

**Der Zusammenhang zwischen subjektiv empfundenem
Stress und Tumor-Mortalität**

*Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Philosophie an der Ludwig-Maximilians-Universität
München*

vorgelegt von

Sylvia Carola Maria Kugler

aus

München

Referent: Prof. Dr. Rainer Schandry

Korreferent: Prof. Dr. Rolf Engel

Tag der mündlichen Prüfung: 07. Juli 2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Vorwort.....	6
2.	Abstract.....	9
3.	Hypothese.....	12
4.	Ziel und wissenschaftlicher Wert dieser Studie.....	12
5.	Aktualität des Themas.....	13
6.	Kurzer Überblick zur bestehenden Literatur.....	15
7.	Einleitung.....	23
7.1.	Neueste Forschungsergebnisse (Stand März 2011).....	29
8.	Die wichtigsten Stresshormone.....	31
9.	Das vegetative Nervensystem; Sympathikus/Parasympathikus.....	33
9.1.	Einfluss von β -Blockern auf das vegetative Nervensystem.....	34
9.2.	Chronischer Stress und das Immunsystem.....	36
9.3.	Einfluss von chronischen Stress auf typische „Zivilisationskrankheiten“.....	36
10.	Einführende Übersicht zum österreichischen Versicherungssystem.....	38
10.1.	Struktur und Management des Gesundheitssystems.....	38
10.2.	Vorsorgeuntersuchungen für Erwachsene.....	39
11.	Die ICD-Klassifikation.....	40
12.	Konzept der durchgeführten Studie zu dieser Dissertationsarbeit.....	41
13.	Die Population der Studie.....	42
14.	Ablauf und Durchführung der Studie.....	42
14.1.	Rekrutierung, Befragung, Untersuchungstermine.....	42
14.2.	Der „white coat effect“.....	45
14.3.	Die Fragebogenauswertung.....	47
15.	Methoden.....	48
15.1.	Statistik.....	49
15.1.1.	Hazard-Ratio.....	50
15.1.2.	Konfidenz-Intervall.....	51
15.1.3.	Probability (P-Wert).....	51
16.	Ergebnisse der Studie.....	52
16.1.	Verlauf der Studie.....	52
16.2.	Verstorbene in der Gesamtpopulation.....	55
16.2.1.	Ergebnisse verstorbene Tumorpatienten und Stress:.....	60
16.3.	Geschlechteraufteilung in der vorliegenden Studie.....	66
16.3.1.	Stress und Geschlecht in der Gesamtpopulation.....	66
16.3.2.	Gesamtpopulation und verstorbene Tumorpatienten im Vergleich.....	66
16.3.3.	Hazard-Ratio für Stress, verstorbene Tumorpatienten und Geschlecht.....	69
16.4.	Ergebnisse zur Altersaufteilung.....	70

16.4.1.	Ergebnisse zur Altersaufteilung in der Gesamtpopulation	70
16.4.2.	Gesamtpopulation und Population der Tumorpatienten im Vergleich....	71
16.4.3.	Hazard-Ratio für Stress, verstorbene Tumorpatienten und Alter	74
16.5.	Ergebnisse zum Body-Mass-Index (BMI)	75
16.5.1.	Ergebnisse zum BMI in der Gesamtpopulation	75
16.5.2.	Gesamtpopulation und verstorbene Tumorpatienten im Vergleich	76
16.5.3.	Hazard-Ratio zu verstorbenen Tumorpatienten, Stress und BMI	77
16.6.	Ergebnisse zum Rauchverhalten.....	79
16.6.1.	Ergebnisse zum Rauchverhalten in der Gesamtpopulation.....	79
16.6.2.	Gesamtpopulation und verstorbene Tumorpatienten im Vergleich	79
16.6.3.	Hazard-Ratio zu verstorbenen Tumorpatienten, Stress und Rauchen ..	80
16.7.	Ergebnisse zur sportlichen Aktivität.....	80
16.7.1.	Ergebnisse zur sportlichen Aktivität in der Gesamtpopulation.....	80
16.7.2.	Gesamtpopulation und verstorbene Tumorpatienten im Vergleich	82
16.7.3.	Hazard-Ratio zu verstorbenen Tumorpatienten und Sport	84
16.8.	Ergebnisse zur β -Blocker Medikation	84
16.8.1.	Gesamtpopulation und verstorbene Tumorpatienten im Vergleich	84
16.8.2.	Ergebnisse zu verstorbenen Tumorpatienten, Stress und β -Blocker.....	85
16.8.3.	Hazard-Ratio für Stress, verstorbenen Tumorpatienten und β -Blocker ..	85
16.9.	Ergebnisse zum Weiß-Kittel-Effekt	86
16.9.1.	Gesamtpopulation und verstorbene Tumorpatienten im Vergleich	86
16.9.2.	Ergebnisse für Weiß-Kittel-Effekt.....	87
17.	Diskussion.....	89
17.1.	Stress und chronische Krankheiten wie Krebs.....	89
17.2.	Ziel meiner Studie	90
17.3.	Hauptergebnis und Nebenergebnisse	91
17.4.	Erklärungsmodell Unterschiede von Studien an Tieren und Menschen	93
17.4.1.	Einflussgrößen Mentalität und Charakter	94
17.4.2.	Einflussgröße Angst	95
17.4.3.	Einflussgröße Geschlecht.....	97
17.4.4.	Einflussgröße Alter	99
17.4.5.	Einflussgröße β -Blocker.....	101
17.4.6.	Die Einflussgrößen Rauchen und Sport.....	101
17.4.7.	Die Einflussgröße BMI	103
18.	Stärken und Schwächen meiner Studie.....	107
18.1.	Gütekriterien meiner Studie.....	107
18.1.1.	Objektivität.....	107

18.1.2. Reliabilität.....	108
18.1.3. Validität	108
18.1.4. Nebengütekriterien	108
19. Evaluation und kritische Diskussion der Methoden und des Studien-Designs	109
19.1. Schwierigkeiten den persönlichen Stress Level objektiv zu erfassen.....	110
19.2. Zukünftige Optimierungsvorschläge für eine weitere Studien	111
19.3. Gewinn für die Wissenschaft durch meine Studie:.....	113
19.4. Zusammenfassende Schlussfolgerung.....	115
20. Danksagung	117
21. Appendices	118
21.1. Parameter, die bei vorliegender Studie erhoben wurden	118
21.2. Internationale Einheiten für Blut-chemische Parameter	122
21.3. Originalfragebogen und Vorläufer.....	123
21.4. Antragsformular für Sterbedaten	127
21.5. Abkürzungen, Fremd- und Fachwörter	128
21.6. Tabellenverzeichnis.....	134
21.7. Abbildungsverzeichnis.....	136
21.8. Referenzen/Literaturverzeichnis	138
21.9. Internet-Quellen:	151

1. Vorwort

Bereits 1998 hatte ich aus innerer Überzeugung begonnen ehrenamtlich für das psychologische Wohl von Tumorpatienten Sorge zu tragen und mich in diesem Bereich zu engagieren. Meine endgültige Entscheidung meine Kräfte verstärkt in das Thema „Stress und Tumorentstehung“ zu investieren und mich eingehend mit dieser Thematik zu beschäftigen wurde von mir ein paar Jahre später, nämlich im Jahr 2006 getroffen.

Diese Entscheidung traf ich sicherlich aus vielerlei Gründen. Zum Einen durfte ich mit zahlreichen weiteren Studenten der Psychologie eine Lesung von *Prof. Dr. Schandry* an der Ludwig-Maximilians Universität in München besuchen, in der er, wie in so vielen anderen Lesungen, in flammender, überzeugender Art, in einer rhetorisch und didaktisch sehr geschickten Präsentation, mich und weitere Studenten mit diesem Thema konfrontierte und begeisterte. Meine Entscheidung, genau dieses Thema für meine Dissertation auszuwählen, hat aber auch sehr emotionale Gründe, da meine Familie und ich etwa zur gleichen Zeit die schwere Erkrankung und den Tod meines lieben Vaters zu verkraften hatten. Er starb an einer progredient verlaufenden und sehr aggressiven Form eines Karzinoms, dem so genannten Plattenepithelkarzinom.

Ebenfalls großen Einfluss auf mich nahmen die Erkrankungen von anderen Personen, die mir sehr nahe standen. Damit verknüpft empfand ich das Bedürfnis Krebspatienten „retten“ zu wollen. Meine Betreuung der Tumorpatienten bestand hauptsächlich in einem psychologischen Beistand in dieser schwierigen Lebenssituation und war in erster Linie auf die Fokussierung und Lenkung der Konzentration und Kräfte auf positive Gedanken, der Beseitigung von negativen Gedankenmustern sowie der ausgiebigen Auseinandersetzung mit tiefgreifenden Fragen nach dem Lebenssinn gerichtet.

Nicht ganz ungelegen bei meiner persönlichen inneren Berufung und Motivation kam mir die Tatsache, dass ich seit geraumer Zeit bei einem unabhängigen medizinischen Forschungsinstitut wissenschaftlich angestellt bin und somit reichlich Gelegenheit hatte bei diversen Studien in allen Phasen der Planung, Konzeption bis zur Umsetzung mitzuarbeiten. Dies war unter anderem auch bei der

Erhebung der Daten von Patienten in Kliniken, aber auch bei regionalen, sehr großen Gesunden-Untersuchungen der Fall.

Im letzteren Fall ist das Institut eine sehr enge wissenschaftliche Kooperation mit dem größten österreichischen Gesundheitsversicherer eingegangen und hatte systematisch Daten über insgesamt 17 Jahre von freiwilligen Patienten/innen gesammelt, welche sich freiwillig einer Gesunden-Untersuchung unterzogen hatten. Im Zuge dieser systematischen Datenerhebung wurde ein Fragenkatalog an die Patienten/innen ausgehändigt. Ein wesentlicher Teil dieser Fragenstellung beschäftigte sich auch mit Stressfaktoren, welche insgesamt bei ca. 160.000 Patienten erhoben wurden und bei einem kleineren Teil auch repetitiv im Abstand von mehreren Jahren abgefragt wurde. Im Zuge meiner wissenschaftlichen Tätigkeit in diesem Institut konnte ich hier wesentlich bei der Datenerhebung, Ausarbeitung und Interpretation, sowie elektronischen Erfassung mitwirken und die erhobenen Daten in Form der hier vorgelegten Dissertation zusammenfassen. Die Arbeit zu dieser Dissertation hat sich letztendlich über mehrere Jahre hingezogen, doch ist das Ergebnis dieser Untersuchungen für mich Ansporn genug, jederzeit ähnliche Belastungs- und Arbeitsumfänge in Kauf zu nehmen mit der Hoffnung, dass die gewonnenen Erkenntnisse doch ein wenig dazu beitragen die Tumorentstehung und Tumorentwicklung bei manchen Patienten verzögern oder gar verhindern zu können.

Die oben genannten Momente haben mich wohl im Wesentlichen dazu bewegen, mich intensiv mit diesem Thema auseinanderzusetzen. Mein erklärtes Ziel ist die von mir gesammelten Erkenntnisse der Menschheit, insbesondere aber medizinischen Berufen und tumorkranken Personen in wissenschaftlicher Form verfügbar zu machen und aus diesem Wissen und Erkenntnisgewinn meinen kleinen, bescheidenen Beitrag zur Verbesserung der Prognose tumorerkrankter Patienten einzubringen.

Meine Arbeit steht in folgender Tradition und in Anlehnung an folgende Arbeiten:

- Thaker PH, Lutgendorf SK, Sood AK. The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. Cell Cycle. 2007 Feb 15;6(4):430-3.

- Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, Armaiz-Pena G, Bankson JA, Ravoori M, Merritt WM, Lin YG, Mangala LS, Kim TJ, Coleman RL, Landen CN, Li Y, Felix E, Sanguino AM, Newman RA, Lloyd M, Gershenson DM, Kundra V, Lopez-Berestein G, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med.* 2006 Aug;12(8):939-44.
- Sood AK, Bhatta R, Kamat AA, Landen CN, Han L, Thaker PH, Li Y, Gershenson DM, Lutgendorf S, Cole SW. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2006 Jan 15;12(2):369-75.

2. Abstract

Hintergrund: In früheren prä-klinischen und kleineren klinischen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Stress und Tumorentwicklung wiederholt untersucht und postuliert. Die Ergebnisse zur Korrelation von Stress und Tumor-Initiation/ Tumor-Metastasierung sind in der Literatur oft widersprüchlich. Beim Zusammenhang von Stress und Tumor-Progression ist die Datenlage etwas härter. Auf medizinisch-psychologischer Ebene haben sich zum Zusammenhang zwischen Stress und Tumor-Entwicklung bzw. -mortalität im Wesentlichen 3 Erklärungsmodelle, welche entweder auf die Schwächung des Immunsystems, die Anregung der Angiogenese oder auf inflammatorische Vorgänge abzielen, etabliert.

Weitere Faktoren waren in der wissenschaftlichen Literatur ebenfalls mit Tumorentwicklung und -mortalität in Zusammenhang gebracht worden. Diese waren hauptsächlich Übergewicht bzw. Fettleibigkeit, Rauchverhalten, Sport, und Alter. Ziel der vorliegenden Studie war es den Zusammenhang zwischen subjektiv empfundenen Stress und Tumor-Mortalität zu prüfen.

Methoden: Zu diesem Zweck führten wir eine cross-sectionale, longitudinale Studie an ca. 160.000 Wienern im Rahmen einer freiwilligen Gesunden-Untersuchung durch. Diese Studie wurde gemeinsam mit dem größten Krankenversicherer in Wien in den Jahren 1995-2007 durchgeführt. Der mittlere Beobachtungszeitraum war 5,7 Jahre. Der Zusammenhang von Stress und Mortalität wurde systematisch bei Patienten im Alter zwischen 19-92 Jahre erfasst. Das mittlere Alter betrug $42,5 \pm 27,2$ Jahre (Mittelwert \pm Standard Abweichung). Das Geschlechterverhältnis war homogen (50,27% Frauen; 49,73% Männer) und repräsentativ für die Bevölkerung Wiens. Wir nutzten Hazard-Ratios für die Abschätzung des Tumor-Mortalitäts-Risikos und korrigierten mittels Cox-Regression mit Confoundern wie Alter, Rauchen, Body-Mass-Index (BMI) und Geschlecht.

Neben unserer Haupt-Hypothese eines postulierten Zusammenhanges von subjektivem Stress mit Tumor-Mortalität, untersuchten wir zusätzlich mögliche Einflussfaktoren auf diese Haupt-Hypothese. Einen besonderen Schwerpunkt legten wir hier unter anderem auf die Erfassung der Einflussgröße BMI auf die Tumor-

Mortalität der Studienpopulation. Weitere von uns untersuchte Einflussfaktoren waren: Sportlichkeit, Rauchverhalten, Geschlecht, Alter und die Einnahme von β -Blockern.

Gemäß der Richtlinien der World-Health-Organization (WHO) setzten wir den BMI-Grenzwert für Übergewicht bei $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ bzw. bei $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ für Adipositas. Ein Wert von unter $17,5 \text{ kg/m}^2$ wurde für Untergewicht festgelegt. Den Grenzwert für höheres Alter setzten wir auf ≥ 65 Jahre, da dieser Wert durchschnittlich das Alter darstellt, in welche Männer in die gesetzliche Rente gehen dürfen. Frauen dürfen diese Rente bereits mit 60 Jahren antreten. Zwecks Objektivierung der Angaben zu Stress und Stressausmaß nützten wir das Fernbleiben oder Auftreten des sogenannten „Weiss-Kittel-Effektes“, der besonders stress-sensitive Menschen identifizieren sollte.

Ergebnisse: Aus unserem Studien-Kollektiv verstarben bis zum Jahr 2010 insgesamt 703 Studienteilnehmer; davon 341 an Tumoren. Kardiovaskuläre Erkrankungen waren neben Tumoren erwartungsgemäß die häufigste Todesursache. Unsere Haupt-Hypothese konnte nicht bestätigt werden.

Das Ergebnis zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Tumor-Mortalität und der subjektiven Stress-Einschätzung. Bei der nicht-korrigierten (d.h. nicht confounderbereinigten) Betrachtung der Daten fanden sich in der Gruppe der Relaxten etwa drei Mal so viele verstorbene Tumorpatienten wie in der gestressten Population. Es gehörten somit etwa $\frac{3}{4}$ der an Tumoren verstorbenen in die relaxte Gruppe und nur ein Viertel zur gestressten Studienpopulation.

Korrigiert man die Daten für BMI, Alter, Geschlecht und Rauchen sind die Überlebenszeiten mit Stress ungünstiger, aber die Effektgröße ist gering. (unkorrigierte Hazard-Ratio (HR) von 0,57 (95% CI 0,31–0,82; $p < 0,01$). Die confounder-bereinigte (Alter, Geschlecht, BMI, Rauchverhalten) Mortalitäts-Analyse zeigt eine HR von 0,92 (95% CI 0,70–1,19; $P = 0,51$). Subjektives Stress-Empfinden ist somit über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 5,7 Jahren nicht prädiktiv für die Tumor-Mortalität.

Der durchschnittliche BMI lag in unserer Gesamtpopulation mit $24,7 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$ im oberen Normalbereich. In der Population der verstorbenen Tumorpatienten

dagegen überschreitet er den Grenzwert von 25 kg/m^2 und liegt bei durchschnittlich $25,7 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ im Übergewicht/Prä-adipositas-Bereich. Ein BMI von unter $15,0 \text{ kg/m}^2$ ist in unserer Studie nicht vorhanden.

Unsere BMI-Daten zeigten, dass sich das Risiko an einen Tumortod zu versterben um 7% erhöht mit jeder Punktzunahme des BMI. Das 95%ige Konfidenz-Intervall lag zwischen 1,03-1,1. Das Ergebnis war sowohl in der Gruppe der gestressten als auch in der Gruppe der Relaxten signifikant. Jedoch war die Effektgröße Stress nicht relevant ($P=0,71$).

Weitere wichtige Ergebnisse der vorliegenden Studie sind:

- Gestresste Menschen machen mehr Sport.
- Menschen, die sich subjektiv als gestresst bezeichnen sind sportlich aktiver.
- Ältere Menschen sind deutlich relaxter, entspannter und weniger gestresst als jüngere.
- Menschen, die an Tumoren verstarben, hatten zu Lebzeiten vermehrt geraucht und deutlich weniger Sport getrieben.
- Ein Zusammenhang der Einnahme von β -Blockern und Risikoverminderung von Tumor-Mortalität konnte nicht festgestellt werden.
- Der Faktor „Weiss-Kittel-Effekt“ korrelierte in unserer Studie nicht mit subjektiv empfundenem Stress.

Schlussfolgerung: Die Angabe zum subjektiven Stress-Empfinden ist nicht prädiktiv für den Endpunkt Krebstod, wenn ein durchschnittlicher Beobachtungszeitraum von 5,7 Jahren beurteilt wird. Es konnte in unserer Studie also kein Zusammenhang zwischen subjektiv erlebtem Stress und Tumor-Mortalität bewiesen werden.

Dagegen konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und Tumor-Mortalität bestätigt werden. Je kleiner der BMI, desto geringer war das Mortalitätsrisiko. Im Umkehrschluss deuten diese Ergebnisse unserer Studie daraufhin, dass adipöse Menschen ein gesteigertes Tumor-Mortalitätsrisiko haben.

Die gewonnenen Erkenntnisse könnten durch einfache und gezielte Maßnahmen wie Gesundheitsaufklärung, Ernährungsberatung,

Gesundheitserziehung im frühen Kindesalter, Verhaltensänderungen der betroffenen Risikogruppen in der Bevölkerung die Zahl der Tumor-Neuerkrankungen verringern.

3. Hypothese

Null-Hypothese: Subjektiv empfundener Stress hat keinen Einfluss auf Tumor-Mortalität.

Alternativ-Hypothese: Subjektiv empfundener Stress hat einen ungünstigen Einfluss auf Tumor-Mortalität.

4. Ziel und wissenschaftlicher Wert dieser Studie

Diese Arbeit hilft bei der Generierung weiterer Hypothesen zur Identifizierung der Bedeutung von Stress als Einflussfaktor für Tumor-Mortalität und Lebenserwartung.

Die Entstehung bösartiger Tumorerkrankungen unterschiedlichster Ätiologie stellt nach wie vor für das einzelne Individuum und auch für das gesamte Gesundheitssystem ein stetig wachsendes und volkswirtschaftlich zunehmendes Problem dar. Einzelne Behandlungserfolge in ganz ausgewählten Tumoren geben Anlass zur Hoffnung, da manchmal Heilung und viel öfter Rückbildung der Tumorerkrankung beobachtet werden kann. Der Großteil der malignen Tumorerkrankungen ist jedoch trotz enormer technischer und medizinischer Fortschritte in den letzten Jahren nach wie vor nicht heilbar. Hier gelingt es bisher oftmals lediglich eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Verlängerung der Überlebenszeit oder in manchen Fällen auch nur einer Verschiebung des Zeitpunktes bis zum Einsetzen der Verschlechterung zu erzielen. Die Kosten für die Bekämpfung von malignen Tumorerkrankungen steigen jedoch exponentiell aufgrund der immer teurer werdenden therapeutischen Maßnahmen und gleichzeitig auch immer größeren Inzidenzrate an malignen Tumorerkrankungen in der Gesamtbevölkerung. Aus sozioökonomischer Sicht ist es daher durchaus sinnvoll, relativ einfache psychosoziale, krankheitsfördernde und krankmachende Assoziationen aufzuzeigen um gegebenenfalls notwendige Veränderungen wie z.B.

des Lebensstils, Umweltfaktoren, Arbeitsplatz usw. zu bewirken und angemessene Korrekturmaßnahmen im Sinne einer Prävention einzuleiten.

In dem nun vorgelegten Projekt an ca. 160.000 freiwilligen Patienten/innen konnte ein sehr guter Gesamtquerschnitt aus der Wiener Bevölkerung gezogen werden. Dieser Querschnitt erlaubt eine relativ gute Aussage über einen möglichen Zusammenhang zwischen subjektiv empfundenem Stress und Tumor-Mortalität, welche über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 17 Jahren nach der Erstuntersuchung ermittelt werden konnte. Da diese Untersuchungen ausschließlich im Wiener Raum gelaufen sind, ist eine weiterführende und überregionale Ausweitung der hier getroffenen Aussagen vorerst leider nicht möglich. Durch die hier präsentierte Ausarbeitung und wissenschaftliche Aufarbeitung der Daten erwartete ich mir insgesamt aber einen großen Informationsgewinn, welcher die derzeitige widersprüchliche Datenlage zum Zusammenhang zwischen Stress und Tumorentwicklung ein wenig besser beleuchten könnte.

5. Aktualität des Themas

Bei meiner Arbeit wurde zuerst die Anzahl international anerkannter Publikationen zu den Themen „chronic stress AND tumor“ (amerikanische Schreibweise mit „o“) in der Literatursuchmaschine PUBMED und MEDLINE evaluiert. Aus den Jahren 2000 bis 2010 wurden insgesamt 108 (das ist die Summe aller Publikationen aus diesen 10 Jahren) zitiert (Abbildung 1). Die Zitierungshäufigkeit pro Jahr bewegt sich bei minimal 4 und maximal 19 Publikationen in einem Einzeljahr, wobei es tendenziell zu einer leichten Steigerung gegen Ende des Beobachtungszeitraumes kommt. Ein vergleichbares Ergebnis erhält man bei Verwendung der Suchbegriffe „chronic stress AND cancer“ (Abbildung 2). Hier bewegen sich die Anzahl der Zitierungen in einer sehr ähnlichen Größenordnung. Auch die Verwendung der Begriffe „catecholamine AND chronic stress“ sowie „neurohumoral factors AND chronic stress“ ergeben ein nahezu identisches Bild. Aus diesen bescheidenen Zitierungshäufigkeiten und Publikationen in den letzten 10 Jahren lässt sich schließen, dass dieses Forschungsgebiet nach wie vor sehr jung ist und sich steigendem Interesse internationaler Wissenschaft aus allen Bereichen inklusive Biologie, Medizin und Psychologie erfreut.

Die alleinige Verwendung des Begriffes „stress“ ohne Zusatz ist im angelsächsischen und amerikanischen Sprachgebrauch für meine Zwecke nicht sinnvoll, da dieser Begriff nicht wie in der germanistischen Sprache ausschließlich dem Stress zugeordnet wird, sondern auch als Verb im Sinne von „herausarbeiten, herauskristallisieren, betonen“ benutzt wird und somit eine große Anzahl von falsch-positiven Ergebnissen in der Literatursuchmaschine PUBMED und MEDLINE liefert.

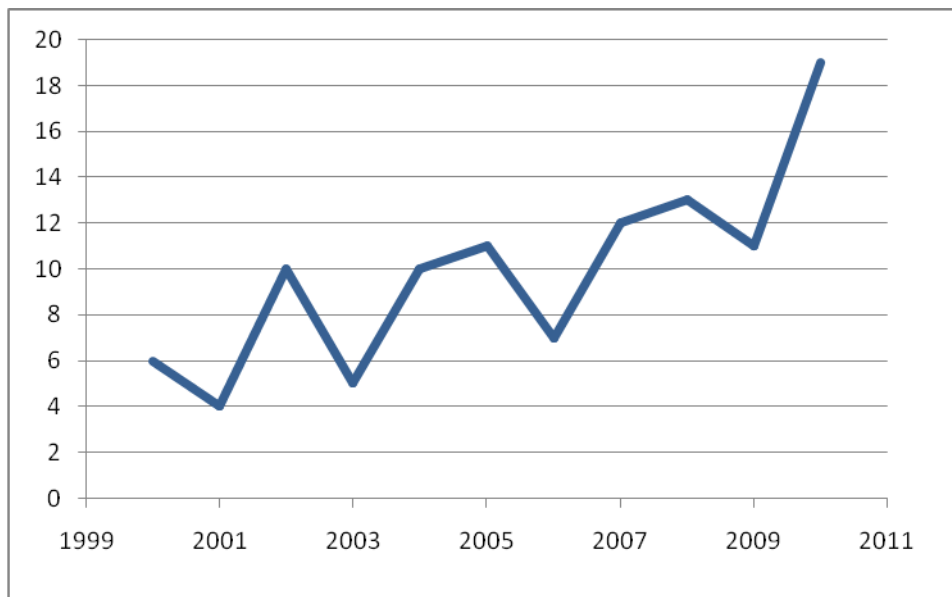


Abbildung 1: Anzahl der Publikationen, die die Key-words „chronic stress“ und „tumor“ beinhalten (Jahre 2000-2010)

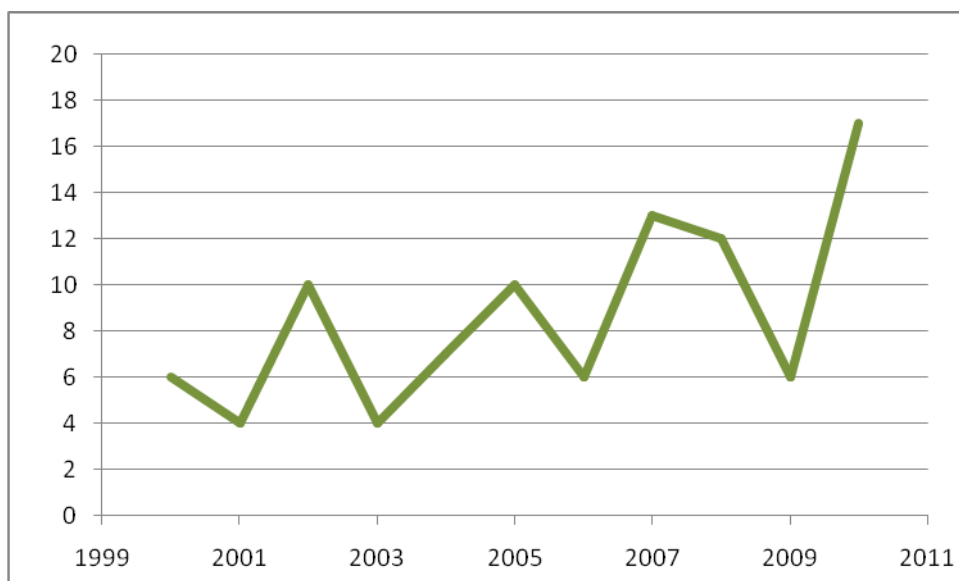


Abbildung 2: Anzahl der Publikationen, die Key-words „chronic stress AND cancer“ beinhalten (Jahre 2000-2010)

6. Kurzer Überblick zur bestehenden Literatur

In der industrialisierten Welt ist die Tumor-Mortalität nach der kardiovaskulären Mortalität die zweithäufigste Todesursache. In Westeuropa erkrankt 10% der Frauen an einem bösartigen Tumor der Brustdrüse (http://lifestyle.t-online.de/brustkrebs-was-jede-frau-ueber-brustkrebs-wissen-sollte/id_19165718/index). Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken steigt mit zunehmendem Alter an. Jüngere Frauen haben daher ein geringeres Risiko als ältere. Nur bei einem geringen Prozentsatz (5-10%) der Frauen mit Brustkrebs finden sich erbliche Ursachen. Im Durchschnitt erkranken Frauen mit etwa 63 Jahren (http://lifestyle.t-online.de/brustkrebs-was-jede-frau-ueber-brustkrebs-wissen-sollte/id_19165718/index; <http://de.wikipedia.org/wiki/Brustkrebs#Epidemiologie>).

Männer hingegen erkranken im Laufe Ihres Lebens häufig an Prostatakarzinom. Bei Männern unter 40 Jahre ist das Prostatakarzinom nahezu unbekannt, doch steigt die jährliche Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter deutlich an. Daten aus Obduktionsberichten weisen darauf hin, dass bis zu 80% der älteren Männer (>70-Jahre) an einem latenten Prostatakarzinom leiden. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung beträgt 71 Jahre (Börgermann, 2006; <http://www.krebsgesellschaft.de/krebshaeufigkeit,11267.html>).

Für die Entstehung von Tumorerkrankungen gibt es eine Vielzahl an möglichen Erklärungsmodellen und Hypothesen, die letztendlich ein multifaktorielles und komplexes Geschehen ausdrücken. Unter all diesen Ursachen sticht eine jedoch ganz besonders heraus. Sie stellt für mich persönlich eine äußerst interessante Variante dar und wurde in der medizinischen Fachliteratur nach wie vor nicht verworfen. Diese Hypothese postuliert einen engen Zusammenhang zwischen „chronischem Stress“ und der Entstehung und Wachstum von bösartigen Tumoren.

Eine kleine Zahl, nicht kontrollierter-randomisierter klinischer Studien und eine etwas größere Anzahl tierexperimenteller Untersuchungen nähren diesen vermuteten Zusammenhang (Thaker, 2006; Ben-Eliyahu, 1999; Ben-Eliyahu, 1991; Greenfeld 2007, Zorilla, 2001; Kiekolt-Glaser, 2002). Demnach könnten Stress,

mangelnde soziale Unterstützung, chronische Depression und andere negative psychosoziale Faktoren die Tumorentstehung und Entwicklung begünstigen (Lillberg, 2003; Price, 2001; Spiegel, 2003; Reiche, 2004). Es besteht also, so die Hypothese, ein enger Zusammenhang zwischen neuroendokrinen Prozessen, verhaltenspsychologischen Reaktionsmustern und somatischer Reaktion bzw. Dysfunktion in weiterer Folge. Der Zustand „Stress“ führt demnach nicht nur zu einer psychischen und physischen Belastungs- und in weiterer Folge manchmal auch Erschöpfungssituation, sondern geht in manchen Fällen auch in einen Zustand der gestörten Immunkompetenz über (McEwen, 2002). Während kurzfristige Aktivierungszustände des Körpers biologisch und für die Evolution sehr sinnvoll sind, indem der Organismus in eine erhöhte Alarmstimmung, Flucht oder Kampf in der gefährlichen Situation vorbereitet wird, kann Dauerstress den Organismus systematisch überlasten und zerstören (Selye, 1953). Dies zeigt sich in psychischen und körperlichen Ermüdungserscheinungen und einer Herabsetzung der körperlichen Abwehrkräfte und Immunkompetenz, was den Organismus wiederum anfälliger für Krankheiten (McEwen, 2002) und Tumore macht (Tempfer, 1997; Plante, 1994).

Auch die Regeneration bestimmter Prozesse läuft nicht mehr so reibungslos ab wie dies in stressfreieren Zuständen möglich wäre. Diesem Umstand kommt besondere Bedeutung zu, wenn man bedenkt, dass in einem gesunden Organismus täglich mehrere tausend körpereigene Zellen bösartig mutieren. Diese mutierten Zellen werden durch ein intaktes Immunsystem üblicherweise schnell detektiert und eliminiert, so dass eine Tumorerneuerung in dieser Frühphase unter normalen Verhältnissen erfolgreich durch das körpereigene Immunsystem gestoppt werden kann (<http://www.krebsinformationsdienst.de/themen/grundlagen/immunsystem.php>).

Belastende Erfahrungen werden subjektiv unterschiedlich intensiv stressvoll wahrgenommen und interpretiert. In der Regel stellen der Verlust des Partners durch Scheidung oder Tod harte Belastungsphasen im Leben eines Menschen dar. Auch Faktoren wie Existenzängste durch Geldnot, Arbeitsplatzverlust, traumatische Erfahrungen, Ehebruch, Trauma, Unfall, Mobbing, Depression, chronische Schlafstörung, posttraumatische Belastungsstörung usw. werden in der Literatur immer wieder als Trigger für besonders stressreiche Situationen und Lebensphasen beschrieben (Ewen, 2000; Kiecolt-Glaser, 2002).

Der Zusammenhang zwischen diesen Stressoren und einem erhöhten Tumorrisiko konnte in einigen Studien gezeigt werden. Zum Beispiel, konnte nach Trennung durch Scheidung oder Tod des Ehepartners ein zweifaches Brustkrebsrisiko festgestellt werden (Lillberg, 2003). Extremer Stress und der Mangel an sozialer Unterstützung war mit einem neunfachen Brustkrebsrisiko assoziiert (Price, 2001). Bei Menschen mit Stress durch langjährige Depressionen war das Tumorrisiko signifikant erhöht (Penninx, 1998). Daten von Tumorpatienten, die zu depressiven Copingmethoden wie Hoffnungslosigkeit und Hilflosigkeit tendierten, unterstützen ebenfalls diesen ungünstigen Zusammenhang (Price, 2001).

Physiologischer Weise sind Stress und die Freisetzung von neurohumoralen Katecholaminen über die „Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere Achse“ eng miteinander assoziiert (McEwen, 2002). Die nachfolgende Abbildung 3 soll einen kurzen Überblick zu den Zusammenhängen zwischen Stress, neurohumoralen Faktoren, Entzündungsparametern, Tumorentstehung und Tumorentwicklung geben.

