisch ist, dass begleitende psychiatrische Krankheiten oft weder erkannt noch therapiert werden. Die zunehmende Inanspruchnahme komplementär- und alternativmedizinischer Verfahren seitens der Patienten lässt allerdings erkennen, dass die moderne Krebstherapie im Hinblick auf die psychosoziale Bedürftigkeit des Krebspatienten große Lücken aufweist (Boon et al., 2007).

1.2. Die Th1/Th2-Immunbalance

1.2.1. Die Th1/Th2-Immunbalance im Gesamtkontext des Immunsystems

Das Immunsystem setzt sich aus zellulären und humoralen Bestandteilen zusammen und lässt sich in ein angeborenes und ein adaptives Immunsystem unterteilen. Das angeborene Immunsystem reagiert bei Erkennen eines Fremdartigen sehr schnell, jedoch unspezifisch. Dazu gehören u.a. der Säureschutzmantel der Haut, das Komplementsystem, antimikrobielle Enzyme, unspezifische Interferone oder Interleukine sowie Granulozyten, Natürliche Killerzellen und das Monozyten-Makrophagen-System. Das adaptive Immunsystem hingegen ist spezifisch, d.h. gegen ein bestimmtes Antigen gerichtet, und arbeitet somit effizienter. Es benötigt zur Reaktion jedoch mehr Zeit. Zum adaptiven Immunsystem gehören u.a. B- und Plasmazellen, Antikörper und T-Helferzellen (Kidd, 2003; Elenkov et al., 2005).

Am Anfang des Abwehrprozesses erkennen und phagozytieren antigenpräsentierende Zellen (APC), z.B. B-Lymphozyten, Makrophagen oder Dendritische Zellen, eingetretene Mikroorganismen, um deren Antigene anschließend anderen Immunzellen im Komplex mit MHC-I- und -II-Molekülen zu präsentieren. Während zytotoxische T-Lymphozyten die präsentierten Fremdartigen zusammen mit MHC-I erkennen, erkennen T-Helferzellen Fremdartigen im Komplex mit MHC-II. Diese Zellinteraktionen induzieren im Zusammenspiel mit u.a. von APC produzierten Zytokinen die Differenzierung von Th0-Zellen in Th1- oder Th2-Zellen. Die Funktion der T-Helferzellen besteht nun in einer entsprechenden Regulation bzw. Bahnung einer entweder zellulär oder humoral gerichteten Immunantwort durch Bildung eines bestimmten Zytokinmilieus (Kidd, 2003; Elenkov et al., 2005).

Zytokine sind 17-51 kD große Proteine, die zu den humoralen Bestandteilen des Immunsystems zählen. Es handelt sich dabei um vor allem von T-Helferzellen oder APC produzierte hydrophile Moleküle, die der Kommunikation zwischen den Leukozyten im Sinne einer Aktivierung bzw. Suppression anderer bestimmter Immunzellen dienen. Die T-Helferzellen werden anhand der von ihnen produzierten Zytokine in zwei Subgruppen unterteilt. Typ 1-Helferzellen (Th1-Zellen) produzieren

vor allem Interferon- γ (IFN- γ), Interleukin (IL)-2 und Tumornekrosefaktor- β (TNF- β), während Typ-2-Helferzellen (Th2-Zellen) u.a. IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13 synthetisieren. Hinzu kommt die Zytokinproduktion durch APC und NK-Zellen u.a., welche ebenfalls das Th1- oder das Th2-System verstärken oder supprimieren können. Ihre Wirkung entfalten die Zytokine auf auto-, para- und endokrinen Wege, wobei sich die Zytokine der Th1- und Th2-Zellen gegenseitig antagonisieren, d.h. Th1-Zellen bewirken eine Aktivierung der Th1-Immunantwort, supprimieren jedoch simultan die Th2-Immunantwort und umgekehrt. Das Th1-System unterstützt vor allem die Abwehr intrazellulärer, d.h. viraler oder tumorassoziierter Pathogene, die zumeist in einer starken Entzündungsreaktion und Zytolyse endet. Das Th2-System hingegen ist für die Steuerung der Abwehr extrazellulärer, z.B. parasitärer oder allergener Pathogene verantwortlich und geht u.a. mit einer Stimulation der B- bzw. Plasmazellen zur Antikörperproduktion und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten einher (Elenkov et al., 2005). Allerdings ist zu betonen, dass die Th1- und Th2-Abwehrmechanismen vielfach ineinander übergreifen und nicht dogmatisch trennbar sind, dennoch macht die getrennte Darstellung des Th1- und Th2-Systems die Komplexität und Differenziertheit der immunologischen Vorgänge besser verständlich und erlaubt, wie in der vorliegenden Arbeit, eine genauere Zuordnung der immunologischen Veränderungen z.B. im Rahmen klinischer Studien im Hinblick auf den möglichen immunologischen Benefit des Patienten (Kidd, 2003). Die Funktion von Zytokinen geht allerdings weit über das Immunsystem hinaus. So haben sie beispielsweise auch Einfluss auf das Nerven- und Hormonsystem, das emotionale Befinden sowie auf die kognitive Leistungsfähigkeit und das Verhalten eines Individuums (Pasic et al., 2003; Reiche et al., 2004; Elenkov et al., 2005; Antoni et al., 2006). Darauf wird weiter unten näher eingegangen. Im der folgenden Tabelle (Tab. 1.01.) sollen die im Rahmen der Studie gemessenen Zytokine sowie deren Hauptfunktionen kurz vorgestellt werden (Schwarz et al., 2001; Elenkov et al., 2005).

| Zytokin | Freisetzende Zellen | Hauptfunktionen |
|--------------------------------|---|---|
| TNF-α | Th1-Zellen Makrophagen NK-Zellen | <ul style="list-style-type: none"> • Apoptoseinduktion • Entzündungsinduktion • Erhöhung der Gefäßwandpermeabilität • Proliferationssteigerung von B-Lymphozyten • Steigerung der MHC-I- und -II-Expression auf APC • Tumorabwehr |
| IFN-γ | Th1-Zellen NK-Zellen | <ul style="list-style-type: none"> • Aktivierung von Makrophagen • Erhöhung der MHC-II-Expression auf APC • Induktion vermehrter IL-12-Sekretion durch Makrophagen • Entzündungsprozesse |
| IL-2 | Th1-Zellen | <ul style="list-style-type: none"> • Wachstumsfaktor für T-, B-, NK-Zellen, Monozyten • Differenzierung zytotoxischer T- Lymphozyten • Erhöhung der MHC-II-Expression auf APC |
| IL-4 | Th2-Zellen | <ul style="list-style-type: none"> • Differenzierung von naiven CD4+ Zellen in Th2-Zellen • Suppression der Reifung von Th1-Zellen • Wachstumsfaktor für B-, T-, Mast- und NK-Zellen • Erhöhung der MHC-II-Expression auf B-Zellen |
| IL-5 | Th2-Zellen Mastzellen Eosinophile | <ul style="list-style-type: none"> • Aktivierung, Proliferation, Differenzierung von B-Zellen, Mastzellen und Eosinophilen |
| IL-10 | Th2-Zellen | <ul style="list-style-type: none"> • Proliferation und Aktivierung von T- und B-Zellen • Verminderung der Aktivität von APC • Herabsetzen der MHC-II-Expression auf APC • Stimulation der Antikörperbildung • Verminderte Bildung von Th1-Zytokinen, v.a. IL-12 • Antiinflammatorisch |

Tab. 1.01. Die Th1-Zytokine TNF- α , IFN- γ , IL-2 und die Th2-Zytokine IL-4, IL-5, IL-10 und deren Hauptfunktionen (Schwarz et al., 2001; Elenkov et al., 2005).

1.2.2. Die Rolle der Th1/Th2-Balance in der Krebsabwehr

Am Anfang des Abwehrprozesses stehen die antigenpräsentierenden Zellen (APC). Dazu gehören unter anderem die von Monozyten abgeleiteten Makrophagen, B-Zellen, Langerhansschen Zellen, die Mikroglia des Zentralnervensystems (ZNS) und die dendritischen Zellen. Fremde Antigene, so auch Tumorantigene, werden nach Phagozytose und Antigenprozessierung durch die APC den CD4+ T-Helferzellen zusammen mit dem MHC-II-Oberflächenmolekül präsentiert, sodass daraufhin bestimmte Abwehrmechanismen aktiviert werden. Die Antigenpräsentation wird von Sekretion bestimmter Zytokine durch APC begleitet. Das im Rahmen tumoröser Prozesse stimulierte Th1-System, vor allem durch das von APC sezernierte IL-12, aktiviert unter anderem NK-Zellen, CD8+ zytotoxische T-Lymphozyten, Makrophagen sowie weitere monozytäre Zellen und induziert deren Reifung. Ebenso induziert es Reifung und Differenzierung von NK-Zellen und zytotoxischen T-Lymphozyten sowie von weiteren Th1-Zellen aus naiven CD4+ Th0-Zellen. Die zytotoxischen T-Lymphozyten und NK-Zellen werden in den Bereich des Tumors rekrutiert. Die NK-Zellen lysieren diejenigen Zellen, die keine oder zu wenig MHC-I-Moleküle auf der Oberfläche tragen, während die CD8+ zytotoxischen T-Lymphozyten Fremdantigene nur dann erkennen können, wenn diese zusammen mit dem MHC-I präsentiert werden.

In verschiedenen Studien wurde bereits festgestellt, dass die Th1-Zytokine bei Krebspatienten im Vergleich zu gesunden Probanden reduziert sind, wobei die Arbeitsgruppen von Campbell und Caras diese Studien an Brustkrebspatientinnen durchführten (Filella et al., 2000; Caras et al., 2004; Bais et al., 2005; Campbell et al., 2005; Agarwal et al., 2006). Diese Ergebnisse liefern einen Hinweis dafür, dass eine Verminderung der Th1-Antwort Krebsentstehung begünstigt. Außerdem zeigten einige Untersuchungen, dass im Gegensatz dazu die Th2-Zytokine bei Krebspatienten deutlich höhere Konzentrationen aufweisen als bei gesunden Probanden (Filella et al., 2000; Caras et al., 2004; Bais et al., 2005; Agarwal et al., 2006). Die verminderte Anti-Tumorzell-Antwort könnte folglich auf einer Verlagerung der Th1/Th2-Immunbalance hin zu Th2 basieren, wobei jedoch anzumerken ist, dass andere Studien diesen Shift nicht gefunden haben (Campbell et al., 2005). Neueste Studien berichten, dass Tumore selbst z.B. IL-10, ein Th2-Zytokin, produzieren, um diesen Th2-Shift herbeizuführen und somit die für die Krebsabwehr wichtige Th1-

Antwort zu supprimieren, d.h. APC- und NK-Zellfunktion sowie T-Zell-Proliferation werden herabgesetzt und simultan geringere Mengen an Th1-Zytokinen produziert (Shurin et al., 1999; Filella et al., 2000; Lang et al., 2006; Pinzon-Charry et al., 2006). Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob die Th1-Immunantwort auch bereits vor der Krebsentstehung geschwächt ist und folglich ist es erforderlich herauszufinden, welche Faktoren die Th1-Immunantwort im organisch gesunden Individuum schwächen können. Psychoneuroimmunologische Untersuchungen legen bereits seit einigen Dekaden die Vermutung nahe, dass die Psyche des Menschen maßgeblich an der Regulation seines Immunsystems beteiligt ist und dass Stress und Depressivität sowie viele andere psychische Faktoren die Funktion des Immunsystems auf unterschiedliche Art zu beeinflussen imstande sind.

1.2.3. Beeinflussung der Th1/Th2-Balance durch Depressivität und Stress

In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass Stress und Depressivität kombiniert mit einem Karzinogen zu schnellerer und stärker ausgeprägter Manifestation der Tumore bzw. Metastasen führte. Ferner ließ sich durch experimentellen Einsatz von Betablockern und Betamimetika ebenfalls ein starker Einfluss des sympathischen Nervensystems (SNS) auf Krebsentstehung und Metastasierungsprozesse nachweisen (Masur et al., 2001; Lutgendorf et al., 2003). Rezeptoren für Katecholamine wurden bereits auf Mamma- und Ovarialkarzinomzellen identifiziert (Badino et al., 1996; Sood et al., 2006). Auch konnte gezeigt werden, dass die DNA-Reparaturmechanismen durch experimentelle Stressoren in ihrer Funktion herabgesetzt werden und somit Krebsentstehung begünstigt werden kann (Fischman et al., 1996). Proangiogene Faktoren wie der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) zeigen sich nach Stressexposition sowie bei Individuen mit geringer sozialer Unterstützung ebenfalls erhöht. Ferner setzt das VEGF die Immunantwort von Th1-Zellen herab (Gabrilovich et al., 1996; Lutgendorf et al., 2002; Ohm et al., 2003).

1.2.3.1. Die HPAA und das sympathische Nervensystem

Es sind viele Studien in den letzten Jahrzehnten durchgeführt worden, die die Interaktion des Immunsystems mit psychischen Faktoren zu verknüpfen versuchten. Obwohl die Studienlage sehr widersprüchlich ist, werden in den meisten Studien die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPAA) und das SNS als Mediatoren der nachgewiesenen psychoneuroimmunologischen Zusammenhänge angesehen. Kognitive und emotionale Impulse aus dem limbischen System des Gehirns sind imstande, die hypothalamische Transmitterproduktion und -freisetzung zu beeinflussen. Das vom Hypothalamus sezernierte Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) bewirkt die Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus der Hypophyse, stimuliert außerdem die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 und IL-2 und wirkt selektiv immunsuppressiv auf NK-Zellen und auf Antikörperbildung. ACTH induziert in der Nebennierenrinde die Synthese und Freisetzung von Glucocorticoiden, welche verschiedene Stoffwechselfunktionen haben und stark immunsuppressiv wirken. Das SNS induziert parallel die Produktion bzw. Freisetzung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Nebennierenmark, welche ebenfalls immunsuppressiv wirken (Pasic et al., 2003; Reiche et al., 2004; Antoni et al., 2006).

Jedoch wird die HPAA nicht nur durch kognitive und emotionale Impulse gesteuert. Auch Astrozyten und Mikroglia des ZNS sowie Makrophagen und Lymphozyten in der Peripherie sind imstande, Zytokine zu produzieren, die über bereits nachgewiesene hippocampale und hypothalamische Rezeptoren wiederum Einfluss auf die HPAA nehmen (Pasic et al., 2003).

1.2.3.2. Beeinflussung der Th1/Th2-Balance durch Stress

Wenn ein Individuum einer Form von Stress ausgesetzt wird, steigen, vermittelt über die HPAA und das SNS, Katecholamin- und Glucocorticoidspiegel an. In der akuten Phase vermitteln diese Stresshormone einen Anstieg der Zahl peripherer Immunzellen, darunter Leukozyten, neutrophile Granulozyten, NK-Zellen und CD8+ zytotoxische T-Lymphozyten, sowie eine erhöhte Aktivität bzw. Zytotoxizität der natürlichen Killerzellen (NKCA bzw. NKCC), eine erhöhte Zytokinproduktion durch

Typ 1-Helferzellen und verminderte Proliferationsraten peripherer T-Lymphozyten in Mitogenstimulationstests (Altemus et al., 2001; Segerstrom und Miller, 2004; Glaser und Kiecolt-Glaser, 2005).

In der chronischen Phase hingegen zeigte sich eine Abnahme der Lymphozyten bei Abnahme des CD4+/CD8+-Quotienten, eine reduzierte NKCA und auch die bei akutem Stress zu beobachtende Abnahme der Proliferationsfähigkeit peripherer T-Lymphozyten nach Stimulation mit Mitogenen (Reiche et al., 2004; Glaser und Kiecolt-Glaser, 2005; Antoni et al., 2006). Des Weiteren inhibieren Katecholamine und Glucocorticoide synergistisch die Th1-Antwort, indem sie u.a. die IL-12-Produktion durch APCs supprimieren. Die Th2-Zytokinkonzentrationen können hingegen erhöht oder unverändert sein. Entsprechend korrelieren unter Einwirkung chronischen Stresses die Th1-Zytokine wie IL-12, TNF- α und IFN- γ negativ mit der Höhe der Katecholamin- und Glucocorticoidspiegel, während von Th2-Zellen produzierte Zytokine wie IL-4, IL-5 und IL-10 und TGF- β positiv mit deren Höhe korrelieren können (Elenkov und Chrousos, 1999; Calcagni und Elenkov, 2006; Schulz und Gold, 2006).

1.2.3.3. Beeinflussung der Th1/Th2-Balance durch Depressivität

Zahlreiche Studien haben die verschiedenen Immunsystemkomponenten in depressiven Menschen untersucht, wobei die meisten dieser Studien insbesondere Patienten mit klinisch manifester Depression eingeschlossen, andere hingegen Individuen mit negativer Stimmung untersucht haben. Es konnte gezeigt werden, dass ein Teil der Patienten mit Depression neben immunologischen Defiziten auch eine Aktivierung des Immunsystems ähnlich einer Entzündungsreaktion aufweisen (Kronfol, 2002; Reiche et al., 2004; Dunn et al., 2005; Antoni et al., 2006). Weitere Studien demonstrierten, dass mit der Th1-dominierten inflammatorischen Immunreaktion zahlreiche Defizite hinsichtlich der zellulären Immunität einhergehen (Zorrilla et al., 2001). So hat man einerseits gegenläufige Veränderungen hinsichtlich der Zellzahlen, andererseits relativ konsistent eine Herabsetzung der Aktivität bzw. Zytotoxizität zellulärer Bestandteile gefunden. Neben einer Leukozytose und einer Neutrophilie lagen bei den untersuchten Individuen mit Depression verringerte Zahlen von NK-Zellen, zytotoxischen Lymphozyten und T-Helferzellen,

Makrophagen, dendritischen Zellen und Mikroglia sowie ein verringerter CD4+/CD8+-Quotient vor, jedoch gibt es auch viele Studien, die diese Defizite nicht gefunden haben oder einen Anstieg der Leukozytensubgruppen verzeichnen konnten. Eine verminderte NKCC und NKCA sowie eine Abnahme der Lymphozytenproliferation nach Mitogenstimulation bei Depressivität sind jedoch in den meisten Studien gefunden worden (Zorrilla et al., 2001; Reiche et al., 2004; Arolt und Rothermundt, 2005; Zhou et al., 2005; Antoni et al., 2006).

Zu Zytokinmustern bei depressiven Patienten ist die Datenlage ebenfalls widersprüchlich. Erschwerend kommt hinzu, dass die Unterscheidung von Depression und Stimmungsschwankungen in vielen Studien nicht klar ist, obwohl sich in einigen Arbeiten Unterschiede hinsichtlich der jeweiligen Zytokinprofile abzeichneten. Viele Studien haben z.B. bei Patienten mit majorer Depression (MD) erhöhte Spiegel der Akute-Phase-Proteine sowie erhöhtes IL-1, IL-2 und IL-6, allesamt proinflammatorische Zytokine, im Serum finden können. Andere Forschungsgruppen fanden ein erhöhtes IL-1 in dysthymen, hingegen in Patienten mit MD ein reduziertes IL-1. IL-1 ist ein Th1-wirksames Zytokin, welches von Makrophagen sezerniert wird. Die Ergebnisse zu IL-2 sind ähnlich inkonsistent, wohingegen IL-6, ein Th2-Zytokin, eine Erhöhung in den meisten depressiven Patienten zeigt (Pasic et al., 2003; Reiche et al., 2004; Arolt und Rothermundt, 2005).

Dringend hinweisend auf einen Zusammenhang zwischen Th1-Dominanz und Depressivität ist die Beobachtung, dass die Behandlung mit rekombinanten, v.a. Th1 determinierenden Zytokinen, eine depressive Symptomatik hervorrufen kann (Valentine et al., 1998; Gohier et al., 2003; Dunn et al., 2005). Des Weiteren hat man festgestellt, dass Depressivität signifikant häufiger bei Patienten mit chronischem Leiden und folglich einem chronisch aktivierten Immunsystem vorkommt, so z.B. bei Multipler Sklerose oder Rheumatoider Arthritis (Yirmiya, 2000). Die sogenannte „sickness behaviour“, d.h. unspezifisches Krankheitsverhalten, ähnelt der Depressivität in ihren Grundzügen. Beide gehen u.a. mit Appetitlosigkeit, Anhedonie, Hyperalgesie, verminderter sexueller Aktivität und erhöhtem Schlafbedürfnis einher (Kent et al., 1992). Des Weiteren weiß man, dass verschiedene Zytokine, nämlich vorrangig Th1-Zytokine wie IL-1 und TNF- α , aber auch das IL-6 als ein Th2-Interleukin, die HPAA aktivieren und auf diesem Weg depressive Verhaltensweisen imitieren können, wobei jedoch nur in 50 – 70% aller depressiven Patienten eine

Hypothese (Dunn et al., 2005). Ferner wurde erkannt, dass manche Zytokine zerebrale noradrenerge und serotonerge Transmittersysteme beeinflussen und somit wiederum Depressivität auslösen bzw. aufrechterhalten können (Dunn et al., 2005).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit Depressivität eine Dysregulation der Th1- und Th2-Komponenten mit, in der Mehrheit der Studien, einer Th1-Dominanz ähnlich einer entzündlichen Reaktion einhergeht. Interessanterweise können trotz der Th1-Dominanz sowohl Th1- als auch Th2-spezifische Zytokine nebeneinander in erhöhter Konzentration vorliegen. Krankheitsspezifische Zytokinmuster konnten jedoch bisher nicht gefunden werden (Pollmacher et al., 2002). Die gefundenen zellulären Immunitätsdefizite sind allerdings dringend hinweisend auf eine Abschwächung der Tumorabwehr durch Depressivität.