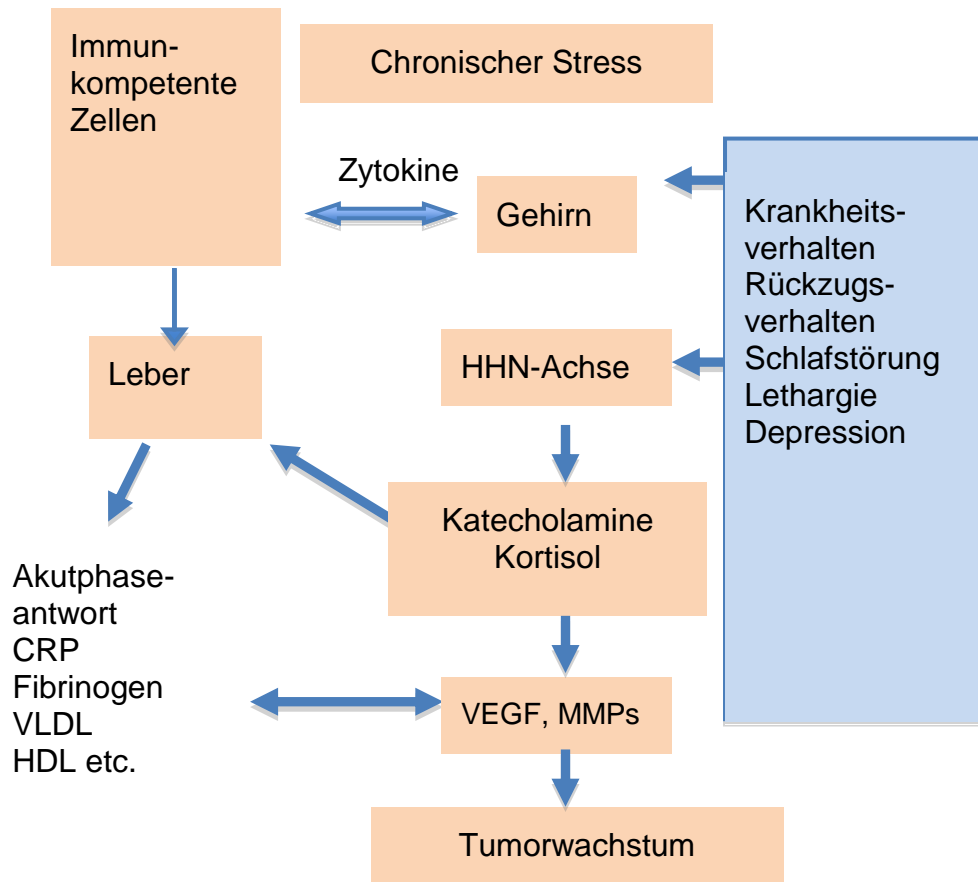


Abbildung 3: Stressentstehung und endokrine stressbezogene Vorgänge im Körper. Abkürzungen: CRP, C-reaktives Protein VLDL, very low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; VEGF, vascular and endothelial growth factor; MMP, Matrix-Metallo-Protein; HHN, Hypothalamus- Hypophyse-Nebenniere

Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere (HHN)-Achse erfolgt bei Stress folgendermaßen: Ein Stressor, der auf den betreffenden Menschen einwirkt, löst einen unspezifischen Reiz aus. Es gibt viele mögliche Stressoren, die hier in Frage kommen können z.B. Schmerz, Lärm, Reizüberflutung, Verbrennungen, Unterkühlungen, Krankheiten, Operationen, Hunger, Durst, Angst. Aber auch lebensgeschichtliche Stressoren wie z.B. Tod eines Lebenspartners, Scheidung etc. sind typische Beispiele. Der unspezifische Reiz, der durch die Einwirkung eines Stressors hervorgerufen wird, kann somit ein Nervenimpuls, eine chemische Substanz oder einen Mangel an einem notwendigen Stoffwechselfaktor sein. Dieser unspezifische Reiz wirkt als Nervenimpuls auf den *Hypothalamus* und dort auf die *Eminentia mediana*.

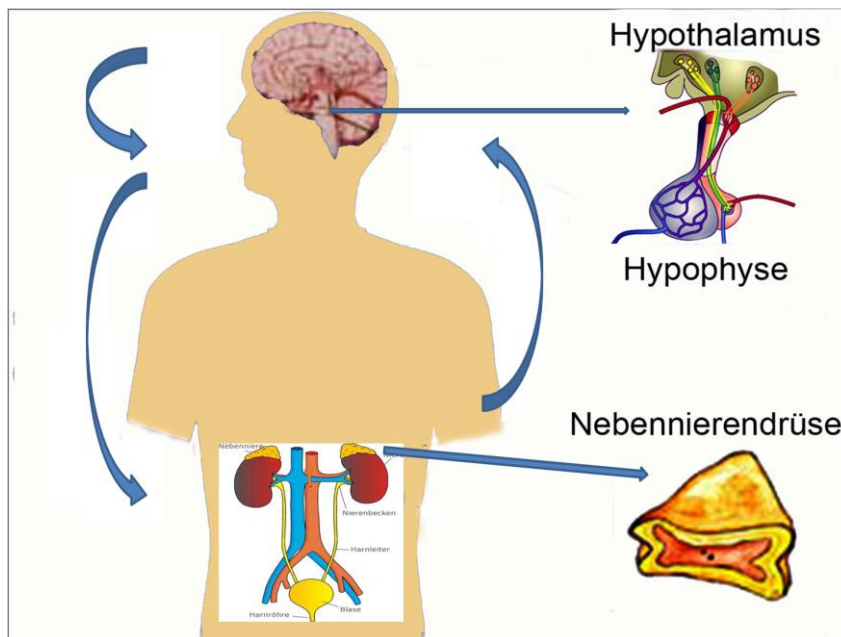


Abbildung 4: Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere (HHN)-Achse

Die neuroendokrinen Zellen im Hypothalamus wandeln die ankommenden Nervenimpulse in ein Überträgerhormon (*corticotroper hormonfreisetzender Faktor* (CRF)) um und schütten CRF in die Blutbahn, wodurch das Hormon CRF schließlich zur Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) gelangt. Dort veranlasst es Zellen im Hypophysen-Vorderlappenanteil (HVL) das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) in den allgemeinen Blutkreislauf freizusetzen. Über die Blutbahn erreicht das ACTH die Nebennierenrinde und das Nebennierenmark (NNR) und bewirkt dort die Ausschüttung von Korticoiden, insbesondere Glukokorticoide, wie z.B. Kortisol. Die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin werden im Nebennierenmark gebildet und von dort aus ebenfalls in den allgemeinen Blutkreislauf freigesetzt. Im Anschluss wird durch die Glukokorticoide eine Glykoneogenese (Bildung von Zucker aus Bauteilen) initiiert. Dieser Prozess findet hauptsächlich in der Leber und der Muskulatur statt. Durch diesen Vorgang wird eine sofort verfügbare Energieressource bereitgestellt, die den Körper bestmöglich auf eine körperliche Reaktion in einer Gefahrensituation, d.h. Kampf oder Flucht vorbereitet. Dieser Zustand der erhöhten Anspannung ist jedoch auf Dauer schädlich.

Diesbezüglich hat die Klasse der β -Blocker auch β -Rezeptoren-Blocker oder β -Adrenozeptor-Antagonisten in letzter Zeit neuentdeckte Aufmerksamkeit erlangt. Diese Arzneimittelklasse stellt eine Reihe ähnlich wirkender Substanzen dar, die im

Körper β -Rezeptoren mit unterschiedlicher Spezifität blockieren und so die Wirkung der „Stresshormone“ Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin hemmen. Sood und Mitarbeiter, beispielsweise zeigten in einer systematisch sehr schön durchgeführten tierexperimentellen Studienreihe an Mäusen, dass unter Nutzung verschiedener Stressmodelle und unter Anwendung von orthotopen Modellen Tumorzellen unter β_2 -Adrenorezeptorstimulation besonders gut wachsen (Thaker, 2006).

In einer dieser Mäusestudien wurden die Versuchstiere in 3 Gruppen unterteilt, die sich nach Dauer der Stresseinwirkung unterschieden. Die Wissenschaftler arbeiteten mit Mäusen, denen menschliche Eierstockkrebszellen in die Bauchhöhle injiziert worden waren. Stress wurde experimentell indiziert indem sie die Tiere für täglich zwei oder sechs Stunden in extrem kleine Käfige einsperrten. Nach drei Wochen hatten sich in der ersten Gruppe bis zu 3,6 Mal mehr Tumoren gebildet als bei der Kontrollgruppe der nicht gestressten Mäuse. Sobald die Mäuse mit dem unspezifischen β -Blocker Propranolol behandelt wurden, blieb der Dauerstress ohne Wirkung auf das Krebswachstum.

Diese Ergebnisse stützen vorangegangene Arbeiten, welche einen klaren Zusammenhang zwischen der permanenten oder überhöhten Ausschüttung/Verabreichung von Katecholaminen und der Produktion von „vascular and endothelial growth factor“ (VEGF) und der Zunahme der Gefäßdichte im Tumorgewebe unter Verwendung von verschiedenen Tumorzelllinien nachweisen konnten (Thaker, 2006; Lutgendorf, 2003). Die höchsten Werte an VEGF und Gefäßdichte konnte für Isoprotenerol (unspezifischer β -Agonist) und Terbutalin (spezifischer β_2 -Agonist) dokumentiert werden, während Xamoterol (spezifischer β_1 -Agonist) ähnliche Ergebnisse zeigte wie tumorfreie Kontrollen oder der kombinierte Einsatz von Propranolol (unspezifischer β -Blocker) plus Isoprotenerol (Thaker, 2006). Bei letzterem Experiment haben sich die Wirkungen des β -Agonisten und β -Blocker wieder aufgehoben. Weiterführende Untersuchungen belegten, dass β -adrenorezeptorvermitteltes Wachstum in erster Linie auf erhöhte Konzentrationen von Katecholamine im Gewebe, der Expression von zellulärem VEGF, sowie der Matrix-Metallo-Proteinasen (MMP)-2 und MMP-9 zurückgeführt werden kann (Thaker, 2006; Antoni, 2006).

Metallo-Proteine stellen ungefähr die Hälfte aller Proteine, die in der Natur vorkommen dar. MMPs sind Matrix-Metallo-Proteine, die als Enzyme nur mit Hilfe von Zink oder Calcium Atomen optimale Funktionstüchtigkeit besitzen. Durch die Anhäufung von MMPs wird die Angiogenese gefördert, wodurch ebenfalls das Tumorwachstum weiter unterstützt wird (Yang, 2006).

MMPs und andere Gewebeenzyme sind somit in erster Linie für die inflammatorische Antwort sowie Vaskularisation in der extrazellulären Matrix verantwortlich und werden durch die β -adrenerge Aktivierung gesteuert (Thaker, 2006; Sood, 2006). Die Invasivität und Aggressivität sowie das Penetrationsverhalten eines malignen Tumors werden daher unter anderem auch durch die Fähigkeit zur Produktion von MMPs und VEGF bestimmt (Sood, 2006). Die Gabe von nicht selektiv wirksamen β_2 -Agonisten übte in Zellkulturexperimenten besonders ungünstige Effekte aus, während β_1 -Agonisten keinen Effekt zeigten (Thaker 2006; Carie, 2007). Bei der kombinierten Gabe eines unspezifischen β -Blockers (vgl. Tabelle 1, Tabelle 2), wie Propranolol, gemeinsam mit β_2 -Agonisten konnten die ungünstigen tumorproliferativen Effekte des β_2 -Agonisten völlig aufgehoben werden. Dieser Effekt konnte bei β -rezeptorfreen Tumorzellen nicht gezeigt werden (Thaker, 2006).

Die Bedeutung von VEGF in der Tumorentwicklung ist zurzeit unbestritten. Stress induziert in verschiedenen Modellen nachweislich die Freisetzung von VEGF, was aber wiederum durch die Verabreichung oder Gabe von Bevacizumab, einem pharmazeutischen VEGF-Rezeptor-Blocker verhindert werden kann (Thaker, 2007). Letztendlich ist die Rolle von Kortisol bei der Tumorentstehung bisher unerwähnt geblieben. Kortisol, welches im Zuge der HHN-Achse stets gemeinsam mit Katecholaminen in die Blutbahn ausgeschüttet wird, scheint in verschiedenen Tierversuchsstudien eine sehr schwach ungünstige bis indifferente Rolle einzunehmen (Sood, 2006). Ein potentiell synergistischer Effekt von Kortisol gemeinsam mit Katecholaminen auf Tumorbildung und Wachstum wurde in der Literatur unterschiedlich bewertet (pro)(Nakane, 1990) (contra) (Fu, 2003).

Rezente Erkenntnisse zu stressassoziierten Einflüssen auf die Tumorentwicklung und Tumorprogression hatten in der Vergangenheit mehrfach gezeigt, dass es möglich ist, Ergebnisse aus prä-klinischen in-vitro oder

Mausuntersuchungen sinnvoll in die Klinik zu bringen (Perron, 2004; Algazi, 2004). Insbesondere für die Klasse der β -Blocker wurde gezeigt, dass sie in der Lage sind die desaströsen Effekte des Stresses erfolgreich zu kupieren. In einer relativ großen Fallkontrollstudie an Patienten mit Prostatakarcinom war die Klasse der β -Blocker die einzige antihypertensive Substanzgruppe, welche mit einer deutlichen Reduktion des Tumorrisikos bei Prostataumorpatienten einherging (Perron, 2004; Algazi, 2004). Basierend auf diesen Ergebnissen könnte man vermuten, dass auch die antidepressive Therapie viel versprechende Ergebnisse liefern könnte.

Fact box: Rezente Forschungsprojekte untersuchen das Wachstum von bösartigen Tumoren unter Stresseinwirkung. Die Hypothese zu diesem Zusammenhang wurde aus mehreren Tierstudien und in einigen kleineren klinischen Studien generiert. Hierbei spielen neben Katecholamine auch bestimmte Metalloproteine, sowie Proteine zur Steigerung der Vaskularisation eine wesentliche Rolle. Hemmende Effekte konnte durch die Klasse der β -Blocker nachgewiesen werden, wodurch ihnen eine völlig neue Bedeutung zukommen könnte. Diese Hypothese wurde in einzelnen kleineren klinischen Studien interessant präsentiert, müsste allerdings noch in weiteren randomisierten klinischen Studien untersucht und bestätigt werden.

7. Einleitung

Bereits in den Jahren 150-200 postulierte der griechische Arzt des *Marcus Aurelius, Caludius Galenus* einen Zusammenhang zwischen negativen psychoemotionalen Zuständen und der Häufung von bösartigen Tumorerkrankungen (Spiegel, 2003; Reiche, 2004). Diese mögliche Assoziation wird bis heute umfassend untersucht. So war es z.B. *Hans Selye*, ein Vorreiter der Stressforschung des 20. Jahrhunderts, der durch seine Vorarbeit und gewonnenen Grunderkenntnisse vielen späteren Verfechtern des Zusammenhanges zwischen Tumor und Stress, den Weg ebnete. Er beschreibt Stress als einen „Zustand, bei dem das autonome Nervensystem und die HHN-Achse physiologischer Weise gleichzeitig aktiviert sind“ (Selye, 1953).

Stress wird aber auch definiert als die Erfahrung eines negativen Ereignisses im Leben bzw. dem Eintreten eines solchen Ereignisses mit einer subjektiven Bewertung der Unfähigkeit dieses Ereignis effektiv zu bewältigen (Lazarus, 1984).

Der Stressbegriff hat sich im Laufe der Zeit von einem ursprünglich neutral konnotierten Begriff der Beziehung zwischen Herausforderungen und individuelle Bewältigungsstrategien gewandelt und wird in der heutigen Gebrauchsform nahezu ausschließlich mit negativem Stress gleichgesetzt (Kouvonen, 2005). Angst versetzt Körper und Psyche in einen Stresszustand, der bei Personen, die entweder von ihrer Anlage bzw. Persönlichkeit her besonders ängstlich sind oder durch ihre Umwelt in besonderem Maß Angst ausgesetzt sind, einen erhöhten Stresslevel hervorrufen kann. Bei einer länger andauernden oder immer wiederkehrenden Stressbelastung spricht man von chronischem Stress. Viele Experten stehen jedoch der Theorie, dass bestimmte Charaktereigenschaften die Entstehung von Tumoren fördern, skeptisch gegenüber. Die Frage, ob es eine „Tumorpersönlichkeit“ gibt, scheint somit noch unbeantwortet.

Ein norwegisches Forscherteam um *Dr. Arnstein Mykletun* konnte in einer Studie an 62.591 Norwegern zeigen, dass für ängstliche Menschen ein 25% höheres Tumorrisiko besteht verglichen mit einer nicht-ängstlichen Kontrollgruppe. Die im wissenschaftlichen Journal *New Scientist* publizierte Studie der Universität Bergen (Norwegen), zeigt einmal mehr, dass bei besonders stark unter Stress, Angst und

Depressionen leidenden Patienten ein erhöhtes Tumor-Erkrankungsrisiko besteht. Besonders auffällig ist hier die Assoziationen zwischen psychologischem Stress und Brust- oder Halstumoren (Vigod, 2011).

<http://www.newscientist.com/article/mg17823970.900-dont-read-this-if-you-are-one-of-lifes-worriers.html>

<http://www.newscientist.com/article/dn3767-worriers-more-prone-to-cancer.html>

<http://www.newscientist.com/article/mg17823970.900-dont-read-this-if-you-are-one-of-lifes-worriers.html>

<http://www.newscientist.com/article/dn3767-worriers-more-prone-to-cancer.html>

Auch in früheren Untersuchungen konnten Experten einen Zusammenhang zwischen bösartigen Malignomen und Stress bei Depression feststellen. Stress, Angst und Depression, alle diese psychologisch-physischen Reaktionen auf besondere Ereignisse unterdrücken die optimale Funktionstüchtigkeit des Immunsystems. In einer brasilianischen Untersuchung zeigte sich, dass depressive Patienten im Vergleich zu Gesunden eine eingeschränkte Aktivität der weißen Blutkörperchen aufwiesen und abgeschwächte Antikörperantworten deutlich nachzuweisen waren. <http://www.mtd.de>

„Viele Menschen haben Angst vor einem erhöhten Tumorrisiko, sobald eine Tumorerkrankung in der Familie bekannt ist“, so der britische Tumor-Informationdienst *Cancerbackup*. 91 % der Befragten einer Studie glaubten, eine Tumordiagnose in der Familie bedeute, dass sie selbst einem größeren Risiko ausgesetzt seien. Tatsächlich treten jedoch 90% aller Tumorerkrankungen zufällig auf. Nur 15% wussten, dass in Wirklichkeit das Alter die Erkrankungswahrscheinlichkeit am stärksten beeinflusst, da rund 66% aller Tumorerkrankungen nach dem 65. Lebensjahr auftreten. <http://www.cancerbackup.org.uk>

Präklinische und klinische Studien bestärken diese Vermutung. Psychosoziale Faktoren wie Stress, Angst, mangelnde soziale Unterstützung oder chronische Depression die Tumorentwicklung fördern diesen Zusammenhang. Es besteht also eine Verbindung zwischen biologischen Prozessen und

verhaltensbedingten Einflüssen; offensichtlich sowohl auf molekularer als auch biologischer Ebene. Eine Forschergruppe um Dr. *Thaker* nimmt an, dass β -Blocker einen günstigen Effekt auf die Tumorchemmung haben könnten. β -Blocker blockieren das Stresshormon Adrenalin, bzw. den Rezeptor für Adrenalin. Bei Auftreten einer Gefahrensituation wird durch Impulse aus dem Gehirn physiologischer Weise von der Nebenniere Adrenalin ins Blut freigegeben. Die Aktivierung so genannte hypothalamic-pituitary-adrenal Achse (HPA) auch HHN-Achse genannt sorgt für die Aktivierung aller stressinvolvierten Organe. Diese Alarmreaktion ist durchaus sinnvoll, da sie den menschlichen Körper in kürzester Zeit einsatzbereit macht und somit eine schnelle adäquate Reaktion in Gefahrensituationen ermöglicht. Im psychologischen Sprachgebrauch wird diese Aktivierung als „fight or flight“-Aktivierung bezeichnet.

Dieser Begriff wurde vom amerikanischen Physiologen *Walter Cannon* (Cannon, 1915) geprägt und wie oben bereits kurz erwähnt, von *Hans Selye* übernommen. „Fight or flight“ beschreibt die Tatsache, dass der Körper in den besagten Stress-Aktivierungs-Zustand versetzt wurde, um dem Betroffenen zu ermöglichen, in einer Gefahrensituation bestgerüstet für Kampf oder Flucht zu sein. Die körperlichen Funktionen wurden somit exakt für diese Anforderungen vorbereitet: das Gehirn veranlasst eine prompte Freisetzung von Katecholaminen wie z.B. Adrenalin, der Blutdruck wird erhöht, Herzschlag und Lungenfunktion hochgeschraubt, der Muskeltonus und somit die Körperkraft und die Atmungsfrequenz werden erhöht. Magen- und Darmaktivität werden gestoppt, so dass alle Kraftreserven zur Gefahrenabwehr bereitstehen während gerade nicht akut benötigte Funktionen minimiert werden. Mineralstoffe, Fett und Glukose werden freigesetzt für den Bedarf von Muskelkontraktionen und Gehirn. Die Pupillen erweitern sich und die Blutzufuhr zu den Muskeln wird gesteigert, während es zu einer Entspannung der Blase und Verhinderung von Erektion, Hemmung der Tränendrüse und Speichelflusses, teilweise Ausschaltung des Gehörs, Zusammenziehung der Blutgefäße in vielen Teilen des Körpers kommt. Die Haut wird blass, ein Zeichen dafür, dass das Blut hauptsächlich in die inneren Organe umgeleitet wird. All diese genannten physiologischen Aktivierungen dienen der Bereitstellung von Kraftreserven, die Überleben sichern (Selye, 1953; Gleitman, 2004).

In weiterführenden Stressstudien wurde von der Gruppe um *Cohen* festgestellt, dass die Fight-or-flight-Reaktion bei Männern und Frauen unterschiedlich stark ausfällt (Cohen, 1985). Der Aktivierungszustand trifft auf beide Geschlechter zu, jedoch ist die Reaktion beider Geschlechter nicht identisch. Während Männer eher die typische Kampf oder Flucht-Reaktion zeigen, ist diese bei Frauen schwächer ausgeprägt. Frauen haben in Gefahrensituationen eine Alternative parat: Sie tendierten dazu, sich Schutz bietenden Gruppen anzuschließen (Taylor, 2000). Frauen zeigen also in Gefahrensituationen auch Bindungsverhalten und reagieren im Gegensatz zu ihren männlichen Artgenossen mit der Strategie „Freundschaft anbieten“. Dies wurde von der Psychologin *Prof. Shelley Taylor* an der University of California bewiesen und als „Tend-and-befriend“ bezeichnet. (Taylor, 2000).

Nachdem die Gefahr beseitigt ist, wird der Körper wieder in den normalen Funktionszustand zurückgefahren. Wird jedoch der aktivierte Alarmzustand besonders oft hintereinander oder dauernd ausgelöst ohne dem Körper ausreichende Ruhephasen zu geben, kann der Organismus in eine Art Daueraktivierung durch Stress geraten. Lang andauernder Stress kann zu Schäden oder einem Zusammenbruch des Organismus führen. Dauerbelastungen sind für den Körper schädlich und führen häufig zu einer Schwächung des Immunsystems, was für den Ausbruch unterschiedlicher Krankheiten ursächlich sein kann (McEwen, 2002; Thaker, 2007).

Viele Stressfaktoren entspringen dem psychosozialen Umfeld der betroffenen Person. In der heutigen Zeit, in der es keine bedrohlichen wilden Tiere mehr gibt, von denen wir verfolgt und gefressen werden können, haben sich Stressauslöser völlig geändert. Moderne Stressfaktoren sind z.B. einschüchternde Vorgesetzte, die mit Kündigung drohen, Stau im Verkehr, Verspätung bei Geschäftsterminen etc. Besonders schwer wiegende Stressfaktoren sind in der Regel Ereignisse wie der Tod eines nahen Familienangehörigen, die Trennung oder Scheidung, aber auch Einsamkeit, soziale Isolation, Verachtung und Vernachlässigung, Zeitmangel, Termindruck, Lärm, Beziehungsprobleme, Geldmangel, Armut, Schulden, fehlende Entwicklungsmöglichkeiten im Beruf, mangelndes Interesse am Beruf und in der Freizeit, Mobbing am Arbeitsplatz oder Schule, Schichtarbeit, ständige Konzentration auf die Arbeit (z.B. bei Fließbandarbeit), Angst, Angst nicht zu genügen, Angst vor Versagen,

Perfektionismus, Schlafentzug, Krankheiten, ungelöste Konflikte und Probleme, Operationen im Krankenhaus, Einbrüche und Überfälle, Prüfungen, Unterforderung, Überforderung durch neue technische Entwicklungen, Reizüberflutung etc. Um diese vielen möglichen Stressoren im Alltag bewältigen zu können und um mögliche damit verbundene gesundheitliche Risikofaktoren zu vermeiden ist es wichtig auch potentielle protektive Optionen genauer zu betrachten.

Ein hohes Maß an sozialer Unterstützung wurde konsequent mit einem verminderten Risiko für Tumormorbidität und Tumor-Mortalität in Zusammenhang gebracht. Hierbei waren die statistischen Effektgrößen durchaus vergleichbar mit denen von Standard-Gesundheits-Risikofaktoren wie Rauchen, Cholesterin, Blutdruck, Übergewicht und Bewegung (House, 1988). Soziale Unterstützung ist somit eine wichtige psychologische Ressource, die direkte Vorteile für psychologische und gesundheitliche Ergebnisse bietet und auch die Auswirkungen von Stress auf die psychische und physische Gesundheit mildern kann (Cohen, 1985; Taylor, 2000; Cornwell, 2009).

Ganz in diese Kerbe schlägt eine Untersuchung die zeigte, dass Patientinnen mit Brustkrebs und gesteigerter sozialer Unterstützung, eine bessere Aktivität an natürlicher Zellabwehr besaßen als jene Frauen, die sich weniger unterstützt fühlten. Im Gegensatz dazu hatten diejenigen Patientinnen, die häufiger über Müdigkeit und depressive Symptome klagten eine niedrigere Zellabwehraktivität (Levy, 1987; Levy, 1985, Levy 1990a; Levy 1990b). Diese Befunde unterstützen nochmals die gesundheitsfördernde Eigenschaft der sozialen Unterstützung und zeigen im Umkehrschluss die assoziierte Risikoerhöhung durch soziale Isolation (Cohen, 1985). Letztere kann wiederum als einer der gravierendsten Stressoren angesehen werden und wird daher im Tierversuch zur Auslösung von starkem Stress gezielt eingesetzt.

Psychischer Stress, Depressionen und Angstzustände, sie alle haben eines gemeinsam: Sie sind mit einer deutlichen Down-Regulation der zellulären Immunantwort, einschließlich der Art der Lymphozyten, die im Blut zirkulieren in Verbindung gebracht worden (Zorilla, 2001; Kiecolt-Glaser, 2002; Antoni, 2006; Reiche, 2004; Kiecolt-Glaser, 2002; Heffner 2003).

Dieser Zusammenhang wird durch präklinische Tierstudien weiter gestützt. Rezente Studien brachten chronischen- und akuten Stress mit der Tumorentstehung und -progression durch die Unterdrückung der zellulären Immunantwort in Verbindung (Saul, 2005, Ben-Eliyahu, 1999; Ben-Eliyahu, 1991; Ben-Eliyahu, 2007; Greenfeld, 2007). Die Wissenschaftler konnten herausfinden, dass die Ausschaltung von Stresshormonen in Zusammenhang mit Tumoroperationen für eine signifikant erhöhte Überlebensrate verantwortlich sein kann. Diese Studien wurden Großteils in den Jahren 2008 und später von *Shamgar Ben-Eliyahu* und Team an der Universität in Tel Aviv durchgeführt.

Die Ergebnisse sind insofern sehr beeindruckend, da sie zeigen, dass nach Tumoroperationen die Heilungschancen umso größer sind, je weniger Adrenalin und Stresshormone im Blut wirksam zirkuliert. Die Schlussfolgerung der Autoren Angst und Stress sind mitentscheidend, ob der Eingriff letztendlich erfolgreich verläuft oder nicht, liegt auf der Hand. Die Autoren unterstreichen einmal mehr: Stress unterdrückt das Immunsystem. Dadurch bekommt der Tumor eine größere Chance das Immunsystem zu umgehen und sich erneut im Körper einzunisten.

Durch das Blockieren von Stresshormonen in den Tagen um eine Krebsoperation gelang es den Forschern die Überlebensrate von Mäusen deutlich zu steigern. Um eine neuerliche Tumorerkrankung zu verhindern müssen Ängste und andere Stressempfindungen des Patienten und die körperlichen Effekte dieser negativen Emotionen möglichst auf das Minimum reduziert werden, so die logische konsequente Schlussfolgerung der Autoren. Diese Ergebnisse wurden 2007 im Journal „*Brain, Behaviour and Immunity*“ veröffentlicht. Durch das Blockieren von Stresshormone wurde die langfristige postoperative Überlebensrate im Tiermodell um 200-300% verlängert (Ben-Eliyahu 2007; Goldfarb, 2011).

<http://www.aftau.org/site/News2?page=NewsArticle&id=6537>

<http://www.wissenschaft.de/wissenschaft/news/288954.html>

In nachfolgenden klinischen Untersuchungen wurde dieser potentielle Zusammenhang nochmals genauer am Menschen untersucht und die Effekte von Verhaltensfaktoren auf die Immunantwort bei Tumorkranken hierbei genauer geprüft. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen unterstützen die Daten von *Ben-*

Eliyahu und Mitarbeiter. Patienten, die nach einer Tumoroperation eine raschere Senkung von Stressbelastung verspürten, zeigten auch eine raschere Wiederherstellung der natürlichen zellulären Immunaktivität (Thornton, 2007). Frauen, hingeben, die eine größere Stressbelastung nach einer Brustkrebs-Operation subjektiv verzeichneten, zeigten eine verminderte zelluläre Immunantwort. Dies wiederholte sich in einer Vielzahl von Messungen und inkludierte die Bestimmung der Aktivität der natürlichen Killerzellen (NK-Zell), die lymphoproliferative Antwort und die Expression inhibitorischer NK-Zell-Rezeptoren (Andersen 1998; Varker, 2007).

Bei Männern war die Situation sehr ähnlich: Patienten mit Prostatakarzinom, die eine optimistischere Persönlichkeitsstruktur hatten und stärker in der Lage waren adaptiv ihre Wut äußern zu können, zeigten eine bessere Zytotoxizität der NK Zellen (Penedo, 2006). Angemessene Emotionalität und die Fähigkeit Gefühle zu zeigen und zu leben, anstatt sie zu verdrängen, zu manipulieren oder zu verstecken scheinen also gesundheitsförderliche Auswirkungen auszuüben.

Die immunologische Tumorabwehr wird bei chron. Stress und Depressionen geschwächt. Wenn Stresshormone wie Kortisol langfristig auf das Immunsystem einwirken und dieses dadurch hemmen, wird dessen Fähigkeit, Tumorzellen abzutöten dauerhaft beeinträchtigt. Hier scheint also ein Zusammenhang mit Stress und Depressionen zu bestehen. Eine der Hauptursachen für eine verminderte Tumorabwehr bei chronischem Stress und Depression dürfte in der bis zu 50%igen Verminderung der Anzahl und Funktionsfähigkeit der NK-Zellen begründet sein (Bauer, 2002)

7.1. Neueste Forschungsergebnisse (Stand März 2011)

Weitere rezente Studien bei Tumorpatienten liefern zusätzliche Informationen zu den Zusammenhängen zwischen psychosozialen Faktoren und Veränderungen von Biomarkern der zellulären Immunität, einschließlich der Anzahl der NK-Zellen und deren Aktivität (Garland, 2004, Tjemsland, 1997; Von Ah, 2007; McGregor, 2004; Blomberg, 2009; Nan, 2004; Dunigan, 2007; Penedo, 2006; Zhou, 2005; Lutgendorf, 2005). Diese Studien verdichten Indizien zu einem engen Zusammenhang zwischen dem psychischen Zustand von Krebs-Patienten und der

zellulären Aktivität immunkompetenter Zelllinien. Stress ist in der Regel mit einer schlechteren NK-Zell-Aktivität im peripheren Blut assoziiert. Im Gegensatz dazu scheint die soziale Unterstützung durch das Umfeld des Patienten mit einer besseren NK-Zell-Aktivität und einen höheren Anteil der NK-Zellen im Aszites verknüpft zu sein (Lutgendorf, 2005; Lamkin, 2008; Lutgendorf, 2008).

Verschiedene Immunsuppressions-Modelle waren in der Vergangenheit nicht in der Lage, konsequent Zusammenhänge zwischen Verhaltensfaktoren und Krebsbefunden eindeutig nachzuweisen, was die Limitationen dieser Modelle deutlich macht. Der Grund liegt wahrscheinlich darin begründet, dass Tumore eine Reihe von Escape-Mechanismen entwickeln um sich der Erkennung und Zerstörung durch das Immunsystem und Therapeutika effektiv zu entziehen. Zu diesen Escape-Strategien der Tumore gehört auch die Down-Regulation von tumorassoziierten Oberflächenantigenen, die Interferenz mit stimulierenden Signalen und die Verminderung der Apoptose-Aktivierung. Wechselwirkungen zwischen Stress und Tumor-Escape-Mechanismen wurden bisher kaum genauer untersucht, könnten aber in Zukunft einen wichtigen Bereich darstellen der enormes Potenzial aufweist.

Weitere sehr interessante Mechanismen, die Stress und das Wachstum oder die Progression von malignen Erkrankungen beeinflussen könnten werden durch das Zusammenwirken der folgenden Faktoren beschrieben:

- Stressbasierte Beeinflussung der Gefäßneubildung (Angiogenese)
- Individuelle Verhaltensfaktoren und Genregulation
- Invasion und Migration
- Inflammation und Krebs (Costanzo, 2011)

Der Zusammenhang zwischen Stress und Tumorerkrankungen wurde in Tierstudien und klinischen Untersuchungen immer wieder belegt. Generell ist das Thema Stress und Tumorentwicklung jedoch eine sehr komplexe Angelegenheit und so ist es nicht verwunderlich, das sich die Literatur hier auch teilweise widerspricht. Bei der Tumorprogression ist die Datenlage härter.

Im Allgemeinen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass akkumulierte, intensive und stressvolle Lebensereignissen das Risiko für Tumorerkrankung fördern können und die Akkumulation von Stressfaktoren auch bei der Initiierung einer Tumorerkrankung mitverantwortlich sein dürften (Armaiz-Pena, 2009). Die Tumorinitiation wird von *Hanahan und Weinberg* im Jahr 2007 in verschiedene Schritte eingeteilt. Bei der genetischen Veränderung einer normalen Zelle zu einer bösartigen gibt es sechs entscheidende Schritte (Hanahan, 2000):

1. Unabhängigkeit/Autonomie in Wachstumssignalen
2. Desensibilisierung von wachstumshemmenden Signalen
3. Umgehung des programmierten Zelltod (Apoptose)
4. Unbegrenzt replikatives Potential
5. Anhaltende ununterbrochene Angiogenese
6. Gewebeinvasion & Metastasierung

Virale Infektionen oder auch UV-Strahlen, Stress, oder Chemikalien können die Auslöser für eine Tumorerkrankung sein. Unabhängig von der auslösenden Ursache und Art des Krebserrregers, die Folge ist letztendlich immer eine bösartig entartete somatische Zelle mit verstärkter, unkontrollierter Wachstumskapazität und veränderter Genetik (Armaiz-Pena, 2009). Ob und in welchem Ausmaß sich Metastasen bilden, hängt von der Mikroumgebung des Tumors und der Funktionstüchtigkeit des Immunsystems des Betroffenen ab. Auch Blutgefäße helfen bei der Verbreitung von Tumorzellen. Eine besondere Bedeutung hat das so genannte Stroma, ein den Tumor umgebendes und ernährendes Gewebe (Langley, 2007; Armaiz-Pena, 2009).

8. Die wichtigsten Stresshormone

Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin gehören zu der Gruppe der Katecholamine. Sie leisten einen wichtigen Beitrag bei der Vermittlung der Stressreaktion und werden im Nebennierenmark freigesetzt. Durch die Ausschüttung

der Katecholamine werden verschiedene Mechanismen in Gang gesetzt, wie z.B. die Ausschüttung von Glukose aus den Kohlenhydratdepots und von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe.

Für eine verbesserte Blutzirkulation in der Muskulatur wird der Blutdruck erhöht und der Puls beschleunigt. Auch das „Zentrale Nervensystem“ wird in hohem Maße aktiviert. Auf der Messung dieser Veränderungen basiert ein in unsere Studie eingebauter „Lügendetektor“. Hierbei wurde der „White-Coat-Effekt“ (siehe entsprechendes Kapitel) zur Überprüfung der Stress-Sensitivität der Patienten verwendet.

Andere Hormone außer Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin können ebenfalls durch verschiedene Stressfaktoren in unterschiedlichem Ausmaß exprimiert und wirksam werden. Diese Hormone sind zum Beispiel Prolactin, welches bei Stress ansteigt (Dave, 2000; Almeida, 2000). Auch Oxytocin spielt eine wichtige Rolle (Young, 1992).

Dem Kortisol wird im Zusammenhang zwischen Stress und Immunantwort eine besondere Rolle zugeschrieben. Es wird physiologischer Weise im Organismus zirkadian ausgeschüttet und erreicht die höchsten Plasmaspiegel in den frühen Morgenstunden des Tages (Sephton, 2003).

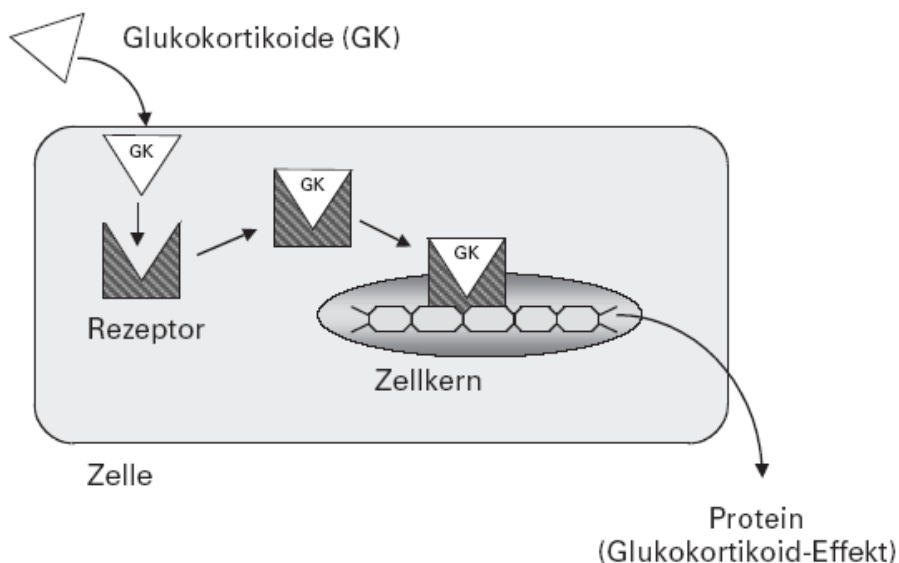


Abbildung 5: Glukokortikoide aus Schweizer Med Forum 2003; (Christoph Henzen)

In Tierversuchen konnte beispielsweise durch die Simulation chronischer Jetlags die Expression verschiedener Tumoronkogene verstärkt nachgewiesen werden sowie eine Suppression der Tumor regulierenden Gene eine verminderte zelluläre Response der DNA-Reparaturmechanismen sowie eine Dysregulation des programmierten Zelltodes (Apoptose) (Fu, 2002). Schwere Schlafstörungen können somit auch zu einer Freisetzung von Kortisol führen sowie zu einer verstärkten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (Rich, 2005). Proinflammatorische Zytokine haben wiederum einen verstärkten tumorgenetischen Faktor, indem sie DNA-Störungen induzieren oder die DNA-Reparaturmechanismen inhibieren. Proinflammatorische Zytokine können auch zu einer Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen führen und Tumorwachstum weiter steigern (Balkwill, 2001). Im Umkehrschluss sind Substanzen, welche eine neuerliche Etablierung und eine Restrukturierung des zirkadianen Rhythmus begünstigen (z.B. Melatonin) Substanzen, welche einen positiven Anti-Tumor-Effekt ausüben. In-vitro Untersuchungen an östrogen-rezeptor-positiven Brustkrebszellen zeigten, dass beispielsweise Melatonin reversibel in der Lage ist die Tumorzellproliferation und die Expression des Tumormarkers P₅₃ zu hemmen, eine günstige Modulation des Zellzyklus herbeizuführen und eine Reduktion der metastatischen Kapazität durch den Anstieg der Expression eines Zelloberflächen-Adhäsions-Proteins bewirken (Blask, 2002; Sánchez-Barceló, 2003). Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass es hier eine potentiell sehr wichtige Rolle des zirkadianen Rhythmus auf die Tumorabwehr und auf die Tumorbehandlung geben könnte.

9. Das vegetative Nervensystem; Sympathikus/Parasympathikus

Das vegetative Nervensystem (VNS), auch autonomes Nervensystem, ist verantwortlich für die Regulierung und Koordinierung der einzelnen Organfunktionen. Es sorgt für die Aufrechterhaltung eines konstanten inneren Milieus und der lebenswichtigen Funktionen wie Herzschlag, Atmung, Blutdruck, Verdauung und Stoffwechsel. Das VNS kontrolliert biologisch festliegende, innerkörperliche Anpassungs- und Regulationsvorgänge. Diese Vorgänge können vom Menschen nicht direkt willentlich beeinflusst werden, sondern laufen automatisch ab. Auch Organsysteme wie das endokrine System, der Blutkreislauf inklusive Blutdruck werden vom VNS kontrolliert. Auch die Anpassung des Organismus auf die, von der

Umwelt herangetragen Leistungsanforderungen erfolgt durch das VNS. Das vegetative Nervensystem ist in Regelkreisen mit dem somatischen Nervensystem auf allen Schaltstufen des Gehirns mehrfach miteinander vernetzt. Aus diesem Grunde rufen Umweltreize auch vegetative Reaktionen hervor. Das vegetative Nervensystem weist eine hierarchische Organisation auf und wird zwischen einem zentralen Teil des vegetativen Nervensystems (ZVNS) und einem peripheren Teil unterschieden. Der Hypothalamus ist im ZVNS eine Art Steuerungs- oder Kontrollzentrum.

Das periphere Nervensystem besteht aus „*Sympathikus*“ und „*Parasympathikus*“. Beide wirken antagonistisch aufeinander. Während der Sympathikus der Aktivierung, Energiemobilisierung, Leistungssteigerung und Bewusstseinssteigerung dient; ist der Parasympathikus für die Regenerierung, Schonung, Entspannung, und Bewusstseinsdämpfung verantwortlich (vgl. Tabelle 1).

Im sehr komplexen System des vegetativen Nervensystems können Adrenorezeptor-Blocker (sog. β -Blocker) eine wichtige Bedeutung einnehmen. β -Blocker beeinflussen indirekt die Wirkung von Sympathikus und Parasympathikus indem sie die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin blockieren.

9.1. Einfluss von β -Blockern auf das vegetative Nervensystem

β -Blocker-Gruppe	Substanz	Wirkung auf den Stresszustand
β_1-selektive Blocker	Atenolol	• Wirken besonders auf Herzleistung (Herzkraft und -frequenz) und Blutdruck steigernd
	Bisoprolol	• blockieren β -Rezeptoren und hemmen so die Wirkung der „Stresshormone“ Noradrenalin und Adrenalin
	Metoprolol	• Senkung der Ruheherzfrequenz und des Blutdrucks
	Nebivolol	• oft bei Bluthochdruck und koronarer Herzkrankheit eingesetzt
	Esmolol	• Dämpfung der stimulierenden Effekte des Sympathikus auf die Zielorgane, vornehmlich das Herz
	β -xolol	
	Acebutolol Celiprol	

Nicht-selektive Blocker (blockieren sowohl β_1 -Rezeptoren und β_2 -Rezeptoren)	Propranolol	<ul style="list-style-type: none"> • Wirken blockierend sowohl in den Bereichen der β_1- und β_2-Rezeptoren • wirkt zusätzlich im β_2-Rezeptoren-Bereich auf die glatten Muskeln der Bronchien, der Gebärmutter sowie der Blutgefäße. Eine Blockierung dieser Rezeptoren wirkt kontrahierend auf die glatte Muskulatur. So erhöht sich unter anderem auch der Tonus der Bronchialmuskulatur, was zu Verkrampfung führen kann. • Obstruktive Bronchialerkrankungen wie Asthma bronchiale oder COPD sind deshalb Kontraindikationen für eine Therapie mit β_2-wirksamen β-Blockern. • blockieren β-Rezeptoren und hemmen so die Wirkung der „Stresshormone“ Noradrenalin und Adrenalin. • Senkung der Ruheherzfrequenz und des Blutdrucks. • oft bei Bluthochdruck und koronarer Herzkrankheit eingesetzt. • Dämpfung der stimulierenden Effekte des Sympathikus auf die Zielorgane, vornehmlich Herz.
	Bupranolol	
	Timolol	
	Carvedilol	
	Sotalol	
	Nadolol	
	Pindolol	
	Oxprenolol	
	Alprenolol	

Tabelle 1: Einfluss von β -Blockern auf das vegetative Nervensystem

β_2-Adrenozeptor-Agonisten Sympathomimetika)	Substanz
short acting β-agonists (SABA)	Salbutamol
	Fenoterol
	Reproterol
long acting β-agonists (LABA)	Salmeterol
	Formoterol

Tabelle 2: β_2 -Adrenozeptor-Agonisten

9.2. Chronischer Stress und das Immunsystem

Es wurde gezeigt, dass chronischer Stress über eine Vielzahl von unterschiedlichen Mechanismen einen ungünstigen Einfluss auf die Funktion des Immunsystems nehmen kann. In erster Linie werden diese Störungen und Einflüsse über die Freisetzung von Katecholaminen und Glukokorticoide-Hormonen bewirkt. Diese Mechanismen reichen von der verminderten Präsentation der Tumorantigene an der Zelloberfläche, über die Hemmung der T-Zell-Proliferation bis zur so genannten Störung der humoralen und zellvermittelten Immunität (Dhabhar, 1997; Elenkov, 2002; Glaser, 2001). Studien beispielsweise an der Maus zeigten, dass sowohl Noradrenalin als auch Adrenalin eine direkt hemmende Wirkung auf natürlichen Killerzellen (NK)-Zellen ausüben. Chronischer Stress führt zur Lymphozyten-Apoptose, welche durch einen Anstieg von FAS (auch bekannt als CD 95 oder APO 1)-Expression begründet wird. Auch die Funktion der NK-Zellen wird durch Störungen des Immunsystems maßgeblich negativ beeinflusst (Ben-Eliyahu, 1999). So wurde in weiteren Experimenten gezeigt, dass ein hohes Maß an psychologischem Stress zu einer reduzierten zellulären Immunität bei Patienten mit Brust- (Andersen, 1998) und Ovarialkarzinom (Lutgendorf, 2005) führt. Bei Patienten mit Ovarialkarzinom wurde Stress mit einer geringeren Funktion der NK-Zellen-Aktivität korreliert (Lutgendorf, 2005). Eine geringe Anzahl an peripheren NK-Zellen ist prognostisch für den frühzeitigen Tod bei Brustkrebs verantwortlich. Bei Patientinnen mit Brustkrebs ist eine reduzierte natürliche Killerzellen-Zytotoxizität prädiktiv für ein nicht zufriedenstellendes klinisches Ergebnis (Sephton, 2000). Positive psychosoziale Faktoren wie soziale Unterstützung wurden ebenfalls in der Vergangenheit mit ansteigenden Werten von NK-Zell-Toxizität bei Patienten mit Brust- und Ovarial-Tumor gefunden (Levy, 1990; Lutgendorf, 2005). Erste Studien haben auch gezeigt, dass der Ausübung spiritueller Fähigkeiten in einem positiven Zusammenhang mit einer gesteigerten Anzahl der zirkulierenden T-Zellen bei Patienten mit Brusttumor stehen (Sephton, 2001). Auch Humor wurde als ein günstiger Faktor zur Steigerung der NK-Zell-Aktivität identifiziert (Christie, 2005).

9.3. Einfluss von chronischen Stress auf typische „Zivilisationskrankheiten“

Stress war ursprünglich eine „biologische Notfallfunktion“, die dem Menschen in

Gefahrensituationen half, zu überleben. Durch diese Funktion wurde der Organismus blitzartig alarmiert und vorbereitet für Angriff oder Flucht.

Diese durchaus sinnvolle Reaktion wird aber in unserer zivilisierten und hochtechnisierten Welt meist weder mit Flucht, noch mit Kampf beantwortet. Die körperliche Anspannung wird somit nicht mehr durch eine entsprechende aktive körperliche Stress(ab-)reaktion in Entspannung umgewandelt. Eher wird der Anspannungszustand noch durch nachfolgende Stressreize weiter erhöht.

Dies könnte man vergleichen mit der Reaktion einer Maschine, die ständig auf höchste Leistungsstufe gesetzt wird. Früher oder später wird ein großer Teil der Maschine mechanischen Verschleißerscheinungen unterliegen. Es ist dann nur mehr eine Frage der Zeit, bis die Maschine auseinander- bzw. zusammenbricht.

Stress muss abgebaut werden, denn wenn dies nicht geschieht sind die Folgen eine große Anzahl von Zivilisationskrankheiten. Beispielsweise: durch Bluthochdruck und Gefäßverkalkung kommt es zum Herzinfarkt und Schlaganfall; durch Herabsetzung der Abwehrkräfte zu Atemwegerkrankungen. Stress führt auch zu Magengeschwüren oder zu Fehlverhalten, die oft in tödlichen Unfällen enden. Durch Herabsetzung immunbiologischer Vorgänge ist Stress auch an der Entwicklung von Tumoren beteiligt.

In unserem Körper werden bei Dauerbelastung nicht nur mechanische, sondern auch chemisch schädigende Einflüsse initiiert. Unser Organismus ist nicht mehr imstande, die unter Stress mobilisierte Energie, die durch Blutfette (Cholesterin, Triglyzeride) und Blutzucker bereitgestellt wurde, mittels nachfolgender Tat in Form von Muskelarbeit abzubauen. Hierdurch bleibt besonders in den Blutgefäßen der erhöhte Spannungszustand erhalten. Durch mechanische Schädigung und chemisch-toxische Wirkung lagern sich die im Blut frei zirkulierenden Stoffe an den Gefäßwänden ab. Durch die mechanische Dauerbelastung des erhöhten Blutdruckes und den chemischen Einbau von Cholesterin bildet sich Arteriosklerose (Gefäßverkalkung). Bei vielen Krankheiten spielen unspezifische Stresswirkungen eine entscheidende Rolle.

Aus diesem Grund werden sie *Anpassungs- oder Stresskrankheiten* genannt. Bei gewissen Krankheiten ist Stress bei weitem der wichtigste Faktor. Hierzu zählen z.B.

Hypertonie, Magen-Darm-Geschwüre, und eventuell auch Tumore. Es spielen jedoch meist viele verschiedene Faktoren bei der Entstehung eine Rolle und Stress ist hierbei ein Teilbereich der mit anderen Faktoren interagiert. Aus diesem Grunde können Anpassungs- oder Stresskrankheiten nicht einem einzelnen auslösenden Faktor zugeschrieben werden. Stresskrankheiten gehören zu den multifaktoriellen Krankheiten. Hierbei sind mehrere potentiell pathogene Faktoren die Auslöser.

10. Einführende Übersicht zum österreichischen Versicherungssystem

In Österreich, das aus neun Bundesländern besteht, verfügen die Länder über eine eigene Gesetzgebungskompetenz. Die Länder sind in politische Bezirke eingeteilt, die wiederum in Gemeinden unterteilt sind.

10.1. Struktur und Management des Gesundheitssystems

Das österreichische Gesundheitssystem ist geprägt durch die föderalistische politische Struktur des Landes, die Delegation von Kompetenzen an die selbstverwalteten Akteure des Sozialversicherungssystems sowie durch übergreifende Strukturen auf Bundes- und Landesebene, die über Kompetenzen zur kooperativen Planung, Koordinierung und Finanzierung verfügen. In der Bundesverfassung ist geregelt, dass fast alle Bereiche des Gesundheitswesens primär in die Kompetenz des Bundes fallen. Die wichtigste Ausnahme betrifft das Krankenhauswesen. Hier besitzt der Bund nur die Grundsatzgesetzgebungskompetenz; die Ausführungsgesetzgebung und Vollziehung obliegt den neun Bundesländern.

Seit 2002 haben alle Länder (außer Wien) sowie einige der privat-gemeinnützigen Träger ihre Fonds-Krankenanstalten privatisiert, hauptsächlich in Form von Organisationsprivatisierungen. Die diversen privaten Betriebsgesellschaften haben gemeinsam, dass sie für das Management von Krankenanstalten zuständig sind, während die Länder oder Kommunen zumeist als (Mehrheits-)Eigentümer die Ausfallhaftung übernehmen. Das österreichische Gesundheitssystem hat sich fast vollständig zu einem Versorgungsmodell entwickelt, das in der Hauptsache auf dezentral organisierten Vertragsbeziehungen mit allen Leistungserbringer/inne/n beruht.

http://www.bmg.gv.at/cms/site/attachments/7/6/3/CH0620/CMS1192607319126/gesundheitssysteme_im_wandel.pdf

10.2. Vorsorgeuntersuchungen für Erwachsene

Seit Anfang der 1970er Jahre wurden Vorsorgeuntersuchungen für Erwachsene angeboten, deren Kosten von der sozialen Krankenversicherung getragen wurden. Alle Personen ab dem vollendeten 19. Lebensjahr (Versicherte, Angehörige, Personen, die ihren Wohnsitz im Inland haben und Nichtversicherte) konnten sich einmal pro Jahr einer Vorsorgeuntersuchung unterziehen. Für Nichtversicherte ersetzte der Bund den Krankenkassen den entstandenen Aufwand. Die Vorsorgeuntersuchung ist ein „Screening-Programm“ und orientierte sich an Gesundheitszielen, die die Früherkennung von Krankheiten und die Verminderung von Krankheitsleid bezweckten. Einerseits sollten Personen mit entdeckten Risikofaktoren eine Primärprävention (Hilfestellung und Unterstützung in Hinblick auf die Reduktion des Risikos) erhalten. Andererseits sollten entdeckte Erkrankungen im Frühstadium behandelt werden. Nach Abschluss der Untersuchungen wurde der Patient in einem ärztlichen Gespräch über die Ergebnisse informiert und weiter beraten. Für Frauen wurde außerdem eine gynäkologische Untersuchung vorgesehen

Gegenüber 1990 hatte sich die Anzahl der durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen mehr als verdoppelt, so dass 2003 knapp 900.000 Personen oder 14,3 Prozent der österreichischen Bevölkerung über 19 Jahre dieses Instrument der Krankheitsvorbeugung in Anspruch nahmen. Das Wachstum der Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen bei Männern war mit jahresdurchschnittlich 7,1 Prozent in der Beobachtungsperiode dynamischer als jenes bei den Frauen (5,1 Prozent), anteilmäßig gingen 2003 deutlich mehr Frauen (15,8 Prozent) als Männer (12,5 Prozent) zu den Untersuchungen.

Infolge der Gesundheitsreform 2004/2005 wurde die „Vorsorgeuntersuchung – NEU“ eingeführt, die die bisherigen Leistungsumfang um neue Untersuchungen und Interventionen für Erwachsene, und speziell auch für Senioren, erweiterte. Im Bereich der Darm-Tumorvorsorge wurde beispielsweise als neue Untersuchung die Kolonoskopie aufgenommen, bei Personen ab dem 65. Lebensjahr wurde verstärkt

auf Hör- und Sehleistung Augenmerk gelegt, und auch im Hinblick auf gesundheitsfördernde Veränderungen des Lebensstils in den Bereichen Bewegung, Ernährung und Rauchen fanden vermehrt gezielte Beratungen statt. Darüber hinaus wurde für jede/n Untersuchte/n ein eigenes Risikoprofil erstellt, und um mehr Menschen zu erreichen, wurde für die Zukunft ein Einladungssystem zur Vorsorgeuntersuchung geplant.

11. Die ICD-Klassifikation

Die „international statistical classification of diseases and related health problems“ meistens unter der Kurzbezeichnung ICD bekannt ist eine Klassifikation, die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) historisch gewachsen ist und seit mehreren Jahrzehnten von der WHO in periodischen Abständen revidiert und aktualisiert wird. Wesentliche Aktualisierungen und Verbesserungen finden alle drei Jahre statt. Die aktuellste Klassifikation beinhaltet mittlerweile die 10. Revision und wird aus diesem Grunde auch als ICD-10 bezeichnet. Eine weitere Revision ist für das Jahr 2015 vorgesehen und würde dann ICD-11 heißen. Die ICD-Klassifikationen im Allgemeinen wurden von der WHO eingesetzt, um Krankheiten international in der Klassifikation und Namensgebung zu erfassen und zwischen den einzelnen Ländern vergleichen zu können. Im Wesentlichen erfolgt in vielen staatlichen Institutionen aufgrund dieser ICD-Klassifikation die finanzielle Entschädigung für verschiedene Krankheitssysteme. Auch automatische Entscheidungen werden oft auf Grundlage der ICD-10-Klassifikationen getroffen. Im Wesentlichen dient diese ICD-Klassifikation zur Dokumentation der Krankheitsentwicklung in den einzelnen Ländern zwischen den einzelnen Staaten, um hier gewisse epidemiologische Trends frühzeitig erkennen zu können und gegebenenfalls Korrekturmaßnahmen zu ergreifen. In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurden die Krankheiten systematisch durch die ICD-9- Klassifikation erfasst und dokumentiert. Eine kontinuierliche Erfassung der Krankheitssituation jedes einzelnen Patienten konnte daher von der Erstuntersuchung d.h. vom Zeitpunkt des Erscheinens bei der Gesunden-Untersuchung bis über den gesamten Verlauf vollständig erfasst werden. Im Extremfall wurde die Entwicklung bis zum Eintreten des Todes und der Erfassung im Sterberegister verfolgt. Die Identifikation der Patienten über diesen gesamten Beobachtungszeitraum von bis zu 17 Jahren wurde in erster Linie durch die Erfassung der Sozialversicherungsnummer gewährleistet. In Österreich wird eine

Sozialversicherungsnummer einmalig, d.h. individuell vergeben und umfasst einen vierstelligen zugeordneten Zahlencode zu Beginn und in weiterer Folge das Geburtsdatum des Patienten (Tag/Monat/Geburtsjahr vierstellig). Die Sozialversicherungsnummer setzt sich daher aus einem individuellen 12-stelligen Code zusammen, der nur einmalig vergeben wird und auch bei Namensänderungen selbstverständlich unverändert bleibt. Im Zweifelsfall ist daher die eindeutige Identifikation einer Person ausschließlich aufgrund seiner Sozialversicherungsnummer möglich, auch im Falle von Namensgleichheiten, Namensänderungen, Schreib- oder Übersetzungsfehler oder typographischen Fehlern in der Namenserfassung.

Im Sterbefall ist eine korrekte Erfassung der Todesursache basierend auf ICD-10-Codierungen relativ einfach möglich, da in Österreich im Sterbefall eine bis zu über 60%ige Obduktionsrate vorliegt. Im Zuge einer Leichenöffnung kann die korrekte und oft eindeutige Todesursache in der Regel ermittelt werden. Eine Liste der aktuellen ICD-10-Codierungen wird im world-wide-web beispielsweise unter der Adresse des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information angeboten. www.dimdi.de

12. Konzept der durchgeführten Studie zu dieser Dissertationsarbeit

Die meiner Dissertationsarbeit zugrunde liegende Studie setzte sich das Ziel den Zusammenhang zwischen Stress und Tumorstorblichkeit genauer zu erfassen. Zu diesem Zweck wurde im Rahmen einer Gesunden-Untersuchung der Wiener Bevölkerung zwischen 1990 bis 2007 unter anderem auch eine Befragung zu „Stress“ gestartet. Zusätzlich zur physischen Untersuchung, die von Herrn *Dr. Christian Temml* (Vorsorgemediziner und Internist) und Mitarbeiter durchgeführt wurde, sollten die Patienten auch einen Fragebogen ausfüllen. Das Konzept dieses Fragebogens (siehe Anhang) beruhte Großteils auf seinen Ideen.

Die Gestaltung der Fragebögen gewährleistete einerseits die volle Anonymität und erfasste andererseits Daten über viele Lebensbereiche des Einzelnen. Erhoben wurden mitunter Angaben zu Alter, Geschlecht, Beruf, Familie, Haushalt, Freizeitgestaltung, Verhaltensmechanismen bei Sorgen und Überlastung, sowie Gesundheitsbeeinträchtigungen, Einnahme von Medikation, Sportumfang etc..

13. Die Population der Studie

Die Population der Studie stammt aus einer Anzahl von rund 160.000 Männern und Frauen aller Altersstufen, die im Rahmen einer Gesunden-Untersuchung der Wiener Gebietskrankenkasse untersucht wurde. Die Wiener Gebietskrankenkasse ist die größte gesetzliche Krankenkasse für die Wiener Bevölkerung. Der Großteil der Wiener Bürger ist bei ihr versichert. Im Gegensatz zu Deutschland, wo man zwischen unzähligen Krankenkassen wählen kann, sind die meisten Wiener, die nicht privat versichert sind (und letztere stellen auch nur einen geringen Prozentsatz dar) bei der Wiener Gebietskrankenkasse Kunde. Zur näheren Erläuterung wurde daher an anderer Stelle kurz das österreichische Versicherungssystem vorgestellt. Des Weiteren werden die Vorsorgeuntersuchungen bzw. Gesunden-Untersuchungen, die in meiner Studie Eingang fanden, erläutert werden.

Nicht vergessen wollen wir in den nachfolgenden Kapiteln darzulegen wie die Ergebnisse dieser Gesunden-Untersuchung mit einem offiziellen behördlichen Register, nämlich dem so genannten österreichischen Sterberegister, verknüpft wurden und wie der Bezug zur Todesursache durch Nutzung einer internationalisierten Klassifikationen für Krankheiten in Bezug gesetzt werden konnte.

14. Ablauf und Durchführung der Studie

14.1. Rekrutierung, Befragung, Untersuchungstermine

Die Rekrutierung der Teilnehmer der Studie erfolgte über die Gesunden-Untersuchung der Stadt Wien und war freiwillig. Diese Gesunden-Untersuchung war von der sozialdemokratischen Ministerin Hertha Firnberg 1974 eingeführt worden und danach mehrmals aktualisiert worden. Durch die Gesunden-Untersuchung sollte die gesetzliche Gesundheitsvorsorge gewährleistet werden. Dieses Gesetz sieht vor, dass jeder, der das 19. Lebensjahr vollendet hat und seinen Wohnsitz in Österreich hat, berechtigt ist, diese kostenlose Untersuchung einmalig pro Jahr in Anspruch zu nehmen. Somit konnte bei unserer Studie jeder Bürger Wiens zu der angebotenen

Gesunden-Untersuchung antreten und in einem Abstand von mindestens 1 Jahr kostenlos mehrfach wiederholen.

http://www.frauen.spoel.at/?page_id=975

Für die Rekrutierung waren keine zusätzlichen Werbemaßnahmen nötig, da die Gesunden-Untersuchung in Österreich bereits durch TV und Presse bekannt war. Meine Datenaufnahme ist genau betrachtet auch keine separate Projekt-Studie, sondern fand unter meiner Mitarbeit im Rahmen der Gesamt-Gesunden-Untersuchung als Teilprojekt bis 2007 statt. Die gesamte Gesunden-Untersuchung beläuft sich zeitlich von 1974 bis zu einem noch nicht bekannten Termin in der Zukunft, bei dem sie abgeschafft oder verändert werden könnte.

Für eine einmalige Gesunden-Untersuchung wurde der Patient aufgefordert zu mindestens an zwei Terminen beim Arzt zu erscheinen. Der erste Termin war sehr kurz, durchschnittlich 5 bis 10 Minuten. Hier wurden die Grunddaten des Patienten aufgenommen wie Sozialversicherungsnummer, Vorname, Name und verrechnungstechnische Daten gesammelt. Dem Patienten wurde Blut abgenommen und es wurden 2 Fragebögen ausgehändigt: Ein Allergiefragebogen und ein Fragebogen nach dem allgemeinen Lebensstil, in dem persönliche Daten, Lebensgewohnheiten wie Raucherstatus, Alkoholkonsum, Sportaktivität, bekannte Krankheiten, Medikation und Fragen zum Stressstatus, etc. abgefragt wurden (Temml, 1993).

Dieser Fragebogen erteilte eine Grundinformation über die Vorgeschichte und den Lebenswandel des Patienten. Die einzige Anweisung zum Ausfüllen des Fragebogens bezog sich auf das korrekte Setzen der Kreuze in den vorgesehenen Kästchen, da nur Kreuze innerhalb der Kästchen als gültige Antwort gewertet wurden.

Nach etwa einer Woche kam der Patient zum zweiten Termin. Inzwischen hatte der Patient eine Woche Zeit gehabt, den Fragebogen in aller Ruhe auszufüllen und auch die beim ersten Termin abgenommenen Blutwerte lagen beim zweiten Termin bereits dem Arzt vor und waren vom Labor ausgewertet. Der zweite Termin dauerte etwa 10 bis 30 Minuten je nachdem wie viele Beschwerden und

medizinische Details besprochen wurden. Der Verlauf des zweiten Termins sah folgendermaßen aus: Zuerst gab der Patient seinen ausgefüllten Fragebogen ab. Dieser wurde in eine Untersuchungsmappe eingeordnet. Danach wurde von der Krankenschwester das erste Mal Blutdruck gemessen. Dann wurde am Patienten eine Herzstromanalyse (Elektrokardiogramm; EKG) durchgeführt. Als nächster Untersuchungspunkt erfolgte die Prüfung der Lungenfunktion durch die Krankenschwester. Nachdem die ersten Untersuchungen von der Krankenschwester durchgeführt worden waren, wurde der Patient für die physikalische Untersuchung vom Arzt ins Ärztezimmer gebeten. In diesem Zusammenhang wurde unter anderem auch der Blutdruck durch den Arzt ein 2. Mal gemessen. Nach erfolgter körperlicher Untersuchung sollte sich der Patient wieder anziehen. Nun wurden zwischen Arzt und Patient die Ergebnisse der Untersuchung besprochen und Empfehlungen vom Arzt für die weitere Behandlung gegeben.

Jeder Patient hatte im Abstand von einem Jahr die Möglichkeit, wieder an der Gesunden-Untersuchung teilzunehmen. Am Ende des zweiten Termins wurde jeder Patient gefragt, wann er gerne die nächste Gesunden-Untersuchung wahrnehmen möchte. Er hatte hier die Wahl zwischen den Optionen: nach 1 Jahr, nach 2 Jahren, nach 3 Jahren oder später. Ihm wurde angeboten gemäß gewünschten Folgetermin eine entsprechende Erinnerungsnachricht rechtzeitig vom Arzt zu erhalten. Somit sollte gewährleistet werden, dass die Patienten ihre geplanten Termine nicht vergaßen.

Im Durchschnitt kamen 80% aller Patienten, die einen ersten Termin bei der Gesunden-Untersuchung wahrgenommen hatten, auch zu mindestens einem Wiederbestellungstermin. Die 30- bis 50-jährigen wählten durchschnittlich einen Termin nach 2-5 Jahren, die 50- bis 60-jährigen durchschnittlich einen Termin nach 2 Jahren und die über 60-jährigen wählten durchschnittlich einen Termin nach einem Jahr Abstand vom ersten Untersuchungstermin.

Insgesamt wurden rund 160.000 Patienten rekrutiert und untersucht. Von dieser Gesamtzahl wählten ca. 110.000 eine einmalige Wiederholung der Untersuchung. Etwa 50.000 wählten eine mehrmalige Wiederholung der Gesunden-Untersuchung.

Leider wurde verabsäumt im Fragebogen bzw. bei der Datenerhebung für die Studie Tumorerkrankungen der Familie des Patienten und Tumorerkrankungen des Patienten selbst abzufragen. Der Fragebogen war während der gesamten Studie unverändert der Selbe; er wurde in dieser Zeit nicht überarbeitet oder verändert.

14.2. Der „white coat effect“

Blutdruck-Messungen beim Arzt ergeben sehr oft überhöhte Werte, welche durch eine innerliche, situationsbedingte Aufregung ausgelöst werden (Stress). Dieses – oft ganz unbewusst vorhandene – Phänomen nennt man „White-Coat-Syndrom“ („Weiß-Kittel-Effekt/Syndrom“). Beim so genannten Weiß-Kittel-Effekt wird davon ausgegangen, dass der Blutdruck des Patienten bei einer Untersuchung vom Arzt etwa 20% höher ist als wenn der Blutdruck von einer anderen Person oder vom Patienten selbst gemessen werden würde.

Um aussagekräftige Werte zu bekommen, empfiehlt es sich, den Blutdruck mit einem verlässlichen und geeichten Blutdruckmessgerät öfters zu kontrollieren (an mehreren Tagen, zu unterschiedlichen Zeiten, in der Regel entspannt sitzend, nach einigen Minuten der körperlichen Ruhe). Wiederholte Messungen zu unterschiedlichen Zeiten sind notwendig.

Das Phänomen des Weiß-Kittel-Effektes zeigt sich wenn Patienten in einem klinischen Setting wie zum Beispiel im Krankenhaus oder in einer Arztpraxis in Anwesenheit des Arztes bei der Blutdruckmessung erhöhte Blutdruckwerte aufweisen. Dieser erhöhte Blutdruck, der bei Patienten in einem klinischen Setting gemessen wird, ist darauf zurückzuführen, dass die Patienten während eines Arzt- oder Krankenhausbesuches ängstlich sind und ihr Körper dadurch in einen Stresszustand versetzt wird.

Blutdruckmessungen in einem relaxten Zustand, z.B. durch eine automatisierte Messung oder einer beruhigenden Person wie der Krankenschwester über ca. 15 Minuten in einem ruhigen Teil der Klinik oder Arztpraxis reduzieren die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Weiß-Kittel-Effekte. Genau dies wurde in unserer Studie angewendet.

In Ruhe und stressfrei gemessen, sollte der optimale Blutdruck im Erwachsenenalter systolisch 120mmHg zu diastolisch 80mmHg (Angabe 120/80) nicht überschreiten. Werte ab 140/90mmHg werden als hyperten gewertet. Werte höher als 130/85mmHg, aber noch geringer als 140/90mmHg werden als „Vor-Hochdruck-Werte“ angesehen, zeigen bereits eine gewisse Tendenz hin zur Hypertonie-Entwicklung.

Patienten mit chronischer Hypertonie können von den Patienten mit Weiß-Kittel-Effekt dadurch unterschieden werden, indem sie sich selbst zuhause den Blutdruck messen. Dies bedeutet nicht, dass diese Methode keine Fehlermessungen in sich birgt. Auch hier gibt es Abweichungen verschiedener Blutdruckwerte abhängig beispielsweise von der körperlichen Aktivität, Stress und Schlafdauer. Es wurde jedoch festgestellt, dass die ambulante Methode der Selbstmessung der Patienten eine sehr zuverlässige Methode zur unverfälschten Blutdruckmessung darstellt.