1.3. Massage

1.3.1. Klassische Massage als therapeutisches Instrument

Die Inanspruchnahme sowohl von Komplementär- als auch von Alternativmedizin, insbesondere durch Krebspatienten, ist in den letzten Jahren stark angestiegen (Boon et al., 2007). Eine der am häufigsten gewählten komplementärmedizinischen Verfahren ist die klassische Massage, die seit etwa 5000 Jahren Verwendung in der Medizin findet. Sie wurde im 19. Jahrhundert von Pehr Henrik Ling weiterentwickelt und für den medizinischen Gebrauch Ende des 19. Jahrhunderts durch Johann G. Metzger etabliert (Moyer et al., 2004; Listing et al., 2008).

Die klassische Massage beinhaltet Streichungen (Effleuragen), Knetungen (Petrissagen), Zirkelungen (Friktionen), Klopfen und Schlagen (Tapotements) sowie Schütteln (Vibrationen) insbesondere des Schulter-Nacken- und des Rückenbereichs. Sie bewirkt eine bessere Durchblutung, Lockerung, Dehnung, Trophikverbesserung sowie eine Entkrampfung der Muskulatur. Zahlreiche Studien konnten demonstrieren, dass Massage die körperlichen Symptome vieler Krankheiten signifikant verbessern kann. Dazu gehören Kopf-, Rücken-, Muskel- oder Gelenkschmerzen (Field et al., 1997a; Preyde, 2000; Cherkin et al., 2001; Field et al., 2002; Ernst, 2003), Herz- und Kreislaufbeschwerden (Olney,

2005), Lungenkrankheiten (Field et al., 1998), sowie gynäkologische Beschwerdebilder (Field et al., 1997b; Chang et al., 2002; Williamson et al., 2002). Studien an Krebspatienten berichteten ebenfalls von vielen statistisch signifikanten Benefits durch Massage. Häufige Begleitscheinungen im Rahmen der Tumorerkrankung, wie u.a. Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fatigue, konnten in verschiedenen Studien durch Massage teilweise signifikant verbessert werden (Ahles et al., 1999; Wilkie et al., 2000; Post-White et al., 2003; Smith et al., 2003; Cassileth und Vickers, 2004; Hernandez-Reif et al., 2004; Soden et al., 2004; Hernandez-Reif et al., 2005).

1.3.2. Wirkmechanismen der klassischen Massage

Die Mechanismen, die dem psycho- und immunmodulatorischen Effekt der klassischen Massage zugrunde liegen, sind weitgehend noch nicht geklärt, daher existieren verschiedene Theorien zum Wirkmechanismus der klassischen Massage. Während die Verbesserung der körperlichen Symptome vor allem auf Reizung von Mechanorezeptoren und Hyperämisierung bestimmter Hautareale zurückgeführt wird, imponiert die psycho- und immunmodulatorische Wirkung der klassischen Massage eher als ein multifaktorielles Geschehen. Dabei wird vordergründig eine Veränderung der Aktivitätsbalance des autonomen Nervensystems zugunsten des Parasympathikus diskutiert (Schachner et al., 1998; Moyer et al., 2004). Es wird u.a. vermutet, dass dies durch die mechanische Stimulation des Vagusnervs bewirkt wird, welcher wiederum Verbindungen zu Stimmungszentren des Gehirns wie dem limbischen System und dem Locus coeruleus hat (Field, 1998; Moyer et al., 2004). Auch existieren bisher nur Vermutungen zur Reduktion von Cortisol und Erhöhung der Konzentration von Dopamin und Serotonin unter Massagetherapie. Dabei ist nicht außer Acht zu lassen, dass die Massage auch eine gewisse psychotherapeutische Komponente aufweist, insbesondere, wenn die Massagen durch ein- und dieselbe Therapeutin durchgeführt werden (Field, 1998; Moyer et al., 2004; Listing et al., in Druck).

Den Effekt von klassischer Massage auf das Stresserleben erklärt man sich durch eine Abnahme der Muskelspannung und durch eine Senkung des Cortisolspiegels (Field et al., 1992; Ironson et al., 1996; Moyer et al., 2004; Listing et al., 2008). So

wurden in einer weiteren Arbeit im Rahmen der vorliegenden Studie reduzierte Cortisolspiegel nach Massagetherapie gefunden (Listing et al., in Vorbereitung). Massage führt bewiesenermaßen eine signifikante Reduktion von Schmerz und anderen körperlichen Belastungssymptomen herbei, welche ebenfalls als Stressoren fungieren können, sodass durch klassische Massage diese körperlichen Stressoren wegfallen. Die Mechanismen der Schmerzreduktion durch Massage sind allerdings ebenfalls noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden eine Desensibilisierung der Nozizeptoren der Haut, eine deszendierende Hemmung, die durch Massage herbeigeführt wird, sowie die Gate-Control-Theorie, bei der man davon ausgeht, dass die durch Massage gesetzten Schmerzreize mit den persistierenden körperlichen Schmerzen kompetieren und durch schnellere Leitung zum ZNS die Perzeption der chronischen Schmerzreize ausschalten können (Melzack und Wall, 1965; Moyer et al., 2004).

Die Reduktion körperlicher oder psychischer Stressoren führt weiterhin zu besserem und erholsamerem Schlaf, welcher seinerseits ebenfalls eine positive Wirkung auf die psychische Situation des Patienten hat (Moyer et al., 2004). Die Wirkungen der klassischen Massage auf den Hormonhaushalt, den Wach- und Schlafrythmus, Depressivität und Stimmung, Stresserleben und nicht zuletzt die Effekte auf immunologischer Ebene konvergieren auf der HPAA und dem autonomen Nervensystem. Dabei ist bisher nicht nachgewiesen worden, welche Faktoren durch Massagetherapie direkt verändert werden und welche durch konsekutive Herauf- oder Herabregulation und Rückkopplungsmechanismen der HPAA und des autonomen Nervensystems (ANS) entstehen.

1.3.3. Reduktion von Stress und Depressivität durch klassische Massage

Viele Studien haben gezeigt, dass das Stresserleben durch Massage, sowohl bei Krebspatienten als auch bei Patienten, die anderen Diagnosegruppen angehören, signifikant gesenkt wird. Die Ergebnisse hinsichtlich Depressivität sind jedoch widersprüchlich.

Gerade bei Krebspatienten stellen die Mitteilung der Diagnose und die aggressive Therapie eine weit unterschätzte psychische Belastung dar, welche die Prognose des Patienten möglicherweise zu verschlechtern imstande ist. Aus diesem Grunde

sollten Stressvermeidung bzw. -reduktion sowie das Erkennen und Behandeln von Depressivität bzw. von depressiven Syndromen fester Bestandteil der modernen Krebstherapie sein.

Die nachfolgend aufgeführte Literatur über Massagetherapie beschränkt sich auf Studien, die Massageeffekte an Krebspatienten untersucht haben (Tab. 1.02.).

Wirkung von Massage auf das Stresserleben wurde durch Erfassung subjektiver und objektiver Stressparameter gemessen. Die Stresswahrnehmung selbst ist ein subjektiver Parameter, während Puls, Blutdruck, Atemfrequenz sowie Katecholamine und Cortisol im Urin zur objektiven Messung von Stress herangezogen wurden.

Depressivität wurde in nachfolgenden Studien mit Hilfe verschiedener Fragebögen sowie mit der visuellen Analogskala erfasst. Zusätzlich wurden von Hernandez-Reif et al. Serotonin und Dopamin im Urin bestimmt (Hernandez-Reif et al., 2004; Hernandez-Reif et al., 2005).

| Studie | Stichprobe | Intervention | Ergebnisse (Messinstrument) |
|-------------------------------------|------------|---|---|
| Corner 1995 | n=52 | 8x, 30min, 1x/Woche VG: ätherisches Öl KG: einfaches Öl | = Depressivität (HADS); = Symptomassoziierter Stress (SDS) |
| Ahles 1999 | n=35 | VG: KM (bis zu 9x, 20min); KG: SV | ↓ Stress (VAS); = Depressivität (BDI); = Stimmungsstörungen (POMS); ↓ Blutdruck; = Herz- und Atemfrequenz |
| Wilkie 2000 | n=29 | VG: KM (4x, 30–45min, 2x/Wo.); KG: SV | = Stress (VAS); ↓* Herz- und Atemfrequenz |
| Smith 2002 | n=41 | VG: KM (3x, 15–30min, 3x/Wo.); KG: SV | ↓ Symptomassoziierter Stress (SDS) |
| Post-White 2003 | n=164 | 4x, 45min, 1x/Wo. VG1: KM VG2: Healing Touch KG: Zuwendung | In VG1 und VG2: ↓ Stimmungsstörungen (POMS); ↓ Blutdruck; ↓ Herz- und Atemfrequenz |
| Soden 2004 | n=42 | 4x, 30 min, 1x/Wo. VG: ätherisches Öl KG: einfaches Öl | ↓ Depressivität (HADS) |
| Cassileth 2004 | n=1290 | 3x, 20-60min VG1: KM VG2: sanfte Berührung VG3: Fußmassage | ↓* Depressivität (VAS) |
| Hernandez- Reif 2004 | n=34 | VG: KM 15x, 30min, 3x/Wo. KG: SV | POMS: ↓* Ärger; = Vitalität, ↓* Depressivität ↑* Dopamin; ↑* Serotonin; = Katecholamine/Cortisol im Urin |
| Hernandez- Reif 2005 | n=53 | 15x, 30min, 3x/Wo. VG1: KM; VG2: PMR KG: SV | Massage im Vergleich zu VG2 und KG: POMS: ↓ Depressivität, ↓ Ärger, ↑ Vitalität ↑* Dopamin; ↑* Serotonin |
| Billhult 2006 | n=39 | VG: Massage der Arme oder Beine mit Öl (5x, 20min); KG: Zuwendung | = Depressivität (HADS) |

Tab. 1.02. Studien über Massagewirkung bei onkologischen Patienten. Dargestellt sind nur die Ergebnisse hinsichtlich Stress, Depressivität, Stimmung. KM = Klassische Massage; VG = Versuchsgruppe; KG = Kontrollgruppe; SV = Standardversorgung; min = Minuten; Wo. = Woche; PMR = Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson; POMS = Profile of Mood States; SDS = Symptom Distress Scale; BDI = Beck Depression Inventory; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; VAS = visuelle Analogskala; ↓ = signifikante Reduktion im Gruppenvergleich; ↑ = signifikanter Anstieg im Gruppenvergleich, „=“ = keine signifikante Änderung; ↓*/↑* = Signifikante Ab- bzw. Zunahme im Vorher-nachher-Vergleich.

1.3.4. Veränderung immunologischer Parameter durch Massage

Immunologische Untersuchungen wurden bei Patienten unter Massagetherapie bisher kaum durchgeführt. Zwei der existierenden Studien haben Krebspatienten eingeschlossen. Die folgende Tabelle liefert einen Überblick über die immunologischen Ergebnisse von Studien zur Massagetherapie (Tab. 1.03.). Die aufgeführten Studien untersuchten weder Zytokinkonzentrationen noch die Th1/Th2-Balance. Für ein besseres Verständnis der immunologischen Vorgänge unter Massagetherapie könnte eine Untersuchung dieser Parameter, insbesondere im Hinblick auf die Verbesserung der Krebsabwehr in Zusammenschau mit bereits ermittelten immunologischen Massageeffekten, sehr aufschlussreich sein.

| Studie | Stichprobe | Intervention | Ergebnisse |
|-------------------------------------|---|---|--|
| Ironson 1996 | n=29 Homosexuelle Männer (20 HIV- positiv, 9 HIV- negativ) | <u>VG:</u> KM (8x, 20min, 2x/Wo.) <u>KG:</u> Keine Massage | <u>VG:</u> = Progressionsmarker (CD4+, CD4/CD8-Quotient u.a.); ↑ NK-Zellen; ↑ NKCC; ↑ CD8+ LZ; ↑ Relaxation, positive Korrelation mit NK-Zellzahl |
| Zeitlin 2000 | n=9 junge gesunde Studentinnen | 1 Stunde Ganzkörpermassage (keine Kontrollgruppe) | ↑ Leukozyten; ↓ Anteil T-Zellen; = Anzahl T- Zellen; ↑ NKCA |
| Diego 2001 | n=24 HIV-positive Jugendliche | 24x, 20min, 2x/Wo. <u>VG:</u> KM <u>KG:</u> PMR | <u>VG:</u> ↑ NK-Zellen (CD56+); ↑ CD4+ LZ; ↑ CD4+/CD8+-Quotient |
| Iwama 2002 | n=16 Bettlägerige ältere Menschen | Abreibung des Rückens (10 Tage, je 10min) (keine Kontrollgruppe) | ↑ Neutrophile Granulozyten; ↑ NKCC, schneller Rückgang auf Ausgangswert; ↑ CD4+ und CD8+ LZ |
| Shor- Posner 2004 | n=24 HIV-positive Kinder | 24x, 20min, 2x/Wo. <u>VG:</u> KM <u>KG:</u> Freundliche Besuche | <u>VG:</u> ↑ CD4+, CD8+ und Gesamt-LZ; <u>KG:</u> ↓ der o.g. Parameter |
| Hernandez- Reif 2004 | n=34 Brustkrebspa- tientinnen | <u>VG:</u> KM (5 Wochen, 30min, 3x/Wo.) <u>KG:</u> SV | <u>VG:</u> ↑ LZ; ↑ NK-Zellen; = NKCC |
| Hernandez- Reif 2005 | n=53 Brustkrebspati- entinnen | <u>VG:</u> KM (5 Wochen, 30min, 3x/Wo.) <u>KG:</u> SV | <u>VG:</u> ↑ LZ ↑ NK-Zellen |
| Kuriyama 2005 | n=11 Gesunde Freiwillige | 1x à 30min <u>VG:</u> Aromatherapie-massage <u>KG:</u> Massage mit Mandelöl | <u>VG:</u> ↑ CD4+; ↑ CD8+; ↑ Gesamt-LZ; ↑ NK-Zellen; ↓ CD4/CD8-Quotient ↓ Cortisol <u>KG:</u> = Cortisol; ↑ LZ und NK-Zellen |
| Shor- Posner 2006 | n=47 HIV-positive Kinder | 24x, 20min, 2x/Wo. <u>VG:</u> KM <u>KG:</u> Freundliche Besuche | <u>VG:</u> =/↑ CD4+ und CD8+ LZ; ↑ Aktivierungsmarker CD25/CD69 (Kinder > 5 LJ); ↑ NK-Zellen (Kinder < 5 LJ); <u>KG:</u> ↓ CD4+; ↓ CD8+ |

Tab. 1.03. Studien über immunologische Massageeffekte. KM = Klassische Massage; min = Minuten; Wo. = Woche; PMR = Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson; VG = Versuchsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LJ = Lebensjahr; SV = Standardversorgung; CD = Cluster of Differentiation; LZ = Lymphozyten; NK-Zellen = Natürliche Killerzellen; NKCC = Zytotoxizität der Natürlichen Killerzellen; ↓ = signifikante Reduktion; ↑ = signifikanter Anstieg; „=“ = keine signifikante Änderung.

1.4. Herleitung der Aufgabenstellung

Mit Hilfe der vorliegenden Studie soll untersucht werden, ob psychologische und immunologische Parameter durch klassische Massage verbessert werden. Insbesondere bei Krebspatienten, wie weiter oben erläutert, ist ein gut funktionierendes Immunsystem ausschlaggebend, um einem Wiederauftreten des Tumors sowie einer Metastasierung bzw. Vermehrung der Tumorlast entgegen zu können. Hinsichtlich einer Verbesserung der Krebsabwehr ist somit eine Stärkung der Th1-Immunantwort und, damit einhergehend, eine Stärkung der zellulären Abwehr erstrebenswert.

Die der Studie zugrunde liegende Fragestellung ist, ob Massagetherapie im Hinblick auf psychometrische und immunologische Parameter eine sinnvolle Ergänzung der konventionellen Krebstherapie darstellen könnte. Zu diesem Zweck wurde der Einfluss klassischer Massage auf Stresserleben, Depressivität, ängstliche Depressivität und gehobene Stimmung sowie auf die Konzentration von TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 und die Th1/Th2-Balance von Brustkrebspatientinnen zu T1 (vor der Massagetherapie), zu T2 (am Ende der Interventionsperiode) und zu T3 (sechs Wochen nach Ende der Intervention) untersucht. Es wurden folgende Hypothesen formuliert:

Primäre Hypothese:

Klassische Massage verbessert Stresserleben, Depressivität, Stimmung und das Immunprofil.

Hierfür werden die genannten Parameter im Verlauf von T1 (vor Intervention) zu T2 (Ende der Interventionsperiode) sowie im Gruppenvergleich zu T2 ausgewertet.

Sekundäre Hypothese:

Klassische Massage verbessert Stresserleben, Depressivität, Stimmung und das Immunprofil längerfristig.

Hierfür werden die genannten Parameter im Verlauf von T1 (vor Intervention) zu T3 (sechs Wochen nach Ende der Interventionsperiode) sowie im Gruppenvergleich zu T3 ausgewertet.

Weitere Hypothese:

Es soll zusätzlich überprüft werden, wie sich kurz- (T2) und längerfristig (T3) nach Massage die Konzentration der sechs Zytokine und der Th1/Th2-Quotient in Abhängigkeit vom Verlauf des PSQ-Scores innerhalb der Versuchsgruppe verhalten. Dabei gelten diejenigen Patientinnen als Responder, welche eine mindestens 20-prozentige Abnahme von mindestens zwei Subskalen des PSQ aufweisen, die übrigen Patientinnen gelten im Folgenden als PSQ-Nonresponder. Entsprechend werden die o.g. immunologischen Parameter innerhalb der beiden Subgruppen im Verlauf sowie im Gruppenvergleich zu T2 und T3 betrachtet.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Es wurden 61 Patientinnen, die in den letzten vier Jahren am Brustzentrum der Charité behandelt wurden und den Einschlusskriterien entsprachen, angeschrieben. Auf dieses Schreiben meldeten sich 47 interessierte Patientinnen. Aufgrund der weiter unten aufgeführten Ausschlusskriterien konnten davon 34 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Einschlusskriterien waren in erster Linie das Vorliegen eines Mammakarzinoms sowie das TNM-Stadium, wobei die lokale Ausbreitung $T \leq 2$ (Größe $< 5\text{cm}$), der Lymphknotenbefall $N \leq 2$ (≤ 9 tumorpositive Lymphknoten) sein mussten und keine Fernmetastasen vorliegen durften. Weiterhin musste zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie die Primärtherapie des Mammakarzinoms, d.h. Operation, Chemotherapie oder Radiatio, seit mindestens drei Monaten beendet sein. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung durfte nicht länger als vier Jahre zurückliegen. Zum Ausschluss von der Studie führten das Vorliegen eines Lymphödems oder Läsionen der Haut im zu massierenden Areal, psychiatrische Erkrankungen, Medikation mit Antikoagulantien, Antidepressiva, Corticosteroiden, Opioiden und Zytostatika. Alle Patientinnen unterschrieben vor Beginn der Studie eine Einverständniserklärung.

2.2. Studiendurchführung

2.2.1. Studiendesign

Bei dieser klinischen Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Zuordnung der 34 rekrutierten Patientinnen zu Versuchs- bzw. Kontrollgruppe erfolgte zufällig. Die Studie erstreckte sich über zwei Serien, um eine optimale Patientenbetreuung gewährleisten zu können. Vor dem ersten Messzeitpunkt, d.h. vor Beginn der jeweiligen Messserie, wurde ein ausführliches Gespräch mit den Patientinnen geführt, in welchem der Ablauf der Studie erläutert und Kontraindikationen abgeklärt wurden. Am Ende des Gesprächs wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Der erste Messzeitpunkt (T1) fand eine Woche vor Beginn der Intervention statt. Zu diesem Zeitpunkt wurden die soziodemographischen Daten erfasst. An den drei Messzeitpunkten erfolgten die Fragebogenerhebungen (unter anderem PSQ, PHQ und BSF), sowie eine Blutentnahme zur Bestimmung der immunologischen Daten.

Eine Woche nach T1 erhielten die Probandinnen der Versuchsgruppe fünf Wochen lang zweimal pro Woche eine halbe Stunde lang klassische Massage, während die Kontrollgruppe standardversorgt wurde, d.h. unter konventioneller ärztlicher Betreuung stand und keine zusätzlichen Behandlungsmaßnahmen erhielt. Am Ende der Interventionsperiode fand T2 statt. Es folgte eine sechswöchige Wartephase für beide Gruppen, d.h. beide Gruppen erhielten in dieser Zeit Standardversorgung ohne Intervention. Nach diesen sechs Wochen erfolgte T3 mit denselben Erhebungen wie zu den vorangegangenen Messzeitpunkten. Zum Dank erhielten die Patientinnen der Kontrollgruppe im Anschluss an die Studie eine zehnwöchige Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR) (Abb. 2.01.).