Die Häufigkeit des Weiß-Kittel-Effektes zeigte sich zum Beispiel in einer türkischen Studie. Von 438 Patienten hatten 38% eine normale Reaktion auf die klinische Blutdruckmessung, 43% hatten einen erhöhten Blutdruck aufgrund des Weiß-Kittel-Effektes und 15% hatten permanenten Bluthochdruck (Helvaci, 2006).

Bei unserer Studie wurde die Prüfung des Weiß-Kittel-Effektes als eine Art Lügendetektor eingebaut, so dass man neben der Beantwortung der Stressfragen die Gestressten durch diese Methode identifizieren wollte. Solche Patienten, deren Blutdruckwert-Schwankung über 20% betrug, wurden als besonders anfällig für Stress eingestuft. Eine starke Schwankung des Blutdrucks innerhalb dieses kurzen Zeitraums während des Arzttermins wäre auf eine starke Adrenalin-Ausschüttung zurückzuführen.

Um das sporadische Auftreten des Weiß-Kittel-Effektes zur Prüfung der Patientenaussagen zum subjektiven Stressempfinden bei unserer Studie einzusetzen, wurde den Patienten beim 2. Termin, also der eigentlichen ärztlichen Untersuchung, drei Mal hintereinander der Blutdruck gemessen. Zuerst durch eine Krankenschwester, dann bei der ärztlichen Untersuchung durch den Arzt selbst und am Ende nochmals von einer Krankenschwester.

14.3. Die Fragebogenauswertung

Jeder Fragebogen wurde dem jeweiligen Patienten in Papierform ausgehändigt. Nach der Abgabe des Fragebogens beim Arzt wurde dieser Fragebogen vom ärztlichen Personal in den Computer eingegeben. Das Programm der Wahl war hier Microsoft Access (Microsoft Windows® in unterschiedlichen Versionen). Alle Daten wurden in reine Zahlencodes umgewandelt, so zum Beispiel die Antworten „JA“ und „NEIN“ in 1 und 2 (die Zahl 0 wurde vermieden, da sie bei der statistischen Auswertung Nachteile gebracht hätte). Die Person, die die Daten elektronisch in den Computer einlas, sah zwar in der Eingabemaske den Namen des jeweiligen Patienten, in der Datenbank selbst wurde jedoch jede personenbezogene Information durch Codes verschlüsselt. So bedeutete B135 000075 09 zum Beispiel, dass der Patient aus dem Betrieb B135 stammte (dies könnte zum Beispiel die Firma Siemens sein). Der Patient hat die Patientennummer 75 und er wurde im Jahr 09 untersucht. Die ersten Zahlen der Patientennummer blieben immer gleich. Nur die Jahreszahl änderte sich je nachdem, wann und wie oft der Patient zur nächsten Gesunden-Untersuchung kam. Es wurden alle Daten kodiert und es wurde genauestens auf Datenschutz und der Gewährung der Anonymität gemäß gesetzlicher Bestimmungen in der jeweils gültigen Fassung geachtet.

15. Methoden

Es sollte geprüft werden ob eine Korrelation mit subjektiver Stress-Erfahrung und Tumor-Mortalität besteht, welche im Zuge einer Gesunden-Untersuchung in den Jahren 1990-2007 der Wiener Gebietskrankenkasse an ca. 160.000 Patienten erhoben wurde. Des Weiteren sollte subjektives Stresserleben mit dem offiziellen Sterberegister in Österreich verknüpft werden. Der Beobachtungszeitraum umfasste mehr als 17 Jahre. Die Todesursachen dieser Patienten wurden dokumentiert und mit den gemachten Angaben zu Stresserfahrung statistisch in Beziehung gesetzt.

Hierzu wurde bereits vor dem Jahr 1990 mit der Planung der Studie begonnen. Ein Fragebogen für die Patienten wurde erstellt. In diesem Fragebogen wurden auch verschiedene Fragen zum subjektiven Stressempfinden der Patienten implementiert. Zuerst sollten die Patienten angeben, ob sie sich gestresst fühlten. Auf diese Frage konnten sie nur mit „JA“ oder „NEIN“ antworten. Des Weiteren sollten sie angeben, wie oft sie sich gestresst fühlten. Hier gab es vier Antwortmöglichkeiten:

- einmal am Tag
- mehrmals am Tag
- einmal in der Woche
- mehrmals in der Woche

Die dritte Stressfrage sollte die Intensität des Stressempfindens ermitteln: Stark, mittel und weniger waren hier die drei Antwortmöglichkeiten. Da mit dem Stressempfinden oft bestimmte Parameter korrelieren, wurde auch nach dem Rauchverhalten gefragt: Raucher, Nichtraucher, ehemaliger Raucher. Ex-Raucher wurden aufgefordert die Frage nach der Dauer der Rauchabstinenz zu beantworten.

Bei den Rauchern wurde nach der Anzahl der Zigaretten gefragt, die durchschnittlich täglich konsumiert wurde. Auch der Alkoholkonsum wurde in dem Fragebogen nach dem gleichen Schema ermittelt. Der BMI wurde in diese Studie ebenfalls aufgenommen.

Neben den üblichen Angaben wie Datum der Untersuchung, Geschlecht, Geburtstag, Alter, Gewicht und Größe, Bildungsstand wurden außer den demographischen Angaben und den bereits erwähnten Fragen noch weitere medizinische Details zum Patienten wie Blutdruck, Lungenfunktion, Blutwerte, vorhandene Krankheiten, bereits erfolgte Operationen und momentane Medikation erhoben. Diese Punkte wurden jeweils in mehrere Unterkategorien unterteilt.

Folgende Parameter wurden somit in dieser Dissertation zugrunde liegendem Datensatz erhoben: Jahr, Datum und Monat der Untersuchung, Patientenummer, Stadtteilcode, Initialen des Namens, Geschlecht, Geburtstag, Sternzeichen, Alter, Größe, Gewicht, verschiedene Body-Mass-Index (BMI), Bildungsniveau, Raucherstatus, Alkoholkonsum, sportliche Aktivität, subjektives Stressempfinden, Häufigkeit des Stressempfindens, Intensität des Stressempfindens, diverse Blutdruckwerte, Lungenfunktionswerte, Blutwerte, Operationen, bestimmte Vorerkrankungen wie koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, Herzinfarkt, Diabetes, Gicht, Gastritis, Ulcus, Allergien und Medikamente.

Eine detaillierte Tabelle der erhobenen Parameter befindet sich im Anhang.

15.1. Statistik

Es wurde die freie Programmiersprache „R“ für unsere statistischen Berechnungen eingesetzt. Die Programmiersprache „S“ ist weitgehend mit „R“ kompatibel und in Anlehnung zu dieser entstanden. Weitere Assoziationen gibt es mit der Programmiersprache „Scheme“. „R“ ist auf vielen Plattformen verfügbar und wird sehr gerne im akademischen Bereich eingesetzt. Dort ist sie eine Standardsoftware (The „R“ Foundation for Statistical Computing; Version 2.12.2). Es wurde das Betriebssystem Microsoft Windows™ benutzt.

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurden sowohl demographische als auch explorative, statistische Verfahren eingesetzt. Alle eingesetzten deskriptiven oder auch empirischen statistische Verfahren dienen in erster Linie zur Beschreibung der demographischen Kenndaten eingeschlossener Patienten und inkludierte Kennzahlen und Kenngrößen wie Alter, Geschlecht, Anzahl, Körpergröße, BMI, Anzahl der Raucher und Anzahl der verstorbenen Tumorkranken bzw. überlebenden Patienten. Im Teil der explorativen oder auch hypothesen-

generierenden Statistik wurden vergleichende statistische Verfahren eingesetzt, welche den Einfluss von Stress auf die Tumor-Mortalität objektivieren sollten. Hier bedienten wir uns in erster Linie Verfahren wie der Hazard-Ratio (HR), der Cox-Regressions-Analyse, der Multi-Varianz-Analyse, sowie Log-rank-Tests. Zuvor wurde der Datensatz mittels Histogramm auf seine Normalverteilung geprüft. Insgesamt wurden ca. 160.000 Patienten untersucht; 56.818 Patienten wurden in die Studiauswertung eingeschlossen. Die erhobenen Parameter folgten durchwegs einer Normalverteilung nach Gauß. Als allgemeines Signifikanz-Niveau wurde ein einseitiges Signifikanz-Niveau von $<0,05$ festgelegt.

15.1.1. Hazard-Ratio

Der Begriff der Hazard-Ratio (HR) wird häufig in Tumorstudien eingesetzt und beschreibt in unserem Fall das Risikoverhältnis zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen. In der vorliegenden Untersuchung wird das Risikoverhältnis zwischen der so genannten gestressten Gruppe und der nicht gestressten Kontrollgruppe im Bezug auf Tumor-Mortalität geprüft, sofern nicht explizit andere Gruppen beschrieben werden. Die HR dient als sehr einfaches Maß Überlebensraten in unseren Gruppen vergleichend zu beschreiben. Ein Beispiel: In einer Behandlungsgruppe versterben nach einer gewissen Dauer etwa 10% der behandelten Patienten, während in einer weiteren Gruppe etwa nur 5% der Patienten im gleichen Zeitrahmen versterben. Aus diesem Verhältnis ergibt sich eine HR von $10 \text{ zu } 5 = 2$. Dies bedeutet wiederum, dass es in der Gruppe A ein doppelt (200%) höheres Sterblichkeitsrisiko gegenüber der Gruppe B vorliegt. Hätten wir eine HR von 1, so würde dies wiederum bedeuten, dass es zwischen den beiden Gruppen keinen Unterschied gäbe. Je kleiner die HR desto kleiner ist also die Risiko- oder Sterblichkeitswahrscheinlichkeit durch die Behandlungsgruppe A. Die HR ist daher eine Möglichkeit zu messen, wie wirksam zwei unterschiedliche Merkmalsausprägungen auf Überleben/Sterblichkeit einwirken. Eine HR von 0,5 wiederum würde bedeuten, dass die Sterblichkeit der Gruppe A halb so groß ist wie in der Vergleichsgruppe B. Üblicherweise wird die HR in einem Bereich angegeben, dem so genannten Konfidenz-Intervall.

15.1.2. Konfidenz-Intervall

So genannte Konfidenz-Intervalle stellen Vertrauensbereiche dar. Diese werden üblicherweise für den Bereich 90%-99% angegeben (Bühner, 2009). Je größer das Konfidenz-Intervall ist, desto sicherer kann man davon ausgehen, dass die Wahrheit zu einem unbekanntem Populationsparameter in diesem Konfidenz-Intervall zu finden sein wird. In einem Konfidenz-Intervall werden Konfidenz-Limits definiert. Konfidenz-Bereiche sind durch ein oberes und ein unteres Konfidenz-Limit festgelegt. Das obere und das untere Limit eines 95%igen Konfidenz-Intervalls sind somit das 95%-ige Bereich. Diese Limits gelten selbstverständlich auch für andere Konfidenz-Levels wie 90%, 99%, 99,9%. Der Konfidenz-Level wiederum errechnet sich aus dem Wahrscheinlichkeitswert, also aus dem Probability-Value bzw. P-Wert ($1 - \alpha$), wobei α häufig in Prozent angegeben wird z. B. 5%. Es würde sich hieraus ein Konfidenz-Level von $1 - 0,05 = 0,95$ also 95%iges Konfidenz-Level errechnen.

15.1.3. Probability (P-Wert)

In der Statistik erhält man meistens nicht eine einfache Ja- oder Nein-Antwort und errechnet daher Wahrscheinlichkeiten, die als Signifikanz-Niveau oder P-Wert angegeben werden. In den meisten Studien wird ein Signifikanz-Niveau von 0,05 also $\alpha = 0,05$ oder 5% angegeben, kann aber per Definition willkürlich hinauf oder auch hinunter gesetzt werden (Bühner, 2009).

In unserer vorliegenden Studie wurde ein P-Wert von 0,05 definiert, also von 5%. Dies bedeutet, dass wir einen α -Fehler von 5% akzeptieren, was wiederum bedeutet, dass mit einer 5%igen Wahrscheinlichkeit ein Ergebnis als signifikant angegeben werden würde, obwohl dies in Wirklichkeit nicht der Fall wäre. Wir hätten also einen α -Fehler von 5%.

16. Ergebnisse der Studie

16.1. Verlauf der Studie

Ziel dieser Studie war es den Zusammenhang zwischen Stress und Tumormortalität zu explorieren. In der Zeitspanne von 1990-2007 wurden etwa 160.000 Patienten in der vorliegenden Studie eingeschlossen. In den Jahren 1990-2000 wurden durchschnittlich 8.000 Patienten pro Jahr untersucht, nach 2000 stieg die Zahl auf durchschnittlich 13.000 Patienten pro Jahr.

Eine Aktualisierung mit dem österreichischen Sterberegister bis Ende 2009 erfolgte im Mai 2010. Von den insgesamt etwa 160.000 rekrutierten Patienten konnten 56.818 Patienten zur statistischen Auswertung in der vorliegenden Auswertung eingeschlossen werden. Bis zum Jahr 2010 sind nachweislich etwa 0,8% der Gesamtpopulation an Tumorerkrankungen verstorben.

Die Auswahl der Teilnehmer erfolgte durch das Zufallsprinzip, das heißt es wurde weder eine bestimmte Altersgruppe, noch eine bestimmte soziale Schicht gezielt angesprochen oder beworben. Alle Patienten kamen freiwillig zu dieser Gesunden-Untersuchung.

Bei der Auswertung der Daten muss die limitierte langfristige Nachverfolgbarkeit der Patienten erwähnt werden. Des Weiteren war es aus datentechnischen Gründen nicht in allen Fällen möglich die Daten mit dem österreichischen Sterberegister zu verknüpfen. Dies ist im Wesentlichen auf drei Gründe zurückzuführen:

1. Patienten/innen kamen nur ein einziges Mal und dann nicht zu weiteren Folgeuntersuchungen.
2. Wesentliche Daten zur Identifikation der Patienten waren nicht vollständig und konnten somit nicht nachvollzogen werden.
3. Bis 1995 wurden keine Sozialversicherungsnummern gespeichert. Somit konnten von den vorhandenen Datensatz alle Daten vor 1995 nicht mit dem Sterberegister verlinkt werden. Es stellte sich heraus, dass die Daten vor 1995

nicht für unsere Fragestellung verwertbar waren. Die verwertbaren Daten der Patienten, die zur Auswertung zur Verfügung standen, stammen somit von Erhebungen aus den Jahren 1995-2007 und wurden mit dem aktuellen Sterberegister von 2009 verknüpft.

4. Firmenuntersuchungen waren anonym und teilweise nicht mit der Sozialversicherungsnummer gekennzeichnet. Aus diesem Grund und weil sie teilweise nicht freigegeben wurden, waren sie zum Teil nicht für die Auswertung zugänglich.

Die absolute Anzahl der eingeschlossenen Frauen und Männern betrug rund 160.000. Nach Auswertung der Verwendbarkeit für die Beantwortung der geplanten Fragestellung blieben hiervon 56.818 übrig, davon 28.565 Frauen und 28.253 Männer. Dies entspricht einer prozentuellen Verteilung von etwa 51% zu 49%. Der jüngste Teilnehmer war 19 Jahre alt, der Ältteste war 92. Das Durchschnittsalter (Mittelwert± Standardabweichung) aller Befragten betrug bei den Relaxten $43,0\pm 24,4$ Jahre und bei den Gestressten $40,8\pm 28,9$ Jahre.

Als Co-Variablen wurden Rauchen, Geschlecht, Alkohol, Sport, BMI, β -Blocker und Alter definiert.

Flussdiagramm zum Ablauf der Studie

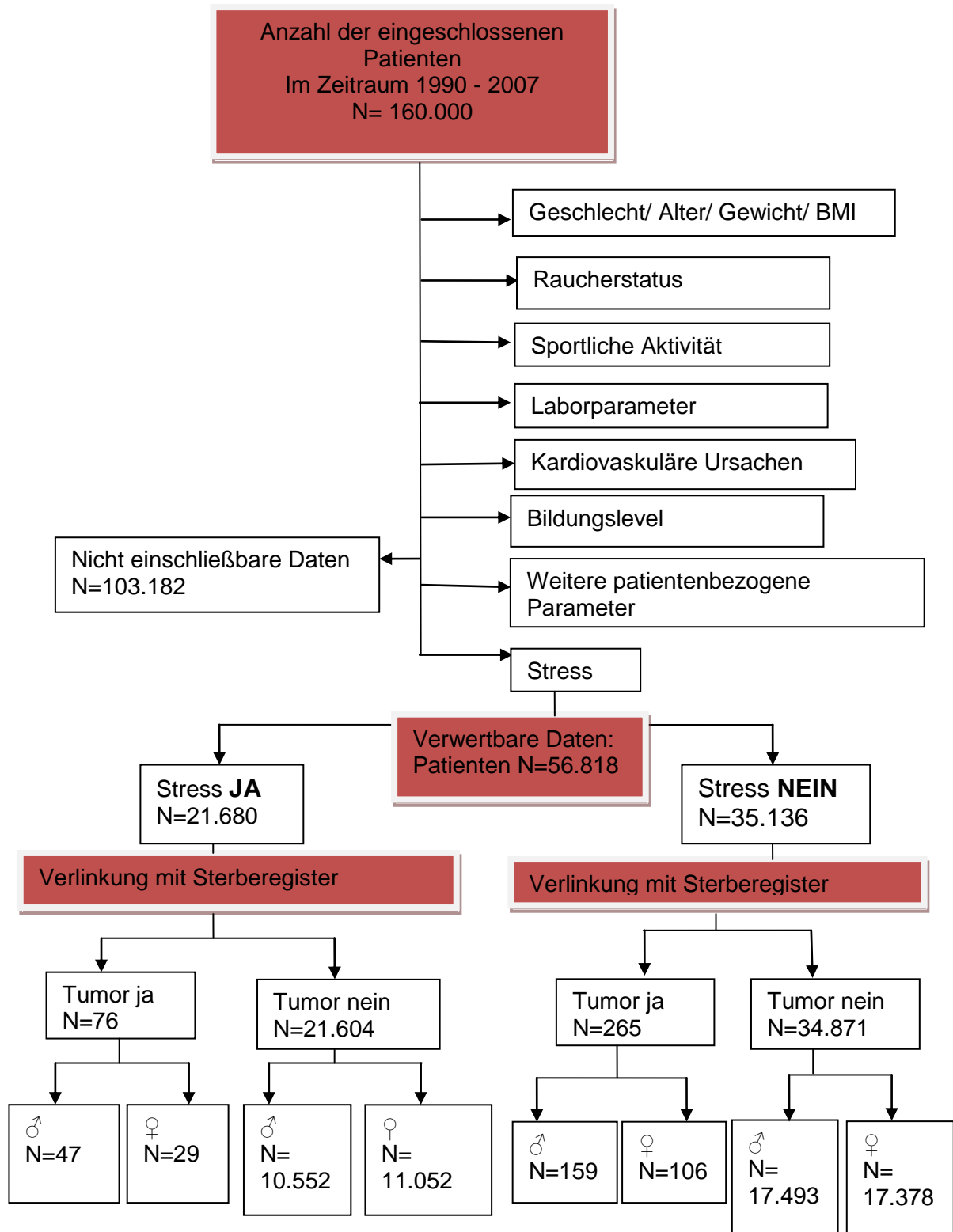


Abbildung 6: Flussdiagramm der Studie

16.2. Verstorbene in der Gesamtpopulation

Die Ergebnisse meiner Studie zeigen, dass von meiner gesamten untersuchten Population im Zeitraum von 1995 bis zum aktuellen Dateneinfrierungszeitpunkt im Jahr 2009 nachweislich 703 Patienten verstorben sind. Aufgesplittert in die verschiedenen Jahre sieht das Ergebnis folgendermaßen aus:

Übersichtstabelle über Verstorbene:

Jahr	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Verstorben Gesamt	5	5	11	18	31	48	44	69	51	90	87	113	39	44	48
Verstorben an Tumor	5	4	8	13	21	23	26	31	24	39	34	52	18	21	22
davon gestresst	0	0	0	4	2	8	7	9	8	6	5	11	3	6	7
davon relaxt	5	4	8	9	19	15	19	22	16	33	29	41	15	15	15
Verstorben an anderen Ursachen	0	1	3	5	10	25	18	38	27	51	53	61	21	23	26

Tabelle 3: Anzahl der Verstorbenen pro Jahr

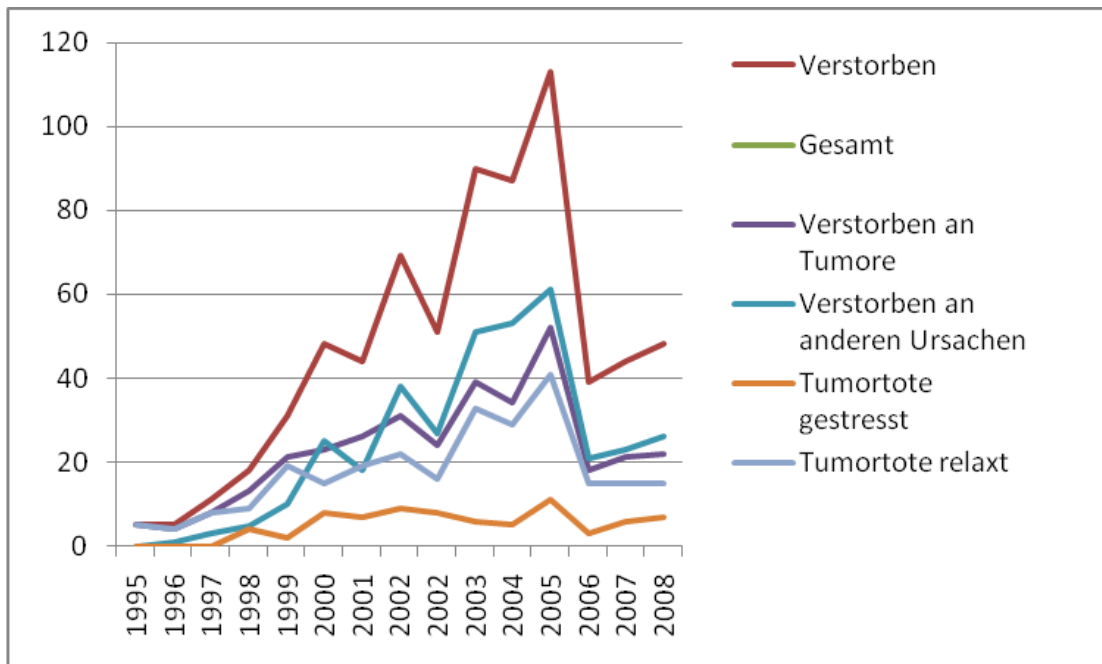


Abbildung 7: Verlaufskurve der Anzahl der Verstorbenen über den Untersuchungszeitraum von 1995-2009 hinweg

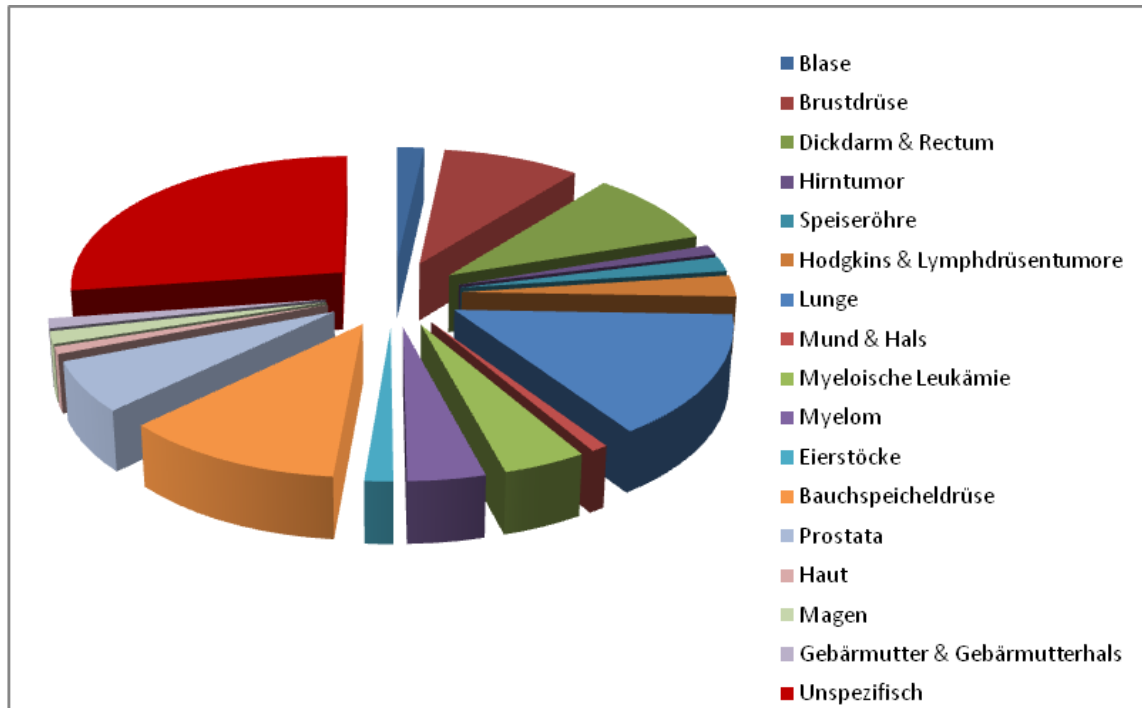


Abbildung 8: Tortendiagramm Tumorarten

Tumorart	Anzahl Verstorbene	% Anteil verstorbene Tumorpatienten
Blase	6	1,8
Brustdrüse	31	9,1
Dickdarm & Rectum	31	9,1
Hirntumor	4	1,2
Speiseröhre	6	1,8
Hodgkins & Lymphdrüsentumore	9	2,6
Lunge	51	15,0
Mund & Hals	3	0,9
Myeloische Leukämie	15	4,4
Myelom	14	4,1
Eierstöcke	5	1,5
Bauchspeicheldrüse	40	11,7
Prostata	21	6,2
Haut	3	0,9
Magen	5	1,5
Gebärmutter & Gebärmutterhals	4	1,2
Unspezifisch	93	27,3

Tabelle 4: Tumorarten

Betrachtet man die Ätiologie der Tumore, an denen die Population unserer Studie verstarb, so finden sich am häufigsten Lungenkarzinome mit 15%, und Bauchspeicheldrüsentumore mit 11,7%. Jeweils etwa 9% der Patienten erlagen Brust- und Darmkarzinomen. Etwa 6% starben an Prostatakarzinome und in 27,3% der Fälle wurde das Karzinom nicht weiter spezifiziert. Alle weiteren Tumorarten lagen unter 5% (vgl. Tabelle 4 und Abbildung 8).

Tabelle Verlaufskurve verstorbene pro Jahr:

Dies sind insgesamt 703 Verstorbene im gesamten Zeitraum. Davon sind 341 (48,5%) Menschen nachweislich an onkologischen Erkrankungen verstorben. Unser Ergebnis beweist einmal mehr, dass die Mortalität an Tumorerkrankungen in unserer zivilisierten Welt eine zentrale Stelle einnimmt. In unserer Population steigt die Anzahl der Todesfälle im Laufe der Jahre an mit einer Spitze von 113 Todesfällen im Jahr 2006 (vgl. Tabelle 3 und Abbildung 7). Dieser Anstieg lässt sich durch das Altern der Studienpopulation erklären, da das Alter bekanntlich eine unabhängige Effektgröße für Sterblichkeit darstellt. Interessanter Weise gibt es jedoch im Jahr 2007 einen Knick in der Sterblichkeitskurve nach unten. Diese signifikante Reduktion ist in allen Mortalitätsgruppen zu sehen und erreicht Werte bis ca. minus 66%. Ein in diesem Zusammenhang häufig vorgebrachtes Argument ist die verbesserten Behandlungsmethoden in wesentlichen Sparten der Medizin. Aus medizinischer Sicht scheint es jedoch höchst unwahrscheinlich, dass verbesserte Behandlungen gleichzeitig in klinisch relevanten Sparten wie Onkologie und anderen Gebieten stattfinden und im Jahr 2007 gleichzeitig zum Tragen kommen. Aus unserer Sicht stellen die geburtenschwachen Jahrgänge bzw. gesteigerte Kindersterblichkeit während-, gegen Ende des 2. Weltkrieges oder unmittelbar in der Nachkriegsphase eine alternative Erklärungsmöglichkeit dar. Immerhin geht es um einen Zeitraum zwischen 1937-1951, wenn wir das mittlere Sterbealter unserer Patienten mit ca. 58 Jahren und unseren Beobachtungszeitraum zwischen 1995-2009 betrachten. Die demografische Entwicklung einer Population ergibt sich allerdings immer aus 3 Faktoren, nämlich Geburten, Sterbefälle und Migration (Wanderungen). Für ein drastisches Absinken der Sterblichkeit im Jahr 2007 müsste sich mindestens einer dieser Punkte deutlich verändert haben.

In der weiteren Analyse haben wir versucht, Risikofaktoren, Zusammenhänge und Effektgrößen für Stress und Tumor-Mortalität zu beschreiben.

16.2.1. Ergebnisse verstorbene Tumorpatienten und Stress:

Zur Prüfung der Alternativhypothese unserer Studie, ist dieser Teil des Fragebogens zum Stressempfinden der Patienten essentiell. Durch die Ergebnisse der Fragebogenerhebung und der anschließenden Verknüpfung mit dem

Sterberegister ergab sich auch eine Unterteilung der Population der verstorbenen Tumorpatienten in 2 Gruppen: nämlich die Gruppe der „gestressten“ und der „relaxten“.

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
gesamte Population (n)	35.137	21.681	56.818
Verstorbene gesamt (n)	547	156	703
Verstorbene Tumorpatienten (n)	265 (78 %)	76 (22 %)	341 (100 %)

Tabelle 5: Gibt eine Übersicht über die Gesamtzahl der Studienpopulation, den Anteil der Tumorpatienten und die zeigt die Proportionen der Verteilung in „gestresst“ und „relaxt“

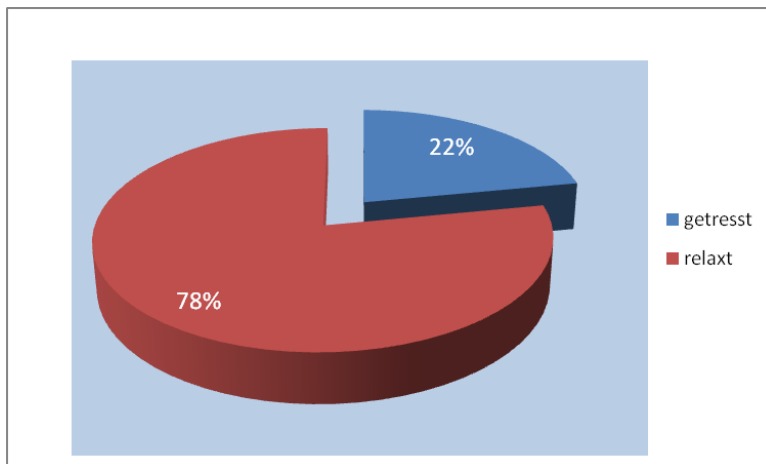


Abbildung 9: Verstorbene Tumorpatienten unterteilt in relaxt und gestresst

Ein völlig überraschendes Ergebnis dieser Studie war, dass unter den verstorbenen Tumorpatienten etwa 78% angaben, keinen Stress zu haben („relaxt“) (vgl. Tabelle 5 und Abbildung 9). Die ursprüngliche Hypothese postulierte, dass besonders viele Gestresste unter den verstorbenen Tumorpatienten sein sollten. Der Zusammenhang zwischen Tumor-Mortalität und Stress konnte daher in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Wenn man die Gruppe der tumorverstorbenen Gestressten mit der Gruppe der Relaxten bei der Geschlechterverteilung untersucht, ergab sich kein signifikantes Ergebnis ($P > 0.68$).

Des Weiteren untersuchten wir, wie sich weitere Variablen wie z.B. die Einnahme von β -Blockern, Alter, BMI, Rauchverhalten, sportliche Aktivität,

Geschlecht mit Tumorsterblichkeit und Stresserleben verhielten. Die Ergebnisse sehen folgendermaßen aus:

Gesamtpopulation:

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
Alter (Jahre)	43,9±24,4	40.8±28,9	42,5 ±27,2
Alter ≥65 (Jahre)	2.464 (7,0%)	294 (1,4%)	2.758 (4,85%)
Alter <65 (Jahre)	32.673 (93,0%)	21.387 (98,6%)	54.060 (95,15%)
Frauen (Anzahl)	17.484 (49,8%)	11.081 (51,1%)	28.565 (50,27%)
Männer (Anzahl)	17.653 (50,2%)	10.600 (48,9%)	28.253 (49,73%)
BMI (kg/m²)	24,8±3,7	24,6±3,8	24,7±3,8
BMI ≥30 (kg/m²)	3.422 (9,7%)	2.055 (9,5%)	5.477 (9,64%)
BMI <30 (kg/m²)	31.715 (90,3%)	19.626 (90,5%)	51.341 (90,36%)
Sportliche (Anzahl)	14.196 (40,4%)	12.971 (59,8%)	27.167 (47,81%)
Unsportliche (Anzahl)	20.941 (59,6%)	8.710 (40,2%)	29.651 (52,19%)
Raucher (Anzahl)	10.293 (29,9%)	6.884 (32,0%)	17.177 (30,23%)
Nichtraucher (Anzahl)	24.844 (70,1%)	14.797 (68,0%)	39.641 (69,77%)
β-Blocker „JA“ (Anzahl)	779 (2,2%)	406 (1,9%)	1.185 (2,09%)
β-Blocker „NEIN“ (Anzahl)	34.358 (97,8%)	21.275 (98,1%)	55.633 (97,91%)
Summe	35.137	21.681	56.818

Tabelle 6: Übersicht verschiedene Parameter der Gesamtpopulation geteilt in Relaxte und Gestresste. Daten präsentieren Mittelwert±Standard-Abweichung (SD). Zahlen in Klammer drücken die jeweilige Prozentzahl aus zur geprüften Population.

Patienten, die an Tumor starben:

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
Alter (Jahre)	59.0±15.0	52.8±11.4	57,8±11,9
Alter ≥65 (Jahre)	91 (34.3%)	12 (15.8%)	103 (30,21%)
Alter <65 (Jahre)	174 (65,7%)	64 (84,2%)	238 (69,79%)
Frauen (Anzahl)	106 (40.0%)	29 (38.2%)	135 (39,59%)
Männer (Anzahl)	159 (60,0%)	47 (61,8%)	206 (60,41%)
BMI (kg/m²)	25.7±3.7	25.7±3.8	25,7±3,7
BMI ≥30 (kg/m²)	31 (11.7%)	7 (9.2%)	38 (11,14%)
BMI <30 (kg/m²)	234 (88,3%)	69 (90,8%)	303 (88,86%)
Sportliche (Anzahl)	67 (25.3%)	35 (46.1%)	102 (29,91%)
Unsportliche (Anzahl)	198 (74,7%)	41 (53,9%)	239 (70,09%)
Raucher (Anzahl)	92 (36.1%)	28 (36.8%)	120 (35,19%)
Nichtraucher (Anzahl)	173 (63,9%)	48 (63,2%)	221 (64,81%)
β-Blocker „JA“ (Anzahl)	8 (3.0%)	4 (5.3%)	12 (3,52%)
β-Blocker „NEIN“ (Anzahl)	257 (97,0%)	72 (94,7%)	329 (96,48%)
Summe	265	76	341

Tabelle 7: Übersicht verschiedene Parameter der Population der an Tumoren verstorbenen unterteilt in Relaxte und Gestresste. Daten präsentieren Mittelwert±Standard-Abweichung (SD). Zahlen in Klammern drücken die jeweilige Prozentzahl aus zur geprüften Population.