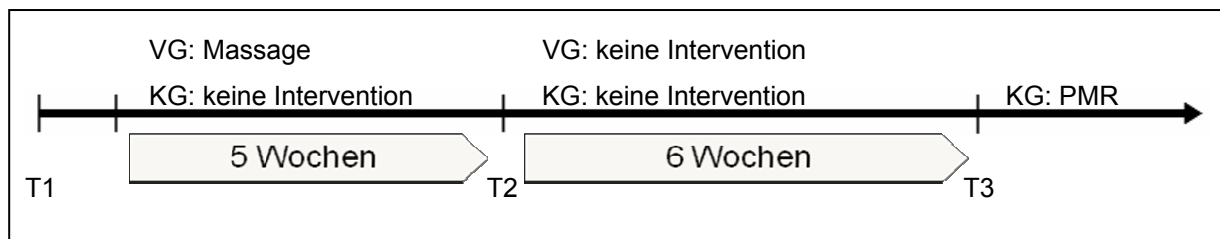


Abb. 2.01. Studienverlauf. VG = Versuchsgruppe; KG = Kontrollgruppe; PMR = Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson.

2.2.2. Durchführung der klassischen Massage

Die der Versuchsgruppe zugeteilten Patientinnen erhielten fünf Wochen lang zweimal pro Woche eine dreißigminütige klassische Massage des Rückens und des Kopf-Nacken-Bereiches mit schwedischen Techniken nach einem standardisierten Protokoll (Listing et al., in Druck). Diese wurde bei allen Patientinnen über die gesamte Studie hinweg von derselben gelernten Masseurin durchgeführt. Es wurde stets größtmögliches Wohlbefinden seitens der Patientinnen angestrebt. So fand die Intervention immer in einem kleinen, ruhigen Raum statt und die Massageliege wurde im Vorhinein stets mit weichen Baumwolltüchern und Kissen ausgestattet.

Die Massage beinhaltete vor allem Streichungen (Effleuragen) und Knetungen (Petrissagen) der gesamten Nacken- und Rückenmuskulatur, insbesondere jedoch der autochthonen Rückenmuskulatur und der Muskulatur des Schultergürtels.

2.3. Fragebögen

Zu jedem der drei Messzeitpunkte erhielten die Patientinnen das Perceived Stress Questionnaire (PSQ), die Kurzform des Patient Health Questionnaire (PHQ-K) sowie den Berliner Stimmungsfragebogen (BSF). Die Fragebogenerhebungen erfolgten digital.

2.3.1. PSQ (Perceived Stress Questionnaire)

Der PSQ wurde 1993 von Levenstein et al. entwickelt, um die subjektive Wahrnehmung von belastenden Situationen auf kognitiver und emotionaler Ebene zu messen. In unserer Studie fand die deutschsprachige Version des Fragebogens Verwendung, welche von Fliege et al. übersetzt und validiert wurde (Fliege et al., 2001).

Der PSQ gliedert sich in vier Subskalen: Sorgen, Anspannung, Freude und Anforderungen. Die erste Skala „Sorgen“ ermittelt Besorgnis, Zukunftsängste, Gefühle der Einsamkeit, Verzweiflung und Frustration. Die Skala „Anspannung“ beinhaltet Unruhe, Erschöpfung und Mangel an Entspannung. Die dritte Skala „Freude“ spricht positive Gefühle der Herausforderung an, des Weiteren Freude, Energie und Sicherheit. Die Skala „Anforderungen“ ermittelt wahrgenommene externe Anforderungen wie u.a. Zeitnot, Termindruck und Überlastung. Es werden zu jeder Subskala fünf Aussagen aufgeführt. Der Befragte gibt mit Hilfe der vierstufigen Likert-Skala an, inwiefern das Gesagte auf ihn im Allgemeinen zutrifft, dabei steht 1 für „fast nie“, 2 für „manchmal“, 3 für „häufig“ und 4 für „meistens“.

Es wird eine Punktzahl aus allen Items ermittelt, wobei die Skala „Freude“ invers codiert wird, sodass der resultierende Gesamtscore positiv mit dem erlebten Stress korreliert.

Zusätzlich wird innerhalb der Versuchsgruppe zwischen PSQ-Respondern und PSQ-Nonrespondern unterschieden, um nachzuweisen, ob die Einzelzytokine, die Th1- und Th2-Summenkonzentration und der Th1/Th2-Quotient in diesen beiden Subgruppen einen unterschiedlichen Verlauf aufweisen. Dabei gelten diejenigen Patientinnen als Responder, welche eine mindestens 20-prozentige Abnahme von mindestens zwei Subskalen des PSQ verzeichnen konnten. Alle weiteren gelten als PSQ-Nonresponder.

2.3.2. PHQ-K (Kurzform des Patient Health Questionnaire)

Der PHQ ist ein diagnostisches Screeninginstrument zur Schweregradbeurteilung sowie zur Verlaufsmessung von verschiedenen psychischen Störungen. Der PHQ-K, die Kurzform des PHQ, unterscheidet zwischen Majorem Depressivem Syndrom und anderen depressiven Syndromen und erlaubt eine Einschätzung des Schweregrads der Depressivität. Der Skalensummenwert "Depressivität" wird unter Verwendung der neun Items des Depressionsmoduls berechnet. Den neun Aussagen werden durch den Befragten entsprechend der Häufigkeit innerhalb der letzten zwei Wochen folgende Werte zugewiesen: 0 für "überhaupt nicht", 1 für „an einzelnen Tagen“, 2 für "an mehr als der Hälfte der Tage" und 3 für "beinahe jeden Tag". Der Skalenpunktwert "Depressivität" entspricht der Summe der Punktwerte über die neun Items und variiert entsprechend zwischen 0 und 27. Ein Punktwert unter 5 entspricht dem Fehlen einer depressiven Störung, ein Punktwert zwischen 5 und 10 wird bei Patienten mit leichten oder unterschwellig depressiven Störungen gefunden. Bei Patienten mit Majorer Depression liegt der Punktwert bei 10 und höher, wobei von einem mittleren (10-14), ausgeprägten (15-19) bzw. schwersten (20-27) Ausmaß der Störung auszugehen ist (Lowe et al., 2004; Fann et al., 2008). Neben der Skala „Depressivität“ beinhaltet der PHQ-K auch die Skala „Angst“ und ein Item zur indirekten Abfrage der Therapiebedürftigkeit. In der vorliegenden Studie wurde jedoch nur mit der Skala „Depressivität“ gerechnet.

2.3.3. BSF (Berliner Stimmungsfragebogen)

Der BSF wurde 1993 von Hörhold und Klapp entwickelt. Er beinhaltet 30 Items, mit denen er die sechs verschiedenen Stimmungszustände Ärger, Müdigkeit, gehobene Stimmung, Engagement, Langeweile und ängstliche Depressivität misst, von denen für die vorliegende Studie nur mit den Skalen „Ängstliche Depressivität“ und „Gehobene Stimmung“ gerechnet wurde. Die Skala „Ängstliche Depressivität“ beinhaltet die Wörter „beunruhigt“, „besorgt“, „unsicher“, „deprimiert“ und „betrübt“, während die Skala „Gehobene Stimmung“ nach den Gefühlen „gelöst“, „fröhlich“, „heiter“, „ausgeglichen“ und „vergnügt“ fragt. Der Befragte gibt an, in wie weit diese Worte auf seine Person zutreffen, indem er diese mit 0 – 4 bewertet. 0 bedeutet „gar nicht“, 1 „etwas“, 2 „ziemlich“, 3 „überwiegend“ und 4 steht für „ganz“. Die Werte der Einzelitems der jeweiligen Skala werden addiert und durch fünf dividiert, d.h. es wird der Durchschnitt gebildet. In der vorliegenden Studie wurde dieser Wert linear auf eine Skala von null bis hundert transformiert (Rose et al., 2000).

2.4. Quantifizierung der Zytokine in Zellkulturüberständen

Für die Messung der Zytokinkonzentrationen fand zu jedem Messzeitpunkt eine Blutentnahme statt. Da Cortisol und immunologische Parameter erheblichen zirkadianen und somit therapieunabhängigen Schwankungen unterliegen können, wurden sämtliche Blutentnahmen zwischen 8 und 12 Uhr durchgeführt.

2.4.1. Blutprobenaufbereitung

Das mit Heparin versetzte Blut musste bis zur Aufbereitung bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Bis zur Aufbereitung wurde das Röhrchen vorsichtig geschwenkt, damit keine Zellagglomerate entstehen. Auf eine Mikrotiterplatte wurden pro Patient in sechs Wells je 160 µl Vollblut pipettiert. Davon wurden je zwei Wells mit 40 µl AIM V (Gemisch aus L-Glutamin, Streptomycinsulfat und Gentamicinsulfat), zwei weitere mit 40 µl eines Gemischs aus Phorbol-12,13-dibuydrat und Ionomycin (PI) und die übrigen beiden mit 40 µl Lectin von *Phaeseolus vulgaris* (PHA) versetzt.

Die Versetzung mit AIM V dient der Negativkontrolle, während PI und PHA stimulierend auf die Leukozyten wirken und somit die Zytokinproduktion anregen sollen. Die Mikrotiterplatte wurde dann für 24 Stunden im 37°C warmen CO₂-Brutschrank mit einem CO₂-Gehalt von 5 Prozent inkubiert. Nach 24 Stunden wurde die Platte aus dem Inkubator genommen und bei 1100 Umdrehungen pro Minute 20 Minuten lang ohne Abbremsung zentrifugiert. Von den so gewonnenen Zellüberständen wurden dann pro Well 70 µl in je ein Eppendorf-Röhrchen pipettiert. Die Eppendorf-Röhrchen wurden daraufhin schnellstmöglich in -80°C kaltem Stickstoff eingefroren.

2.4.2. Cytometric Bead Array (CBA) und FACS-Analyse

Für die Zytokinbestimmung in der vorliegenden Studie wurden CBA-Kits der Firma Becton Dickinson (Franklin Lakes, New Jersey, USA) verwendet. Unter dem Cytometric Bead Array (CBA) versteht man eine Methode zur Bestimmung von löslichen Substanzen, wie z. B. Zytokinen, aus Zellüberstand oder Serum. Er erlaubt, mit Hilfe der FACS (Fluorescence Activated Cell Sorter)-Analyse die Konzentrationen der sechs Zytokine TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5 und IL-10 parallel zu bestimmen. Für jedes Zytokin beinhaltet das CBA-Kit eine spezifische Population von Kunststoffkügelchen mit Antikörpern gegen das entsprechende Zytokin und mit jeweils unterschiedlichen Fluoreszenzintensitäten (Capture Beads). Der so hergestellte Zytokin-Capture Bead-Komplex bindet an einen spezifischen Detektionsantikörper mit einer anderen Fluoreszenzintensität. Auf diese Weise können bei der anschließenden Messung die jeweiligen Zytokine identifiziert und quantifiziert werden.

Die Bestimmungen wurden in der vorliegenden Studie an den PI-stimulierten Zellüberständen (siehe 2.4.1.) durchgeführt.

Zunächst war es erforderlich, eine Verdünnungsreihe der Zytokinstandards herzustellen. Hierfür wurde ein Fläschchen lyophilisiertes „Human Th1/Th2 Cytokine Standard“ mit 200 µl Pufferlösung vermischt, um so das Standardgemisch herzustellen. Nach 15-minütiger Inkubation und Beschriftung der Falconröhrchen wurden weitere 900 µl Pufferlösung in das Top-Standard-Röhrchen (1:1) gefüllt, 100

µl des Standardgemischs hinzupipettiert und kräftig vermengt. In die anderen Falconröhrchen wurden je 300 µl Pufferlösung gefüllt und es folgte das Anlegen der Verdünnungsreihe bis 1:256, indem jeweils 300 µl in das nächstgeringer konzentrierte Röhrchen transferiert wurden. Außerdem gab es eine Negativ-Kontrolle, welche nur aus Pufferlösung bestand.

Für die Präparation der Studienproben wurden zuerst die einzelnen Capture-Bead-Lösungen kräftig geschüttelt. Es wurde dann ein Mix aus je 10 µl/Probenröhrchen der einzelnen Capture-Bead-Populationen hergestellt. Von diesem Capture-Bead-Mix wurden jeweils 50 µl in die vorher durchnummerierten Probenröhrchen gefüllt. Dann wurden 50 µl des Detektionsmediums und 50 µl der unverdünnten PI-stimulierten Proben hinzupipettiert. Analog wurde mit den Standardlösungen verfahren. Nun erfolgte eine dreistündige Inkubation bei Raumtemperatur und Dunkelheit. Im Anschluss an die Inkubation wurden die Proben mit 1 ml Waschpuffer gewaschen und bei 200g fünf Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand wurde dann abgesaugt und das durch Zentrifugation entstandene Beadpellet mit 300 µl Waschpuffer resuspendiert. Kurz vor der Messung wurden die Proben nochmals für ca. fünf Sekunden gut gemischt und anschließend am Gerät FACSCalibur (Becton Dickinson) analysiert.

Eine FACS (Fluorescence Activated Cell Sorter) - Analyse entspricht in der Funktionsweise einer Durchflusszytometrie. Hierbei werden Zellen, oder, wie im vorliegenden Fall, künstliche Partikel, durch einen Laserstrahl geführt. Diese geben in Abhängigkeit von Zelltyp, -größe und Probenmarkierung charakteristische Signale ab, die mittels Detektoren nachgewiesen werden können. Die unterschiedlichen Fluoreszenzintensitäten der an die Beads gekoppelten Antikörper wurden durch das FACS-Gerät gemessen und analysiert. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Becton Dickinson CBA Software (Becton Dickinson).

2.4.3. Auswertung der immunologischen Daten

Die erhobenen Daten bestehen zunächst aus den Einzelkonzentrationen der sechs mittels CBA und FACS-Analyse bestimmten Zytokine jeder einzelnen Patientin zu den drei Messzeitpunkten T1 (vor Massage), T2 (Ende der Interventionsperiode) und T3 (sechs Wochen nach Ende der Intervention). In der Versuchsgruppe sind es 15

Patientinnen, in der Kontrollgruppe 13. Ermittelt wurden jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung innerhalb der Gruppe. Zur Ermittlung des Th1/Th2-Quotienten wurden eine Th1- und eine Th2-Summenkonzentration für jede Patientin zu allen drei Messzeitpunkten gebildet. Der Th1-Summenwert ergibt sich aus Addition der Th1-Zytokine TNF- α , IFN- γ und IL-2. Addition der Konzentration von IL-4, IL-5 und IL-10 ergibt die Th2-Summenkonzentration. Division der Th1-Summe durch die Th2-Summenkonzentration ergibt den Th1/Th2-Quotienten für jede Probandin zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt. Aus den jeweiligen Einzelwerten wurden Mittelwert und Standardabweichung der Th1- und Th2-Summenwerte und des Th1/Th2-Quotienten gebildet.

Des Weiteren wird untersucht, ob sich der Verlauf der Zytokinkonzentrationen und des Th1/Th2-Quotienten der PSQ-Responder von dem der PSQ-Nonresponder innerhalb der Versuchsgruppe unterscheidet. Als PSQ-Responder gelten diejenigen Patientinnen der Versuchsgruppe, die von T1 (präinterventionell) zu T2 (Ende der Interventionsperiode) eine mindestens 20-prozentige Abnahme von mindestens zwei PSQ-Skalen verzeichnen konnten. Die übrigen Patientinnen der Versuchsgruppe gelten als PSQ-Nonresponder.

2.5. Statistik

Die klinischen und soziodemographischen Daten wurden mit Hilfe des Pearsons Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Die Daten der Fragebögen wurden mittels Kolgoromov-Smirnov-Koeffizienten sowie Kurtosis und Schiefe auf Normalverteilung überprüft. Da eine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte, wurden die Daten der Fragebögen mit Hilfe parametrischer Verfahren ausgewertet. Die Baselinewerte der Fragebögen wurden mit Hilfe der ANOVA verglichen. Die übrigen Gruppenvergleiche hinsichtlich der Fragebogenerhebungen wurden mit Hilfe der ANCOVA und die Verläufe innerhalb der Gruppen mittels gepaartem t-Test ausgewertet.

Da immunologische Parameter stets erheblichen Schwankungen ausgesetzt sind, wurden diese mit Hilfe nonparametrischer Tests, d.h. Mann-Whitney-U-Test (Gruppenvergleich) und Wilcoxon-Test (Vorher-nachher-Vergleich), verglichen. Die

Auswertung der immunologischen Daten der PSQ-Responder und Nonresponder erfolgt ebenfalls mit Hilfe nonparametrischer Tests.

Signifikanz der Veränderungen wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von < 5 % angenommen ($p < 0,05$). Zudem wurden p -Werte zwischen 0,05 und 0,1 in die Betrachtungen einbezogen, um marginale Signifikanz anzuzeigen.

Die statistischen Rechnungen wurden mit Hilfe der Analysesoftware SPSS 14.0 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Stichprobenzusammensetzung

Von den 61 angeschriebenen Patientinnen meldeten sich 47 zurück. Neun Patientinnen mussten aufgrund von weiteren Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen werden, vier Patientinnen lehnten die Teilnahme ab. Somit konnten 34 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Diese wurden zufällig der Versuchs- bzw. Kontrollgruppe zugeordnet, sodass zu Beginn der Studie (T1) je 17 Patientinnen in Versuchs- und Kontrollgruppe waren. Von denen verblieben bis zu T3 29 Patientinnen, davon 16 in der Versuchs- und 13 in der Kontrollgruppe. Eine Patientin musste zusätzlich aufgrund von extrem erhöhten Th1-Zytokinkonzentrationen von den Rechnungen ausgeschlossen werden, sodass in die statistische Analyse 15 Patientinnen der Versuchs- und 13 Patientinnen der Kontrollgruppe eingeschlossen wurden (Abb. 3.01.). Die übrigen Dropouts (n=5) sind vor allem auf terminliche Probleme seitens der Patientinnen zurückzuführen.

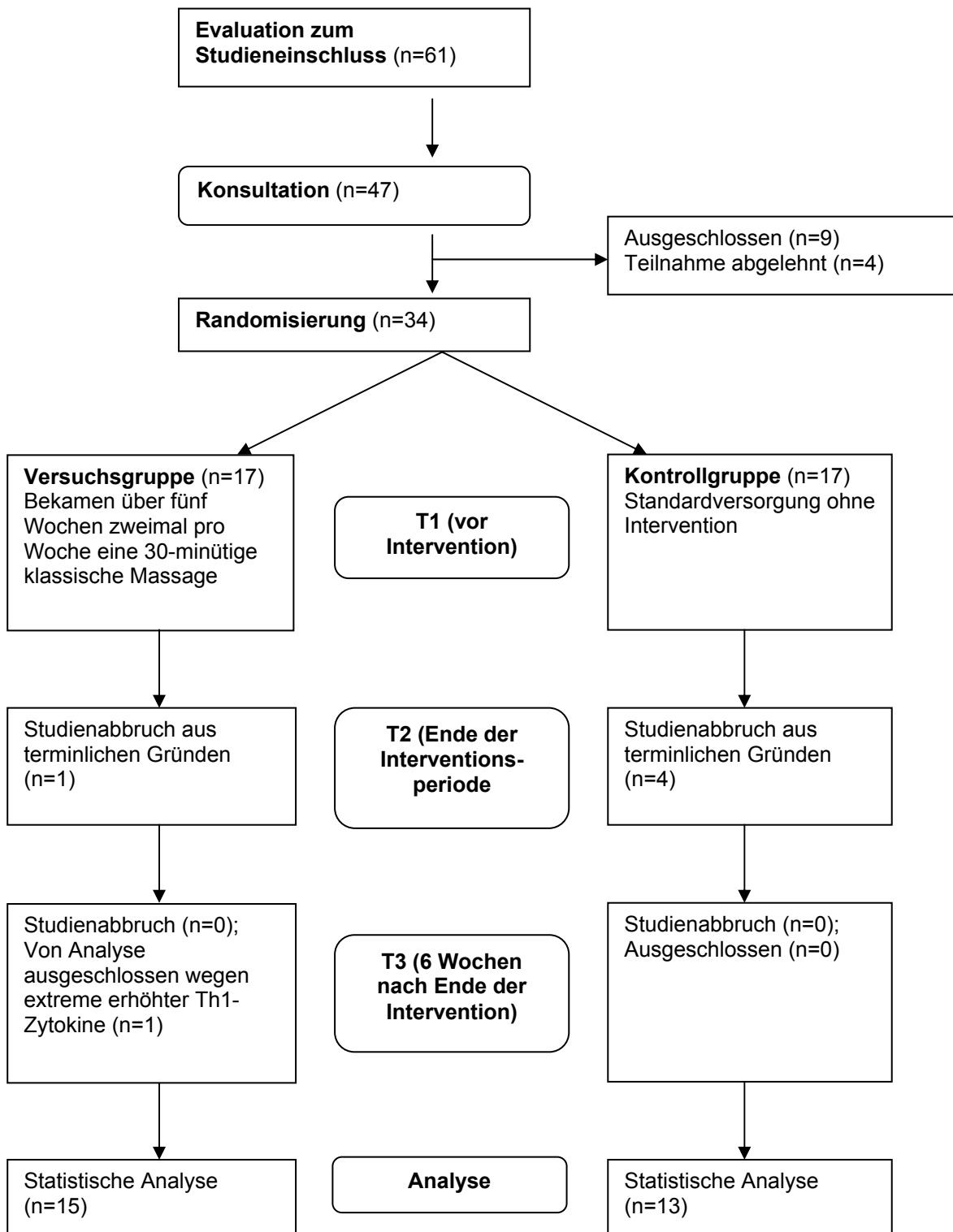


Abb. 3.01. CONSORT-Flussdiagramm: Patientenzahlen vor Randomisierung und zu den einzelnen Messzeitpunkten.