Hazard-Ratios

	Stress- Angabe	Hazard- Ratio	95% CI min	95% CI max	P- Wert°
Geschlecht (M/W)	Kein Stress	1,36	1,06	1,74	0,68
	Stress	1,51	0,95	2,4	
Alter (Jahre)[#]	Kein Stress	1,08	1,07	1,09	0,14
	Stress	1,09	1,07	1,11	
BMI (kg/m²)	Kein Stress	1,07	1,03	1,1	0,71
	Stress	1,08	1,02	1,14	
Raucher (vs. Nichtraucher)	Kein Stress	1,28	0,99	1,66	0,78
	Stress	1,19	0,75	1,90	
Sportler (vs. Unsportliche)	Kein Stress	0,83	0,62	1,10	0,47
	Stress	0,71	0,45	1,13	
β-Blocker-Nehmer (vs. ohne β-Blocker)	Kein Stress	1,51	0,74	3,04	0,25
	Stress	3,09	1,13	8,45	
Mit White-Coat-Effekt (vs. Ohne White-Coat-Effekt)	Kein Stress	0,85	0,48	1,53	0,60
	Stress	0,56	0,14	2,28	

Tabelle 8: Hazard-Ratios für diverse Parameter unterteilt in gestresste und relaxte Patienten.

[#] linearer Anstieg pro 1 Jahr

[▫] linearer Anstieg pro 1 kg/m²

[°] P-Wert für Effekt Modifikation durch Stress

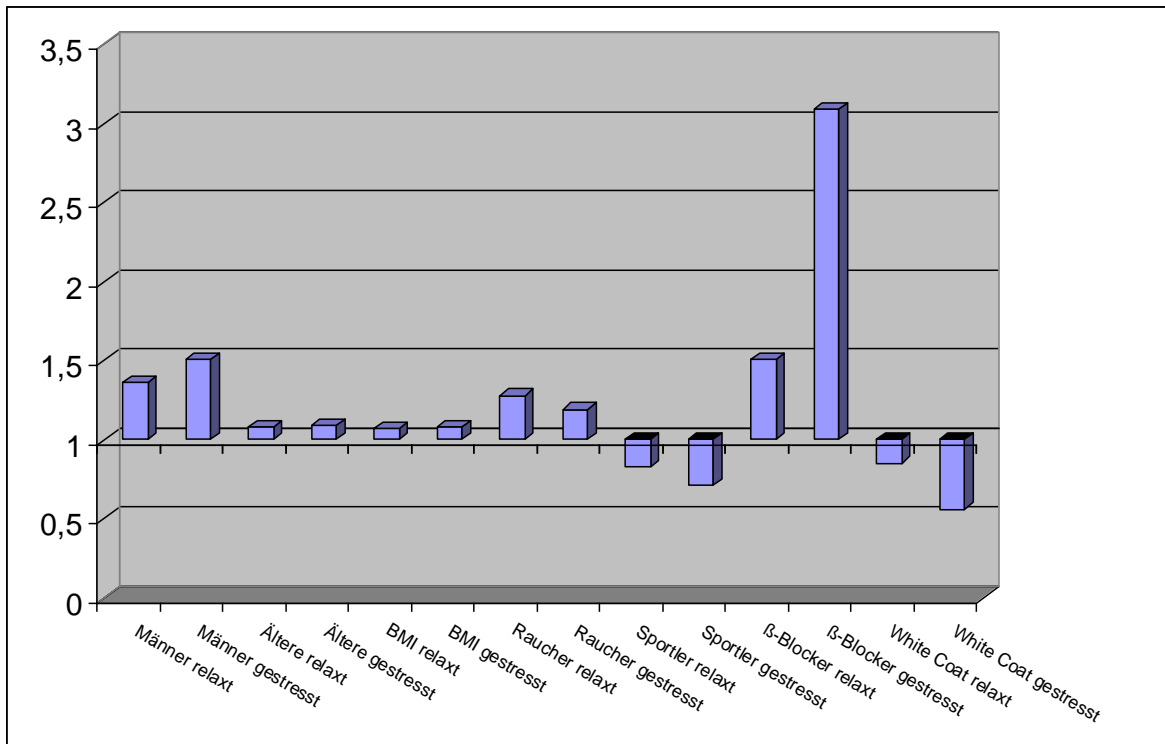


Abbildung 10:
Hazard-Ratios der verschiedenen Parameter getrennt in Gestresste und Relaxte.

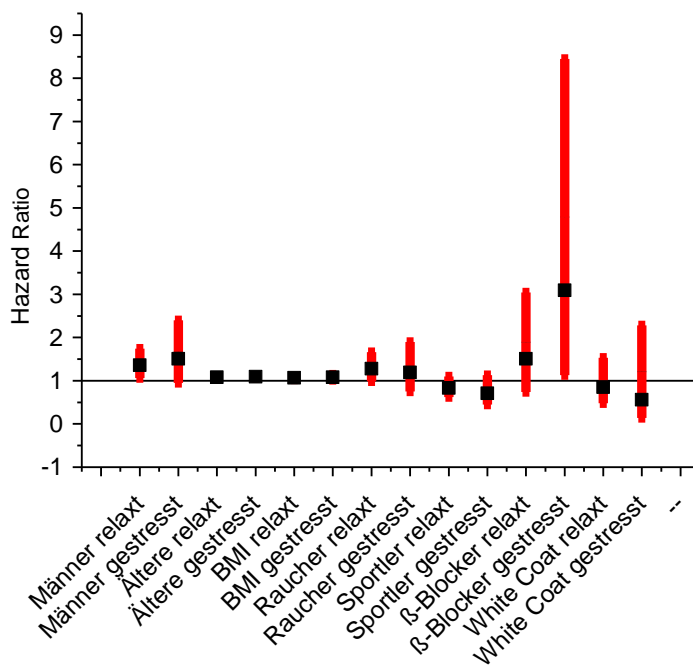


Abbildung 11:
Konfidenz-Intervalle der HRs der verschiedenen Parameter getrennt in Gestresste und Relaxte

16.3. Geschlechteraufteilung in der vorliegenden Studie

16.3.1. Stress und Geschlecht in der Gesamtpopulation

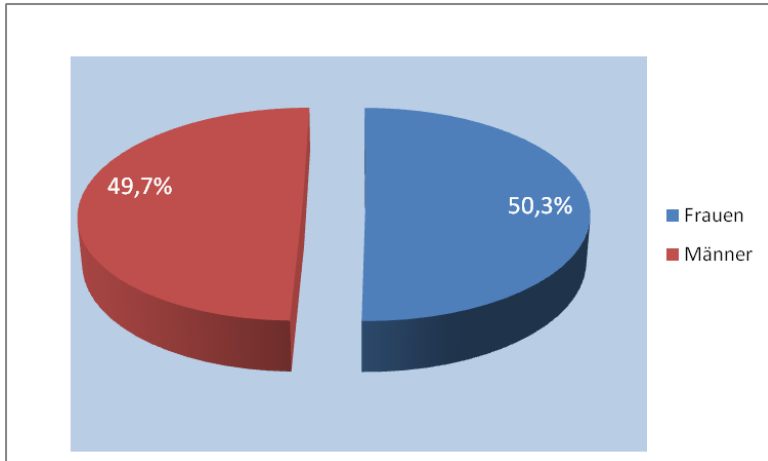


Abbildung 12: Männer/Frauen-Verteilung in der Gesamtpopulation.

16.3.2. Gesamtpopulation und verstorbene Tumorpatienten im Vergleich

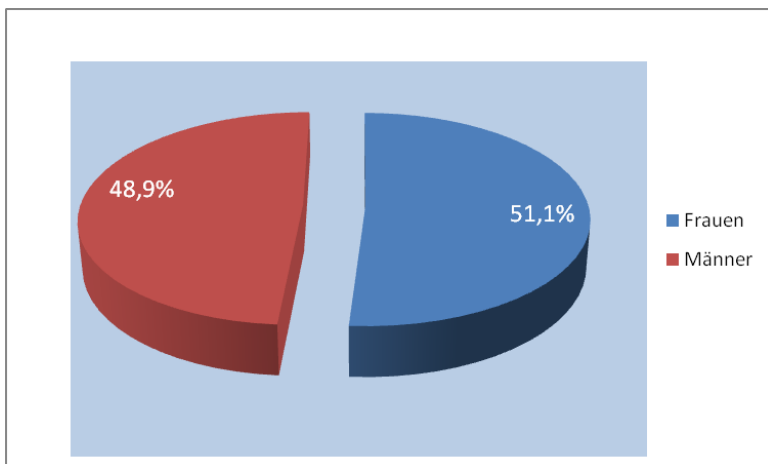


Abbildung 13: Männer/Frauen-Verteilung (48,9% zu 51,1%) in der **gestressten** Gesamtpopulation

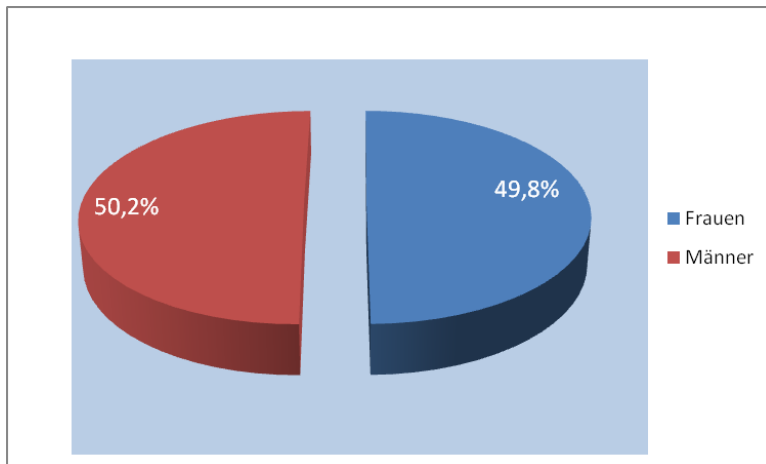


Abbildung 14:
kein Stress: Männer/Frauen-
Verteilung in der
Gesamtpopulation in der
Gruppe der Relaxten.

In der Population der an Tumoren verstorbenen sah das Geschlechterverhältnis etwas anders aus. Hier zum Vergleich die Tortendiagramme:

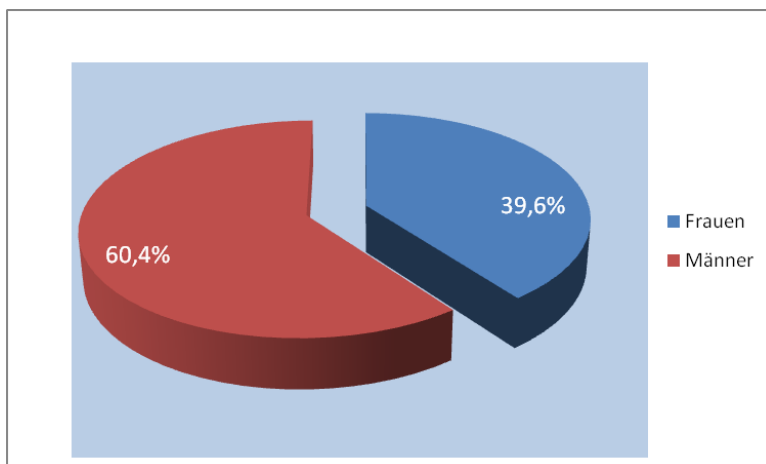


Abbildung 15:
Geschlechterverteilung bei an
Tumor verstorbenen Patienten

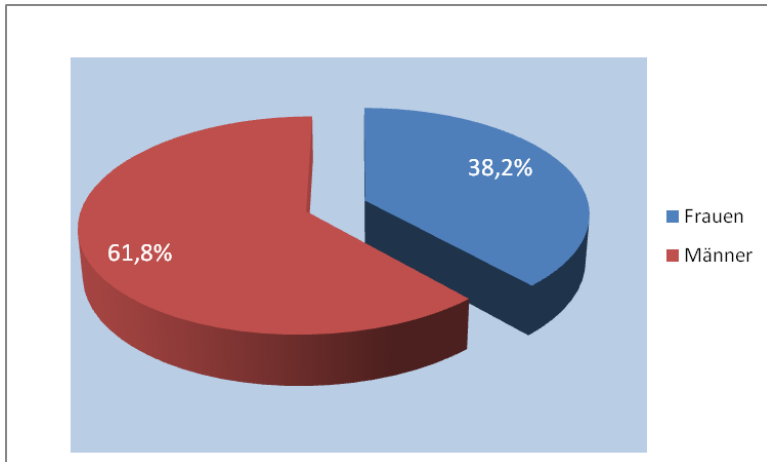


Abbildung 16: Männer/Frauen-Verteilung in der verstorbenen Tumorpopulation in der Gruppe der gestressten Patienten.

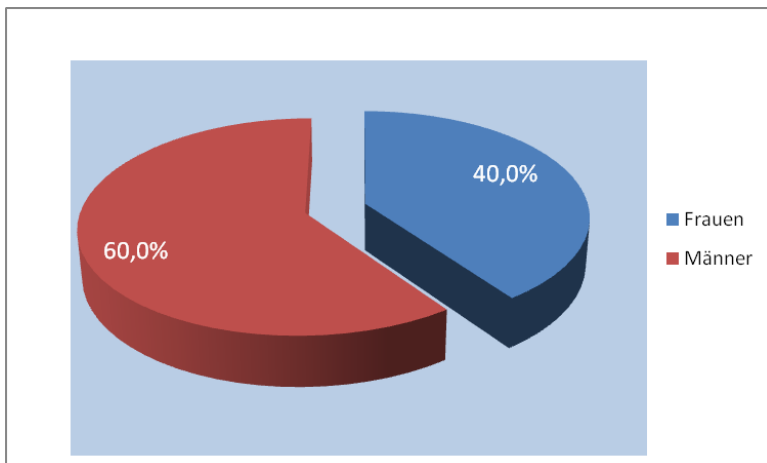


Abbildung 17: Männer/Frauen-Verteilung in der verstorbenen Tumorpopulation in der Gruppe der relaxten Patienten.

Gesamtpopulation

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
Frauen	17.484 (49,8%)	11.081 (51,1%)	28.565 (50,27%)
Männer	17.653 (50,2%)	10.600 (48,9%)	28.253 (49,73%)
Summe	35.137	21.681	56.818

Tabelle 9: Geschlechteraufteilung der Gesamtpopulation

Verstorbene Tumorphypulation

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
Frauen	106 (40,0%)	29 (38,2%)	135 (39,59%)
Männer	159 (60%)	47 (61,8%)	206 (60,41%)
Summe	265	76	341

Tabelle 10: Geschlechteraufteilung der Population der an Tumoren verstorbenen

Während in der Gesamtpopulation 49% der relaxten Gruppe Frauen sind, ist der Frauenanteil in der Tumorphypulation nur 40% (vgl. Abbildung 14 und 17). Dies bedeutet, dass der Männeranteil in diesen beiden Relaxten-Gruppen jeweils höher als der Frauenanteil ist.

In der gestressten Gruppe der Gesamtpopulation ist der Frauenanteil leicht erhöht. Im Vergleich dazu liegt er bei den gestressten, verstorbenen Tumorphypatienten nur bei 38,2% (vgl. Abbildung 13 und 16). Dies zeigt, dass Frauen sich generell vermehrt gestresst fühlen als Männer, dass sie aber trotz dieses subjektiven Stressempfindens ein geringeres Risiko haben einen Tumortod zu sterben (Schulz, 1992). Während in der Gesamtpopulation das Verhältnis Männer zu Frauen ungefähr jeweils die Hälfte der Population darstellte, ist das Verhältnis in der Tumorphypulation 206 Männer zu 135 Frauen, also etwa 60 zu 40% (vgl. Abbildung 12 und 15).

16.3.3. Hazard-Ratio für Stress, verstorbene Tumorphypatienten und Geschlecht

Die HR liegt in der Gruppe der Relaxten bei Betrachtung der Behandlungsgruppen (Gruppe A= Männer, Gruppe B= Frauen) bei 1,36 (vgl. Tabelle 8, Abbildungen 10 und 11). Dies bedeutet: Bei den relaxten Männern ist das Risiko für Tumor-Mortalität um 1,36 Mal höher gegenüber der Gruppe der relaxten Frauen. Dies würde also bedeuten, dass Männer, trotz der subjektiven Einschätzung keinen Stress zu verspüren ein um 36% höheres Risiko haben an einen Tumor zu versterben, verglichen mit einer weiblichen Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis ist signifikant. Das 95%ige Konfidenz-Intervall liegt zwischen 1.06–1.74.

In der Gruppe der Gestressten fällt dieser Unterschied zwischen Männern und Frauen noch größer aus. Hier ist das Tumorsterberisiko der Männer um 51% höher als das der Frauen. Jedoch sind hier die Ergebnisse knapp nicht signifikant. Das 95% Konfidenz-Intervall liegt zwischen 0.95–2.4.

16.4. Ergebnisse zur Altersaufteilung

16.4.1. Ergebnisse zur Altersaufteilung in der Gesamtpopulation

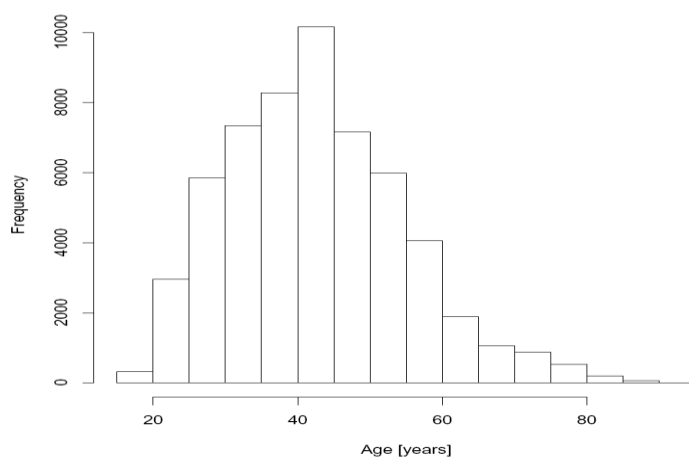


Abbildung 18: Gauß'sche Verteilungsdarstellung zur Altersverteilung in der Gesamtpopulation der vorliegenden Studie

An der Altersaufteilung der Studie ist zu erkennen, dass es sich hier um eine Gauß'sche Normalverteilung handelt (vgl. Abbildung 18). Der Großteil der Patienten ist zwischen 20 und 60 Jahren alt. Der Durchschnitt (Mittelwert) liegt bei etwa 42 Jahren. Es wurden keine Patienten unter 19 Jahren untersucht, da die Gesunden-Untersuchung per Gesetz erst ab dem vollendeten 19. Lebensjahr möglich ist.

16.4.2. Gesamtpopulation und Population der Tumorpatienten im Vergleich

Gesamtpopulation:

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
Alter (Jahre)	43,9 (24,4)	40,8±28,9	42,5±27,2
Alter ≥ 65 (Jahre)	2.464 (7,0%)	294 (1,4%)	2.758 (4,85%)
Alter < 65 (Jahre)	32.673 (93,0%)	21.387 (98,6%)	54.060 (95,15%)
Summe	35.137	21.681	56.818

Tabelle 11: Altersverteilung in der Gesamtpopulation unterteilt in Relaxte und Gestresste

Tumorpopulation:

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
Alter (Jahre)	59,0±15,0	52,8±11,4	57,8±11,9
Alter ≥ 65 (Jahre)	91 (34,3%)	12 (15,8%)	103 (30,21%)
Alter < 65 (Jahre)	174 (65,7%)	64 (84,2%)	238 (69,79%)
Summe	265	76	341

Tabelle 12: Altersverteilung in der Population der an Tumoren Verstorbenen unterteilt in Relaxte und Gestresste

Das Durchschnittsalter beträgt in der Gesamtpopulation 43,9 Jahre bei den Relaxten und 40,8 Jahre bei den Gestressten. Es gibt also eine Tendenz, dass sich Jüngere eher gestresst fühlen. In der Gruppe der verstorbenen Tumorpatienten sieht dies ähnlich aus. Die Gruppe der Relaxten ist durchschnittlich 59,0 Jahre alt (Mittelwert), während die Gruppe der gestressten verstorbenen Tumorpatienten durchschnittlich 52,8 Jahre alt ist.

Wir setzten den Grenzwert für ältere Menschen bei >65 Jahre. Dieser Grenzwert wurde für Männer und Frauen gesetzt, obwohl das Pensionsantrittsalter zwischen Männer und Frauen in Österreich unterschiedlich ist. Bei Frauen liegt die Grenze bei 60 Jahren, bei Männern ist sie bei 65. Das gesetzlich früheste mögliche Eintrittsalter bei Frauen beträgt 60 Jahre, bei Männern ist es das 65. Lebensjahr. Wir

gehen aber davon aus, dass der Stresszustand in beiden Geschlechtern mit dem Eintritt in die Rente eher abnehmen sollte.

In der relaxten Gesamtpopulation finden sich etwa 7% ältere Menschen (>65 Jahre) und in der Gruppe der Gestressten finden sich hier 1,4% (vgl. Tabelle 12). Dies zeigt wie bereits im vorigen Absatz angedeutet, dass speziell in der Gruppe der älteren Personen der absolute Anteil der relaxten Gruppe um 5,6% größer ist als jener der gestressten. Die jüngeren fühlen sich daher eher gestresst. In der Population der verstorbenen Tumorkranken sieht man diese Tendenz noch deutlicher: 15,8% Patienten über 65 Jahre finden sich in der Gestressten-Gruppe, dagegen mehr als doppelt so viele, nämlich 34,3%, sind relaxt (vgl. Abbildung 21 und 22).

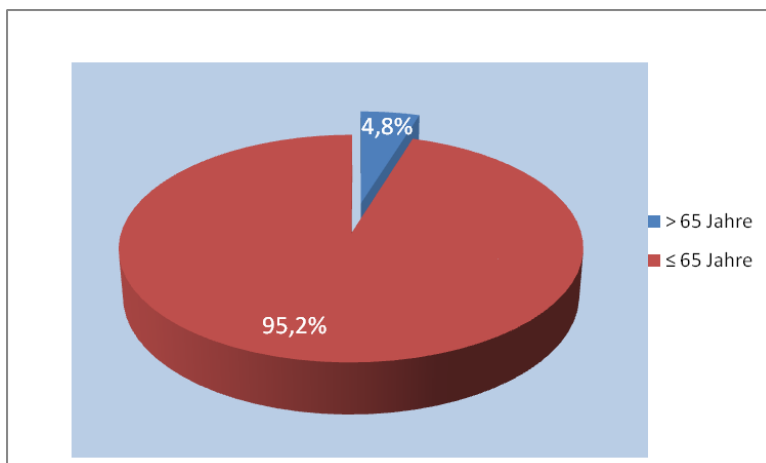


Abbildung 19: Altersverteilung in der Gesamtpopulation

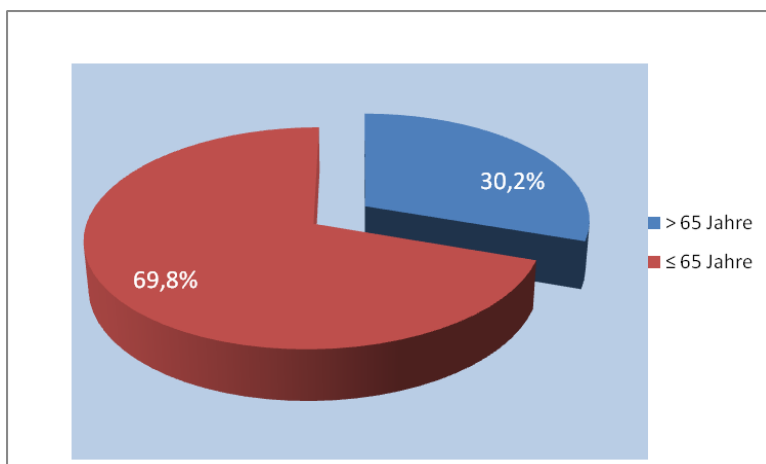


Abbildung 20: Altersverteilung in der Population der an Tumoren verstorbenen

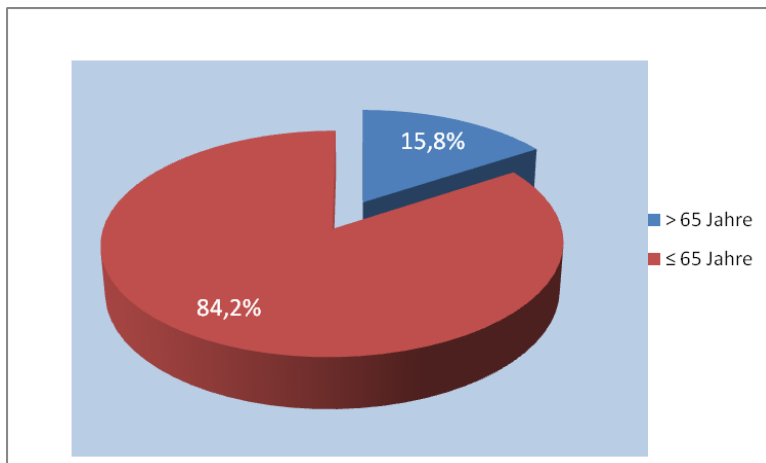


Abbildung 21: Altersverteilung: Gestresste in der Population der an Tumoren verstorbenen

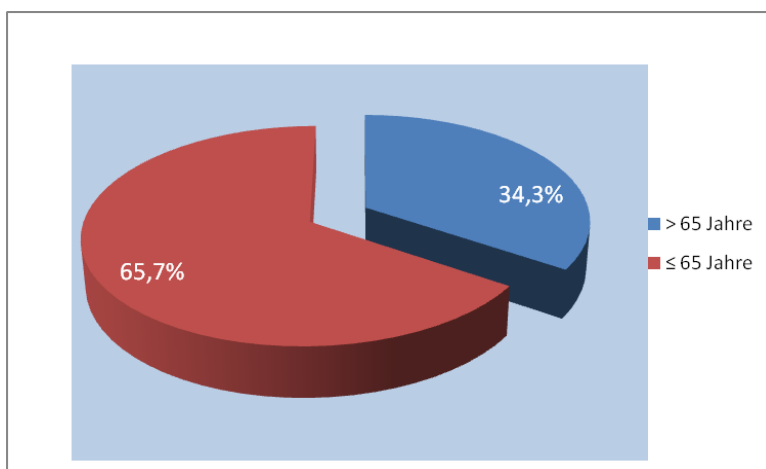


Abbildung 22: Altersverteilung: Relaxte in der Population der an Tumoren verstorbenen

Vergleicht man nun die Gesamtpopulation mit der Tumorphypothese, so finden sich bei den relaxten älteren Menschen 7,0% in der Gesamtpopulation versus 34,3% ältere Relaxte in der Tumorphypothese.

In der Gruppe der gestressten, älteren Bevölkerung finden sich in der Gesamtpopulation 1,4%; in der Gruppe der verstorbenen Tumorphypothese gibt es jedoch 15,8% gestresste, ältere Menschen. Dies zeigt einerseits, dass Alter an sich den Tumortod wahrscheinlicher macht. Obwohl der Anteil der >65-jährigen in der Gesamtbevölkerung etwa nur 5% ausmachte (Abbildung 19) machen sie aber etwa 30% aller tumorverstorbenen Population aus (Abbildung 20). Trotzdem ist festzuhalten, dass es vergleichsweise weniger gestresste Personen mit zunehmendem Alter gibt.

16.4.3. Hazard-Ratio für Stress, verstorbene Tumorpatienten und Alter

Die HR liegt in der Gruppe der Relaxten bei Betrachtung der Behandlungsgruppen (Gruppe A= ältere Patienten, Gruppe B= jüngere Patienten) bei 1,08 (vgl. Tabelle 8, Abbildungen 10 und 11). Dies bedeutet: In der Gruppe der Relaxten ergab sich, dass mit zunehmendem Alter (hier wurde linear untersucht) das kalkulierte Risiko an einen Tumor zu versterben signifikant um 8% erhöht ist jeweils im direkten Vergleich zu der um 1 Jahr jüngeren Gruppe der Relaxten. Dies bedeutet z.B.: die 20-jährigen im Vergleich zu den 19-jährigen, die 21-jährigen im Vergleich zu den 20-jährigen,die 78-jährigen im Vergleich zu den 77-jährigen, haben ein jeweils 8% niedrigeres Risiko. Das 95%ige Konfidenz-Intervall lag zwischen 1.07 und 1.09. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

Auch die Messung der HR in der Gruppe der Gestressten ergab ein signifikantes Ergebnis (vgl. Tabelle 8, Abbildungen 10 und 11). Das 95%ige Konfidenz-Intervall lag zwischen 1.07–1.11.

Die HR lag in der Gruppe der Gestressten bei Betrachtung der Behandlungsgruppen (Gruppe A= ältere Patienten, Gruppe B= jüngere Patienten) bei 1,09. In Analogie zu vorher, ist das Risiko hier jeweils um 9% erhöht.

16.5. Ergebnisse zum Body-Mass-Index (BMI)

16.5.1. Ergebnisse zum BMI in der Gesamtpopulation

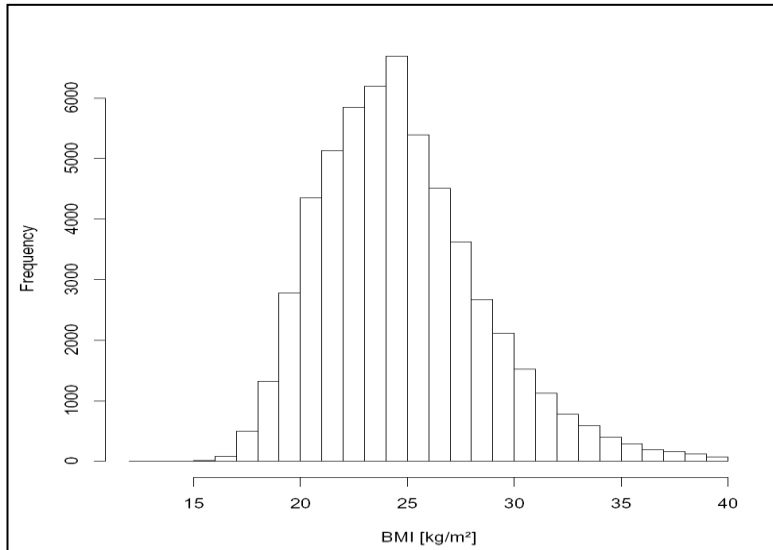


Abbildung 23: BMI-Verteilung in der Gesamtpopulation unserer Studie

An der Aufteilung des BMI in der Gesamtstudie ist zu erkennen, dass es sich hier um eine Gauß'sche Normalverteilung handelt (vgl. Abbildung 23). Der Großteil der Patienten hatte einen BMI zwischen 20 und 30 kg/m². Der Durchschnitt (Mittelwert) liegt bei einem BMI von etwa 25 kg/m². Dies stellt in etwa das Normalgewicht dar. Ein BMI von unter 15 kg/m² ist nicht vorhanden. Es wurden keine Patienten unter 19 Jahren untersucht, da die Gesunden-Untersuchung per Gesetz erst ab dem vollendeten 19. Lebensjahr möglich ist. Durch das Mindestalter von 19 Jahren wurden in der vorliegenden Studie also keine Kinder eingeschlossen. Die Altersbegrenzung erleichterte in Bezug auf den BMI aber auch den objektiven validen Vergleich zwischen den Probanden. Somit war bei ausgewachsenen Erwachsenen ein BMI von unter 17 kg/m² bereits außerhalb des Normalbereichs und deutet auf eine starke Unterernährung wie zum Beispiel bei Anorexia nervosa hin. Ein BMI von über 30 kg/m² dagegen weist auf deutliches Übergewicht und Fettleibigkeit hin.

16.5.2. Gesamtpopulation und verstorbene Tumorpatienten im Vergleich

Gesamtpopulation:

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
BMI (kg/m²)	24,8±3,7	24,6±3,8	24,7±3,8
BMI (kg/m²) > 30	3.422 (9,7%)	2.055 (9,5%)	5.477 (9,64%)
BMI (kg/m²) < 30	31.715 (90,3%)	19.626 (90,5%)	51.341 (90,36%)
Summe	35.137	21.681	56.818

Tabelle 13: BMI-Verteilung in der Gesamtpopulation unterteilt in Relaxte und Gestresste

Verstorbene Tumorpatienten:

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
BMI (kg/m²)	25,7±3,7	25,7±3,8	25,7±3,7
BMI (kg/m²) > 30	31 (11,7%)	7 (9,2%)	38 (11,1%)
BMI (kg/m²) < 30	234 (88,3%)	69 (90,8%)	303 (88,9%)
Summe	265	76	341

Tabelle 14: BMI-Verteilung in der Population der verstorbenen Tumorpatienten unterteilt in Relaxte und Gestresste

Der durchschnittliche BMI liegt in der Gesamtbevölkerung bei den Relaxten bei 24,8 kg/m² und bei den Gestressten bei 24,6 kg/m² (vgl. Tabelle 13). Die Werte sind sehr ähnlich. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind im Bereich des Normalgewichts (per Definition der WHO), hier allerdings eher im höheren Bereich zu finden. (vgl. Tabelle 15).

http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf

Kategorie	BMI (kg/m ²)	
Starkes Untergewicht	< 16	Untergewicht
Mäßiges Untergewicht	16 -17	Untergewicht
Leichtes Untergewicht	17-18,5	Untergewicht
Normalgewicht	18,5 – 25	Normalgewicht
Präadipositas	25 – 30	Übergewicht
Adipositas I. Grad	30 – 35	Adipositas
Adipositas II. Grad	35 – 40	Adipositas
Adipositas III. Grad	> 40	Adipositas

Tabelle 15:

BMI-Richtlinien nach WHO-Einteilung. Gewichtsklassen in Abhängigkeit von Körpermasse und Körpergröße (nach nebenstehenden BMI-Angaben). BMI-Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen gemäß der WHO. (Quelle: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>)

Gemäß der Richtlinien der WHO setzten wir den BMI-Grenzwert bei 30 kg/m². Die Mittelwerte des BMI in der Population der verstorbenen Tumorpatienten liegen sowohl bei den Gestressten als auch bei den Relaxten bei 25.7 kg/m². Somit gibt es hier zwischen Gestressten und Relaxten kein signifikanter Unterschied. Vergleicht man allerdings die Gesamtpopulation mit der Tumorphypopulation, so findet man in der Tumorphypopulation einen durchschnittlich höheren Mittelwert für den BMI. Der Wert in der Tumorphypopulation ist durchschnittlich um 0,9 kg/m² (relaxte Gruppe) bzw. 1,1 kg/m² (Gestresste Gruppe) erhöht und ist gemäß WHO-Definition bereits als präadipös einzustufen (vgl. Tabelle 15). Der BMI-Durchschnittswert der verstorbenen Tumorpatienten liegt also im Übergewichtsbereich. Somit ist hier also ein deutlicher Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Tumortod und Übergewicht zu erkennen.