3.1.1. Klinische Daten

Tabelle 3.01. stellt die klinischen Daten der Versuchs- und Kontrollgruppe gegenüber. Es bestanden zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen Daten. Auch im Vergleich der Dropouts mit den verbliebenen 28 Patientinnen bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Bei 70,6 Prozent der Probandinnen betrug die Tumorgröße weniger als zwei Zentimeter. 79,4 Prozent hatten keinen Lymphknotenbefall. 25 (73,5 Prozent) Patientinnen wurden brusterhaltend operiert, 9 (26,5 Prozent) wurden mastektomiert. 23 (67,6 Prozent) Patientinnen erhielten postoperativ Bestrahlung, 13 (38,2 Prozent) Chemotherapie. 8 Patientinnen hatten keine adjuvante Therapie (Tab. 3.01.).

| Variable | Versuchsgruppe | Kontrollgruppe | p-Wert |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| Brustkrebsstadium | | | 0,574 |
| DCIS | 5 (29,4%) | 4 (23,5%) | |
| T1(Tumorgröße ≤ 2cm) | 6 (35,3%) | 9 (52,9%) | |
| T2 (Tumorgröße 2-5cm) | 6 (35,3%) | 4 (23,5%) | |
| Lymphknotenstatus | | | 0,889 |
| N0 | 13 (76,5%) | 14 (82,4%) | |
| N1 (≤ 3 positive Lymphknoten) | 3 (17,6%) | 2 (11,8%) | |
| N2 (≤ 9 positive Lymphknoten) | 1 (5,9%) | 1 (5,9%) | |
| Differenzierungsgrad | | | 0,510 |
| I | 4 (23,5%) | 5 (29,4%) | |
| II | 4 (23,5%) | 7 (41,2%) | |
| III | 6 (35,3%) | 4 (23,5%) | |
| Unbekannt | 3 (17,6%) | 1 (5,9%) | |
| Art der Operation | | | 0,701 |
| Brusterhaltende OP | 12 (70,6%) | 13 (76,5%) | |
| Mastektomie | 5 (29,4%) | 4 (23,5%) | |
| Weitere Therapien | | | 0,713 |
| Bestrahlung | 11 (64,7%) | 12 (70,6%) | |
| Chemotherapie | 5 (29,4%) | 8 (47,1%) | |
| Bestrahlung und Chemotherapie | 4 (23,5%) | 6 (35,3%) | |

Tab. 3.01. Klinische Daten der Versuchs- (n=17) und Kontrollgruppe (n=17) zu T1. Angegeben sind jeweils Anzahl und prozentualer Anteil innerhalb der Gruppe.

3.1.2. Soziodemographische Daten

Tabelle 3.02. stellt die soziodemographischen Daten der Versuchs- und Kontrollgruppe gegenüber. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der soziodemographischen Daten. Auch im Vergleich der Dropouts mit den übrigen 28 Patientinnen bestanden keine signifikanten Unterschiede. 55,9 Prozent der Probandinnen waren verheiratet. 73,5 Prozent hatten einen Abschluss der mittleren Reife oder Hochschulreife. 70,6 Prozent der Patientinnen waren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie nicht berufstätig, von denen waren 62,5 Prozent Rentnerinnen (Tab. 3.02.).

| Variable | Versuchsgruppe | Kontrollgruppe | p-Wert |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| Alter | | | 0,919 |
| Mittelwert | 59,5 | 59,9 | |
| Standardabweichung | 12,1 | 11,5 | |
| Partnerschaft | | | 0,287 |
| Ja | 9 (52,9%) | 12 (70,6%) | |
| Nein | 8 (47,1%) | 5 (29,4%) | |
| Familienstand | | | 0,369 |
| Verheiratet | 7 (41,2%) | 12 (70,6%) | |
| Geschieden | 3 (17,6%) | 2 (11,8%) | |
| Verwitwet | 5 (29,4%) | 2 (11,8%) | |
| Ledig | 2 (11,8%) | 1 (5,9%) | |
| Schulabschluss | | | 0,840 |
| Volks- oder Hauptschulabschluss | 4 (23,5%) | 4 (23,5%) | |
| Mittlere Reife | 4 (23,5%) | 5 (29,4%) | |
| Abitur/Fachabitur | 8 (47,1%) | 8 (47,1%) | |
| Kein Schulabschluss | 1 (5,9%) | 0 (0,0%) | |
| Derzeitige Berufstätigkeit | | | 0,452 |
| Ja | 4 (23,5%) | 6 (35,3%) | |
| Nein | 13 (76,5%) | 11 (64,7%) | |
| Rentner | 7 (41,2%) | 8 (47,1%) | |

Tab. 3.02. Soziodemographische Daten der Versuchs- (n=17) und Kontrollgruppe (n=17) zu T1. Angegeben sind jeweils Anzahl und prozentualer Anteil innerhalb der Gruppe.

3.2. Vergleich der Ausgangswerte

3.2.1. Ausgangswerte der Fragebögen

Der Gruppenvergleich der Ausgangswerte der Fragebögen ergab zu T1, d.h. vor Massagetherapie, keine signifikanten Unterschiede (Tab. 3.03.)

| Fragebogen | Versuchsgruppe | Kontrollgruppe | p-Wert |
|--------------------------------|----------------|----------------|--------|
| Stresserleben (PSQ) | 34,89 (16,77) | 32,96 (11,82) | 0,739 |
| Depressivität (PHQ-K) | 7,17 (4,97) | 5,42 (3,26) | 0,319 |
| Ängstliche Depressivität (BSF) | 20,67 (11,16) | 20,42 (14,22) | 0,960 |
| Gehobene Stimmung (BSF) | 49,00 (21,40) | 55,42 (22,00) | 0,452 |

Tab. 3.03. Baselinewerte der Fragebögen; Angabe des Mittelwertes, Standardabweichungen sind in Klammern angegeben.

3.2.2. Ausgangswerte der Zytokine und des Th1/Th2-Quotienten

Hinsichtlich der Ausgangswerte der Einzelzytokinkonzentrationen, der Th1- und Th2-Summenkonzentrationen und des Th1/Th2-Quotienten fanden sich zu T1, d.h. vor der Massagetherapie, keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich (Tab. 3.04.).

| Parameter | Versuchsgruppe | Kontrollgruppe | p-Wert |
|--------------------------------|----------------|----------------|--------|
| TNF-α | 3,20 (1,20) | 3,32 (1,22) | 0,856 |
| IFN-γ | 11,02 (6,71) | 10,53 (5,53) | 0,892 |
| IL-2 | 7,02 (5,01) | 6,42 (3,64) | 0,717 |
| IL-4 | 3,40 (1,67) | 3,23 (1,10) | 0,964 |
| IL-5 | 2,17 (0,92) | 2,29 (0,69) | 0,943 |
| IL-10 | 5,56 (2,10) | 5,57 (1,92) | 0,998 |
| Th1-Summenwert | 21,24 (12,67) | 20,28 (9,77) | 0,751 |
| Th2-Summenwert | 11,13 (4,53) | 11,49 (3,14) | 0,755 |
| Th1/Th2-Quotient | 1,66 (0,79) | 1,83 (0,52) | 0,235 |

Tab. 3.04. Baselinewerte der immunologischen Parameter in Versuchsgruppe (n=15) und Kontrollgruppe (n=13); Angabe des Mittelwertes, Standardabweichungen sind in Klammern angegeben.

3.3. Testung der Hypothesen

3.3.1. Fragebögen

In Tabelle 3.05. ist die Anzahl auswertbarer Fragebögen zu den einzelnen Messzeitpunkten dargestellt.

| Fragebogen | Gruppe | T1 | T2 | T3 |
|-------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|
| PSQ | Versuchsgruppe | 15 | 15 | 15 |
| | Kontrollgruppe | 12 | 12 | 13 |
| PHQ | Versuchsgruppe | 12 | 13 | 14 |
| | Kontrollgruppe | 12 | 11 | 13 |
| BSF | Versuchsgruppe | 15 | 14 | 14 |
| | Kontrollgruppe | 12 | 12 | 13 |

Tab. 3.05. Anzahl auswertbarer Fragebögen zu den einzelnen Messzeitpunkten.

3.3.1.1. Stresserleben (Perceived Stress Questionnaire)

Das Stresserleben zeigte im Vorher-Nachher-Vergleich eine signifikante Abnahme von T1 zu T2 innerhalb der Versuchsgruppe ($p=0,018$). Auch in der Kontrollgruppe kam es zu einer deutlichen, jedoch nicht signifikanten Reduktion des PSQ-Scores ($p=0,405$). Das Stresserleben blieb nach Ende der Intervention, d.h. nach T2, in beiden Gruppen fast konstant, sodass in der Versuchsgruppe zu T3, d.h. sechs Wochen nach Ende der Massagetherapie, noch immer ein signifikanter Unterschied zu T1 bestand ($p=0,024$). Im Gruppenvergleich fanden sich weder zu T2 noch zu T3 signifikante Unterschiede (Abb. 3.02., Tab. 3.06.).

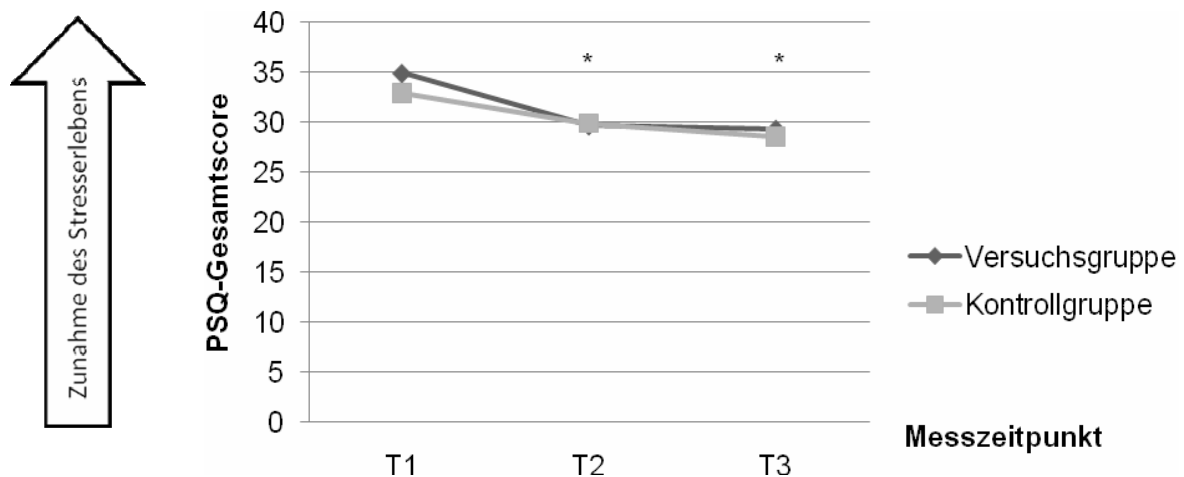


Abb. 3.02. Stresserleben (PSQ-Gesamtscore) von Versuchs- und Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf. * = Signifikanter Unterschied im Vergleich zu T1 innerhalb der Versuchsgruppe bei nicht signifikantem Unterschied in der Kontrollgruppe.

| Stresserleben | T1 | T2 | Differenz | p-Wert |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|--------|
| Massagegruppe | 34,89 (16,77) | 29,63 (14,17) | -5,26 (7,62) | 0,018* |
| Kontrollgruppe | 32,96 (11,82) | 29,91 (10,16) | -3,05 (12,22) | 0,405 |
| | T1 | T3 | | |
| Massagegruppe | 34,89 (16,77) | 29,26 (14,16) | -5,63 (8,65) | 0,024* |
| Kontrollgruppe | 32,96 (11,82) | 28,55 (10,70) | -2,87 (8,48) | 0,266 |

Tab. 3.06. Stresserleben (PSQ) der Versuchs- (n=15) und Kontrollgruppe (n=13) zu den drei Messzeitpunkten: Angabe der Mittelwerte, Standardabweichungen sind in Klammern angegeben. * = signifikanter Unterschied.

3.3.1.2. Depressivität (Patient Health Questionnaire)

Die Depressivität fiel innerhalb der Versuchsgruppe von T1 zu T2 signifikant ab ($p=0,004$). In der Kontrollgruppe kam es hingegen zu einem leichten Anstieg des PHQ-Scores. Im Gruppenvergleich fand sich zu T2, d.h. nach der Massage, ein hochsignifikanter Unterschied ($p=0,005$). Zu T3, d.h. sechs Wochen nach Ende der Massagetherapie, stieg der PHQ-Score in der Versuchsgruppe wieder ein wenig an, jedoch bestand im Vorher-Nachher-Vergleich von T1 mit T3 noch immer ein deutlich signifikanter Unterschied ($p=0,008$). In der Kontrollgruppe sank die Depressivität von T2 zu T3 wieder leicht ab. Zu T3 bestand zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied mehr (Abb. 3.03., Tab. 3.07.).

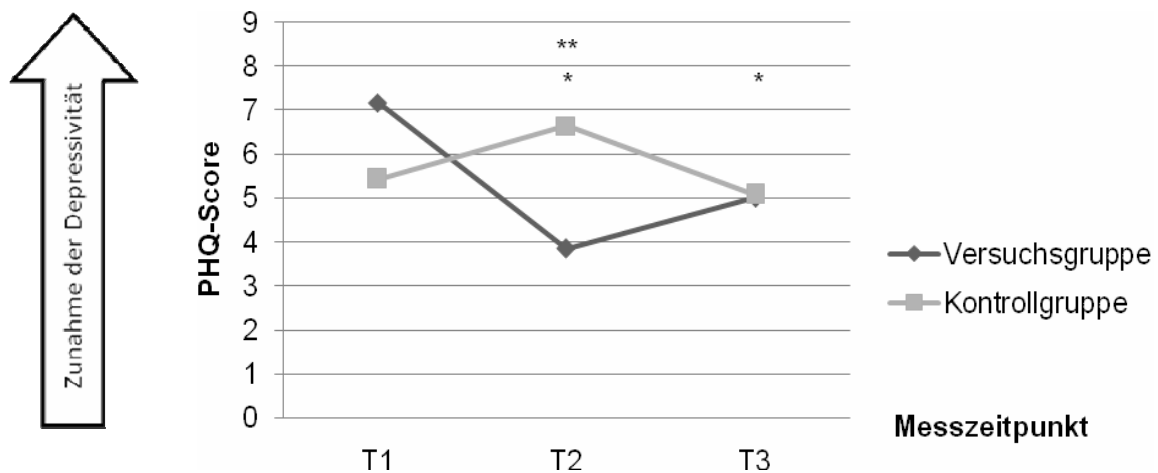


Abb. 3.03. Depressivität (PHQ-Score) von Versuchs- und Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf. ** = Signifikanter Gruppenunterschied; * = signifikanter Unterschied im Vergleich zu T1 innerhalb der Versuchsgruppe bei nicht signifikantem Unterschied in der Kontrollgruppe.

| Depressivität | T1 | T2 | Differenz | p-Wert |
|----------------------------------|-------------|-------------|-----------|--------|
| Versuchsgruppe | 7,17 (4,97) | 3,85 (3,58) | -3,32 | 0,004* |
| Kontrollgruppe | 5,42 (3,26) | 6,64 (4,25) | 1,22 | 0,302 |
| p-Wert (Gruppenvergleich) | - | 0,005* | | |
| | T1 | T3 | | |
| Versuchsgruppe | 7,17 (4,97) | 5,00 (3,51) | -2,17 | 0,008* |
| Kontrollgruppe | 5,42 (3,26) | 5,08 (3,40) | -0,34 | 0,998 |
| p-Wert (Gruppenvergleich) | - | 0,208 | | |

Tab. 3.07. Depressivität (PHQ-K) der Versuchs- (n=15) und Kontrollgruppe (n=13) zu den drei Messzeitpunkten: Angabe der Mittelwerte, Standardabweichungen sind in Klammern angegeben. * = signifikanter Unterschied.

3.3.1.3. Stimmung (Berliner Stimmungsfragebogen)

3.3.1.3.1. Ängstliche Depressivität (BSF)

Die BSF-Skala „Ängstliche Depressivität“ zeigte im Vorher-Nachher-Vergleich einen signifikanten Abfall von T1 zu T2 innerhalb der Versuchsgruppe ($p=0,018$). Die Kontrollgruppe blieb hinsichtlich der ängstlichen Depressivität über alle drei Messzeitpunkte konstant. Die ängstliche Depressivität der Versuchsgruppe stieg nach Ende der Massagetherapie wieder leicht an. Dennoch bestand in der Versuchsgruppe zu T3 noch immer ein signifikanter Unterschied zu T1 ($p=0,010$). Im Gruppenvergleich fanden sich weder zu T2 noch zu T3 signifikante Unterschiede (Abb. 3.04., Tab. 3.08.).

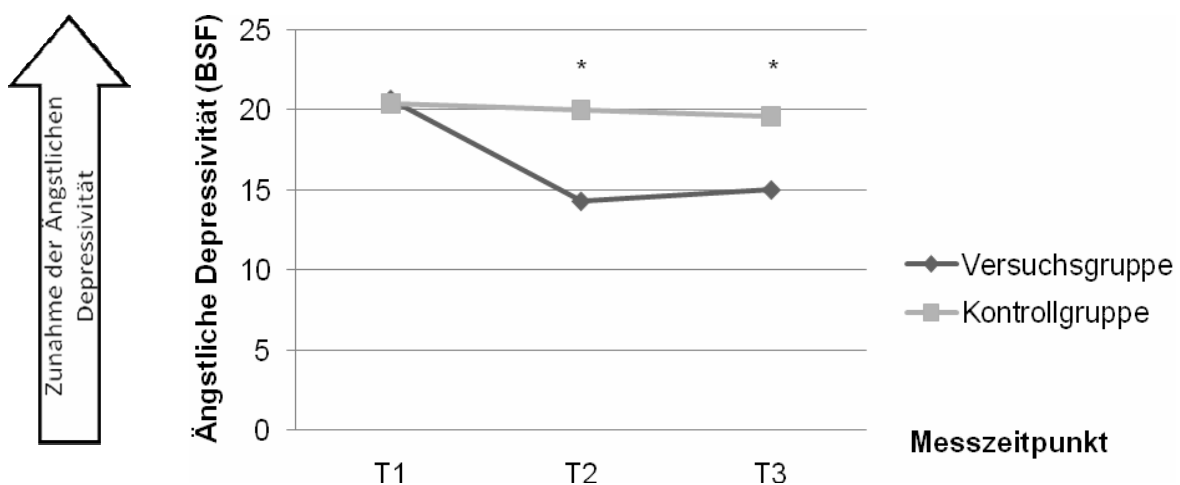


Abb. 3.04. Ängstliche Depressivität (BSF-Score) von Versuchs- und Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf. * = signifikanter Unterschied im Vergleich zu T1 innerhalb der Versuchsgruppe bei nicht signifikantem Unterschied in der Kontrollgruppe

| Ängstliche Depressivität | T1 | T2 | Differenz | p-Wert |
|--------------------------|---------------|---------------|-----------|--------|
| Versuchsgruppe | 20,67 (11,16) | 14,29 (10,72) | -6,38 | 0,018* |
| Kontrollgruppe | 20,42 (14,22) | 20,00 (11,68) | -0,42 | 0,910 |
| | T1 | T3 | | |
| Versuchsgruppe | 20,67 (11,16) | 15,00 (11,60) | -5,67 | 0,010* |
| Kontrollgruppe | 20,42 (14,22) | 19,62 (12,16) | -0,8 | 0,915 |

Tab. 3.08. Ängstliche Depressivität (BSF) der Versuchs- (n=15) und Kontrollgruppe (n=13) zu den drei Messzeitpunkten: Angabe der Mittelwerte, Standardabweichungen sind in Klammern angegeben. * = signifikanter Unterschied.

3.3.1.3.2. Gehobene Stimmung (BSF)

Die BSF-Skala „Gehobene Stimmung“ zeigte im Vorher-Nachher-Vergleich einen signifikanten Anstieg von T1 zu T2 innerhalb der Versuchsgruppe ($p=0,035$). In der Kontrollgruppe blieb der Wert für „Gehobene Stimmung“ von T1 zu T2 konstant. Zu T3, d.h. sechs Wochen nach Ende der Massagetherapie, sank der Wert der Versuchsgruppe wieder relativ stark ab, sodass der Vergleich von T1 mit T3 innerhalb der Versuchsgruppe keinen signifikanten Unterschied mehr zeigte. Auch in der Kontrollgruppe kam es zu einem Abfall der gehobenen Stimmung von T2 zu T3. Im Gruppenvergleich fanden sich weder zu T2 noch zu T3 signifikante Unterschiede (Abb. 3.05., Tab. 3.09.).