16.5.3. Hazard-Ratio zu verstorbenen Tumorpatienten, Stress und BMI

Die HR liegt in der Gruppe der Relaxten bei Betrachtung der Behandlungsgruppen (Gruppe A= Patienten mit höherem BMI, Gruppe B= Patienten mit niedrigerem BMI) bei 1,07 (vgl. Tabelle 8, Abbildungen 10 und 11). Dies bedeutet: In der Gruppe der relaxten, verstorbenen Tumorpatienten war mit

zunehmendem BMI das Tumorrisiko um 7% erhöht. Das 95%ige Konfidenz-Intervall lag zwischen 1,03 und 1,1. Das Ergebnis ist statistisch signifikant unterschiedlich.

Ein nahezu identes Ergebnis erhält man bei Betrachtung der gestressten Population. Die entsprechenden Werte für die HR lagen bei 1,08. Das 95%ige Konfidenz-Intervall lag zwischen 1,02 und 1,14. Das Ergebnis ist somit ebenfalls signifikant.

Dies bedeutet, dass sowohl in der Gruppe der Gestressten als auch in der Gruppe der Relaxten bei der Untersuchung des BMIs festzustellen war, dass in beiden Gruppen mit steigendem BMI-Wert das Risiko an einer Tumorerkrankung zu sterben um 7% bzw. um 8% erhöht war. Die Ergebnisse zeigen auch: Je schlanker ein Mensch ist, desto niedriger ist sein Risiko an einem Tumor zu versterben.

Beim Vergleich der Gruppen der Gestressten und der Relaxten ergab sich ein P-Wert für den Effekt Modifikation durch Stress von 0.71. Hier liegt also kein signifikantes Ergebnis vor.

16.6. Ergebnisse zum Rauchverhalten

16.6.1. Ergebnisse zum Rauchverhalten in der Gesamtpopulation

Das Rauchverhalten in der Gesamtbevölkerung liegt bei den Relaxten und Gestressten etwa um den Wert 30%. Somit raucht knapp ein Drittel der Wiener Bevölkerung.

16.6.2. Gesamtpopulation und verstorbene Tumorpatienten im Vergleich

Gesamtpopulation:

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
Raucher	10.293 (29,9%)	6.884 (32,0%)	17.177 (30,23%)
Nichtraucher	24.844 (70,1%)	14.797 (68,0%)	39.641 (69,77%)
Summe	35.137	21.681	56.818

Tabelle 16: Raucher-Verteilung in der Gesamtpopulation unterteilt in Relaxe und Gestresste

Verstorbene Tumorpatienten:

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
Raucher	92 (36,1%)	28 (36,8%)	120 (35,19%)
Nichtraucher	173 (63,9%)	48 (63,2%)	221 (64,81%)
Summe	265	76	341

Tabelle 17: Raucher-Verteilung in der Population der verstorbenen Tumorpatienten unterteilt in Relaxe und Gestresste

In der Gesamtpopulation sind bei den Relaxten 29,9% und bei den Gestressten 32,0% Raucher zu finden. Somit ist hier der Unterschied zwischen Relaxten und Gestressten für das Rauchen bei 2,1% höher für die Gestressten. In der Population der verstorbenen Tumorpatienten findet man 6,2% (Relaxe) bzw. 4,8% (Gestresste) mehr Raucher als in der Gesamtpopulation. Somit tritt die Variable „Rauchen“ in der Tumorguppe vermehrt auf und lässt auf eine Korrelation von Rauchen und Tumortod schließen. In der verstorbenen Population der

Tumorpatienten ist der Unterschied am Raucheranteil zwischen Relaxten und Gestressten jedoch sehr gering (nur 0,7% höher für die Gestressten).

16.6.3. Hazard-Ratio zu verstorbenen Tumorpatienten, Stress und Rauchen

Die HR liegt in der Gruppe der Relaxten bei Betrachtung der Behandlungsgruppen (Gruppe A= Raucher, Gruppe B= Nichtraucher) bei 1,28 (vgl. Tabelle 8, Abbildungen 10 und 11). Dies bedeutet: Bei der Gruppe der Raucher im Vergleich zu den Nichtrauchern sahen die Ergebnisse folgendermaßen aus: In der Gruppe der Relaxten war das Risiko an einer Tumorerkrankung zu versterben für die Raucher um 1,28 Mal erhöht im Vergleich zu den Nichtrauchern. Das 95%ige CI liegt zwischen 0.99 und 1.66. Da das Konfidenz-Intervall den Wert 1,0 beinhaltet ist das Ergebnis als (sehr knapp) nicht signifikant zu werten. In früheren Studien wurde bereits ein ganz klarer Zusammenhang zwischen Rauchen und Tumor-Mortalität gezeigt.

Die HR liegt in der Gruppe der Gestressten bei Betrachtung der o.g. Behandlungsgruppen bei 1,19. Das 95%ige CI bewegt sich zwischen 0,75 -1,90. Das Ergebnis ist nicht signifikant. In früheren Studien wurde bereits ein ganz klarer Zusammenhang zwischen Rauchen und Tumor-Mortalität gezeigt.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Gestressten und Relaxten konnte nicht gefunden werden.

16.7. Ergebnisse zur sportlichen Aktivität

16.7.1. Ergebnisse zur sportlichen Aktivität in der Gesamtpopulation

In der Gesamtpopulation unserer Studie gab etwa die Hälfte aller untersuchten Patienten an sportlich aktiv zu sein (vgl. Abbildung 24). Hierbei waren in der Gruppe der Gestressten weit mehr Sport treibende zu finden als in der Gruppe der Relaxten (vgl. Abbildung 25 und 26).

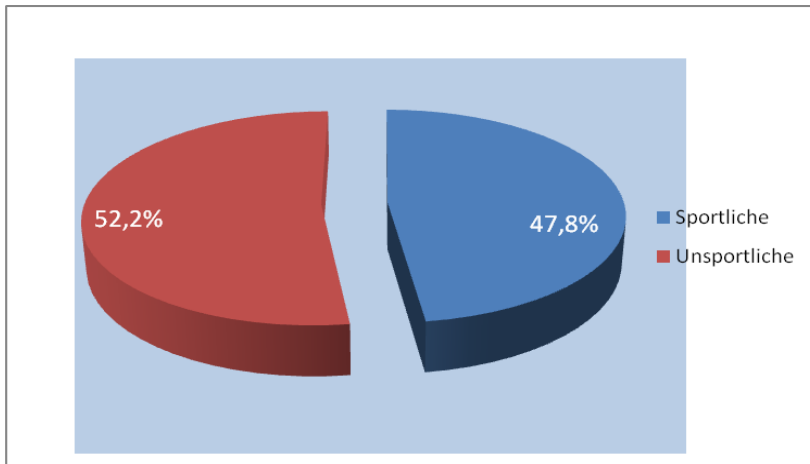


Abbildung 24: Sportlichkeit in der Gesamtpopulation

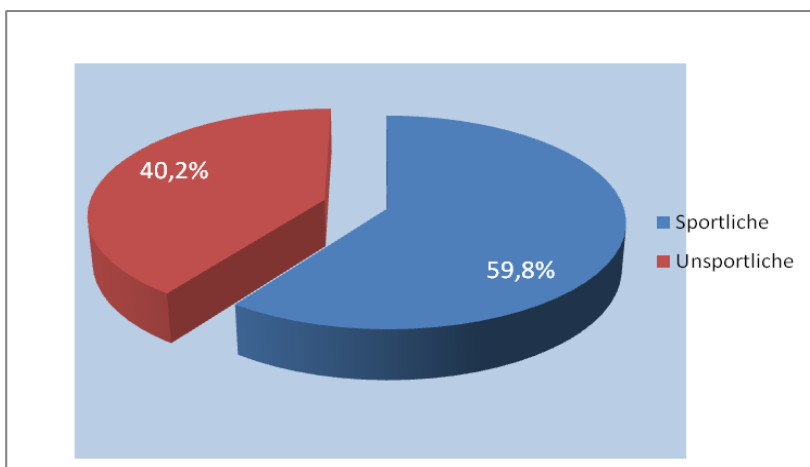


Abbildung 25: Sportlichkeit bei den Gestressten der Gesamtpopulation

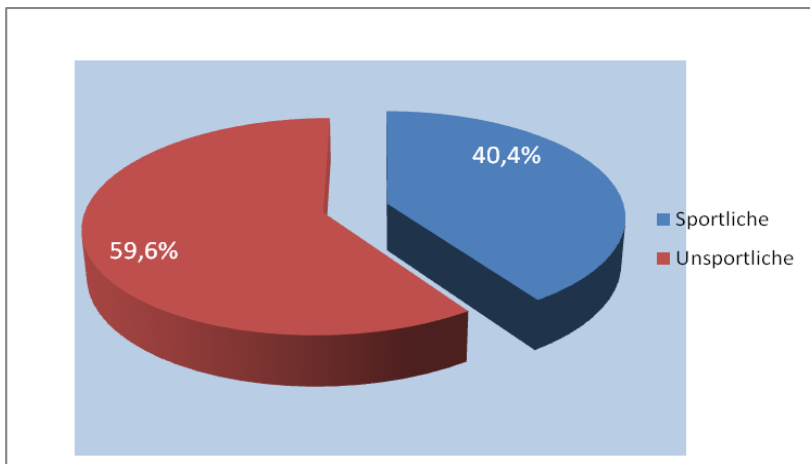


Abbildung 26: Sportlichkeit bei den Relaxten der Gesamtpopulation

16.7.2. Gesamtpopulation und verstorbene Tumorpapienten im Vergleich

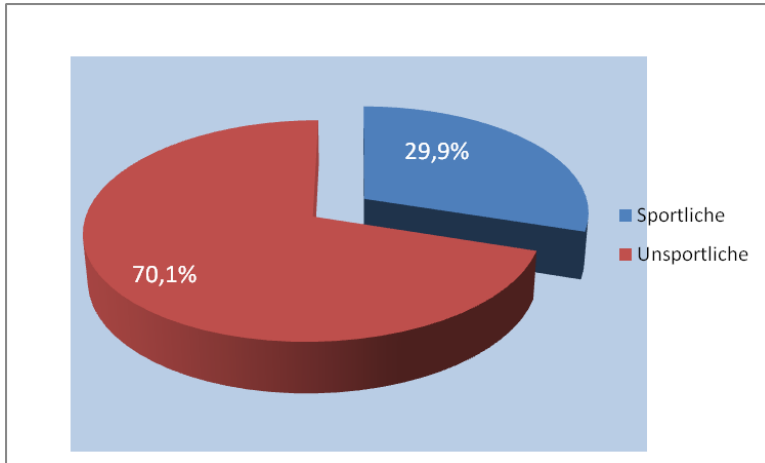


Abbildung 27: Sportlichkeit bei den Patienten, die später an Tumoren verstarben

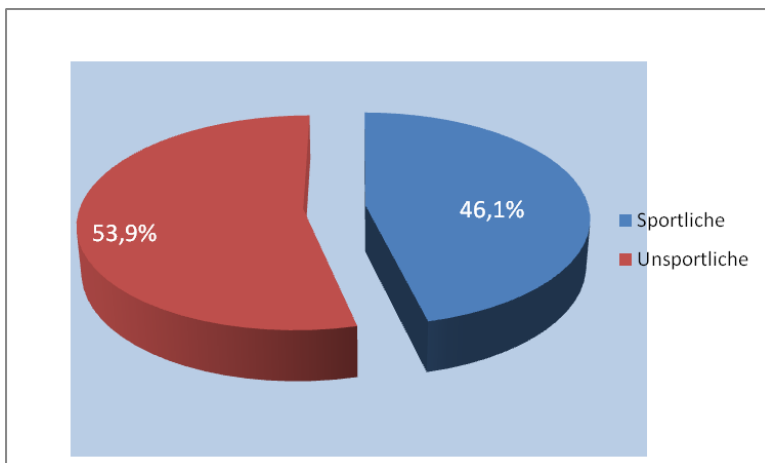


Abbildung 28: Sportlichkeit bei den Patienten, die später an Tumoren verstarben bei den Gestressten

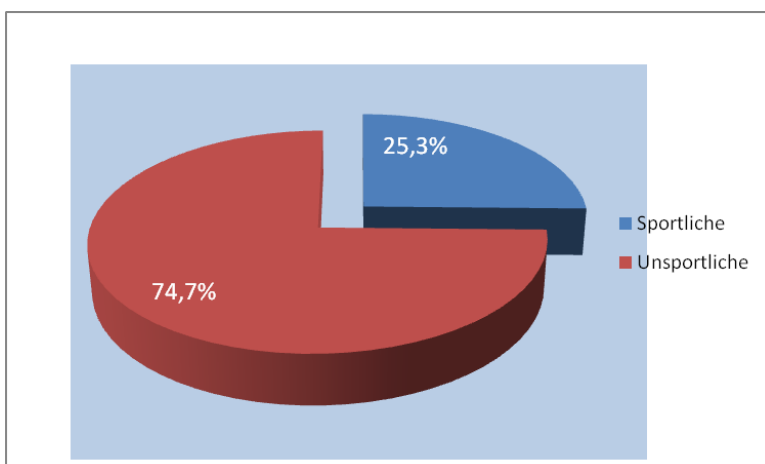


Abbildung 29: Sportlichkeit bei den Patienten, die später an Tumoren verstarben bei den Relaxten

Gesamtpopulation:

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
Sportlich	14.196 (40,4%)	12.971 (59,8%)	27.167 (47,81%)
Unsportlich	20.941 (59,6%)	8.710 (40,2%)	29.651 (52,19%)
Summe	35.137	21.681	56.818

Tabelle 18: Sportler-Verteilung in der Gesamtpopulation unterteilt in Relaxte und Gestresste**Verstorbene Tumorpatienten:**

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
Sportlich	67 (25,3%)	35 (46,1%)	102 (29,91%)
Unsportlich	198 (74,7%)	41 (53,9%)	239 (70,09%)
Summe	265	76	341

Tabelle 19: „Sportler“-Verteilung in der Population der verstorbenen Tumorpatienten unterteilt in Relaxte und Gestresste

In der Gesamtpopulation geben 40,4% der Relaxten und 59,8% der Gestressten an sportlich aktiv zu sein (vgl. Tabelle 18). Bei den Gestressten sind 19,4% mehr Sportler zu finden (vgl. Abbildung 25 und 26). Dies mag damit zusammenhängen, dass junge, leistungsorientierte, aktive und gestresste Menschen ihren Ausgleich im Sport suchen.

In der Population der verstorbenen Tumorpatienten gibt es hier ein ähnliches Phänomen (vgl. Tabelle 19): Es finden sich 20,8% mehr sportliche Teilnehmer bei den Gestressten. In der Gruppe der Gestressten war der Anteil 46,1% (vgl. Abbildung 28), im Vergleich dazu bei den Relaxten lag der Wert bei 25,3% (vgl. Abbildung 29).

Vergleicht man die Gesamtpopulation mit der Tumorphypopulation, so findet man bei den Tumorpatienten unter den Relaxten 15,1% weniger sportlich aktive Menschen als in der Gesamtpopulation. Gleichartige Berechnungen für die Gestressten zeigen 13,7% weniger sportlich aktive Personen unter den Tumorpatienten. Gesteigerte sportliche Aktivität dürfte einen positiven Einfluss auf die Tumorprävention haben und multifaktoriell begründet sein. Es wäre denkbar, dass Menschen, die sportlich aktiver sind (unabhängig vom Stresszustand) vermehrt auf den eigenen Körper achten, ihn besser pflegen, sich gesünder ernähren, besser und länger schlafen und auch einen niedrigeren BMI haben als eine Kontrollgruppe

von weniger sportlich aktiven Personen. Interessant wäre zu wissen ob Sport in der Tat das Leben statistisch verlängert oder eventuell ein in Wien sehr populärer Spruch eher zutrifft: „Wenn man Sport betreibt lebt man zwar nicht länger, aber man stirbt gesünder“. Zynische Wiener sind auch der Meinung, dass die gewonnen Lebenszeit durch das notwendige Training wieder verloren geht (Bartens, 2008).

16.7.3. Hazard-Ratio zu verstorbenen Tumorpatienten und Sport

Die HR liegt in der Gruppe der Relaxten bei Betrachtung der Behandlungsgruppen (Gruppe A= Sportliche, Gruppe B= Unsportliche) bei 0,83 (vgl. Tabelle 8, Abbildungen 10 und 11). Bei der Auswertung der Daten in Bezug auf die sportlichen Aktivitäten der Patienten ergab sich, dass in der Gruppe der nicht gestressten für die Sporttreibenden die Wahrscheinlichkeit, einen Tumortod zu erleiden um 17% niedriger war als bei den Unsportlichen. Das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant, was das Confidenz-Intervall von (95% CI 0,62–1,10) zeigt. Die HR für die Gestresste Population brachte exakt das gleiche Ergebnis. Es wurde kein signifikant unterschiedliches Ergebnis zwischen der Relaxten und Gestressten Gruppe festgestellt.

16.8. Ergebnisse zur β -Blocker Medikation

16.8.1. Gesamtpopulation und verstorbene Tumorpatienten im Vergleich

Gesamtpopulation:

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
β-Blocker „JA“	779 (2,2%)	406 (1,9%)	1.185 (2,09%)
β-Blocker „NEIN“	34.358 (97,8%)	21.275 (98,1%)	55.633 (97,91%)
Summe	35.137	21.681	56.818

Tabelle 20: β -Blocker-Verteilung in der Gesamtpopulation unterteilt in Relaxte und Gestresste

In der Gesamtpopulation war nur ein kleiner Teil an Patienten zu finden, die β -Blocker erhielten (siehe Tabelle 20).

Verstorbene Tumorpationen:

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
β-Blocker „JA“	8 (3,0%)	4 (5,3%)	12 (3,52%)
β-Blocker „NEIN“	257 (97,0%)	72 (94,7%)	329 (96,48%)
Summe	265	76	341

Tabelle 21: β-Blocker-Verteilung in der Population der verstorbenen Tumorpationen unterteilt in Relaxte und Gestresste

Nur 2,2% der relaxten Patienten und 1,9% der gestressten Patienten der Gesamtbevölkerung wurde ein Vertreter der Gruppe der β-Blocker regelmäßig verschrieben (vgl. Tabelle 20). Somit waren es hier bei den Relaxten 0,3% mehr. In der Population der verstorbenen Tumorpationen fanden sich hier leicht höhere Werte (vgl. Tabelle 21): Hier gab es in der Gruppe der Relaxten 3,0%, also 0,8% mehr als bei den Relaxten der Gesamtpopulation und bei den gestressten, verstorbenen Tumorpationen 5,3%. Das sind 3,4% mehr als bei den gestressten in der Gesamtbevölkerung.

16.8.2. Ergebnisse zu verstorbenen Tumorpationen, Stress und β-Blocker

Unter den insgesamt 341 verstorbenen Tumorpationen fanden sich in der Gruppe der Gestressten 4 Patienten, die β-Blocker einnahmen und 72 Patienten, die keine β-Blocker nahmen. In der Gruppe der Relaxten, die an Tumorerkrankungen verstarben waren es 8 Patienten, die als Medikation auf β-Blocker eingestellt waren und 257 Probanden, die keine β-Blocker nahmen.

16.8.3. Hazard-Ratio für Stress, verstorbenen Tumorpationen und β-Blocker

Wir untersuchten mit Hilfe der HR zuerst die Gruppe der Relaxten. Bei der Gruppe der Relaxten ergab sich eine HR von 1,51 (vgl. Tabelle 8, Abbildungen 10 und 11). Dies bedeutet, dass bei den Patienten, die β-Blocker nahmen (Gruppe A) eine 1,51 Mal höheres Risiko hatten an einem Tumor zu versterben als Patienten, die keine β-Blocker nahmen (Gruppe B). Das 95%ige Konfidenz-Intervall liegt bei 0,74–3,04. Somit ist das Ergebnis nicht signifikant.

Für die Gruppe der Gestressten fanden wir eine HR von 3,09. Diese Zahl erscheint im Vergleich zu allen anderen HR- Werten enorm hoch. Dieses Ergebnis würde also bedeuten, dass bei subjektiv gestressten Menschen die Einnahme von β -Blockern sehr negative Folgen im Bezug auf die Tumorstorblichkeit hat. Patienten, die auf β -Blocker Medikation eingestellt waren hatten eine über 3-fach höhere Tumor-Mortalität aufzuweisen.

Es besteht also im Vergleich von Behandlung Gruppe A (β -Blocker-Einnehmende) und Gruppe B (keine β -Blocker) für die Gruppe A ein 3-fach erhöhtes Risiko, an einer Tumorerkrankung zu versterben. Das 95%ige Konfidenz-Intervall liegt bei 1,13–8,45. Das Ergebnis ist also signifikant. Diese Ergebnisse stehen im klaren Widerspruch zur Literatur (Thaker, 2006).

Beim Vergleich der Gestressten und Relaxten ergab sich ein P-Wert von 0,25. D.h. die Einflussgröße β -Blocker war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

16.9. Ergebnisse zum Weiß-Kittel-Effekt

Der White-Coat-Effect oder auch Weiß-Kittel-Effekt tritt als Reaktion des Patienten auf eine klinische Situation in Form von Aufregtheit, Angst und aller damit verbundenen körperlichen Reaktionen auf. In der vorliegenden Studie wurde er als Kontrollinstrument für den Faktor „Stress“ benutzt. Da die Messung des Weiß-Kittel-Effektes durch verschiedene Blutdruckmessungen zustande kommt, konnten nur diejenigen Werte zur Auswertung kommen, bei denen alle nötigen Messungen vollzogen wurden. Bei fehlenden Messungen wurde derjenige betreffende Patient von der Wertung ausgeschlossen.

16.9.1. Gesamtpopulation und verstorbene Tumorkranke im Vergleich

Gesamtpopulation

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
Weiß-Kittel-Effekt (*) ja	1.645 (5,3%)	840 (4,3%)	2.485 (4,93%)

Weiß-Kittel-Effekt (*)	29.392 (94,7%)	18.694 (95,7%)	47.930 (95,07%)
nein			
Summe	31.038	19.535	50.571

Tabelle 22: Weißkittel-Effekt-Verteilung in der Gesamtpopulation unterteilt in relaxte und gestresste

* Bei 6.247 Personen fehlt mindestens eine oder mehr Blutdruckmessungen, sodass dann auch die Variable Weiß-Kittel-Effekt fehlt. Die angegebenen Prozent beziehen sich daher auf die verbliebenen 50.571 Personen, die in die Evaluierung des Weiß-Kittel -Stress eingeschlossen werden konnten.

Verstorbene Tumorpopulation:

	Relaxt	Gestresst	Gesamt
* Weiß-Kittel-Effekt ja	12 (4,8%)	2 (2,7%)	14 (4,32%)
* Weiß-Kittel-Effekt nein	238 (95,2%)	72 (97,3%)	310 (95,68%)
Summe	250	74	324

Tabelle 23: Weiß-Kittel-Effekt-Verteilung in der verstorbenen Tumor-Population unterteilt in relaxte und gestresste

*Bei 17 Personen fehlt mindestens eine oder mehr Blutdruckmessungen, sodass dann auch die Variable Weiß-Kittel-Effekt fehlt. Die angegebenen Prozent beziehen sich auf die 324 (34,3%) Personen die in die Evaluierung des Weiß-Kittel -Stress eingeschlossen werden konnten.

Entgegen der Annahme, dass der Weiß-Kittel-Effekt eher bei den Gestressten zu finden sein sollte, war in der vorliegenden Studie das Gegenteil der Fall (vgl. Tabelle 22). In der Gesamtpopulation finden sich 1% weniger Weiß-Kittel-Effekte in der gestressten Gruppe (4,3%) als in der relaxten Gruppe (5,3%). Diese Tendenz ist in der Population der verstorbenen Tumorpatienten noch stärker ausgeprägt (vgl. Tabelle 23): Hier lag der absolute Unterschied bei 2,7%.

16.9.2. Ergebnisse für Weiß-Kittel-Effekt

Die Prüfung auf das Vorliegen eines Weiß-Kittel-Effektes wurde in unserer Studie als Kontrollinstrument eingebaut um die subjektiv beantworteten Fragen des Fragenbogens zu Stress objektivieren zu können. Hierzu sollte die 3-malige Blutdruckmessung bei der physischen Untersuchung nützlich sein. Der Unterschied

zwischen den drei Messungen sollte ein Maß für die Stresssensibilität des Patienten sein. Hierbei hat sich nun ergeben, dass der Weiß-Kittel-Effekt und die Fragebogenantworten zur Frage „Stress“ nicht immer übereinstimmten. Die gemessenen Werte sahen folgendermaßen aus:

Bei 2.485 Personen (4,9%) wich die 2. Messung um mehr als 20% vom Durchschnitt ermittelt aus 2 Messungen (1. und 3. Messung) ab. Bei den Personen, die sich per Fragebogen als „relaxt“ klassifiziert hatten, waren es 5,3%; bei Personen, die sich im Fragebogen als „gestresst“ klassifiziert hatten waren es 4,3%.

Somit konnte in unserer Population zwar eindeutig der Weiß-Kittel-Effekt gemessen werden, jedoch korrelierte er nicht mit den Stressantworten im Fragebogen. Im Gegenteil: In der Gruppe der Fragebogen-Relaxten waren 1% mehr Personen mit Weiß-Kittel-Effekt zu finden als in der Gruppe der Gestressten.

17. Diskussion

17.1. Stress und chronische Krankheiten wie Krebs

Der Lebensstil spielt eine essentielle Rolle in der Ätiologie und Pathogenese der häufigsten chronischen Krankheiten wie Übergewicht, Bluthochdruck, Fettleibigkeit, Diabetes, Asthma, aber auch bösartigen Tumorerkrankungen. Ein ungesunder Lebensstil im Sinne von ungenügender körperlicher Aktivität, hyperkalorischer Ernährung kombiniert mit einem Mangel an Vitaminen, inadäquater Stressbewältigung und erdrückender Arbeitsüberladung und einem Defizit an Erholungsmöglichkeiten, kann für die Zunahme der zuvor genannten Krankheiten in der modernen Gesellschaft verantwortlich gemacht werden.

Weltweit starben im Jahr 2005 etwa 60% und in Europa im Jahr 2002 etwa 86% der Menschen an einer der oben genannten chronischen Krankheiten (WHO, 2005). Voraussichtlich werden weltweit bis zum Jahr 2015 über 1,5 Milliarden Menschen übergewichtig sein. Die Todesfälle durch chronische Krankheiten werden dann weiter steigen. Statistische Prognosen prophezeien, dass 64 Millionen Menschen im Jahr 2015 sterben werden; 41 Millionen (64%) davon an chronischen Krankheiten. Dies ist eine Steigerung von 17% bei den Todesfällen durch chronische Erkrankungen von 2005 bis 2015 (WHO, 2005). Der überwiegende Teil dieser Todesfälle ist auf die mittelbaren oder unmittelbaren Folgen von Herzerkrankungen, Schlaganfall, chronische Erkrankungen der Atemwege, Diabetes und Krebs zurückzuführen.

http://www.who.int/dg/lee/speeches/2006/mauritius_chronic_disease/en/index.html

http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf

Lungen-, Magen-, Leber-, Darm- und Brustkrebs verursachten weltweit 7,9 Millionen Todesfälle im Jahr 2007 (rund 13% aller Todesfälle). Die häufigsten Krebsarten unterscheiden sich bei Männern und Frauen. Interessant ist hier der Umstand, dass etwa 30% bis 40% der Todesfälle durch Krebs vermieden werden könnten, da exogene Noxen die Hauptverursacher dieser malignen Pathologien sind. Tabakkonsum, beispielsweise ist der wichtigste Risikofaktor für Krebs, der jedoch in einigen Ländern einem „Trend“ folgend vom Faktor Übergewicht abgelöst wurde.

Krebs entsteht durch eine Veränderung in einer einzigen Zelle. Diese Veränderung kann durch äußere Einwirkungen initiiert werden oder durch vererbte genetische Faktoren. Über 72% aller im Jahr 2007 durch Krebs verursachten Todesfälle traten in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen auf. Weltweit werden Todesfälle durch Krebs voraussichtlich weiter steigen, mit schätzungsweise 12 Millionen Todesfällen im Jahr 2030.

<http://www.who.int/cancer/en/>

Diese von der WHO hier genannten Zahlen scheinen nicht unwesentlich für die Interpretation unserer Studienergebnisse zu sein. Sie zeigen, dass die Tumor-Mortalitätsraten durch Faktoren wie Lebensstil beeinflusst werden können. Bei rechtzeitiger Erkennung und Interventionen kann die Tumor-Mortalität daher positiv beeinflusst werden. Auch Sport, gesunde Ernährung, genügend Schlaf und ein effektives Stress-Management wären hier als präventive Einflussgrößen zu fördern. Menschen, die physisch aktiv sind, nicht rauchen, gar nicht oder nur mäßig Alkohol konsumieren, viel Obst und Gemüse essen haben nur etwa $\frac{1}{4}$ des Sterberisikos verglichen mit denen, die ungesunde Lebensgewohnheiten pflegen (Khaw, 2008).

Auf diese und weitere mögliche Modulationsfaktoren der Tumor-Mortalität soll nun im weiteren Verlauf dieser Diskussion genauer eingegangen werden.

17.2. Ziel meiner Studie

Ziel unserer Studie war es, in der Erforschung einer der häufigsten und tödlichsten Erkrankungen unserer Zeit neue Erkenntnisse in der Vermeidung bzw. Prävention und Therapie der Tumorerkrankung zu sammeln. Hierzu sollte der Einfluss von Stress auf die Tumor-Sterblichkeit untersucht werden. Dies fand im Rahmen einer großangelegten Gesunden-Untersuchung in der Wiener Bevölkerung statt.

Jede Gesunden-Untersuchung hat das Ziel den Gesundheitsstatus der untersuchten Population zu erheben. Diese Informationen werden in weiterer Folge genutzt um möglichst frühzeitig Erkrankungen zu detektieren, diese Patienten geeigneten therapeutischen Maßnahmen zuzuführen, die Therapiedauer möglichst

kurz zu halten, die Heilungschancen zu erhöhen und letztendlich das Mortalitätsrisiko zu reduzieren.

17.3. Hauptergebnis und Nebenergebnisse

Der wichtigste wissenschaftliche Erkenntnis-Fortschritt durch meine Studie lautet: „*Subjektives Stress-Empfinden ist über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 5,7 Jahren nicht prädiktiv für den Tumortod*“.

1. Bei der nicht-korrigierten (d.h. nicht confounderbereinigten) Betrachtung der Daten fand man in der Gruppe der Relaxten etwa drei Mal so viele verstorbene Tumorpatienten wie in der gestressten Population (siehe Tabelle 5 und Abbildung 9). Es gehörten somit etwa $\frac{3}{4}$ der an Tumoren verstorbenen in die relaxte Gruppe und nur ein Viertel zu den Gestressten.

Korrigiert für BMI, Alter, Geschlecht und Rauchen sind die Überlebenszeiten mit Stress ungünstiger, aber die Effektgröße ist gering. Diese Korrekturfaktoren waren gewählt worden, da in anderen Studien bereits gezeigt wurde, dass diese Effektgrößen mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert sind. Theoretisch könnten unsere Studienergebnisse aber auch durch nicht berücksichtigte Effektgrößen beeinflusst worden sein, deren Bedeutungen uns bis heute nicht bekannt sind oder nicht ausreichend beachtet wurden. Diese Variablen könnten einen vorhandenen Effekt verwischen und unsichtbar machen. Diese möglichen Einflussfaktoren werden hier in weiteren Kapiteln diskutiert. Wichtig ist hierbei auch zu erwähnen, dass in unserer Studie nicht die Tumorneuerkrankungen oder Tumorprogression untersucht wurden, sondern der härteste aller möglichen Endpunkte einer Studie, nämlich die Sterblichkeit gemessen wurde.

Entgegen aller Erwartungen, welche aus zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen und einzelnen klinischen Untersuchungen stammen, zeigte unser Haupt-Ergebnis keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Tumor-Mortalität und Stress. Weitere Nebenzielparameter brachten allerdings eine ganze Reihe durchaus interessante Erkenntnisse zutage. Diese Nebenergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

- Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und Tumor-Mortalität
- Kein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und Stress
- Frauen fühlen sich eher gestresst als Männer
- Gestresste sind sportlicher
- Diejenigen, die schließlich an einem Tumor verstarben, hatten zu Lebzeiten deutlich weniger Sport getrieben als die durchschnittliche Gesamtpopulation
- Ältere Menschen sind relaxter als jüngere
- Jüngere betreiben mehr Sport als ältere Menschen
- Rauchen steigert das Krebsrisiko

Der Anteil der „Sportler“ ist in der gestressten Gruppe rund 20% höher als in der relaxten Gruppe. (absoluter Unterschied). Diese Differenz trat sowohl bei der Gesamtpopulation als auch bei der Tumorphypopulation auf. Unsere Daten geben hier doch deutliche Hinweise dafür, dass jene Personen, die Stress haben auch verstärkt Sport betreiben oder umgekehrt. Die Richtung dieses kausalen Zusammenhanges lässt sich durch unsere Untersuchung nicht beantworten. Der relative Unterschied zwischen Sportlern und Nichtsportlern liegt in der Tumorphypopulation bei 82,2% und in der Gesamtpopulation bei 48,0% (vgl. Tabellen 20 und 21). Dieser Zusammenhang zwischen Sport und Stress lässt sich auf verschiedene Weise interpretieren.

Sportliche und Gestresste scheinen zu den besonders aktiven Menschen zu gehören, die immer etwas zu tun haben und immer in Aktion sind. Zu dieser Gruppe könnten auch die besonders Erfolgsorientierten und Ehrgeizigen zählen, denen eine gute Karriere wichtig ist wie zum Beispiel Managern, Geschäftsleute und Workaholics.

Die BMI-Werte der Gestressten und Relaxten unterschieden sich in der Tumorphypopulation nicht. Beide Mittelwerte lagen bei 25,7 kg/m² (vgl. Tabelle 16). Auch in der Gesamtpopulation gab es hier keine nennenswerten Unterschiede. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zur Hypothese, dass mit erhöhtem Stress auch ein erhöhter BMI einhergeht (Kouvonen, 2005). Die aktuelle Forschungsliteratur zu BMI und Stress konnte meist einen Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit bzw.

erhöhtem BMI und Stress nachweisen, auch wenn er in manchen Publikationen nur mit geringen Effektgrößen belegt wurde (Kouvonen, 2005).

17.4. Erklärungsmodell Unterschiede von Studien an Tieren und Menschen

Laut *Thaker* und *Sood*, die hauptsächlich Studien an Mausmodellen durchführten, wurde der Zusammenhang zwischen Stress und Tumorerkrankungen mehrfach bestätigt (Thaker, 2006; Sood, 2006; Thaker, 2007). Wenn es sich um Menschen handelt, wird dieser Nachweis schon schwieriger, da viele andere zusätzliche Faktoren wirksam werden und ein möglicher Zusammenhang zwischen Stress und Tumorerkrankungen dadurch nicht mehr sichtbar sein kann. Kompliziert wird dieser Umstand durch die Tatsache, dass Stress eine sehr schwierig messbare und objektivierbare Situation darstellt. Dies erschwert die Bemühungen objektive Datenergebnisse zu sammeln.

Eine Erklärung für unsere Studienergebnisse könnte sein, dass Versuchsreihen an Mäusen nicht zwingend als repräsentativ für die Vorgänge im menschlichen Körper angesehen werden können. Die menschliche Psyche ist vermutlich viel komplexer als die von Mäusen. Diesbezüglich kann man nicht immer davon ausgehen, dass Forschungsergebnisse an Mausmodellen auf den Menschen übertragbar sind.