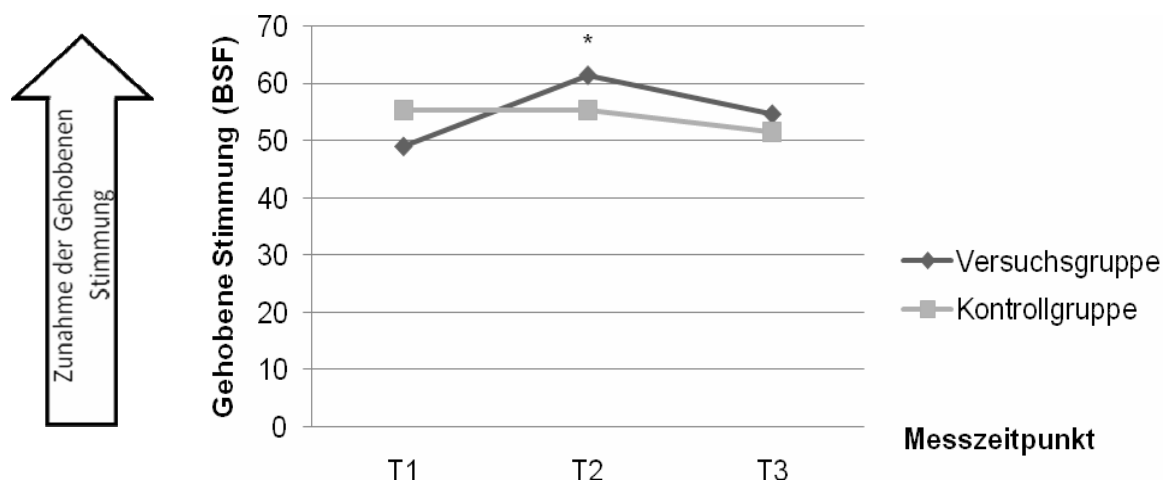


Abb. 3.05. Gehobene Stimmung (BSF-Score) von Versuchs- und Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf. * = signifikanter Unterschied im Vergleich zu T1 innerhalb der Versuchsgruppe bei nicht signifikantem Unterschied in der Kontrollgruppe.

| Gehobene Stimmung | T1 | T2 | Differenz | p-Wert |
|-----------------------|---------------|---------------|-----------|--------|
| Versuchsgruppe | 49,00 (21,40) | 61,43 (20,52) | 12,43 | 0,035* |
| Kontrollgruppe | 55,42 (22,00) | 55,42 (20,28) | 0 | 0,999 |
| | T1 | T3 | | |
| Versuchsgruppe | 49,00 (21,40) | 54,64 (23,41) | 5,64 | 0,173 |
| Kontrollgruppe | 55,42 (22,00) | 51,54 (18,07) | -3,88 | 0,488 |

Tab. 3.09. Gehobene Stimmung (BSF) der Versuchs- (n=15) und Kontrollgruppe (n=13) zu den drei Messzeitpunkten: Angabe der Mittelwerte, Standardabweichungen sind in Klammern angegeben. * = signifikanter Unterschied.

3.3.2. Immunologische Parameter

3.3.2.1. Immunologische Parameter in Versuchs- und Kontrollgruppe

Nach der Massagetherapie zeigten in der Versuchsgruppe sowohl die Th1-Zytokine TNF- α , IFN- γ und IL-2 als auch die Th2-Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10 einen Anstieg, jedoch erreichte keiner der genannten Parameter das Signifikanzniveau. Die Th1- und Th2-Summenkonzentration sowie der Th1/Th2-Quotient zeigten einen ähnlichen Verlauf (Tab. 3.10.). Tendenziell findet sich postinterventionell ein Anstieg hinsichtlich der genannten Parameter, wobei die Th1-Zytokine und der Th1-Summenscore relativ stärker ansteigen als die Th2-Zytokine und der Th2-Summenscore, was sich auch im Th1/Th2-Quotienten widerspiegelt (Abb. 3.06.-3.14.). In der Kontrollgruppe sanken von T1 zu T2 die Th1- und Th2-Zytokine und der Th1/Th2-Quotient ab. Auch diese Veränderungen waren sämtlich unter dem Signifikanzniveau.

Zu T3, d.h. sechs Wochen nach Abschluss der Massagetherapie, zeigten sich in der Versuchsgruppe ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu den vorherigen Messzeitpunkten T1 und T2 bzw. zur Kontrollgruppe. In der Versuchsgruppe ist hinsichtlich aller genannten Parameter ein Rückgang auf den Ausgangswert zu beobachten. Entgegengesetzt verhält es sich bei der Kontrollgruppe, bei der die genannten Parameter von T2 zu T3 wieder auf das Ausgangsniveau anstiegen (Abb. 3.06. – 3.14.).

| Parameter | Gruppe | T1 | T2 | T3 |
|--------------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| TNF-α | Versuchsgruppe | 3,20 (1,20) | 4,86 (6,16) | 3,04 (1,41) |
| | Kontrollgruppe | 3,32 (1,22) | 2,87 (1,46) | 3,37 (1,29) |
| IFN-γ | Versuchsgruppe | 11,02 (6,71) | 12,10 (8,13) | 11,09 (10,93) |
| | Kontrollgruppe | 10,53 (5,53) | 9,01 (8,17) | 12,37 (7,89) |
| IL-2 | Versuchsgruppe | 7,02 (5,01) | 8,13 (6,33) | 5,44 (5,38) |
| | Kontrollgruppe | 6,42 (3,64) | 4,91 (5,10) | 6,97 (4,93) |
| IL-4 | Versuchsgruppe | 3,40 (1,67) | 3,53 (1,72) | 3,08 (1,80) |
| | Kontrollgruppe | 3,23 (1,10) | 2,86 (2,17) | 3,68 (2,04) |
| IL-5 | Versuchsgruppe | 2,17 (0,92) | 2,19 (1,18) | 1,98 (0,89) |
| | Kontrollgruppe | 2,29 (0,69) | 1,95 (1,09) | 2,29 (0,98) |
| IL-10 | Versuchsgruppe | 5,56 (2,10) | 6,42 (3,08) | 5,23 (1,80) |
| | Kontrollgruppe | 5,57 (1,92) | 5,26 (2,89) | 6,01 (3,20) |
| Th1-Summe | Versuchsgruppe | 21,24 (12,67) | 25,09 (16,70) | 19,56 (17,26) |
| | Kontrollgruppe | 20,28 (9,77) | 16,78 (14,52) | 22,71 (13,72) |
| Th2-Summe | Versuchsgruppe | 11,13 (4,53) | 12,14 (5,62) | 10,29 (4,25) |
| | Kontrollgruppe | 11,49 (3,14) | 10,07 (5,88) | 11,97 (5,86) |
| Th1/Th2 | Versuchsgruppe | 1,66 (0,79) | 1,93 (0,82) | 1,66 (0,79) |
| | Kontrollgruppe | 1,83 (0,52) | 1,56 (0,68) | 1,98 (0,59) |

Tab. 3.10. Immunologische Daten von Versuchs- (n=15) und Kontrollgruppe (n=13) zu den drei Messzeitpunkten. Angabe des Mittelwertes; Standardabweichungen sind in Klammern angegeben.

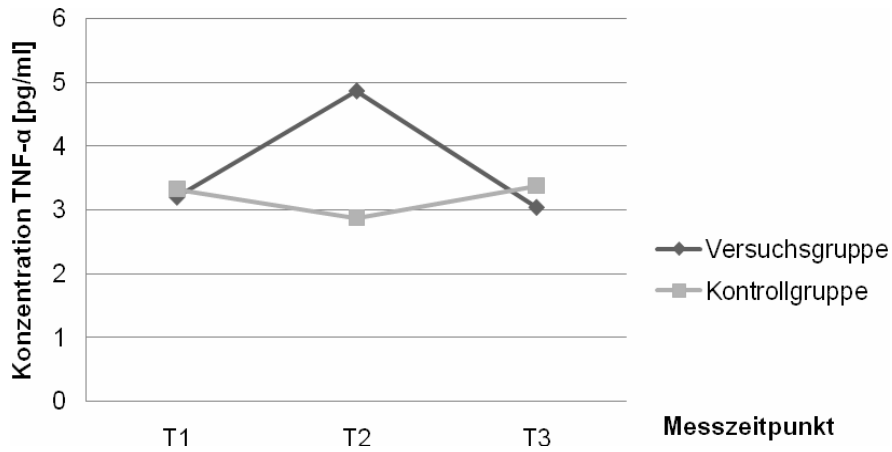


Abb. 3.06. Konzentration von TNF- α in Versuchsgruppe (n=15) und Kontrollgruppe (n=13) im zeitlichen Verlauf. Keine Signifikanzen.

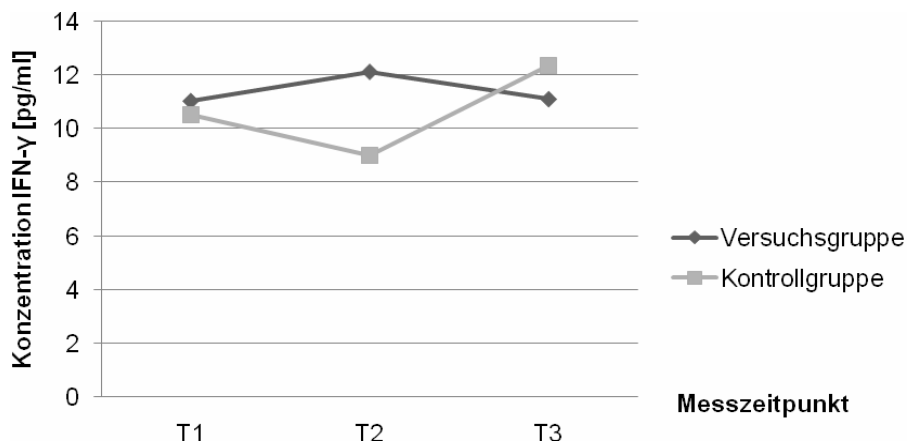


Abb. 3.07. Konzentration von IFN- γ in Versuchsgruppe (n=15) und Kontrollgruppe (n=13) im zeitlichen Verlauf. Keine Signifikanzen.

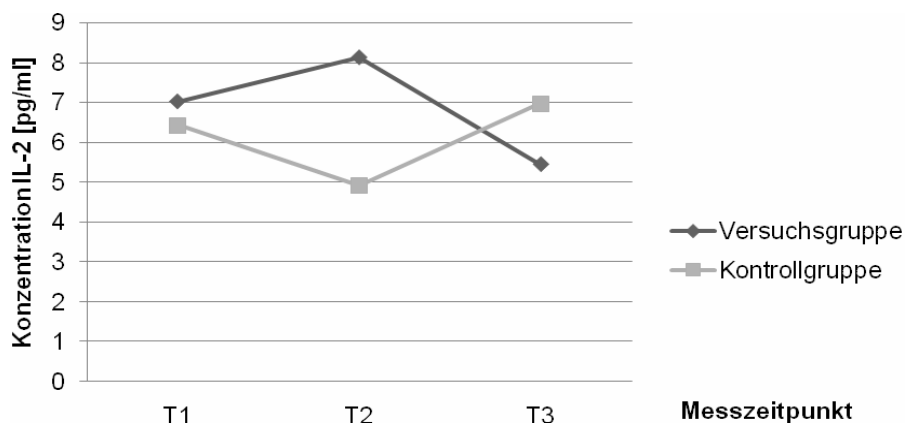


Abb. 3.08. Konzentration von IL-2 in Versuchsgruppe (n=15) und Kontrollgruppe (n=13) im zeitlichen Verlauf. Keine Signifikanzen.

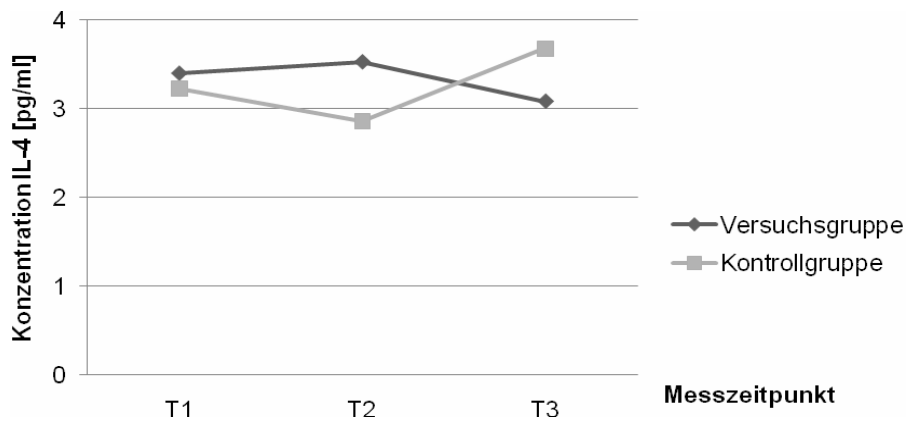


Abb. 3.09. Konzentration von IL-4 in Versuchsgruppe (n=15) und Kontrollgruppe (n=13) im zeitlichen Verlauf. Keine Signifikanzen.

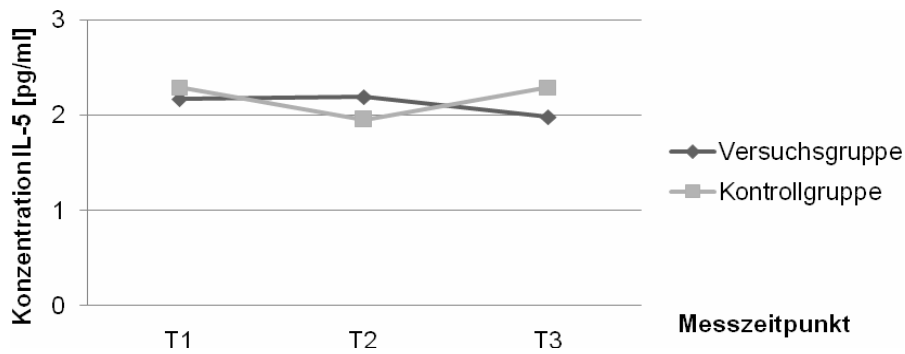


Abb. 3.10. Konzentration von IL-5 in Versuchsgruppe (n=15) und Kontrollgruppe (n=13) im zeitlichen Verlauf. Keine Signifikanzen.

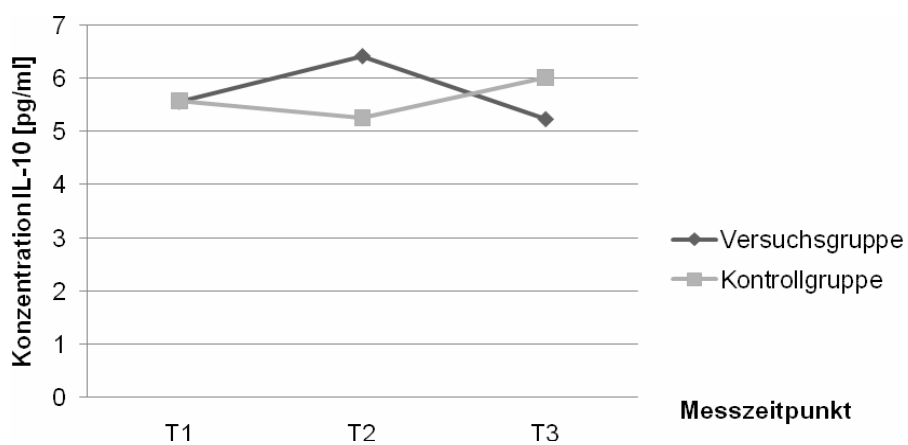


Abb. 3.11. Konzentration von IL-10 in Versuchsgruppe (n=15) und Kontrollgruppe (n=13) im zeitlichen Verlauf. Keine Signifikanzen.

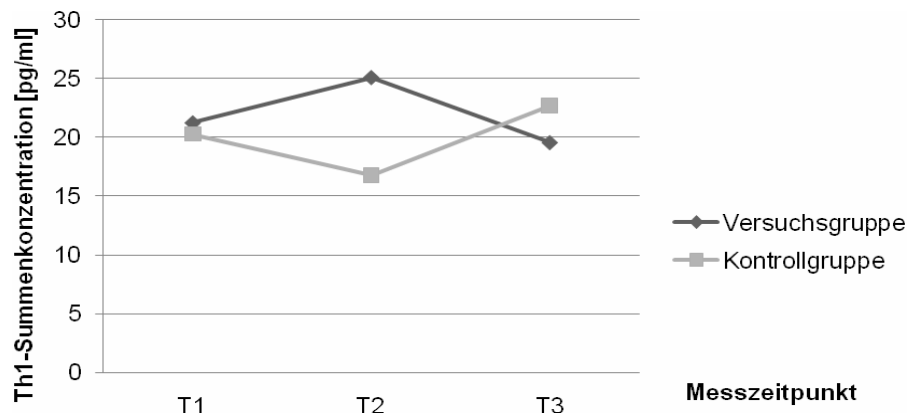


Abb. 3.12. Th1-Summenkonzentration in Versuchsgruppe (n=15) und Kontrollgruppe (n=13) im zeitlichen Verlauf. Keine Signifikanzen.

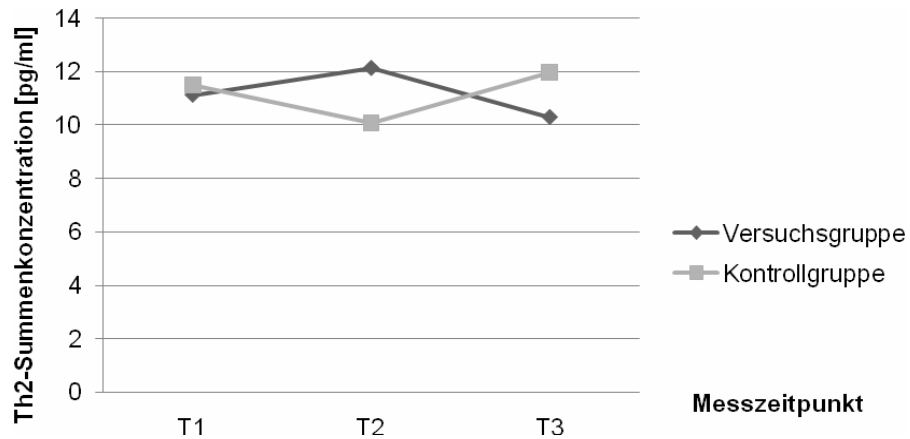


Abb. 3.13. Th2-Summenkonzentration in Versuchsgruppe (n=15) und Kontrollgruppe (n=13) im zeitlichen Verlauf. Keine Signifikanzen.

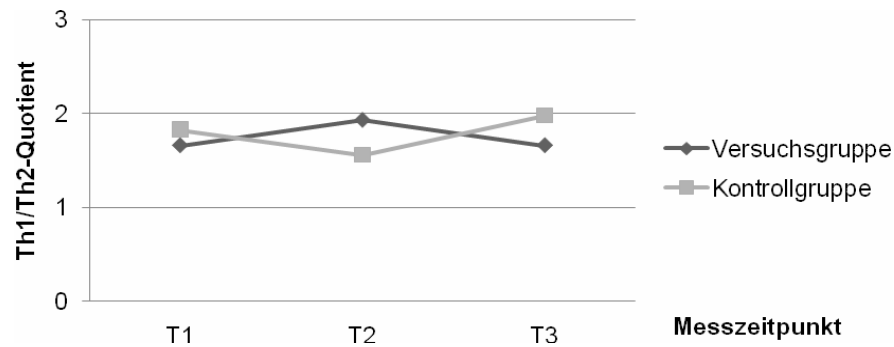


Abb. 3.14. Verlauf des Th1/Th2-Quotienten in Versuchsgruppe (n=15) und Kontrollgruppe (n=13). Keine Signifikanzen.

3.3.2.2. Immunologische Parameter bei PSQ-Respondern und PSQ-Nonrespondern

Zusätzlich wird, wie unter Punkt 2.4.3. erläutert, innerhalb der Versuchsgruppe zwischen PSQ-Respondern (n=10) und PSQ-Nonrespondern (n=5) unterschieden, um nachzuweisen, ob sich die Konzentration der Zytokine TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5 und IL-10, die Th1- und Th2-Summenkonzentration sowie der Th1/Th2-Quotient in den Subgruppen nach Massagetherapie unterschiedlich entwickeln. Die Patientinnen, welche eine mindestens 20-prozentige Abnahme von mindestens zwei Subskalen des PSQ aufweisen, gelten als PSQ-Responder, und diejenigen, die dieses Kriterium nicht erfüllen, als PSQ-Nonresponder. Die PSQ-Responder haben zu T1 einen hohen PSQ-Score und zeigen unter Massagetherapie einen deutlichen Abfall, während die PSQ-Nonresponder mit einem niedrigeren PSQ-Score zu T1 nur eine leichte Reduktion des PSQ aufweisen (Abb. 3.15.). Interessanterweise profitieren die PSQ-Responder weniger hinsichtlich der immunologischen Parameter als die PSQ-Nonresponder (Tab. 3.11., Abb. 3.16. bis 3.24.). Im Gruppenvergleich zwischen PSQ-Respondern und Nonrespondern ließ sich für TNF- α ($p=0,086$) und die Th1-Summenkonzentration ($p=0,066$) ein Unterschied nahe dem Signifikanzniveau nachweisen. Aus Abb. 3.16. und 3.22. geht hervor, dass der Anstieg des TNF- α und der Th1-Summenkonzentration unter klassischer Massage bei den PSQ-Nonrespondern viel höher ausfiel als bei den PSQ-Respondern. Im Verlauf innerhalb der PSQ-Nonresponder wurde ein signifikanter Anstieg von IL-4 ($p=0,043$), IL-10 ($p=0,043$) und der Th2-Summenkonzentration ($p=0,043$) sowie ein marginal signifikanter Anstieg von IFN- γ ($p=0,080$), IL-2 ($p=0,080$) und der Th1-Summenkonzentration ($p=0,080$) nachgewiesen (Abb. 3.17. bis 3.23). Der Th1/Th2-Quotient der PSQ-Nonresponder steigt im Vergleich mit den PSQ-Respondern stärker an und geht von T2 zu T3 wieder auf das Ausgangsniveau zurück (Abb. 3.24.). Für die Verläufe der Zytokinkonzentrationen und des Th1/Th2-Quotienten innerhalb der PSQ-Responder-Gruppe wurden keine Signifikanzen gefunden.

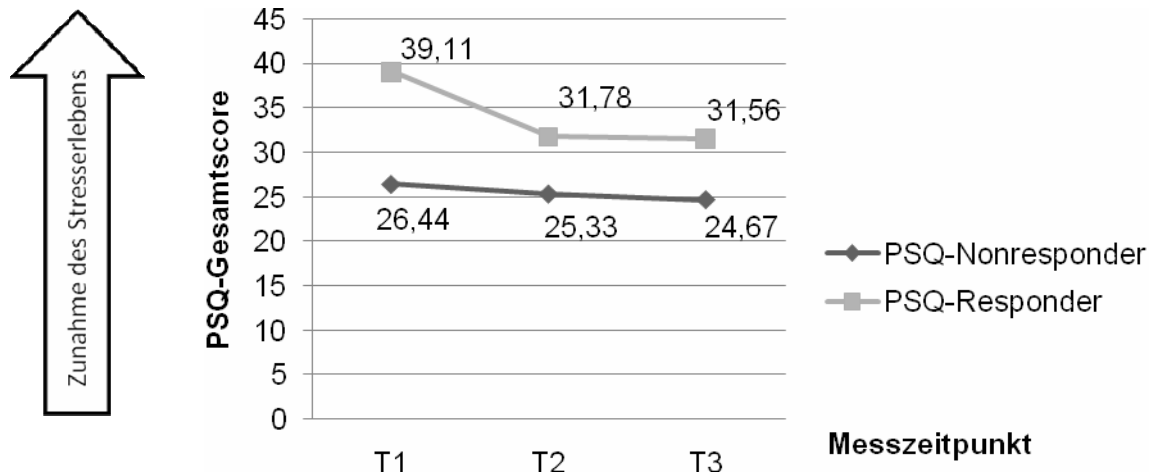


Abb. 3.15. Verlauf des PSQ-Gesamtwertes bei den PSQ-Respondern (n=10) und PSQ-Nonrespondern (n=5) der Versuchsgruppe. Angabe der Mittelwerte.

| Parameter | Gruppe | T1 | T2 | T3 |
|--------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| TNF-α | Nonresponder | 3,01 (1,77) | 8,68 (10,13) | 3,27 (1,95) |
| | Responder | 3,3 (0,91) | 2,94 (1,11) | 2,19 (1,16) |
| IFN-γ | Nonresponder | 8,81 (7,33) | 17,06 (10,16) | 14,65 (15,46) |
| | Responder | 12,13 (6,49) | 9,62 (6,03) | 9,31 (8,3) |
| IL-2 | Nonresponder | 6,15 (5,92) | 11,49 (8,75) | 6,02 (6,84) |
| | Responder | 7,45 (4,77) | 6,46 (4,34) | 5,15 (4,9) |
| IL-4 | Nonresponder | 2,97 (2,13) | 4,54 (1,97) | 3,59 (2,6) |
| | Responder | 3,62 (1,47) | 3,02 (1,42) | 2,83 (1,35) |
| IL-5 | Nonresponder | 1,76 (1,22) | 2,6 (1,57) | 2,19 (1,13) |
| | Responder | 2,38 (0,72) | 1,98 (0,96) | 1,87 (0,8) |
| IL-10 | Nonresponder | 5,14 (2,49) | 8,37 (3,66) | 5,21 (2,84) |
| | Responder | 5,77 (1,98) | 5,45 (2,38) | 5,24 (1,2) |
| Th1-Summe | Nonresponder | 17,96 (14,97) | 37,23 (20,48) | 23,93 (23,9) |
| | Responder | 22,88 (11,88) | 19,02 (11,17) | 17,38 (13,91) |
| Th2-Summe | Nonresponder | 9,87 (5,66) | 15,5 (6,83) | 10,99 (6,36) |
| | Responder | 11,76 (4,05) | 10,45 (4,36) | 9,94 (3,13) |
| Th1/Th2 | Nonresponder | 1,83 (0,84) | 2,34 (1,12) | 1,83 (0,84) |
| | Responder | 1,57 (0,79) | 1,72 (0,58) | 1,57 (0,79) |

Tab. 3.11. Immunologische Parameter der PSQ-Responder (n=10) und PSQ-Nonresponder (n=5) der Versuchsgruppe. Angabe der Mittelwerte; Standardabweichungen sind in Klammern angegeben.

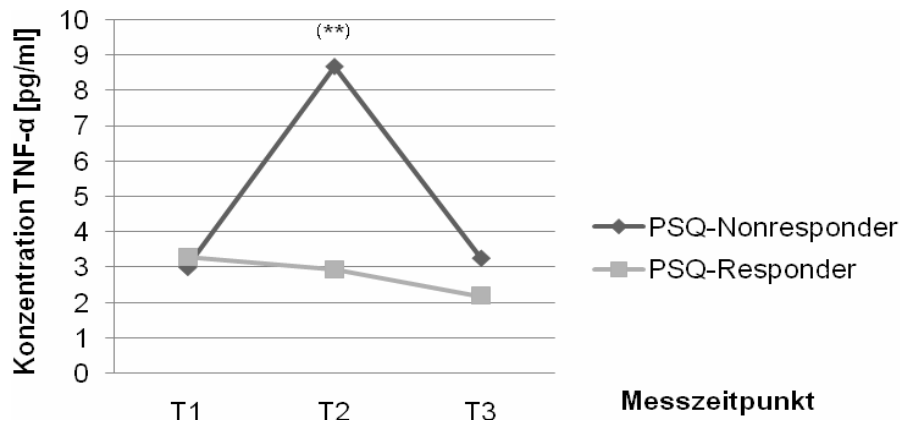


Abb. 3.16. Verlauf von TNF- α bei PSQ-Nonrespondern (n=5) und PSQ-Respondern (n=10); (**)= marginale Signifikanz im Gruppenvergleich.

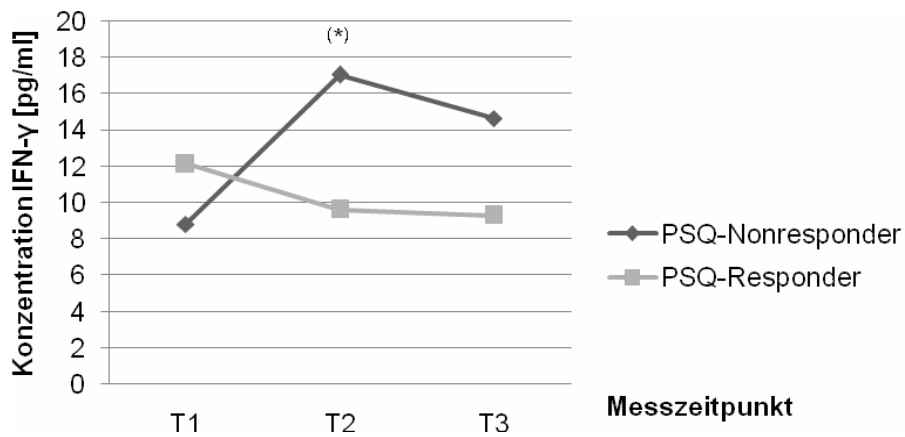


Abb. 3.17. Verlauf von IFN- γ bei PSQ-Nonrespondern (n=5) und PSQ-Respondern (n=10); (*) = marginal signifikanter Anstieg von T1 zu T2 bei den PSQ-Nonrespondern.

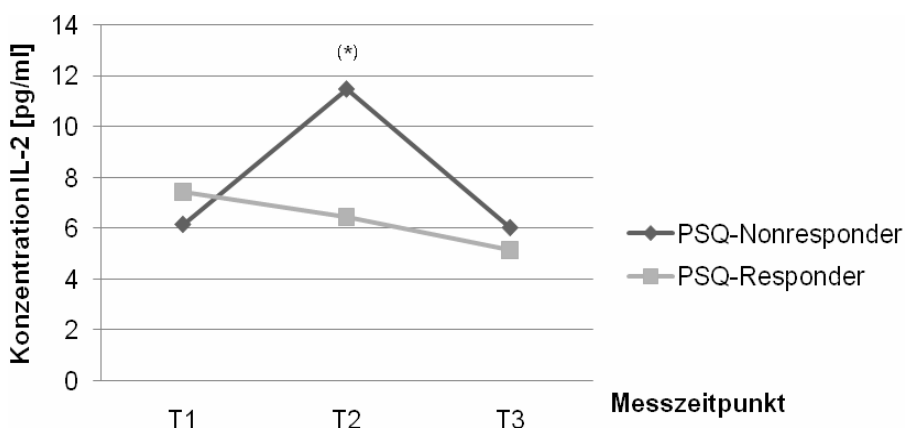


Abb. 3.18. Verlauf von IL-2 bei PSQ-Nonrespondern (n=5) und PSQ-Respondern (n=10); (*) = marginal signifikanter Anstieg von T1 zu T2 bei den PSQ-Nonrespondern.

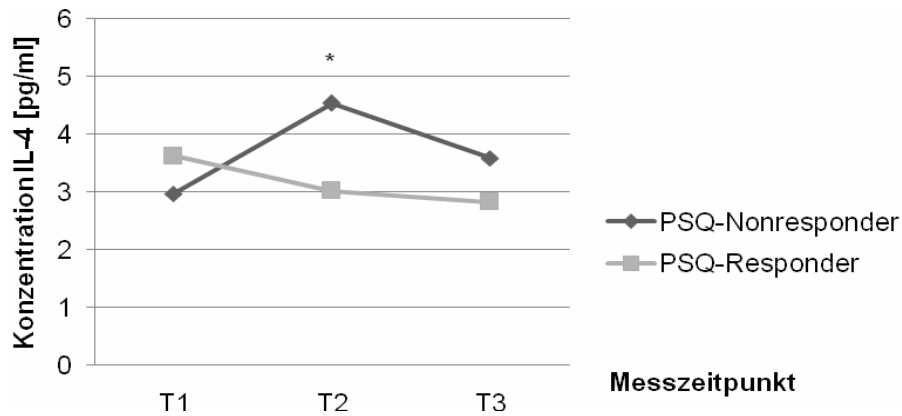


Abb. 3.19. Verlauf von IL-4 bei PSQ-Nonrespondern (n=5) und PSQ-Respondern (n=10);
 • = signifikanter Anstieg von T1 zu T2 bei den PSQ-Nonrespondern.

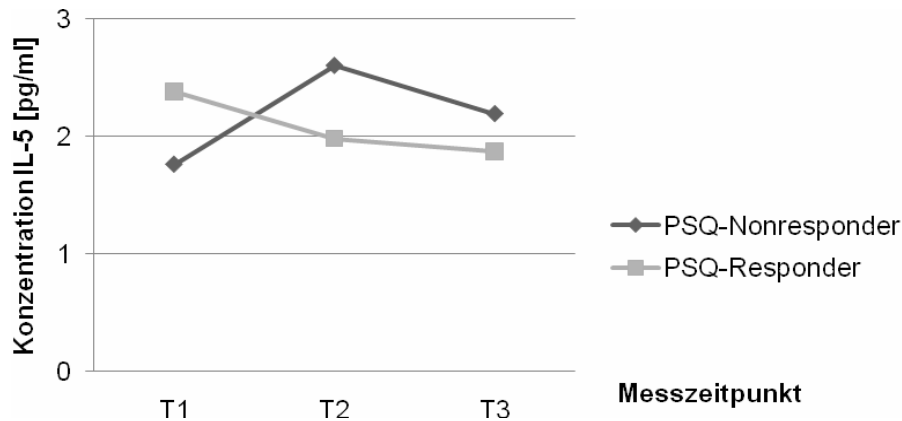


Abb. 3.20. Verlauf von IL-5 bei PSQ-Nonrespondern (n=5) und PSQ-Respondern (n=10); keine Signifikanzen.

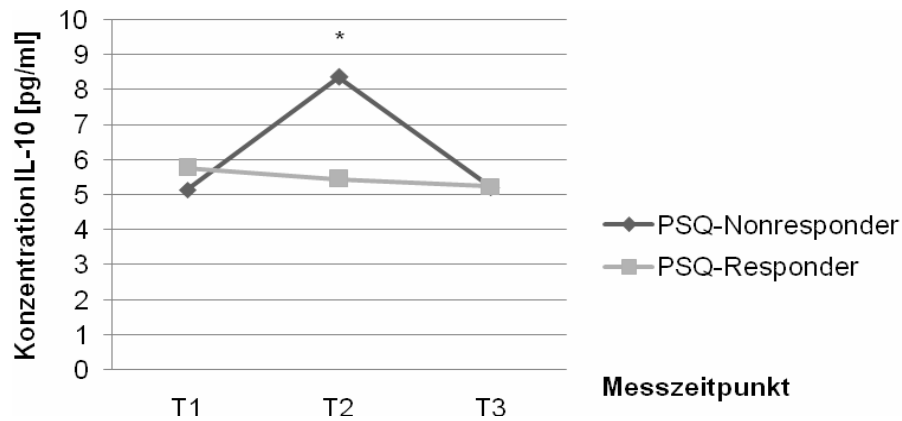


Abb. 3.21. Verlauf von IL-10 bei PSQ-Nonrespondern (n=5) und PSQ-Respondern (n=10);
 * = signifikanter Anstieg von T1 zu T2 bei den PSQ-Nonrespondern.

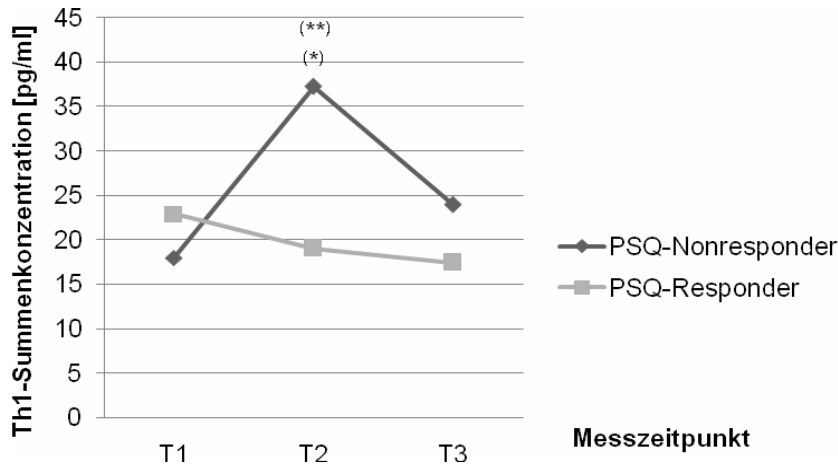


Abb. 3.22. Verlauf der Th1-Summenkonzentration bei PSQ-Nonrespondern (n=5) und PSQ-Respondern (n=10); (**) = marginale Signifikanz im Gruppenvergleich; (*) = marginal signifikanter Anstieg von T1 zu T2 bei den PSQ-Nonrespondern.

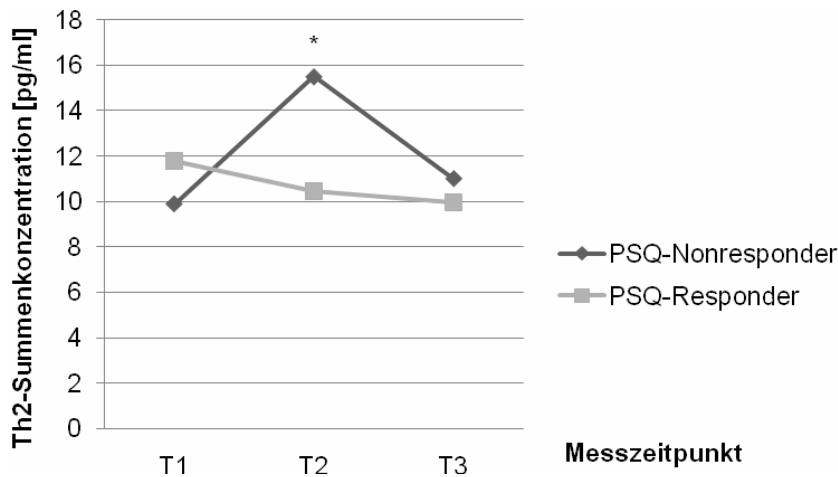


Abb. 3.23. Verlauf der Th2-Summenkonzentration bei PSQ-Nonrespondern (n=5) und PSQ-Respondern (n=10); * = signifikanter Anstieg von T1 zu T2 bei den PSQ-Nonrespondern.

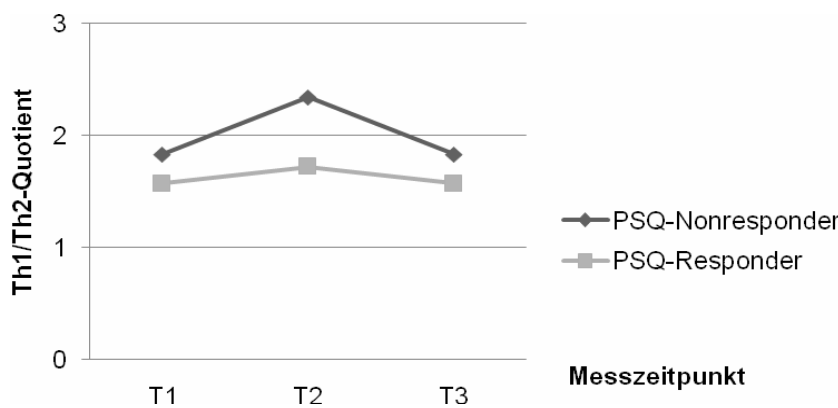


Abb. 3.24. Verlauf des Th1/Th2-Quotienten bei PSQ-Nonrespondern (n=5) und PSQ-Respondern (n=10); keine Signifikanzen.

4. Diskussion

4.1. Wirkung von Massage auf das Stresserleben

In der vorliegenden Studie wurde eine signifikante kurz- und längerfristige Reduktion des Stresserlebens nach Massagetherapie gefunden.

In vielen der bisher durchgeführten Studien fand man eine Reduktion objektiver und subjektiver Stressparameter im Vorher-Nachher-Vergleich. So fanden Ahles et al. ein signifikant reduziertes Stresserleben nach Massage, während die Ergebnisse von Wilkie et al. nicht signifikant ausfielen. Beide Arbeitsgruppen maßen das Stresserleben mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) (Ahles et al., 1999; Wilkie et al., 2000). Von drei Studien (Ahles et al., 1999; Wilkie et al., 2000; Post-White et al., 2003) haben zwei (Wilkie et al., 2000; Post-White et al., 2003) eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz nach Massage messen können. Der in zwei Studien gemessene Blutdruck sank nach der Intervention in beiden Studien signifikant ab (Ahles et al., 1999; Post-White et al., 2003). Die von Hernandez-Reif et al. im Urin untersuchten Konzentrationen von Katecholaminen und Cortisol zeigten keine signifikante Reduktion nach Massage (Hernandez-Reif et al., 2004).

Die vorliegende Studie wies ebenfalls einen sofortigen (T2) signifikanten Massageeffekt hinsichtlich des Stresserlebens nach, wobei die Ergebnisse sich im Gruppenvergleich nicht signifikant unterschieden. Auch im Follow-up, d.h. sechs Wochen nach Ende der Therapie, ist innerhalb der Versuchsgruppe das Stresserleben im Vergleich zum ersten, präinterventionellen Messzeitpunkt reduziert geblieben, sodass hier auch ein längerfristiger Massageeffekt nachgewiesen wurde. Ebenso blieb die tendenzielle Reduktion innerhalb der Kontrollgruppe bestehen, sodass der Gruppenvergleich auch zu T3 keinen signifikanten Unterschied ergab. Die simultane Reduktion des Stresserlebens innerhalb der Kontrollgruppe ist möglicherweise auf die Teilnahme an der vorliegenden Studie und konstante Betreuung durch eine Psychologin zurückzuführen. Auch kann ein beeinflussender Faktor sein, dass den Kontrollprobandinnen im Anschluss an den letzten Messzeitpunkt eine zehnwöchige Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson angeboten wurde, sodass die Daten der Kontrollgruppe dahingehend möglicherweise eine gewisse Zuversicht bzw. Motivation widerspiegeln.