Eine weitere Erklärung warum die diskrepanten Ergebnisse zwischen Mensch und Maus kann auch damit zusammenhängen, dass Mäuse im Gegensatz zum Menschen völlig triebgesteuert handeln und einen sehr stark reduzierten Intellekt besitzen. Der Mensch dagegen wäre durch seine intellektuellen Fähigkeiten theoretisch in der Lage seinen Stress-Level zu manipulieren, zu kontrollieren und negativen Stress in positive Gefühle zu transformieren. Dies würde allerdings ein hohes Maß an kritischer Selbstbeobachtungsfähigkeit, kognitiver und emotionaler Intelligenz, Selbst-Bewusstsein, mentaler Stärke und Disziplin erfordern. Wie hoch der Prozentsatz jener Menschen ist die diese Charaktereigenschaften aufweisen und überwiegend nicht impulsiv, aufbrausend und auf niedrigem Stress-Niveau agieren ist uns nicht bekannt. Studien im kognitiven Bereich ergaben jedoch, dass der

durchschnittliche Mensch nur einen kleinen Bruchteil seiner kognitiven Fähigkeiten im täglichen Leben einsetzt.

Im Gegensatz zu Tieren ist der Mensch fähig die Unwahrheit zu sagen um sein Umfeld bewusst zu täuschen. So könnte es z.B. sein, dass die Befragten nicht wahrheitsgemäß geantwortet hatten. Gründe hierfür gäbe es viele wie z.B. Lustlosigkeit oder sozial angepasstes Verhalten. In unserer Gesellschaft wird es oft vermieden zuzugeben, dass es einem „nicht gut geht“ mit dem Ziel nach außen hin den perfekten Schein zu wahren. Zuzugeben „ich bin gestresst“ wäre somit ein Ausbruch aus der sozialen Anpassung. Die Patienten könnten auch die Unwahrheit gesagt haben, um weiteren unangenehmen Fragen durch den Arzt vorzubeugen. Mit der Antwort „nicht gestresst“ konnten sie erwarten, auf diesem Gebiet keine weiteren Fragen mehr beantworten zu müssen. Sie könnten somit den leichteren angenehmeren Weg bei der Befragung zu diesem Thema gegangen sein.

17.4.1. Einflussgrößen Mentalität und Charakter

Auch die Charakteristik der Wiener Bevölkerung könnte eine wichtige Einflussgröße auf unsere Studie gewesen sein. In einer anderen Studie wurde bereits früher auf eine mögliche Assoziation zwischen der Zurückhaltung von Emotionen und Tumorwachstum hingewiesen (Penedo, 2006). Auch ist negatives Denken bereits vielfach mit einem erhöhten Krankheitsrisiko in Verbindung gebracht worden. (Reiche, 2004).

Jede Population hat ihre eigene Mentalität, Charakteristik, Lebensstil, Ernährungsgewohnheiten, typische Aktivitäten, kulturelle und religiöse Eigenheiten, Wertesysteme, Coping-Strategien etc.. Alle diese Faktoren wurden nicht separat geprüft, könnten aber einen Einfluss auf unsere Studie ausgeübt haben.

Arthur Schnitzler bemerkte um 1900, dass die Wiener mit den Redewendungen „Es zahlt sich ja net aus!“, „Tun's Ihnen nix an.“ und „Wie komm denn i dazu?“ am besten zu charakterisieren seien. Das raunzige (Wiener Sprachjargon für das Äußern von Unzufriedenheit, und synonym mit dem deutschen „nörgeln“), oft aggressiv vorgetragene Selbstmitleid und das listige, manchmal elegante Herauswinden aus schwierigen Situationen verbindet sich häufig mit einem

typischen und spezifischen Charme. Der typischen Wiener Mentalität ordnet man gerne Eigenschaften wie besonders lethargisch, gemütlich, morbide, unfreundlich, schlecht gelaunt und kaum gestresst zu. Im Vergleich zu anderen Mentalitäten scheint die österreichische Arbeitsmoral wesentlich entspannter zu sein als in den meisten westeuropäischen Ländern. Mehrere interessante satirische österreichische Filmserien und Parodien zur Wiener Mentalität, Arbeitsmoral und zum Alltag eines Wieners spiegeln diese Einstellung sehr gut wider (*„Ein echter Wiener geht nicht unter“ mit Karl Merkatz; oder „Kottan ermittelt“ mit Lukas Resetarits*).

Das typische Wiener „raunzen“ könnte prinzipiell negatives Denken zum Ursprung haben, trotzdem aber keine negativen Effekte auf die Gesundheit und Stress ausüben. Dies könnte dann der Fall sein, wenn sich die Person frei macht, indem sie es nicht bei sich behält, sondern permanent nach außen abgibt und die Last abwirft. Dies könnte auch der Anstoß für eine weitere Hypothese sein, die es aber noch zu prüfen gilt. Diese Hypothesen-Testung sollte möglichst so angelegt sein, dass es gelingt grundlegende Mentalitätsunterschiede, Stress und Tumorwachstum in einem Zusammenhang zu betrachten. Zurzeit können wir nicht ausschließen, dass die Mentalität der getesteten Wiener Population auch eine wichtige Einflussgröße in der vorliegenden Studie gewesen ist. Auch in diesem Falle wären die Ergebnisse für unsere, wenn auch spezielle Population der in Wien lebenden Bevölkerung, valide und robust.

17.4.2. Einflussgröße Angst

Angst ist im weiteren Sinne eigentlich ein Teilbereich von Stress. Oft wird Angst auch mit psychischem Stress gleichgesetzt oder auch als ein Teilbereich von allgemeinem Stress angesehen. Weitere psychische Teilbereiche von Stress wären zum Beispiel Trauer oder Verlust. Andere Stressoren wären Lärm, Schmerz, Verbrennungen, Unterkühlungen, Krankheiten, Operationen, Hunger Durst etc.

Diejenigen, die sich in unserer Studie als gestresst bezeichneten, könnten somit auch eher in die Gruppe der ängstlichen Menschen einzuordnen sein. Diese Annahme ist sicherlich zumindest für einen Teil der Population gerechtfertigt. Ängstliche oder auch „Übersorgliche“ könnten aus Angst vor möglichen

Erkrankungen öfter zur ärztlichen Gesundheitskontrolle gehen als ihre weniger ängstlichen oder weniger gestressten Mitmenschen. Durch die höhere Frequenz der ärztlichen Kontrollen in der Gruppe der Ängstlichen könnte eine mögliche Tumorerkrankung somit viel früher entdeckt werden. Bekannter weise ist die frühzeitige Entdeckung eines Tumors einer der wichtigsten prognostischen Einflussgrößen. Der Gedanke, dass dieser „Detektionsvorteil“ in der gestressten Population auch prognostische Überlebensvorteile gegenüber der relaxten Gruppe bringen könnte, ist nicht ganz von der Hand zu weisen. Man könnte also davon ausgehen, dass die Ängstlichen, auch wenn sie an Tumoren erkranken eine höhere Früherkennungsrate und somit insgesamt eine verbesserte Prognose haben.

Evolutionstechnisch betrachtet könnte man dieses Phänomen mit den Phobikern vergleichen: zum Beispiel überlebten diejenigen, die Angst vor Spinnen hatten dadurch, dass sie vor den Spinnen flüchteten, diejenigen, die keine Angst hatten, flohen nicht, wurden gebissen und starben am Biss.

Diesen Gedankenansatz unterstützt auch die Beobachtung, dass im Grunde eigentlich niemand gerne zum Arzt geht, außer wenn die betroffene Person ein Leiden hat, von dem sie sich nach dem Arztbesuch Heilung oder zumindest Besserung verspricht. Wenn es sich um eine Gesunden-Vorsorge-Untersuchung handelt, dann geht der Patient mit einer ganz besonderen Erwartung in diese Untersuchung. Er will sich bestätigen lassen fit und gesund zu sein. Der Patient geht daher eher nicht mit den üblichen negativen Assoziationen wie Schmerzen, Krankheiten, unangenehme Behandlungen oder mit der Angst schlimme Diagnosen zu erhalten in die Gesunden-Vorsorge-Untersuchungen, wie sie hier eingesetzt wurde.

Bereits zu Beginn dieser Arbeit erwähnte Studien, wie jene der norwegischen Gruppe um *Dr. Arnstein*, konnten beweisen, dass Angst das Tumorwachstum fördert und ängstliche Personen eine höhere Wahrscheinlichkeit haben bösartige Tumore zu entwickeln (Dahl, 2005; Vigod, 2011). Auch bei Tumoroperationen kann der psychologische Faktor der Angst ebenso wichtig sein. Ein schwaches Immunsystem kann Metastasen nur unzureichend bekämpfen (Ben-Eliyahu, 2007). In der Zeit unmittelbar um die Operation sollte das Immunsystem bestmöglich funktionieren um

Metastasen, die sich im Körper verstreut haben effizient abzutöten. Stresshormone, die einen suppressiven Einfluss auf die Immunkompetenz ausüben werden unter anderem vor und während einer Operation durch Angst und Stress verstärkt ins Blut ausgeschüttet (Ben-Eliyahu, 2007)

<http://www.aftau.org/site/News2?page=NewsArticle&id=6537>

17.4.3. Einflussgröße Geschlecht

Während in der Gesamtpopulation unserer Studie 49% der Relaxten dem weiblichen Geschlecht zuzuordnen sind, sind es in der Gruppe der Tumorpopulation nur 40%. Der Männeranteil ist somit in der relaxten Population beider Gruppen jeweils höher als der Frauenanteil. Dies würde bedeuten, dass sich Frauen generell vermehrt gestresst fühlten als Männer. Im Vergleich dazu ist der Frauenanteil bei den gestressten, verstorbenen Tumorpatienten nur bei 38,2% was wiederum ein Indiz ist, dass subjektiv empfundener Stress und Tumortod nicht zwingend miteinander korrelieren. Die dazugehörige Hazard-Ratio ist 1,36 (95% CI 1.06–1.74). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant. In der Gruppe der Gestressten fiel dieser Unterschied noch größer aus. Hier war die Tumorsterbewahrscheinlichkeit der Männer um 1,51 Mal höher als jener der Frauen. Das 95%ige CI lag zwischen 0.95–2.4 (nicht signifikant).

Männer und Frauen erleben und verarbeiten stressvolle Situationen offensichtlich differenziell. Frauen sind eher anfällig für Stress und leiden stärker darunter. Dies hat verschiedene Ursachen: Frauen Stress verarbeiten Stress differenziell zu Männern. Während Männer oft kompetitive Kämpfer sind und Stress als positive Herausforderung sehen, fühlen sich Frauen durch stressvolle Situationen stärker belastet (Schulz, 2002). Männer neigen, möglicherweise erziehungsbedingt dazu, sich typisch maskulin zu verhalten und den „starken Mann“ zu betonen. Sie würden dieses Rollenbild durchbrechen, würden sie zugeben, dass sie gestresst seien. Dies könnte auch eine Erklärung für den hohen gestressten Frauenanteil in unserer Studie sein. Männer gaben sich tendenziell eher relaxt. Diese Verteilungssituation zwischen Männern und Frauen in der subjektiven Einschätzung ihres Stressempfindens entspricht exakt den bisherigen Forschungsergebnissen anderer Studien und dem Rollenbild des Mannes und der Frau (Schulz, 2002).

Wahrscheinlich reagieren Frauen intensiver und länger auf Stresssituationen und sind grundsätzlich möglicherweise stressempfindlicher als ihre männlichen Artgenossen (Schulz, 2002). Hierfür sind unter anderem auch kognitive Einflussgrößen wie eine geringere Fähigkeitsüberzeugung, geringeres Selbstbewusstsein bzw. kritischere Auseinandersetzung mit sich selbst, eine geringere Kontrollüberzeugung und ein höheres Abhängigkeitsempfinden der Frau relevant. Auch hormonell ausgelöste physiologische Faktoren bedingen eine unterschiedliche Reaktion auf Stress zwischen den Geschlechtern. Die Hormone Oxytocin und Östrogen bewirken bei Frauen eine Neigung zu „tend-and-befriend“-Verhaltensmustern in Stress-Situationen. Geschlecht und Alter einer Person sind somit entscheidende Faktoren für die Verarbeitung von Stress (Lévesque, 2010).

http://www.medicalmoment.org/_content/healthupdates/dec03/187868.asp

<http://de.wikipedia.org/wiki/Stress>

Frauen, die dem typisch femininen Rollenbild entsprechen sind durch Stress stärker belastet und verstärkt gesundheitsgefährdet verglichen jenen, die ausgeprägte maskuline Eigenschaften und Verhaltensweisen wie Aggressivität und Kampflust aufweisen. Bei älteren Männern hingegen führte eine geringere defensive Haltung (somit aggressivere Haltung) zu gesundheitlichen Problemen wie höheren kardio-vaskulären, autonomen und endokrinen Stressantworten (Lévesque, 2010). Die Forscher betrachteten dabei unterschiedliche Stressebenen. Frauen und ältere Männer reagieren körperlich mit Stress, wenn es um ihr Selbstwertgefühl oder die Sicherung sozialer Bindungen ging (Lévesque, 2010).

In der Gesamtpopulation unserer Studie sah das Geschlechterverhältnis folgendermaßen aus: In der Gruppe der Gestressten fanden sich 51,1% Frauen, also etwas mehr als die Hälfte. In der Population der verstorbenen Tumorpatienten fanden sich bei den Gestressten nur 38,2% Frauen. 135 Frauen und 206 Männer verstarben in unserer Population an Tumoren. Frauen geben also häufiger an Stress zu haben, versterben aber seltener an malignen Tumorerkrankungen als Männer.

Frauen kommunizieren im Durchschnitt vermehrt ihre körperlichen Beschwerden und Stressempfindungen nach außen. Sie haben aber auch eine höhere Lebenserwartung und offensichtlich auch ein geringeres Risiko an Tumorerkrankungen zu versterben. *Schultz* und sein Team untersuchten hierzu die

interindividuell variierende Neigung zur Besorgnis mit Hilfe des sog. „Trierer Inventar“-Testes zur quantitativen Erfassung und wissenschaftlichen Auswertung von chronischem Stress. Nach Untersuchung und Interpretation der Ergebnisse von 1.255 Frauen, fanden die Forscher eine altersunabhängige stärker ausgeprägte Besorgnisneigung. Des Weiteren zeigten Frauen im Vergleich zu Männern durchschnittlich höhere Werte bei stressassoziierten körperlichen Beschwerden, im Erleben von Stress, bei der Stressanfälligkeit und Depressivität (Schulz, 2002).

Auch lässt sich ihre erhöhte Stress-Sensibilität durch geringere Werte im Selbstwertgefühl erklären. Die Befunde von Schulz erklären auch die geschlechtsabhängige Diskrepanz zwischen Morbidität und Mortalität in unserer Studie. Messungen der Cortisol-Spiegel bei der Aufwachreaktion und des Cortisol-Tagesprofils, hingegen, zeigten keinen Zusammenhang mit der Besorgnisneigung der betroffenen Frauen (Schulz, 2002).

17.4.4. Einflussgröße Alter

Auch das Alter ist eine entscheidende Einflussgröße in der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Stress und Tumor-Mortalität.

In unserer Studie zeigten die nicht korrigierten Daten, dass die Überlebenszeiten signifikant GÜNSTIGER zu sein schienen, wenn Stress angegeben wurde! Eine mögliche Erklärung ist, dass eher junge Personen Stress angeben und Frauen eher als Männer Stress angeben. Korrigiert für BMI, Alter, Geschlecht und Rauchen sind die Überlebenszeiten mit Stress ungünstiger, aber die Effektgröße ist gering.

Dies bedeutet also, dass die ungünstigen Faktoren wie höheres Alter, erhöhter BMI und Rauchen sich als negative Einflüsse auf die Gesundheit in Bezug auf die Erhöhung des Tumorrisikos auch in dieser Studie deutlich bestätigt haben.

Zum Zusammenhang zwischen Alter, Stress und Tumor-Mortalität zeigte sich in unserer Studie folgendes: Eher junge Personen gaben an, gestresst zu sein. Das durchschnittliche Alter lag in der Gesamtpopulation der Relaxten bei $43,9 \pm 24,4$ Jahre. In der Gruppe der Gestressten lag der Durchschnitt bei $40,8 \pm 28,9$ Jahre. Besonders deutlich sieht man den Effekt aber auch bei der Betrachtung der über 65-

jährigen. Hier waren in der Gruppe der Gestressten nur 294 Personen, also 1,4% der Befragten älter als 65 Jahre (98,6% der Gestressten waren jünger). Dies zeigt auch, dass besonders berufstätige Menschen im Vergleich pensionierten Personen sich einem erhöhten Stresslevel ausgesetzt fühlten.

Die Tatsache, dass mit fortschreitendem Alter die Wahrscheinlichkeit an einer Tumorerkrankung zu erkranken/versterben steigt, aber gleichzeitig eher jüngere Personen Stress empfinden, kann die Ergebnisse dieser Studie erklären. Jüngere Menschen fühlten sich eher gestresst, hatten aber gleichzeitig durch ihr Alter ein geringeres Tumorrisiko. Somit waren in den confounder-unbereinigten Daten unserer Studie die Überlebenszeiten signifikant GÜNSTIGER, wenn Stress angegeben wurde.

Für die Tumorphilosophie sieht die Situation folgendermaßen aus:

Hier war das Durchschnittsalter deutlich älter. Bei den Gestressten lag das Durchschnittsalter bei $52,8 \pm 11,4$ Jahre. In der Gruppe der Relaxten lag das Durchschnittsalter bei $59,0 \pm 15,0$ Jahren. Auch hier zeigte sich wieder, dass unter den Patienten, die über 65 Jahre alt waren wesentlich mehr Relaxte als Gestresste zu finden waren. Nur 12 Personen, also 15,8% der Gestressten an Tumor-Patienten waren über 65 Jahre alt. Auch hier zeigte sich analog zu Gesamtpopulation, dass die Zahl der Relaxten in der Gruppe der über 65-jährigen etwa 8 Mal höher ist verglichen mit der gestressten Population. In der Tumor-Stress-Gruppe fanden sich 64 Patienten. 84,2% dieser Tumorphilosophen war weniger als 65 Jahre alt.

Die Gruppe der gestressten, älteren Personen ist mit nur 1,4% des Gesamtkollektives sehr klein. Dies zeigt, dass Alter an sich den Tumortod wahrscheinlicher macht, aber auch, dass es vergleichsweise weniger Gestresste im Alter gibt. Dies könnte man darauf zurückführen, dass das Rentenalter bisher bei 65 Jahren liegt und wahrscheinlich mit dem Zeitpunkt des Pensionsantritts ein Großteil der täglichen Sorgen und Stressfaktoren des Arbeitsalltages entfallen. In diesem Zusammenhang könnte durch die demographische Entwicklung der Alterspyramide dieser Vorteil wieder schrumpfen, da es womöglich in der Zukunft keine Garantie mehr geben wird, dass ältere Menschen ihren Lebensstandard mit dem gesetzlich

vorgesehen Rentenbezug aufrecht erhalten können. Private Eigenvorsorge wird daher an Bedeutung gewinnen.

17.4.5. Einflussgröße β -Blocker

Insgesamt wurden 1.185 β -Blocker nehmende Patienten erfasst, wovon 12 Patienten im Beobachtungszeitraum von 17 Jahren durchschnittlich nach 5,7 Jahren nach ihrer ersten Datenerfassung an Tumoren verstarben (siehe Tabelle 22 und 23).

Bei der Frage zu den β -Blockern wurde nicht näher auf die Art des β -Blockers eingegangen. Es wurde lediglich erfasst, ob der Patient überhaupt diese Gruppe an Medikamente einnahm. Die Fallzahl in der Population der Tumorerstorbenen von 8 Patienten (relaxte) zu 4 (gestresste) extrem gering ist. Unsere Studie ist daher nicht in der Lage das β -Blocker-Ergebnis der vorliegenden Studie ernsthaft und seriös zu diskutieren. Die unerwartet kleine Anzahl an tumortoten β -Blocker-nehmenden Personen erlaubt auch keine tendenzielle Abschätzung der Effektivität von β -Blockern als möglicher Faktor zur Senkung des Risikos für Tumorsterblichkeit. Interessanter Weise hat unsere statistische Auswertung hier ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für die Gruppe der β -Blocker-Nehmer gezeigt. In der Gruppe der Gestressten war die HR für β -Blocker-Nehmer 3,09. Dieses Ergebnis würde also darauf hinweisen, dass subjektiv gestresste Menschen unter β -Blocker-Therapie ein über 3-fach höheres Tumor-Mortalitätsrisiko tragen. Das Ergebnis ist signifikant; eine weitere Diskussion in diesem Zusammenhang wird aber aus Gründen der Seriosität nicht weiter im Detail vorgenommen.

17.4.6. Die Einflussgrößen Rauchen und Sport

In unserer Studie waren in der Tumorphilung mehr Raucher zu finden als in der Gesamtpopulation, was auch auf den Zusammenhang zwischen Rauchen und Tumorerkrankungen hindeutet.

Der Faktor Sport ist in unserer Studie ein Faktor, der in verschiedene Richtungen wirksam ist: Einerseits zeigt sich in unserer Studie deutlich, dass in der Gruppe der Gestressten 20% mehr Sportler zu finden sind als bei den Relaxten. Laut

unserer Hypothese ist Stress jedoch mit einem erhöhten Tumor-Mortalitätsrisiko verbunden.

Sportliche Menschen geben in unserer Studie eher an, Stress zu haben, allerdings ist Sport nachweislich Tumorrisiko verringend.

<http://www.who.int/cancer/en/>

Sportlichere Menschen sind aktiver und setzen sich durch ihre sportliche Aktivität einem bestimmten Stresslevel aus. Sportliche Aktivität wirkt aber nachweislich präventiv gegen Tumorerkrankungen und wird von der WHO als Tumorpräventionsmaßnahme im Zuge der Champagne zum World Cancer Day 2011 propagiert. Zum Beispiel senkt Bewegung nach den Wechseljahren das Brustkrebsrisiko. Bereits 30 Minuten tägliche körperliche Aktivität sei ausreichend und auch Aktivitäten wie Gartenarbeit oder Radfahren wirken vorbeugend, so *Karen Steindorf* vom Krebsforschungszentrum in Heidelberg.

http://lifestyle.t-online.de/brustkrebs-was-jede-frau-ueber-brustkrebs-wissen-sollte/id_19165718/index

In unserer Studie waren in beiden Populationen (Gesamtpopulation und Population der verstorbenen Tumorpatienten) jeweils in der Gruppe der Gestressten etwa 20% mehr Sportliche als bei den Relaxten. Dies lässt sich folgendermaßen erklären: Es ist davon auszugehen, dass diejenigen, die Sport betreiben eher zu den aktiveren und erfolgsorientierten, eher kompetitiven Personen gehören. Solche Menschen setzen sich selbst immer wieder unter Stress, weil sie sich mit anderen messen und erfolgreich sein möchten.

Der sportliche Wettkampfgeist ist bei solchen Menschen oft sowohl im Beruf als auch im Privatleben zu finden. Sie gehören nicht zu den gemütlichen Menschen, sondern sind leistungsorientiert und versuchen aus sich und ihrem Umfeld das Beste herauszuholen. Auch Sport steigert ihre Fitness und Leistungsfähigkeit. Deswegen ist diese Art von Menschen meist Sport-affin. Da sie immer aktiv und dauernd beschäftigt sind würden sich diese Menschen voraussichtlich eher zu den Gestressten zählen. Jedoch durch das Praktizieren von Sport wird Stress auch wieder abgebaut. Dies ist genau die bereits zu Beginn erwähnte Phänomen des „flight or flight“-Aktivierungszustandes, der bei den Sportlichen nicht in chronischen

Stress übergeht, da sie sich (wie bereits die Urzeitmenschen) durch physische Aktivität abreagieren und somit den Stress-Level wieder weit senken können.

Sport ist ein wichtiger Faktor. Der ursprüngliche Sinn von Stress-Reaktionen, d.h. die bestmögliche Vorbereitung und Aktivierung für „fight or flight“-Situationen inkludiert den Faktor „Sport“. Seit Urzeiten war es sinnvoll, dass der Körper eines Menschen durch eine Stress-Reaktion bestmöglich auf Kampf oder Flucht vorbereitet wurde und dass diese vorbereitete Aktion dann auch ausgeführt wurde. Der Fehler im System der heutigen Zeit liegt darin, dass diese Energie freigebende Handlung durch körperliche Aktivität wie Flucht oder Kampf im Anschluss an eine Stress-Aktivierung nicht mehr stattfindet. Bei Menschen, die Sport treiben, kann diese ursprüngliche während Kampf oder Flucht stattfindende energetische Entladung auch durch ihre sportliche Betätigung erfolgen. Der Kreislauf von Anspannung, Entladung, Entspannung ist bei sportlichen Menschen besser „in Takt“. Somit stellt Sport auch eine Stress-Coping-Strategie dar. In unserer Studie machen viele Gestresste Sport und benutzen somit diesen Coping-Mechanismus. Dadurch schützen sie sich vor chronischem Dauerstress, indem sie durch die sportliche Aktivität ihre Stress-Anspannung entladen und hierdurch Entspannung herbeiführen. Somit ist der in unserer Studie zuerst paradox erscheinende Zusammenhang zwischen Sportlichkeit und gleichzeitiger Angabe, gestresst zu sein, erklärbar.

17.4.7. Die Einflussgröße BMI

In den vergangenen Jahrzehnten erhöhte sich der Anteil der Bevölkerung, die übergewichtig (Body-Mass-Index [BMI] 25-29,99 kg/m²) oder adipös (BMI ≥ 30 kg/m²) ist, weltweit. Dieser Anstieg ist zweifellos zumindest partiell auf substantielle Veränderungen im Lebensstil und Ernährung zurückzuführen. Heute ist etwa die Hälfte der erwachsenen Bevölkerung in den entwickelten Ländern als übergewichtig oder fettleibig einzustufen (Larsson, 2008).

Die durchschnittlich dickste Bevölkerung der Welt lebt in Nauru. Der Anteil der adipösen Menschen über 15 Jahre beträgt dort 94,5%, gefolgt vom souveränen Inselstaat Micronesia (91,1%) und den Cook-Islands (90,9%). Die Nord-Amerikaner liegen an 9. Stelle (74,1%), Deutschland ist 43. mit 60,1%, Österreich nimmt in

diesem Ranking auch den unrühmlichen 52. Platz ein (57,1%). An den Folgen von Übergewicht sterben allein in den USA inzwischen rund 300.000 Menschen pro Jahr. http://www.forbes.com/2007/02/07/worlds-fattest-countries-forbeslife-cx_ls_0208worldfat_2.html

Fettleibigkeit ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Tumor. *Frezza und Mitarbeiter* untersuchten kürzlich die Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens von Krebs und Fettleibigkeit. Darmkrebs scheint hierbei ein besonders häufig auftretender Tumor zu sein und ein Überschuss des Hormons Insulin dürfte hier die Funktion des Bindegliedes zwischen Adipositas und erhöhtem Krebsrisiko einnehmen (Frezza, 2005). Eine permanente Hyperinsulinämie, wie sie auch bei Typ II Diabetes auftritt, ist ein wichtiger Trigger für die Entwicklung von viszeralem Bauchfett, welches als das wesentliche Fett-Depot bei Männern und Frauen identifiziert wurde. Regelmäßige Bewegung verringert das Risiko Darmkrebs zu entwickeln erheblich. Eine Ernährung reich an raffiniertem Zucker und wenig Ballaststoffen steht oft im Zusammenhang zu Darmkrebs (Potter, 1993) und verursacht auch verlängerte Phasen einer physiologischen verstärkten Insulinausschüttung (Riccardi, 1991). Insulin, ein anaboles Hormon, stimuliert das Wachstum aller somatischen Zellen, auch jenes von Dickdarmkrebs-Zelllinien (Watkins, 1990; Koenuma, 1989; Björk, 1993).

Der kombinierte Einsatz der Messungen von BMI- und Hüftumfang scheint zurzeit die am besten geeignete Vorgehensweise zur Darmkrebs-Risikobewertung (Frezza, 2006). Auch das Abwiegen von Tumoren und der Vergleich des Tumorgewichtes zwischen den BMI-Gruppen kann Aufschluss über den Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und der Größe eines Tumors geben. So hängt beispielsweise die Größe des Prostata-Karzinoms eng mit dem Körpergewicht des Patienten zusammen. In der Studie von *Patil et al.* konnten die Autoren zeigen, dass der BMI der Männer war direkt mit der Größe des Prostata-Karzinoms korreliert (Patil, 2009).

<http://www.carilionclinic.org/Carilion/639693>;

<http://www.lefeurope.com/news1.php?news=9794&language=de>

Übergewicht erhöht das Risiko für verschiedene Krebsarten deutlich. Dabei variiert das Risiko sehr je nach Geschlecht und Tumorart (Renehan, 2008). Eine rezente Metaanalyse von 141 Studien mit knapp 300.000 Krebspatienten konnte diese Erkenntnisse in Zahlen festlegen. Dr. *Andrew Renehan* und Kollegen von der Universität Manchester errechneten das Krebsrisiko bei einer virtuellen Steigerung des Body-Mass-Indexes um fünf Punkte (kg/m^2). Fünf BMI-Punkte entsprechen bei einem 1,70 Meter großen Menschen rund 14 zusätzliche Kilogramm (Renehan, 2008). Für Männer erhöhte sich das Risiko für bösartige Tumoren der Speiseröhre um rund 50%, für die Schilddrüse um 33% und für Darm- und Niere um 24%. Weniger ausgeprägt, aber messbar, wirkte sich das Übergewichtsrisiko für Hautkrebs aus.

Bei Frauen nahm das Risiko für Gebärmutter- und Gallenblasenkrebs um mehr als die Hälfte (je 59%) zu. Das Risiko für Nierenkrebs stieg um rund $\frac{1}{3}$ (ca. 34%) und das für Darmkrebs um knapp ein Zehntel (9%) bei einer Zunahme des BMI um 5 Punkte. Etwas schwächer stieg bei Frauen das Risiko für bösartigen Brust-, Bauchspeicheldrüsen-, Schilddrüsen- und Darmkrebs (Renehan, 2008).

Mögliche Ursachen für den Zusammenhang von BMI und erhöhten Tumorrisiko schließen Veränderungen im Stoffwechsel der Adipokine, lokalisierte Entzündung, oxidativen Stress, veränderte Immunantwort, Bluthochdruck und Lipidperoxidation für Nierenkrebs, die Entwicklung von nicht-alkoholischer Fettleber für Leberzell-Karzinoms und der Beitrag der abdominalen Adipositas zu gastro-ösophagealen Reflux für Speiseröhrenkarzinom ein (Renehan, 2008).

Mit der Höhe der Blutzuckerwerte steigt das Risiko, an einem Tumor zu erkranken an: Hier gibt es folgende Geschlechter-Unterschiede: Bei Männern steigt das Krebsrisiko bei dauerhaft erhöhten Blutzuckerwerten um ca. 20 %, bei Frauen sogar um ca. 30 %. (Stocks, 2009)

Durch diese Erkenntnis wird auch der potentielle Zusammenhang zwischen den Faktoren Stress und Tumor nochmals gestützt. Auch bei Stress sind die Blutzuckerspiegel erhöht; bei Dauerstress über entsprechend längere Zeit. Bisher hatten wir den Zusammenhang von Stress und Tumor durch folgende Modelle erklärt:

- 1) die Schwächung des Immunsystems
- 2) die Verstärkung von Angiogenese und VEGF und dadurch eine bessere Versorgung und Wachstumspotential des Tumorgewebes
- 3) Tumor als entzündliche Reaktion, in der Faktoren wie Interleukine, Zytokine, MMPs eine Rolle spielen.

Der Zusammenhang zwischen Stress am Arbeitsplatz und BMI wurde in einer Studie der Forschergruppe rund um Dr. *Kouvonen* an der „University of Helsinki“ untersucht. Das Ergebnis der Studie zeigte eine signifikante Beziehung zwischen BMI und Stress (Kouvonen, 2005). Gemäß der vorgelegten Studie, kann eine Stress- und eine hohe Arbeitsbelastung bei gleichzeitig ungenügender Zeit für Sport oder gesunde Mahlzeiten mit einem hohen BMI assoziiert werden. Insbesondere scheinen Personen mit niedrigerem sozialen und ökonomischen Status betroffen zu sein (Kouvonen, 2005).

<http://www.psychosomaticmedicine.org/cgi/content/full/67/4/577>

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/591

Unter Stressbelastungen neigen Menschen dazu möglichst fetthaltige und damit auch hochkalorische Nahrung zu sich zu nehmen. Dies mag urgeschichtlich mit den besonderen Lebensbedingungen und nicht immer verfügbaren Nahrungsmitteln besonders in Stressbelastungen (Gefahren) zu tun haben, kann aber auch simple der Versuch einer zeitoptimierenden Vorgangsweise sein mit der Intention in möglichst kurzer Zeit möglichst viele Kalorien aufzunehmen (Greeno, 1994; Wardle, 2002). Die Art und die Qualität der zugeführten Nahrung kommt bei dieser Strategie dann meistens eher zu kurz.

Das im Körper zirkulierende Stresshormon Cortisol (wird in höheren Konzentrationen bei Stressbelastungen ausgeschüttet) scheint dabei auch die Speicherung von Fetten unter Stressbelastung im Körper zu fördern bzw. den Abbau zu hemmen.

<http://www.web4health.info/de/answers/ed-anx.htm>

Paradoxerweise sind es insbesondere Menschen mit einem höheren BMI, die Schlankheit und einen normalen oder optimalen BMI häufig mit Magersucht oder anderen Essstörungen assoziieren oder abwerten. Dies kann auch einen

Verdrängungsmechanismus darstellen, wenn das eigene Versagen abzunehmen nicht eingestanden wird und eigene Verhaltensweisen subjektiv positiv umgedeutet werden. Am besten gelingt dies indem man Schlankeheit schlichtweg in der persönlichen Wertungsskala herabstufte. In der Psychologie wird dieser Vorgang als kognitive Dissonanz bezeichnet (Aronson, 2008). D.h. ein als unangenehm empfundener Gefühlszustand, der dadurch entsteht, dass ein Mensch mehrere nicht übereinstimmende/gegensätzliche Kognitionen hat oder wenn sich ein Mensch konträr zu seinen Überzeugungen verhält, betreibt Dissonanz-Auflösung. Dies geschieht dadurch, dass entweder das Verhalten geändert wird, sodass es dann wieder zur Überzeugung passt, oder die Überzeugung wird geändert, sodass sie zum Verhalten passt (Aronson, 2008). Ein passendes Beispiel bietet hier die Fabel „Der Fuchs und die Trauben“ von Äsop (Oberländer, 1986).

18. Stärken und Schwächen meiner Studie

18.1. Gütekriterien meiner Studie

18.1.1. Objektivität

Zur Prüfung der Objektivität dieser Studie haben wir uns folgende Fragen gestellt: Sind die Testbedingungen immer gleich? Sind die Ergebnisse unabhängig von Einflüssen der Untersucher oder der Untersuchungssituation bei Durchführung, Auswertung und Interpretation zustande gekommen?