Es soll zusätzlich darauf hingewiesen werden, dass die in dieser Studie ermittelten Werte von 28 bis 40 unter denen von psychosomatischen Patienten liegt, welche PSQ-Werte von 50 und höher aufweisen (Fliege et al., 2001).

4.2. Wirkung von Massage auf Depressivität und Stimmung

Durch die Massagetherapie konnte Depressivität (PHQ-K) sowohl kurz- als auch längerfristig signifikant gesenkt werden. Zu T2 bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe. Ähnlich verhielt es sich bei der Skala „Ängstliche Depressivität“ des BSF, welche ebenfalls sowohl kurz- als auch längerfristig signifikant gesenkt werden konnte. Die Skala „Gehobene Stimmung“ des BSF war zu T2, d.h. am Ende der Massageperiode, signifikant abgesunken. Ein längerfristiger Effekt wurde hier nicht gefunden.

Bisherige Studien fanden widersprüchliche Ergebnisse zur Reduktion von Depressivität durch Massage. So wurde in vier von sieben Studien eine Reduktion der Depressivität durch Massagetherapie gefunden (Corner et al., 1995; Ahles et al., 1999; Cassileth und Vickers, 2004; Hernandez-Reif et al., 2004; Soden et al., 2004; Hernandez-Reif et al., 2005; Billhult et al., 2007).

Problematisch ist jedoch die Unterscheidung dessen, was mit dem jeweils eingesetzten Messinstrument erfasst wurde. Es fehlt in den Studien zumeist die Unterscheidung zwischen aktueller Stimmung und depressiver Störung.

Hernandez-Reif et al., Post-White et al. und Ahles et al. verwendeten den POMS (Profile of Mood States), einen Stimmungsfragebogen. Dieser ähnelt dem BSF, der auch die ängstlich depressive Stimmung und nicht die Symptome einer klinischen Depression erfasst. Die mit dem POMS gemessene depressive Stimmung bzw. Stimmungsschwankungen verbesserten sich in drei von vier Studien nach Massage (Ahles et al., 1999; Post-White et al., 2003; Hernandez-Reif et al., 2004; Hernandez-Reif et al., 2005). Die von Cassileth et al. eingesetzte VAS erfasst ebenfalls eher augenblickliche Stimmung, welche in der Studie signifikant verbessert wurde (Cassileth und Vickers, 2004). Ahles et al. verwendeten das Beck Depression Inventory (BDI), Billhult et al. und Soden et al. die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Billhult et al. und Ahles et al. fanden keine signifikante Abnahme der Depressivität nach Massage (Ahles et al., 1999; Soden et al., 2004; Billhult et al.,

2007). Soden et al. fanden hinsichtlich der Depressivität eine signifikante Überlegenheit der Aromatherapiemassage gegenüber Massage mit geruchlosem Öl. HADS und BDI hingegen werden, wie auch der PHQ-K, als diagnostisches Kriterium zur Beurteilung einer Depression herangezogen, der Stimmungsfragebogen POMS und die VAS dienen dagegen eher der Messung der augenblicklichen Stimmung.

In der vorliegenden Studie wurde sowohl mit einem diagnostischen Fragebogen zur Detektion einer Depression, dem PHQ-K, als auch mit einem Stimmungsfragebogen, dem BSF, gearbeitet, sodass die Ergebnisse zur Depressivität und zur ängstlichen Depressivität bzw. gehobenen Stimmung unbedingt differenziert zu betrachten sind, zumal der PHQ-K die vergangenen zwei Wochen erfasst, während der BSF die aktuelle Intensität der verschiedenen Stimmungszustände erfragt. Somit ist in dieser Studie nachgewiesen worden, dass die klassische Massage nicht nur einen stimmungsaufhellenden Effekt hat, sondern dass sie auch die klinischen Symptome einer Depression zu reduzieren vermag. Bei Depressivität und ängstlicher Depressivität ließen sich diese Effekte nicht nur kurz nach der Massage nachweisen, sondern auch im Follow-up sechs Wochen nach Ende der Intervention.

Von Bedeutung ist, dass die vorliegende Studie erstmalig einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen der Gruppe mit klassischer Massage und der Gruppe ohne Intervention finden konnte.

Der PHQ-Score der Kontrollgruppe zeigte von T2 zu T3 wieder eine leichte, nicht signifikante Reduktion der Depressivität um annähernd 2 Punkte. Bei den Stimmungsskalen des BSF war dieser Effekt nicht zu beobachten. Zu erwarten wäre jedoch eher, dass die augenblickliche Stimmung (BSF) sich in der Kontrollgruppe von T2 zu T3 im Hinblick auf die PMR verbessert und dass der Depressivitätsscore des PHQ sich nicht verändert. Der Abfall des PHQ-Scores spiegelt einen längerfristigen Effekt wider, welcher eventuell auf eine andauernde motivierte und erfreute Haltung hinsichtlich der anstehenden PMR zu interpretieren oder möglicherweise auf die Betreuung durch eine Psychologin in festen zeitlichen Abständen zurückzuführen ist.

Es soll darauf hingewiesen werden, dass die in dieser Studie gemessenen PHQ-Werte von 5 bis 8 nur knapp über denen der Allgemeinbevölkerung liegen, die einen PHQ von durchschnittlich 4 aufweist, sodass man bei einem Teil der

eingeschlossenen Patientinnen allenfalls geringgradige depressive Störungen detektieren kann (Fann et al., 2008). Die ängstliche Depressivität der Studienpatienten reicht von 14 bis 21. Stationäre Patienten weisen einen Score von ca. 26, psychosomatische Patienten einen Score von 40 auf. Die gehobene Stimmung stationärer Patienten liegt bei 31, die von psychosomatischen Patienten bei 20. Die Zahlen der vorliegenden Studie liegen mit 49 bis 61 weit darüber (Rose et al., 2000).

4.3. Immunologische Effekte von Massage

Kurz nach der Massagetherapie waren in der vorliegenden Studie sowohl die Th1- als auch die Th2-Zytokinkonzentrationen erhöht. Dabei zeigte sich jedoch relativ ein deutlicherer Anstieg der Th1-Zytokine, was auch durch die tendenziell angestiegene Th1/Th2-Zytokinbalance widergespiegelt wurde. Keiner der beobachteten Effekte erreichte jedoch das Signifikanzniveau.

Die in den unter Punkt 1.3.4. erwähnten Studien haben vor allem Veränderungen des zellulären Immunsystems durch Massage untersucht. Die gefundene Erhöhung der Aktivität bzw. der Zellzahlen des zellulären Immunsystems geht letztendlich mit einer Erhöhung der Th1-Zytokine einher bzw. wird erst durch diese bedingt. So fanden diese Studien z.B. eine Erhöhung der NKCA bzw. NKCC nach Massage (Ironson et al., 1996; Zeitlin et al., 2000; Iwama und Akama, 2002). Hernandez-Reif et al. fanden diese NKCC-Erhöhung nicht (Hernandez-Reif et al., 2004). Erhöhte NK-Zellzahlen nach Massagetherapie wurden in sechs Studien nach Massagetherapie gefunden (Ironson et al., 1996; Diego et al., 2001; Hernandez-Reif et al., 2004; Hernandez-Reif et al., 2005; Kuriyama et al., 2005; Shor-Posner et al., 2006). Erhöhung der Anzahl an CD8+ zytotoxischen T-Lymphozyten unter Massagetherapie wurde in fünf Studien beobachtet (Ironson et al., 1996; Iwama und Akama, 2002; Shor-Posner et al., 2004; Kuriyama et al., 2005; Shor-Posner et al., 2006).

Die Veränderung der Th1/Th2-Balance durch Massage wurde bislang nicht untersucht. Es ist jedoch anzunehmen, dass oben beschriebene Zellzahl- und Zellaktivitätsveränderungen unter klassischer Massage mit veränderten Zytokinkonzentrationen und folglich möglicherweise mit verlagelter Th1/Th2-

Immunbalance hin zur Th1-Antwort einhergehen, was sich wiederum positiv auf die Tumorabwehr auswirken könnte.

Im Vordergrund der vorliegenden Studie steht letztlich die Fragestellung, ob die klassische Massagetherapie eine sinnvolle Ergänzung der konventionellen Krebstherapie darstellt und somit ist die Frage überaus bedeutend, ob im Zuge der Massagetherapie ein positiver Einfluss auf das insbesondere für die Krebsabwehr zuständige zelluläre Immunsystem zu verzeichnen ist. Im Einklang mit vorangegangenen Studien fanden wir, wenn auch unter dem Signifikanzniveau, eine Erhöhung der für die zelluläre Abwehr maßgeblichen Th1-Immunantwort unter Massagetherapie. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Fluktuationen der Zytokinkonzentrationen auch physiologisch auftreten bzw. auf ein anderes immunologisches Geschehen zurückzuführen sein können und dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie in nachfolgenden Studien an größeren Patientenzahlen überprüft werden müssen (Pollmacher et al., 2002; Dunn et al., 2005).

4.4. Stresserleben und Th1/Th2-Balance

In der vorliegenden Studie konnte aufgezeigt werden, dass sich, wie in vielen Tier- und Humanstudien bereits beschrieben, chronischer Stress umgekehrt proportional zur Th1-Immunantwort verhält, denn das unter Massagetherapie reduzierte Stresserleben ging mit ansteigenden Th1-Zytokinkonzentrationen einher. Dennoch war ein Anstieg sowohl der Th1- als auch der Th2-Parameter zu verzeichnen, wobei jedoch der Anstieg der Th1-Zytokine überwog.

Betrachtet man die immunologischen Parameter der PSQ-Responder und PSQ-Nonresponder, so zeigt sich, dass hinsichtlich des Stresserlebens diejenigen Patientinnen profitieren, die am Anfang der Studie einen höheren PSQ-Wert aufweisen, während der PSQ-Wert der Patientinnen mit geringerem Stressniveau zu T1 durch Massage nicht mehr reduziert wird. Dies entspricht den Ergebnissen der Studie von Krischer et al., welche herausfanden, dass von Interventionen zum Stressmanagement vor allem Patienten mit höherem Stresslevel profitieren (Krischer et al., 2007). Die PSQ-Nonresponderinnen jedoch profitieren in der vorliegenden Studie im Hinblick auf die Th1- und Th2-Zytokinkonzentrationen, was bei den PSQ-Respondern nicht nachweisbar ist. So ließ sich für TNF- α und die Th1-

Summenkonzentration marginale Signifikanz im Gruppenvergleich nachweisen, d.h. dass die TNF- α - und die Th1-Gesamtkonzentration bei den Nonrespondern nach Massage deutlich höher sind als bei den Respondern. Im Verlauf innerhalb der PSQ-Nonresponder fand sich ein signifikanter Anstieg von IL-4, IL-10 und der Th2-Summenkonzentration sowie ein marginal signifikanter Anstieg von IFN- γ , IL-2 und der Th1-Summenkonzentration. Der Th1/Th2-Quotient der PSQ-Nonresponder steigt im Vergleich zu den PSQ-Respondern stärker an und geht von T2 zu T3 wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Insgesamt wird deutlich, dass signifikante und marginal signifikante Veränderungen nur bei den PSQ-Nonrespondern gefunden wurden, deren PSQ-Wert sich konstant auf niedrigerem Niveau befand. Die Verläufe innerhalb der PSQ-Responder-Gruppe waren durchweg nicht signifikant. Bei chronisch weniger gestressten Individuen können solche immunologischen Verbesserungen offenbar schneller erreicht werden als bei Patienten mit höherem PSQ-Wert. Interessant ist ebenfalls, dass die PSQ-Nonresponder, d.h. die Patientinnen, die von vorn herein einen niedrigeren Stresswert haben, zu T1 einen höheren Th1/Th2-Quotienten aufweisen als die PSQ-Responderinnen. Sechs Wochen nach Ende der Intervention befindet sich dieser wieder auf dem Ausgangsniveau, jedoch wiederum höher als bei den PSQ-Responderinnen. Auffällig ist, dass vor allem Th2-Werte bei den Nonresponderinnen das Signifikanzniveau erreicht haben. Auch die Th1-Werte zeigen deutliche Verläufe, jedoch finden sich hier teilweise hohe Standardabweichungen, die verhindern, dass hier das Signifikanzniveau erreicht wird.

Aus diesen Daten ergibt sich im Umkehrschluss die Hypothese, dass, wenn nur Patienten mit niedrigem Ausgangs-PSQ in die vorliegende Studie eingeschlossen worden wären, die immunologischen Ergebnisse der Gesamtstudie möglicherweise deutlicher ausgefallen wären und das Signifikanzniveau erreicht hätten. Entsprechend könnten die Ergebnisse nach längerer Dauer der Interventionsperiode oder bei höherer Interventionsfrequenz das Signifikanzniveau erreichen.

Der Erwägung von Krischer et al., dass bei Patienten mit geringerem Stressniveau das Stresslevel durch stressreduzierende Maßnahmen nicht signifikant absinkt, ist primär zuzustimmen. Jedoch scheinen diese Patienten, entsprechend den vorliegenden Studienergebnissen, hinsichtlich ihrer Th1/Th2-Immunbalance zu profitieren. Dies passt zu den Ergebnissen zweier Studien, die gezeigt haben, dass Cortisol, welches immunsuppressiv wirkt, unter Massagetherapie signifikant reduziert

wird (Field et al., 1996; Kuriyama et al., 2005; Listing et al., in Vorbereitung). Hernandez-Reif et al. fanden diesen Effekt jedoch nicht (Hernandez-Reif et al., 2004).

4.5. Depressivität, Stimmung und Th1/Th2-Balance

Neben einer Depressivitätsabnahme und einer Stimmungssteigerung misst die vorliegende Studie eine Zunahme der Th1-Immunantwort. Die meisten Studien berichten jedoch von einer positiven Korrelation von Depressivität und Th1-Immunantwort. Verschiedene Studien haben eine verminderte Funktionsfähigkeit des zellulären Abwehrsystems unter Depressivität festgestellt (Schleifer et al., 1996; Zorrilla et al., 2001; Nunes et al., 2002). Eine erhöhte Funktionsfähigkeit des zellulären Immunsystems wird jedoch mitunter durch eine suffiziente Th1-Zytokinproduktion gewährleistet, was allerdings die Frage aufwirft, ob erhöhte Konzentrationen der Th1-Zytokine, wie sie in vorangegangenen Studien im Rahmen depressiver Störungen gefunden wurden, eventuell als ein Kompensationsversuch der Insuffizienz des zellulären Abwehrsystems zu verstehen sind.

Hinzu kommt, dass psychopathologischen Zuständen bisher keine definitiven Zytokinprofile zugeordnet werden konnten und dass die Zytokinmengen, die in depressiven Individuen gefunden wurden, extrem gering sind, verglichen mit den therapeutischen bzw. den tierexperimentell verabreichten Dosen, die eine Depression hervorzurufen imstande waren (Pollmacher et al., 2002; Dunn et al., 2005). Auch soll an dieser Stelle erwähnt sein, dass sich hinter einer Konzentrationserhöhung auch ein Infekt oder ein anderes immunologisches Geschehen im Sinne einer organischen Erkrankung verbergen kann (Yirmiya, 2000). In künftigen Studien sollte deshalb eine exakte Jetzt- und Eigenanamnese durchgeführt und Protokoll über den gesundheitlichen Zustand des Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten geführt werden. Des Weiteren ist nicht zu vergessen, dass Schwankungen der Zytokinkonzentrationen auch physiologisch auftreten können und dass nichtsignifikante Ergebnisse wie in der vorliegenden Studie in nachfolgenden Studien überprüft werden müssen (Pollmacher et al., 2002; Dunn et al., 2005).

Auch ist zu sagen, dass IFN- γ , das Th1-Leitzytokin, experimentell keine Depressivität erzeugt im Gegensatz zu anderen Th1-Zytokinen wie z.B. IFN- β , IFN- α und IL-2 (Valentine et al., 1998; Gohier et al., 2003; Dunn et al., 2005). Ebenso ist das regelmäßig bei Depressivität erhöhte IL-6 zwar ein proinflammatorisches, jedoch kein Th1-, sondern ein Th2-Zytokin (Musselman et al., 2001; Antoni et al., 2006). Insofern wäre die Bestimmung des IL-6 nach Massagetherapie in Zusammenschau mit den Depressivitätsscores in künftigen Studien möglicherweise aussagekräftig.

4.6. Methodische Überlegungen

Ein Teil der Ergebnisse dieser Studie, insbesondere hinsichtlich der Fragebogenerhebungen, erscheinen im Hinblick auf einen therapeutischen Einsatz der Massage in der Versorgung von Krebspatienten sehr vielversprechend. Die nachgewiesenen Effekte sind zurückzuführen auf verschiedene Faktoren, die hier kurz umrissen werden sollen. So wurde der Faktor „Geschlecht“ von vorn herein dadurch eliminiert, dass nur Frauen in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden. Hinzu kommt, dass die Vergleichbarkeit der Gruppen insofern gewährleistet ist, als dass das Durchschnittsalter mit 59,5 Jahren in der Versuchs- und 59,9 Jahren in der Kontrollgruppe sich lediglich um 0,4 Jahre unterscheidet. Ein weiterer Punkt, der die Vergleichbarkeit der Einzelergebnisse gewährleistet, ist, dass eine einzige Therapeutin, die den Beruf der Masseurin gelernt hat und diesen seit neun Jahren praktiziert, alle Patientinnen der Versuchsgruppe über den gesamten Zeitraum betreut hat, sodass die Patientinnen Gelegenheit hatten, Vertrauen zu fassen. Somit ist zu vermuten, dass Massage auch psychotherapeutische Effekte hat, insbesondere bei Konstanz des Therapeuten (Listing et al., in Druck).

Eine Innovation der vorliegenden Studie ist die Erfassung längerfristiger Massageeffekte, welche aufzeigen konnte, dass die Patientinnen auch nach sechs Wochen insbesondere auf psychologischer Ebene noch immer signifikante Benefits aufweisen.

Während die psychometrischen Daten die Effektivität von Massage klar nachweisen konnten, werfen die immunologischen Daten jedoch die Frage auf, weshalb von ihnen das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde.

Der Einfluss der Uhrzeit auf die Zytokinkonzentrationen wurde dadurch weitgehend limitiert, dass sämtliche Blutentnahmen vormittags zwischen 8 und 12 Uhr stattfanden. In erster Linie ist zu erwägen, dass eine höherfrequente bzw. auch eine länger dauernde Massagetherapie, über mehr als fünf Wochen appliziert, möglicherweise die gewünschten immunologischen Effekte erzielen könnte. Die Unterscheidung von PSQ-Respondern und PSQ-Nonrespondern innerhalb der Versuchsgruppe hat verdeutlicht, dass Patientinnen mit niedrigerem Stressniveau zu T1 eine höhere Th1-Immunantwort nach Massage aufweisen als Patientinnen mit höherem Stresserleben zu T1. Das bedeutet, dass bei Einschluss von ausschließlich weniger gestressten Individuen die Gesamtergebnisse hinsichtlich der Immunologie möglicherweise deutlicher ausgefallen wären. Ein weiterer Faktor, der an dieser Stelle erwähnt werden soll, sind die Patientenzahlen. Insbesondere für die Unterscheidung der PSQ-Responder und PSQ-Nonresponder wäre es wünschenswert, zu verifizieren, dass die in der vorliegenden Studie gefundenen signifikanten Unterschiede zwischen PSQ-Respondern und -Nonrespondern auch bei höheren Patientenzahlen nachweisbar sind. Außerdem sollte in nachfolgenden Studien, wie weiter oben bereits erwähnt, zu jedem Messzeitpunkt Protokoll über den gesundheitlichen Zustand der Patientinnen geführt werden, um Ausreißer hinsichtlich der immunologischen Daten besser interpretieren zu können.

5. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist das häufigste Malignom der Frau. Viele Brustkrebspatientinnen erleben im Laufe ihrer Erkrankung psychische Beeinträchtigungen wie Depressionen oder vermehrte Stressbelastung.

Die vorliegende randomisierte und kontrollierte Interventionsstudie untersucht Stresserleben, Depressivität, Stimmung und die Th1/Th2-Balance bei Brustkrebspatientinnen unter Massagetherapie. Einschlusskriterien waren u.a. $T \leq 2$, $N \leq 2$ und $M = 0$. Es wurden 34 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, davon jeweils 17 in Versuchs- und Kontrollgruppe. Die Versuchsgruppe erhielt über einen Zeitraum von fünf Wochen zweimal pro Woche klassische Massage, während die Kontrollgruppe Standardversorgung und keine weitere Intervention erhielt. Blutentnahmen und psychometrische Erhebungen mittels PSQ, PHQ-K und BSF erfolgten eine Woche vor Interventionsbeginn (T1), am Ende der Interventionsperiode (T2) und sechs Wochen nach Ende der Intervention (T3).

Die vorliegende Studie ist die erste, welche Zytokinkonzentrationen und die Th1/Th2-Balance nach klassischer Massage untersucht. Mit diesen Erhebungen soll überprüft werden, ob sich klassische Massage positiv auf die Th1-Immunantwort auswirkt, was möglicherweise eine Stärkung der zellulären Immunität und damit auch der Tumorabwehr durch Massage widerspiegelt. Ebenso erfasst die vorliegende Studie erstmalig längerfristige Effekte der Massagetherapie.

Das Stresserleben (PSQ) war nach Massagetherapie (T2) signifikant reduziert. Die Stressreduktion war auch nach sechs weiteren Wochen signifikant, d.h. es konnte hier ein kurz- und ein längerfristiger Massageeffekt nachgewiesen werden. Die Depressivität (PHQ-K) der Versuchsgruppe zeigte am Ende der Interventionsperiode (T2) im Gruppenvergleich einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. Auch der Verlauf innerhalb der Versuchsgruppe zeigte eine signifikante Reduktion nach Massage (T2). Außerdem konnte hier eine signifikante längerfristige Reduktion (T3) nachgewiesen werden. Die ängstliche Depressivität (BSF) der Versuchsgruppe zeigte nach Massage (T2) eine signifikante Abnahme, welche auch sechs Wochen nach Interventionsende (T3) noch nachweisbar war.

Bei der gehobenen Stimmung (BSF) war nach der klassischen Massage (T2) ein signifikanter Anstieg nachweisbar. Ein längerfristiger Effekt fand sich nicht.

Die Auswertung der immunologischen Daten zeigte einen nicht signifikanten Anstieg aller Zytokine nach Massage. Dabei stiegen die Th1-Zytokine relativ deutlicher an als die Th2-Zytokine und auch der Th1/Th2-Quotient zeigte einen geringen Anstieg.

Die Aufteilung der Versuchsgruppe in PSQ-Responder und PSQ-Nonresponder verdeutlicht, dass bei Patientinnen mit hohem PSQ-Baselinescore die Behandlung mit klassischer Massage eine Reduktion des Stresserlebens herbeiführt, während Patientinnen mit niedrigerem Stresserleben signifikant und marginal signifikant vermehrte Zytokinkonzentrationen aufweisen. Hinsichtlich der immunologischen Parameter konnte kein längerfristiger Effekt (T3) detektiert werden.

Die vorliegende Studie zeigt, dass Massagetherapie ein effizientes Verfahren zur Reduktion von Stresserleben sowie von Depressivität und depressiver Stimmung darstellt.

Eine Integration der klassischen Massagetherapie in die Behandlung und Nachsorge von Krebspatienten, insbesondere von Brustkrebspatientinnen, ist, entsprechend den vorliegenden Studienergebnissen, als äußerst sinnvoll zu erachten.

Es bedarf weiterer intensiver Forschung, um die genauen Wirkmechanismen von Massagetherapie und anderen Komplementärtherapien auf hormoneller und immunologischer Ebene nachzuweisen und somit Dringlichkeit und Bedeutung ihrer Integration in die moderne Krebstherapie wissenschaftlich zu evaluieren.

6. Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|---|
| ACTH | - | Adrenocorticotropes Hormon |
| ANS | - | Autonomes Nervensystem |
| APC | - | Antigenpräsentierende Zellen |
| BDI | - | Beck Depression Inventory |
| BSF | - | Berliner Stimmungsfragebogen |
| CBA | - | Cytometric Bead Array |
| CD | - | Cluster of Differentiation |
| CRH | - | Corticotropin-Releasing-Hormon |
| IL | - | Interleukin |
| IFN | - | Interferon |
| HADS | - | Hospital Anxiety and Depression Scale |
| HPAA | - | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse |
| LZ | - | Lymphozyten |
| MD | - | Majore Depression |
| MHC | - | Major Histocompatibility Complex |
| MZP | - | Messzeitpunkt |
| NKCA | - | Aktivität der Natürlichen Killerzellen |
| NKCC | - | Zytotoxizität der Natürlichen Killerzellen |
| NK-Zellen | - | Natürliche Killerzellen |
| PHA | - | Lectin von <i>Phaeseolus vulgaris</i> |
| PHQ(-K) | - | (Kurzform des) Patient Health Questionnaire |
| PI | - | Gemisch aus Phorbol-12,13-dibuydrat und Ionomycin |
| PMR | - | Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson |
| POMS | - | Profile of Mood States |
| PSQ | - | Perceived Stress Questionnaire |
| SNS | - | Sympathisches Nervensystem |
| TNF | - | Tumornekrosefaktor |
| VAS | - | Visuelle Analogskala |
| VEGF | - | Vascular Endothelial Growth Factor |

7. Literaturverzeichnis

- 1 Agarwal A, Verma S, Burra U, Murthy NS, Mohanty NK, Saxena S (2006) Flow cytometric analysis of Th1 and Th2 cytokines in PBMCs as a parameter of immunological dysfunction in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder. *Cancer Immunol Immunother* 55:734-743.
- 2 Ahles TA, Tope DM, Pinkson B, Walch S, Hann D, Whedon M, Dain B, Weiss JE, Mills L, Silberfarb PM (1999) Massage therapy for patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *J Pain Symptom Manage* 18:157-163.
- 3 Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD (2001) Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. *J Invest Dermatol* 117:309-317.
- 4 Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, Stefanek M, Sood AK (2006) The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 6:240-248.
- 5 Arolt V, Rothermundt M (2005) [The immunology of psychiatric disorders]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 55:36-48.
- 6 Badino GR, Novelli A, Girardi C, Di Carlo F (1996) Evidence for functional beta-adrenoceptor subtypes in CG-5 breast cancer cell. *Pharmacol Res* 33:255-260.
- 7 Bais AG, Beckmann I, Lindemans J, Ewing PC, Meijer CJ, Snijders PJ, Helmerhorst TJ (2005) A shift to a peripheral Th2-type cytokine pattern during the carcinogenesis of cervical cancer becomes manifest in CIN III lesions. *J Clin Pathol* 58:1096-1100.
- 8 Billhult A, Bergbom I, Stener-Victorin E (2007) Massage relieves nausea in women with breast cancer who are undergoing chemotherapy. *J Altern Complement Med* 13:53-57.
- 9 Boon HS, Olatunde F, Zick SM (2007) Trends in complementary/alternative medicine use by breast cancer survivors: comparing survey data from 1998 and 2005. *BMC Womens Health* 7:4.
- 10 Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A (2005) Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *Bmj* 330:702.

- 11 Calcagni E, Elenkov I (2006) Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1069:62-76.
- 12 Campbell MJ, Scott J, Maecker HT, Park JW, Esserman LJ (2005) Immune dysfunction and micrometastases in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 91:163-171.
- 13 Caras I, Grigorescu A, Stavaru C, Radu DL, Mogos I, Szegli G, Salageanu A (2004) Evidence for immune defects in breast and lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 53:1146-1152.
- 14 Cassileth BR, Vickers AJ (2004) Massage therapy for symptom control: outcome study at a major cancer center. *J Pain Symptom Manage* 28:244-249.
- 15 Chang MY, Wang SY, Chen CH (2002) Effects of massage on pain and anxiety during labour: a randomized controlled trial in Taiwan. *J Adv Nurs* 38:68-73.
- 16 Cherkin DC, Eisenberg D, Sherman KJ, Barlow W, Kaptchuk TJ, Street J, Deyo RA (2001) Randomized trial comparing traditional Chinese medical acupuncture, therapeutic massage, and self-care education for chronic low back pain. *Arch Intern Med* 161:1081-1088.
- 17 Corner J, Cawley N, Hildebrand S (1995) An evaluation of the use of massage and essential oils on the wellbeing of cancer patients. *Int J Palliat Nurs* 1:67-73.
- 18 Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M, Shaw K, Friedman L, Ironson G (2001) HIV adolescents show improved immune function following massage therapy. *Int J Neurosci* 106:35-45.
- 19 Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaurepaire R (2005) Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev* 29:891-909.
- 20 Elenkov IJ, Chrousos GP (1999) Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab* 10:359-368.
- 21 Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP (2005) Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation* 12:255-269.
- 22 Ernst E (2003) Massage treatment for back pain. *Bmj* 326:562-563.

- 23 Fann JR, Berry DL, Wolpin S, Austin-Seymour M, Bush N, Halpenny B, Lober WB, McCorkle R (2008) Depression screening using the Patient Health Questionnaire-9 administered on a touch screen computer. *Psychooncology*.
- 24 Field T, Diego M, Cullen C, Hernandez-Reif M, Sunshine W, Douglas S (2002) Fibromyalgia pain and substance P decrease and sleep improves after massage therapy. *J Clin Rheumatol* 8:72-76.
- 25 Field T, Grizzle N, Scafidi F, Schanberg S (1996) Massage and relaxation therapies' effects on depressed adolescent mothers. *Adolescence* 31:903-911.
- 26 Field T, Henteleff T, Hernandez-Reif M, Martinez E, Mavunda K, Kuhn C, Schanberg S (1998) Children with asthma have improved pulmonary functions after massage therapy. *J Pediatr* 132:854-858.
- 27 Field T, Hernandez-Reif M, Seligman S, Krasnegor J, Sunshine W, Rivas-Chacon R, Schanberg S, Kuhn C (1997a) Juvenile rheumatoid arthritis: benefits from massage therapy. *J Pediatr Psychol* 22:607-617.
- 28 Field T, Hernandez-Reif M, Taylor S, Quintino O, Burman I (1997b) Labor pain is reduced by massage therapy. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 18:286-291.
- 29 Field T, Morrow C, Valdeon C, Larson S, Kuhn C, Schanberg S (1992) Massage reduces anxiety in child and adolescent psychiatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31:125-131.
- 30 Field TM (1998) Massage therapy effects. *Am Psychol* 53:1270-1281.
- 31 Filella X, Alcover J, Zarco MA, Beardo P, Molina R, Ballesta AM (2000) Analysis of type T1 and T2 cytokines in patients with prostate cancer. *Prostate* 44:271-274.
- 32 Fischman HK, Pero RW, Kelly DD (1996) Psychogenic stress induces chromosomal and DNA damage. *Int J Neurosci* 84:219-227.
- 33 Fliege H, Rose M, Arck P, Levenstein S, Klapp BF (2001) Validierung des "Perceived Stress Questionnaire" (PSQ) an einer deutschen Stichprobe. *Diagnostica* 47:142-152.
- 34 Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S, Kavanaugh D, Carbone DP (1996) Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med* 2:1096-1103.
- 35 GEKID (2006) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und RKI. Krebs in Deutschland 2003-2004:54-58.

- 36 Glaser R, Kiecolt-Glaser JK (2005) Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 5:243-251.
- 37 Gohier B, Goeb JL, Rannou-Dubas K, Fouchard I, Cales P, Garre JB (2003) Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry* 4:115-118.
- 38 Gotay CC (2005) Behavior and cancer prevention. *J Clin Oncol* 23:301-310.
- 39 Hernandez-Reif M, Field T, Ironson G, Beutler J, Vera Y, Hurley J, Fletcher MA, Schanberg S, Kuhn C, Fraser M (2005) Natural killer cells and lymphocytes increase in women with breast cancer following massage therapy. *Int J Neurosci* 115:495-510.
- 40 Hernandez-Reif M, Ironson G, Field T, Hurley J, Katz G, Diego M, Weiss S, Fletcher MA, Schanberg S, Kuhn C, Burman I (2004) Breast cancer patients have improved immune and neuroendocrine functions following massage therapy. *J Psychosom Res* 57:45-52.
- 41 Hotopf M, Chidgey J, Addington-Hall J, Ly KL (2002) Depression in advanced disease: a systematic review Part 1. Prevalence and case finding. *Palliat Med* 16:81-97.
- 42 Ironson G, Field T, Scafidi F, Hashimoto M, Kumar M, Kumar A, Price A, Goncalves A, Burman I, Tetenman C, Patarca R, Fletcher MA (1996) Massage therapy is associated with enhancement of the immune system's cytotoxic capacity. *Int J Neurosci* 84:205-217.
- 43 Iwama H, Akama Y (2002) Skin rubdown with a dry towel activates natural killer cells in bedridden old patients. *Med Sci Monit* 8:CR611-615.
- 44 Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R (1992) Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci* 13:24-28.
- 45 Kidd P (2003) Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev* 8:223-246.
- 46 Krischer MM, Xu P, Meade CD, Jacobsen PB (2007) Self-administered stress management training in patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 25:4657-4662.
- 47 Kronfol Z (2002) Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 5:333-343.
- 48 Kuriyama H, Watanabe S, Nakaya T, Shigemori I, Kita M, Yoshida N, Masaki D, Tadaï T, Ozasa K, Fukui K, Imanishi J (2005) Immunological and

Psychological Benefits of Aromatherapy Massage. *Evid Based Complement Alternat Med* 2:179-184.

49 Lang K, Entschladen F, Weidt C, Zaenker KS (2006) Tumor immune escape mechanisms: impact of the neuroendocrine system. *Cancer Immunol Immunother* 55:749-760.

50 Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M (2003) Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol* 157:415-423.

51 Listing M, Rauchfuss M, Voigt B, Krohn M (in Vorbereitung) The effects of classical massage therapy on stress perception and cortisol in breast cancer patients.

52 Listing M, Reissbauer A, Krohn M, Voigt B, Tjahono G, Becker J, Klapp BF, Rauchfuss M (in Druck) Massage therapy reduces physical discomfort and improves mood disturbances in women with breast cancer.

53 Listing M, Reißbauer A, Voigt B, Klapp BF, Rauchfuß M (2008) Use of Massage in the Care of Patients with Breast Cancer. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 68:359-369.

54 Lowe B, Unutzer J, Callahan CM, Perkins AJ, Kroenke K (2004) Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Med Care* 42:1194-1201.

55 Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, Bradley S, Coffin J, Jabbari S, Rainwater K, Ritchie JM, Yang M, Sood AK (2003) Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 9:4514-4521.

56 Lutgendorf SK, Johnsen EL, Cooper B, Anderson B, Sorosky JI, Buller RE, Sood AK (2002) Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 95:808-815.

57 Masur K, Niggemann B, Zanker KS, Entschladen F (2001) Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by beta-blockers. *Cancer Res* 61:2866-2869.

58 Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150:971-979.

59 Moyer CA, Rounds J, Hannum JW (2004) A meta-analysis of massage therapy research. *Psychol Bull* 130:3-18.

- 60 Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S, Pearce BD, Landry J, Glover S, McDaniel JS, Nemeroff CB (2001) Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 158:1252-1257.
- 61 Nan KJ, Wei YC, Zhou FL, Li CL, Sui CG, Hui LY, Gao CG (2004) Effects of depression on parameters of cell-mediated immunity in patients with digestive tract cancers. *World J Gastroenterol* 10:268-272.
- 62 Newport DJ, Nemeroff CB (1998) Assessment and treatment of depression in the cancer patient. *J Psychosom Res* 45:215-237.
- 63 Nunes SO, Reiche EM, Morimoto HK, Matsuo T, Itano EN, Xavier EC, Yamashita CM, Vieira VR, Menoli AV, Silva SS, Costa FB, Reiche FV, Silva FL, Kaminami MS (2002) Immune and hormonal activity in adults suffering from depression. *Braz J Med Biol Res* 35:581-587.
- 64 Ohm JE, Gabrilovich DI, Sempowski GD, Kisseleva E, Parman KS, Nadaf S, Carbone DP (2003) VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression. *Blood* 101:4878-4886.
- 65 Olney CM (2005) The effect of therapeutic back massage in hypertensive persons: a preliminary study. *Biol Res Nurs* 7:98-105.
- 66 Pasic J, Levy WC, Sullivan MD (2003) Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med* 65:181-193.
- 67 Penninx BW, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L, Cerhan JR, Wallace RB, Havlik RJ (1998) Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *J Natl Cancer Inst* 90:1888-1893.
- 68 Pinzon-Charry A, Maxwell T, McGuckin MA, Schmidt C, Furnival C, Lopez JA (2006) Spontaneous apoptosis of blood dendritic cells in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 8:R5.
- 69 Pollmacher T, Haack M, Schuld A, Reichenberg A, Yirmiya R (2002) Low levels of circulating inflammatory cytokines--do they affect human brain functions? *Brain Behav Immun* 16:525-532.
- 70 Post-White J, Kinney ME, Savik K, Gau JB, Wilcox C, Lerner I (2003) Therapeutic massage and healing touch improve symptoms in cancer. *Integr Cancer Ther* 2:332-344.
- 71 Preyde M (2000) Effectiveness of massage therapy for subacute low-back pain: a randomized controlled trial. *Cmaj* 162:1815-1820.

- 72 Price MA (2001) The role of psychosocial factors in the development of breast carcinoma: part I. The cancer prone personality. *Cancer* 91:679-685.
- 73 Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK (2004) Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 5:617-625.
- 74 Rose M, Scholler G, Jorres A, Danzer G, Klapp BF (2000) Patients' expressions of complaints as a predictor of the course of acute hepatitis A. *J Psychosom Res* 48:107-113.
- 75 Schachner L, Field T, Hernandez-Reif M, Duarte AM, Krasnegor J (1998) Atopic dermatitis symptoms decreased in children following massage therapy. *Pediatr Dermatol* 15:390-395.
- 76 Schleifer SJ, Keller SE, Bartlett JA, Eckholdt HM, Delaney BR (1996) Immunity in young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 153:477-482.
- 77 Schulz KH, Gold S (2006) [Psychological stress, immune function and disease development. The psychoneuroimmunologic perspective]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 49:759-772.
- 78 Schwarz MJ, Chiang S, Muller N, Ackenheil M (2001) T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun* 15:340-370.
- 79 Segerstrom SC, Miller GE (2004) Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 130:601-630.
- 80 Shor-Posner G, Hernandez-Reif M, Miguez MJ, Fletcher M, Quintero N, Baez J, Perez-Then E, Soto S, Mendoza R, Castillo R, Zhang G (2006) Impact of a massage therapy clinical trial on immune status in young Dominican children infected with HIV-1. *J Altern Complement Med* 12:511-516.
- 81 Shor-Posner G, Miguez MJ, Hernandez-Reif M, Perez-Then E, Fletcher M (2004) Massage treatment in HIV-1 infected Dominican children: a preliminary report on the efficacy of massage therapy to preserve the immune system in children without antiretroviral medication. *J Altern Complement Med* 10:1093-1095.
- 82 Shurin MR, Lu L, Kalinski P, Stewart-Akers AM, Lotze MT (1999) Th1/Th2 balance in cancer, transplantation and pregnancy. *Springer Semin Immunopathol* 21:339-359.
- 83 Smith MC, Reeder F, Daniel L, Baramée J, Hagman J (2003) Outcomes of touch therapies during bone marrow transplant. *Altern Ther Health Med* 9:40-49.

- 84 Soden K, Vincent K, Craske S, Lucas C, Ashley S (2004) A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting. *Palliat Med* 18:87-92.
- 85 Sood AK, Bhatti R, Kamat AA, Landen CN, Han L, Thaker PH, Li Y, Gershenson DM, Lutgendorf S, Cole SW (2006) Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 12:369-375.
- 86 Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P (1998) Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 25:39-47.
- 87 van't Spijker A, Trijsburg RW, Duivenvoorden HJ (1997) Psychological sequelae of cancer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980. *Psychosom Med* 59:280-293.
- 88 Wilkie DJ, Kampbell J, Cutshall S, Halabisky H, Harmon H, Johnson LP, Weinacht L, Rake-Marona M (2000) Effects of massage on pain intensity, analgesics and quality of life in patients with cancer pain: a pilot study of a randomized clinical trial conducted within hospice care delivery. *Hosp J* 15:31-53.
- 89 Williamson J, White A, Hart A, Ernst E (2002) Randomised controlled trial of reflexology for menopausal symptoms. *Bjog* 109:1050-1055.
- 90 Wittchen HU, Jacobi F (2005) Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 15:357-376.
- 91 Yirmiya R (2000) Depression in medical illness: the role of the immune system. *West J Med* 173:333-336.
- 92 Zeitlin D, Keller SE, Shiflett SC, Schleifer SJ, Bartlett JA (2000) Immunological effects of massage therapy during academic stress. *Psychosom Med* 62:83-84.
- 93 Zhou FL, Zhang WG, Wei YC, Xu KL, Hui LY, Wang XS, Li MZ (2005) Impact of comorbid anxiety and depression on quality of life and cellular immunity changes in patients with digestive tract cancers. *World J Gastroenterol* 11:2313-2318.
- 94 Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K (2001) The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 15:199-226.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die diese Arbeit unterstützt und möglich gemacht haben. In erster Linie gilt dieser Dank meiner Doktormutter Frau PD Dr. Martina Rauchfuß für die freundliche Überlassung des Themas.

Ich danke Frau PD Dr. Eva Peters für die Bereitstellung der notwendigen Materialien und Geräte sowie für ihre Unterstützung und die zahlreichen Anregungen.

Herrn Prof. Dr. Burghard Klapp und Frau Prof. Dr. Petra Arck möchte ich dafür danken, dass für die immunologischen Bestimmungen die Räumlichkeiten des PNI-Labors zur Verfügung gestellt wurden.

Weiterhin danke ich Barbara Voigt und Monika Gracia Tjahjono für die stetige Hilfe bei der Durchführung der Studie.

Meiner Mitdotorandin Miriam Listing möchte ich dafür danken, dass sie die vorliegende Studie in dieser Form erst ermöglicht und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinem lieben Mann Marius.

9. Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Erklärung an Eides statt

Ich, Michaela Krohn, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Wirkung klassischer Massage auf immunologische und psychologische Parameter bei Brustkrebspatientinnen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 27.08.2008

Michaela Krohn