Bei der Durchführung meiner Studie waren die Bedingungen, unter denen jeder Patient untersucht wurde immer gleich. Jeder Patient wurde in gleicher Abfolge den verschiedenen Untersuchungen unterzogen. Auch der Fragebogen, den Patienten auszufüllen hatten, wurde über die Untersuchungsdauer im Wesentlichen unverändert. Somit wurde darauf geachtet, dass die Ergebnisse weder durch den Versuchsleiter noch durch andere Faktoren wesentlich beeinflusst werden konnten. Was den auszufüllenden Fragebogen betrifft, wurde jedem Patienten dieselbe Instruktion gegeben, nämlich diesen zuhause auszufüllen und ausschließlich mit eindeutigen Kreuzen in den Kästchen zu antworten. Auch die Zeit, die jeder Patient hierfür hatte betrug immer etwa eine Woche. Bei der Auswertung der Studie wurde die Objektivität ebenfalls gewahrt. Alle erhobenen Daten wurden

direkt ohne Interpretation oder Manipulation von geschultem Personal in die zur Verfügung gestellten Computer gespeist.

18.1.2. Reliabilität

Wie genau wurde gemessen und ist die Messung wiederholbar? Wird das Merkmal zuverlässig gemessen oder ist die Messung in zu großem Ausmaß mit Messfehlern behaftet? Der Parameter „subjektiver Stress“ ist wegen den individuellen unterschiedlichen Empfindungen fehlender Grenzwerte schwer quantifizierbar. Auch ist der subjektive Stress ein höchst wandelbarer Parameter, der sich je nach Lebensereignissen und Umständen sehr rasch ändern kann. Bei Stress handelt es sich nicht um einen stabilen Wert wie Geburtsdatum oder Körpergröße, der für einen längeren Zeitraum konstant bleibt.

18.1.3. Validität

Wurde das gewünschte Merkmal Stress durch unsere Methode gemessen? Ja, das Merkmal Stress wurde gemessen, jedoch muss man hier einschränkend sagen: Es wurde der subjektiv empfundene Stress gemessen, der nicht automatisch gleichzusetzen ist mit objektiv vergleichbaren Größen wie zum Beispiel die Plasmakonzentrationen von Stresshormonen im Blut. Für den subjektiv empfundenen Stress gibt es keine Norm oder „Goldstandard“. Diese individuellen Unterschiede machen den Begriff des subjektiven Stresses nicht leicht messbar (vgl. Reliabilität).

18.1.4. Nebengütekriterien

Zur Testökonomie: Der Nutzen der Untersuchung ist eine Früherkennung von Krankheiten, so dass durch frühzeitige Erkennung und Behandlung insgesamt Kosten gespart werden können. Die gesamte Untersuchung ist ökonomisch durchdacht. Der Aufwand der Verfahrensanwendung im Verhältnis zum Nutzen durch das Verfahren ist positiv zu bewerten.

Wie bei Fragebögen zumeist immer der Fall ist kann der Patient durch unbewusstes oder bewusstes falsches Antworten das Ergebnis gezielt steuern oder verfälschen, sofern keine Kontrollfragen eingebaut sind. Beim Ausfüllen von Fragebögen kann es passieren, dass der Kandidat sozial erwünscht antwortet.

19. Evaluation und kritische Diskussion der Methoden und des Studien-Designs

Besonders positiv zu bewerten ist bei unserer Studie die enorm große Datenmenge, die erhoben wurde. Insgesamt wurden 160.000 Patienten in die Studie mit eingeschlossen. Die systematische Erhebung einer derart großen Datenmenge sollte zu einem validen, robusten und wiederholbaren Ergebnis führen. Durch die extrem große Anzahl der untersuchten Patienten ist anzunehmen, dass wir eine sehr gute und repräsentative Stichprobe mit sehr guter Annäherung an die Real-Situation erzielen konnten. Insofern kann die hier vorliegende Studie in Bezug auf die Anzahl der rekrutierten Patienten besonders hochwertig angesehen werden.

Ursachen für Stress wurden in unserer Studie nicht geprüft, könnten aber generell als Verbesserungsvorschlag einer zukünftigen derartigen Studie in den Fragebogen mit aufgenommen werden. Vor- und Nachteile dieser Veränderungen müssten abgewogen werden. Die Konzeption der Fragebögen könnte zielgerichteter untersuchen. Evtl. sollte man Kontrollfragen zur subjektiven Stressbelastung einbauen. Da es sich aber um eine Gesunden-Untersuchung handelt und hier der Zeitaufwand ohnehin sehr begrenzt ausgerichtet sein wird, ist dies nur unter besonderer Gewichtung der Stress-Evaluation durchführbar. Insofern scheint rückblickend die Entscheidung zuallererst nachzufragen, ob die Befragten generell Stress haben eine gute und vor allem pragmatische Lösung zu sein, insbesondere weil es sich hier um eine sehr einfache Fragestellung handelt, die nur eine der beiden Antwortmöglichkeiten „Ja“ oder „Nein“ zulässt. Je weiter man hier ins Detail fragt, desto schwieriger und zeitaufwändiger wird das Beantworten für den Patienten, was wiederum die Ausfallquote bzw. die Rate der unzureichend ausgefüllten Fragebögen steigert.

Zur Kontrolle der subjektiven Antworten zu Stress gab es zwar bereits einen eingebauten Kontrollversuch in der Studie. Es stellt sich jedoch die Frage, ob die

dreifache Blutdruckmessung als Kontrollinstrument wirklich valide objektive Aussagen über den Stresszustand des Patienten liefern konnte und somit ein brauchbares Kontrollinstrument darstellte. Von der Grundidee und von der Planung der Studie her sollte der 3-fache Blutdruckcheck die Validität und Reliabilität der Studienergebnisse prüfen. Diese zusätzliche Mühe, die hier zur Absicherung der Ergebnisse gemacht wurde, macht auch durchaus Sinn, da der subjektive Stresslevel als objektive Größe sehr schwer fassbar ist.

Generell stellte die Messbarkeit von subjektivem Stress eine große Herausforderung für die Planung und Durchführung der Studie dar. Um ein bestmögliches valides Ergebnis der Studie zu gewährleisten, wurde in dieser Studie versucht die vorhandenen Möglichkeiten optimal zu nutzen und zu kombinieren. Eine optimierte Variante schien hier wie bereits genannt die Kombination von Patientenbefragung, schriftlicher Niederlegung der Antworten (Fragebogen) und physiologische Untersuchung durch den Arzt (Blutdruck) zu sein.

Die Zusammenarbeit mit österreichischen Behörden stellt eine besondere Erfahrung dar. Oft wurde das Fortschreiten der Studie durch Wartezeiten auf Bewilligungen und Bearbeitungen über den ausgedehnten Beamtenweg (um)geleitet. Komplizierend ist hier auch der Umstand, dass wir mit dieser Studie bürokratisches Neuland betreten hatten und Großteils auf verwunderte Beamte gestoßen sind. Das Sterberegister ist natürlich nicht frei zugänglich, und so mussten für die Datenauswertung der Studie neben der Wiener Gebietskrankenkasse auch behördliche Stellen befragt und mit einbezogen werden um deren Datensätze mit meinen Studienergebnissen abgleichen und statistisch verknüpfen zu können. Dies stellte ebenfalls einen nicht zu unterschätzenden Arbeits- und Bürokratie-Aufwand dar.

19.1. Schwierigkeiten den persönlichen Stress Level objektiv zu erfassen

- Patienten könnte es peinlich sein, beim Arzt zuzugeben, dass sie gestresst sind, weil sie befürchten könnten, dass sie dann vom Arzt irgendeine Anti-

Stress-Intervention wie Psychotherapie oder Ähnliches über sich ergehen lassen müssten. Auch die Selbst-Angabe „gestresst“ zu sein könnte das perfekte Bild eines Erfolgsmenschen bröckeln lassen.

- Es findet nur eine 1-malige Befragung zu Stress statt; diese Angabe wird nicht verifiziert oder durch weitere subjektive Angaben wieder verworfen. Patienten geben ihren Stresslevel ausschließlich in dem Moment der Befragung an. Diese Momentaufnahme ist wahrscheinlich nicht repräsentativ für einen Zeitraum von mehreren Jahren.
- Die Aussage „Ich bin gestresst“ ist eine subjektive Angabe. Eine objektiv vergleichbare Erfassung dieser Größe gestaltet sich als schwierig. Hier stellt sich nun die Frage: Wie valide sind die Angaben der Patienten in den Fragebögen? Hat jeder Patient die Stressfragen auch wahrheitsgemäß beantwortet? Kann es sein, dass einige zum Beispiel nicht angeben, dass sie gestresst sind, obwohl sie es waren, aber um einen besseren und souveräneren Eindruck zu hinterlassen?

Es wäre interessant zu wissen, warum die „Relaxten“ angaben, relaxt zu sein (Gründe könnten hierfür sein: Antidepressiva, Drogen, Zigaretten, Alkohol oder andere moderne Gründe, die nicht unbedingt gesundheitsförderlich sein müssen und somit trotz der positiven Konnotation des Wortes „relaxt“ auch negative gesundheitliche Aspekte als Modulationsfaktoren beinhalten könnten, wodurch der prozentual erhöhte Anteil an Relaxten bei den verstorbenen Tumorpatienten zu erklären wäre.

19.2. Zukünftige Optimierungsvorschläge für eine weitere Studien

Um bei der Erforschung des Zusammenhangs von Tumor und subjektiv erlebtem Stress beim Menschen weitere wissenschaftliche Erkenntnisse zu erzielen, könnte man solch eine Studie mit ein paar Veränderungen, die sich aus der Erfahrung der vorliegenden Studie ergeben haben, ausstatten und eventuell wiederholen.

- Folgende Verbesserungsmaßnahmen wären denkbar (jedoch sollte immer auch mit berücksichtigt werden, ob die Durchführbarkeit bei einer derartigen Untersuchung praktikabel und sinnvoll ist).
- Ausgearbeiteter Stress-Fragebogen, der detailliert nachfragt und auch einen „Lügendetektor“ im Sinne von versteckten Kontrollfragen eingebaut hat
- Wiederholte Befragung, um zu vermeiden, dass es sich um eine Momentaufnahme handelt.
- Evtl. Befragung unter Beisein eines Psychologen, der durch zusätzliche Beobachtung des Patienten und Anweisung zur Beantwortung für genauere Datenerhebungen sorgen kann (würde aber für höheren finanziellen und zeitlichen Aufwand sorgen).
- Mehr detaillierte Fragen im Fragebogen zum Stresslevel der Patienten (jedoch nicht zu viel und zu kompliziert, um den Patienten nicht zu überfordern)
- Ferner muss deutlich gemacht werden, dass wahrheitsgemäßes Antworten wichtig ist, sowohl für das Wohl des einzelnen Menschen, der sich gerade untersuchen lässt als auch für die Qualität der wissenschaftlichen Erkenntnisse, die der gesamten Menschheit zugutekommen sollen. Hier stellt sich auch die Frage, inwieweit man den Patienten in die Interessen der Studie einweiht.
- Genauere Befragung und intensive Untersuchung zum Thema Tumor (besonders bei Patienten, die bereits daran erkrankt sind)
- Kombination von verschiedenen Stress-Erfassungsmethoden. Möglich wären hier folgende Methoden: Beobachtung: Die Stressmessung durch Beobachtung eignet sich vor allem für Forschungszwecke. Das Verhalten einer Versuchsperson wird im Hinblick auf Stressreaktionen dokumentiert.

- Fragebögen: Zwei Arten von Fragebögen können am besten zur Stressmessung genutzt werden.
 - a) den einzelnen Fragen wird eine bestimmte Punktzahl zugeordnet, die den Stresslevel bestimmt.
 - b) die Antworten des Probanden werden direkt von einem Experten ausgewertet.
- „Stresstagebücher“ der Testperson: Tagesabläufe und die damit verbundenen Emotionen festgehalten werden, wodurch der Stresslevel und vor allem die Stressursache erfasst werden.
- Stressmessung durch Verwendung einer Skala wie z.B. „Skala der lebensverändernden Ereignisse“ („Life Change Units“).
- Eine weitere Möglichkeit Stress zu messen wäre die Bestimmung von Hormonspiegel. Unter Stress wird vermehrt Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet (sehr aufwendig und teuer).

Durch die in meiner Studie gemachten Erfahrung könnte man nun für weitere Forschungsprojekte, die in dieser Richtung geplant sind, methodische und fachliche Erfahrungswerte nutzen und weiterentwickeln um weitere Einsichten in dieses immer noch nahezu unbearbeitete Forschungsgebiet zu erlangen.

19.3. Gewinn für die Wissenschaft durch meine Studie:

In der vorliegenden Studie konnten einige neue Erkenntnisse gewonnen werden. Zum Beispiel zeigte sich deutlich wie komplex das Forschungsgebiet zur Thematik Tumor und Stress ist. Die große Anzahl an unterschiedlichen Fachbereichen, die hier hineinspielen und die vielen Faktoren, die alle bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden, stellen nur einen kleinen Teil dieser komplexen Situation dar. Die wichtigsten für unser Themengebiet relevanten zusätzlichen Einfluss-Faktoren wurden in dieser Arbeit ausführlich diskutiert. Ganz besonders wichtig sind in diesem Zusammenhang die Einflussgrößen Alter, Geschlecht, Sport, Body-Mass-Index, Angst, Mentalität, Rauchen, Schlaf, erhöhter

Blutzuckerspiegel und Medikation (β -Blocker) und weitere Parameter, die in unserer Studie nur am Rande diskutiert wurden, aber in jedem Fall auch in weiterführenden Studien nicht unberücksichtigt bleiben sollten. Hier handelt es sich um die Faktoren: sozialer Support/soziale Isolation, Beziehungs- und Familien-Stand, Ernährung, Schlafgewohnheiten, Religiosität, Lebenszufriedenheit (Praktizieren von positivem Denken), und eventuell emotionale und kognitive Intelligenz.

In klinischen Studien bzw. Feldstudien am Menschen gibt es oft viele Faktoren, die wirksam sein können. Sie können auf Studienergebnisse einwirken relevante Zielparameter ungünstig beeinflussen. Es handelt sich dann um die Präsentation eines nicht-idealisierten, nicht-artifiziellen Zustandes, der das ungeschönte, wirkliche Leben widerspiegelt. Gegensätzlich dazu stehen idealisierte Tierversuchsmodelle im Labor, bei denen genau kontrolliert und überprüft werden kann, welche Faktoren wie und in welchem Ausmaß einwirken dürfen. Im Labor ist es leichter eine unabhängige Variable auf eine abhängige Variable wirken zu lassen und den Einfluss zu prüfen. Der Vorteil von Studien wie ich Sie hier vorlege ist jedoch, dass sie realitätsnah und wirklichkeitsnah sind und somit leichter auf das „wahre Leben“ übertragen werden können. Nachteile sind die vielen (Stör-)Faktoren, die zusätzlich einwirken können und manchmal einen vorhandenen Effekt „unsichtbar“ machen.

In Tierversuchen können Tumore eingepflanzt und extreme Stress-Belastungen am lebenden Organismus getestet und Ursache-Wirkungs-Effekte fast unter Ausschluss von weiteren unerwünschten Variablen erforscht werden. Solcherart Versuche wären bei Menschen undenkbar, obwohl auch die Versuche an Tieren grenzwertig sind. Wenn der breiten Öffentlichkeit genau bekannt wäre, wie Tierversuche ablaufen, wäre das Tierschutzgesetz wahrscheinlich noch strenger.

Meine Arbeit ist auch gleichzeitig ein Plädoyer für die ganzheitliche Betrachtung dieses Themas. Der Zusammenhang zwischen Stress und Tumor-Mortalität sollte am besten aus verschiedenen Blickwinkeln beleuchtet werden und interdisziplinär miteinander verknüpft werden um alle Möglichkeiten der Forschung und Wissenschaft zum Wohle der Menschheit bestmöglich auszuschöpfen.

Unsere Studie bringt aber noch weitere Gewinne für die Wissenschaft: Durch sie können weitere Hypothesen generiert werden und neue Impulse für verbesserte Forschungsbedingungen auf dem Gebiet eingebracht werden. Für diese Möglichkeiten der Verbesserung der Versuchsbedingungen konnte unsere Studie viele neue Anregungen hervorbringen.

19.4. Zusammenfassende Schlussfolgerung

Zusammenfassend können wir feststellen, dass die Tumor-Mortalität in Zusammenhang mit Stress ein sehr komplexes Forschungsgebiet darstellt, welches viele Einflussfaktoren implementiert. Unsere Studienergebnisse an 160.000 Patienten brachten folgende Erkenntnisse:

Die Angabe zum subjektiven Stress-Empfinden ist nicht prädiktiv für den Endpunkt Krebstod wenn ein durchschnittlicher Beobachtungszeitraum von 5,7 Jahren beurteilt wird. Es konnte in unserer Studie also kein Zusammenhang zwischen subjektiv erlebtem Stress und Tumor-Mortalität bewiesen werden.

Dagegen konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und Tumor-Mortalität bestätigt werden. Je kleiner der BMI, desto geringer war das Mortalitätsrisiko. Im Umkehrschluss deuten diese Ergebnisse unserer Studie daraufhin, dass adipöse Menschen ein gesteigertes Tumor-Mortalitätsrisiko haben. Ähnliche Ergebnisse konnten bereits in anderen Studien gezeigt werden, dennoch sind sie der breiten Öffentlichkeit nicht bewusst.

Die gewonnenen Erkenntnisse könnten durch einfache und gezielte Maßnahmen wie Gesundheitsaufklärung, Ernährungsberatung, Gesundheitserziehung im frühen Kindesalter, Verhaltensänderungen der betroffenen Risikogruppen in der Bevölkerung die Zahl der Tumorneuerkrankungen verringern.

Weitere wichtige Erkenntnisse der vorliegenden Studie sind:

- Menschen, die sich subjektiv als gestresst bezeichnen sind sportlich aktiver.
- Ältere Menschen sind deutlich relaxter/entspannter/weniger gestresst als jüngere.

- Menschen, die an Tumoren verstarben, hatten zu Lebzeiten vermehrt geraucht.
- Ein Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und Stress konnte nicht bestätigt werden.

20. Danksagung

Ganz besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Rainer Schandry, aber auch Herrn Univ. Doz. Dr. med. Christian Joukhadar für die Supervision meiner Dissertation aussprechen. Durch ihre fachliche Kompetenz und wissenschaftliche Professionalität konnte ich viel über wissenschaftliches Arbeiten lernen.

Mein gesamtes Wissen und meine praktischen Fertigkeiten im wissenschaftlichen Bereich verdanke ich diesen beiden Universitätslehrern, die mich intensiv in ihre wissenschaftliche Obhut genommen haben und mich in den letzten Jahren in meiner wissenschaftlichen Entwicklung geleitet haben. Sie haben mich in die Lehre genommen und mir in der Wissenschaft gezeigt, wo der richtige Weg ist und in wissenschaftlicher Hinsicht das aus mir gemacht was ich jetzt bin. Vielen Dank.

Auch möchte ich den Menschen danken, die in den Zeiten, in denen ich Tag und Nacht an meiner Dissertation arbeitete, Verständnis zeigten, dass ich zu dieser Zeit vielleicht etwas sensibler auf meine Umwelt reagierte. Danke dafür, dass sie nicht nur meine Zeiten der überstrapazierten Nerven geduldet hatten, sondern mir auch mit ihrer konstruktiven Kritik neue Anregungen für die Verbesserung dieser Dissertation gegeben haben.

Ganz herzlichen Dank auch an meine Mutter, die mich stets bestärkt hat, wenn ich an mir gezweifelt habe und an meinen Vater, der mir immer wieder gezeigt hat, dass man mit harter Arbeit und Ausdauer viel mehr erreichen kann als zuvor angenommen. Leider konnte er meine Erstellung dieser Dissertation nicht mehr miterleben, aber ich hoffe, dass ich es hiermit doch endlich geschafft habe, dass er ein kleines bisschen stolz auf mich sein kann, wo auch immer er jetzt ist.

21. Appendices

21.1. Parameter, die bei vorliegender Studie erhoben wurden

Name	Typ	Description
Jahr	Number	Year of examination
Udatum	date	Date of examination
UMonat	Number	Month of examination, 1= january, 2= february, 3= march ...
Fcode	Text	Actual code of the company
Fcode_alt	Text	Old code of the same company years before
Key	Text	Key
Key_alt	Text	Old Key
PatNr	Number	Patient number
PatNrAlt	Number	Old Patient number
PLZ	Number	District-code of the city
Patlnit	Text	Patient-Initials
Sex	Text	Gender, w= female, m= male
Geburt	date	Birthdate
GTag	Number	Day of the birth
GMonat	Number	Month of the birth
Stern	Number	Starsign
Age	Number	Age
Aclass	Number	Ageclass, 2= 20-29, 3= 30-39, 4= 40-49, 5= 50-59, 6= 60-69
Weight	Number	Weight in kg
Height	Number	Height in cm
Broca	Number	Formula, Male: $([\text{height}] - 100) * 0,9$ Female: $([\text{height}] - 100) * 0,85$
BI	Number	Broca-Index, Formula, = $([\text{weight}] / [\text{broca}])$
BMI	Number	Body Mass Index, Formula: $([\text{weight}] / (([\text{height}] / 100) * ([\text{height}] / 100)))$
KGI	Number	Bodyweight-Index, Formular: $([\text{weight}] * 1000) / ([\text{height}] * 100)$
KFI	Number	Bodyvolumina-Index, Formula: $([\text{weight}] / 10) / (([\text{height}] / 100) * ([\text{height}] / 100) * ([\text{height}] / 100))$
SM	Number	Circumference of the thigh
Tw	Number	Measurement of the Waist
Hw	Number	Measurement of the Hip
RTH	Number	Ratio of Waist/Hip
RGT	Number	Ratio of Hip/Waist
Educat	Number	Education-level, 1= Secondary School, 2= School, 3= Trade, 4= Academic
Smoke	Number	1= smoker, 2= non-smoker, 3= ex-smoker
Exsmoke	Number	Number of the years since stop smoking
Ziganz	Number	Number of cigarettes 1= till 20, 2= till 40, 3= more than 40, 4= pipe
Sport	Number	Practicing sport 1= sometimes, 2= daily, 3= once per week, 4= several times /week

Alkohol	Number	Drinking alcohol 1= daily, 2= once per week, 3= several times /week, 4= sometimes
Stress	Number	Feeling gestresst 1= yes, 2= no,
streVaro	Number	How often do you feel gestresst? 1= once /day, 2= several times /day, 3= once /week, 4= several times /week
streAus	Number	The extent of stress-feeling 1= strong, 2= middle, 3= less,
Name	Typ	Description
RRsys	Number	Systolic Blood Pressure in mmHg
RRdia	Number	Diastolic Blood Pressure in mmHg
MBP	Number	Mean Arterial Blood Pressure, (© Institute of Stress Medicine, 1989, Robert S. Eliot, MD) Formular: $(([RRsys]-[RRdia])/3)+[RRdia]$
HF	Number	Heart-Rate
RRsys_1	Number	Systolic Blood Pressure in mmHg Measured by the nurse before the physically examination
RRsys_2	Number	Systolic Blood Pressure in mmHg Measured by the medical doctor during the physically examination
RRsys_3	Number	Systolic Blood Pressure in mmHg Measured by the nurse after the physically examination
RRsys_m	Number	Mean Systolic Blood Pressure in mmHg Mean of the 3 Measurements before
RRdia_1	Number	Diastolic Blood Pressure in mmHg Measured by the nurse before the physically examination
RRdia_2	Number	Diastolic Blood Pressure in mmHg Measured by the medical doctor during the physically examination
RRdia_3	Number	Diastolic Blood Pressure in mmHg Measured by the nurse after the physically examination
RRdia_m	Number	Diastolic Blood Pressure in mmHg Mean of the 3 Measurements before
fvc_m	Number	Lungfunction
fev10_m	Number	Lungfunction
fev10p_m	Number	Lungfunction
pefr_m	Number	Lungfunction
m25_m	Number	Lungfunction
m50_m	Number	Lungfunction
m75_m	Number	Lungfunction
mmf_m	Number	Lungfunction
fvc_s	Number	Lungfunction
fev10_s	Number	Lungfunction
fev10p_s	Number	Lungfunction
pefr_s	Number	Lungfunction
m25_s	Number	Lungfunction
m50_s	Number	Lungfunction
m75_s	Number	Lungfunction
mmf_s	Number	Lungfunction
fvc_s	Number	Lungfunction

fev10_s	Number	Lungfunction
fev10p_s	Number	Lungfunction
pefr_s	Number	Lungfunction
m25_s	Number	Lungfunction
m50_s	Number	Lungfunction
m75_s	Number	Lungfunction
mmf_s	Number	Lungfunction
fv_c_prs	Number	Lungfunction
fev10_prs	Number	Lungfunction
fev10p_prs	Number	Lungfunction
pefr_prs	Number	Lungfunction
m25_prs	Number	Lungfunction
m50_prs	Number	Lungfunction
Name	Typ	Description
m75_prs	Number	Lungfunction
mmf_prs	Number	Lungfunction
Trigl	Number	Triglyceride
Cholest	Number	Cholesterol
HDL	Number	High Density Lipoprotein
LDL	Number	Low Density Lipoprotein
Q_HLD	Number	Ratio, [HDL]/[LDL]
Q_CHDL	Number	Ratio, [Cholest]/[HDL]
Q_LDH	Number	Ratio, [LDL]/[HDL]
Q_TC	Number	Ratio, [Trigl]/[Cholest]
BZ	Number	Blood sugar
Kreat	Number	Creatinine
HS	Number	Uric acid
GPT	Number	Glutamic pyruvic transaminase (GPT)
GOT	Number	Glutamic oxalacetic transaminase (GOT)
GGT	Number	
AP	Number	Alcalic Phosphatase
BSG_1	Number	Blood Sedimentation after one hour
BSG_2	Number	Blood Sedimentation after two hour
Leuco	Number	Leucocytes
Thrombo	Number	Thrombocytes
Ery	Number	Erythrocytes
Hämo	Number	Hämoglobin
Hämato	Number	Hämatocrit
MCH	Number	Middle Cell Hämoglobin
MCHC	Number	Middle Cell Hämoglobin Concentration
MCV	Number	Middle Cell Volumen
Diagnosis	Text	
OP	Number	Operations, 1= yes, 2= no
TE	Number	Tonsilectomia, 1= yes, 2= no
Ä	Number	Appendectomy, 1= yes, 2= no
CHE	Number	Cholecystectomy, 1= yes, 2= no
Ma	Number	Stomach-Operation, 1= yes, 2= no
Da	Number	Intestine-Operation, 1= yes, 2= no
Kn	Number	Bone-Operation, 1= yes, 2= no
Gel	Number	Joint-Operation, 1= yes, 2= no
Gef	Number	Vessel-Operation, 1= yes, 2= no

Pulmo	Number	Lung-Operation, 1= yes, 2= no
Ren	Number	Kidney-Operation, 1= yes, 2= no
LungErk	Number	Lungdisease, 1= yes, 2= no
LEVario	Number	1=Asthma, 2=Emphysem, 3=other, 4=TBC
LEMedik	Number	Lung Drugs, 1=ihalative, 2= oral drugs, 3=Combination, 4= no
HerzKre	Number	Cardiovascular-Disease, 1= yes, 2= no
Hypert	Number	Hypertension, 1= yes, 2= no
pAVK	Number	, 1= yes, 2= no
KHK	Number	Coronar Heart Disease, 1= yes, 2= no
MI	Number	Myocardial Infarction, 1= yes, 2= no
Insult	Number	Stroke, 1= yes, 2= no
HKMedik	Number	Cardiovascular drugs 1= β -Blocker, 2=ACE-Hemmer, 3=Kalciumentagonist, 4=Diuretika, 5= no
SW	Number	Metabolic Disease, 1= yes, 2= no
Name	Typ	Description
Diab	Number	Diabetes, 1= yes, 2= no
Gicht	Number	Gout, 1= yes, 2= no
Struma	Number	Struma, 1= yes, 2= no
Lipid	Number	Hyperlipämia, 1= yes, 2= no
Hormon	Number	
SWMedik	Number	Metabolic drugs 1=Diät, 2=orale Antidiabetika, 3=Insulin, 4=Hormone
Hormontp	Number Text	Hormonotherapy
GI	Number	Gastro-Intestine disease, 1= yes, 2= no
Gastritis	Number	Gastritis, 1= yes, 2= no
Ulcus	Number	Ulcus, 1= yes, 2= no
Darm	Number	Intestine disease, 1= yes, 2= no
Leber	Number	Liver disease, 1= yes, 2= no
Pankreas	Number	Pancreatic disease, 1= yes, 2= no
MaMed	Number	Stomach drugs, 1= yes, 2= no
DaMed	Number	Intestine drugs, 1= yes, 2= no
LeMed	Number	Liver drugs, 1= yes, 2= no
AIIFr1	Number	1= yes, 2= no
AIIFr1a	Number	1= yes, 2= no
AIIFr1b	Number	1= yes, 2= no
AIIFr2	Number	1= yes, 2= no
AIIFr3	Number	1= yes, 2= no
AIIFr4	Number	1= yes, 2= no
AIIFr5	Number	1= yes, 2= no
AIIFr6	Number	1= yes, 2= no
AIIFr7	Number	1= yes, 2= no
AIIFr8	Number	1= yes, 2= no
QRS	Number	
QT	Number	
QTC	Number	$QTC = QT / \sqrt{RR}$ interval
PQ	Number	
P	Number	
QRSgrad	Number	
Tgrad	Number	

Tabelle 24: Parameter der vorliegenden Studie mit Abkürzungen und Erklärungen zu Fragebogen und medizinischem Untersuchungsteil**21.2. Internationale Einheiten für Blut-chemische Parameter**

Name	Unit in the table	the International Unit	Formular
Triglyceride (TG)	mg/dl	mmol/l	$(\text{mg/dl})/87.5 = \text{mmol/l}$
Cholesterol (Chol)	mg/dl	mmol/l	$(\text{mg/dl})/38.66 = \text{mmol/l}$
HDL = HDL-Chol	mg/dl	mmol/l	$(\text{mg/dl})/38.66 = \text{mmol/l}$
LDL = LDL-Chol	mg/dl	mmol/l	$(\text{mg/dl})/38.66 = \text{mmol/l}$
Glucose (Glc)	mg/dl	mmol/l	$(\text{mg/dl})/18.016 = \text{mmol/l}$
Creatinine	mg/dl	$\mu\text{mol/l}$	$(\text{mg/dl})/0,0113 = \text{mmol/l}$
Uric Acid = UA	mg/dl	$\mu\text{mol/l}$	$(\text{mg/dl})/0,0168 = \mu\text{mol/l}$
GPT = ALT	U/l	U/l	$(\text{U/l}) * 1.92 = \text{U/l}$
GOT = AST	U/l	U/l	$(\text{U/l}) * 2.08 = \text{U/l}$
GGT = GGT	U/l	U/l	$(\text{U/l}) * 1.609 = \text{U/l}$
AP = ALP	U/l	U/l	$(\text{U/l}) * 1.64 = \text{U/l}$
Leuco = WBC	G/l	G/l	
Thrombo = PLT	G/l	G/l	
Ery = RBC	T/l	T/l	
Hämo = Hb	g/dl	g/dl	
Hämato = HK			
MCH	pg	pg	
MCHC	g/dl	g/dl	
MCV	fl	fl	
BSG_1			
BSG_2			

Tabelle 25: internationale Einheiten für Blutparameter

21.3. Originalfragebogen und Vorläufer

Magistratsabteilung 15 – Gesundheitsdienst der Stadt Wien
Vorsorgeuntersuchung für Erwachsene

<input type="text"/> Pat.-Nr.	<input type="text"/> Pat.-Nr.-EU	<input type="text"/> B-Nr. – Betrieb	<input type="text"/> GU-Stelle	<input type="text"/> PLZ – Wohnort	<input type="text"/> Untersuchungsdatum		
<input type="text"/> Initialen	<input type="text"/> m <input type="text"/> w Geschlecht	<input type="text"/> Geburtsdatum	<input type="text"/> Gewicht (kg)	<input type="text"/> Größe (cm)	<input type="text"/> Taille (cm)	<input type="text"/> Hüfte (cm)	<input type="text"/> O-Sch-Mitte (cm)
Ausbildung: Schulabschluss <input type="checkbox"/> ohne Matura <input type="checkbox"/> mit Matura <input type="checkbox"/> Lehre <input type="checkbox"/> Hochschule <input type="checkbox"/>							

Gesundheitsdaten

Nichtraucher(in) <input type="checkbox"/>	Zig.-Anz.: bis 20 <input type="checkbox"/>	Sport: gelegentlich <input type="checkbox"/>	Alkohol: gelegentlich <input type="checkbox"/>
Raucher(in) <input type="checkbox"/>	bis 40 <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>	täglich <input type="checkbox"/>
Exraucher(in) <input type="checkbox"/>	über 40 <input type="checkbox"/>	1x/Woche <input type="checkbox"/>	1x/Woche <input type="checkbox"/>
seit (in Jahren) <input type="text"/>	Pfeife <input type="checkbox"/>	mehrmals (Wo.) <input type="checkbox"/>	mehrmals (Wo.) <input type="checkbox"/>

Stress: Ja <input type="checkbox"/>	Wenn ja, wie oft?	Wenn ja, in welchem Ausmaß?
nein <input type="checkbox"/>	1x/Tag <input type="checkbox"/>	stark <input type="checkbox"/>
	mehrmals/Tag <input type="checkbox"/>	mäßig <input type="checkbox"/>
	1x/Woche <input type="checkbox"/>	gering <input type="checkbox"/>
	mehrmals/Wo. <input type="checkbox"/>	

Operationen: ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>				
Wenn ja, welche?	Mandeln <input type="checkbox"/>	Blinddarm <input type="checkbox"/>	Gallenblase <input type="checkbox"/>	Magen <input type="checkbox"/>	Darm <input type="checkbox"/>
Schilddrüse <input type="checkbox"/>	Knochen <input type="checkbox"/>	Gelenke <input type="checkbox"/>	Gefäße <input type="checkbox"/>	Lunge <input type="checkbox"/>	Niere <input type="checkbox"/>

Lungenerkrankung: ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>			
Wenn ja, welche Erkrankung?	Asthma <input type="checkbox"/>	Emphysem <input type="checkbox"/>	Tbc <input type="checkbox"/>	andere Erkrankung <input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche Medikamente?	inhalative <input type="checkbox"/>	orale <input type="checkbox"/>	Kombination <input type="checkbox"/>	keine <input type="checkbox"/>

Herz-Kreislauf-Erkrankung:: ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>				
Wenn ja, welche?	Bluthochdruck <input type="checkbox"/>	pAVK <input type="checkbox"/>	KHK <input type="checkbox"/>	Herzinfarkt <input type="checkbox"/>	Insult <input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	b-Blocker <input type="checkbox"/>	ACE-Hemmer <input type="checkbox"/>	Kalziumantagonist <input type="checkbox"/>	Diuretika <input type="checkbox"/>	keine <input type="checkbox"/>

Stoffwechselerkrankung:: ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>				
Wenn ja, welche?	Diabetes <input type="checkbox"/>	Gicht <input type="checkbox"/>	Struma <input type="checkbox"/>	Hyperlipidämie <input type="checkbox"/>	Hormonstörung <input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche Medikamente?	Diät <input type="checkbox"/>	orale Antidiabetika <input type="checkbox"/>	Insulin <input type="checkbox"/>	Hormone <input type="checkbox"/>	
Erkrankung des Verdauungstraktes: ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>				
Wenn ja, welche?	Gastritis <input type="checkbox"/>	Ulcus <input type="checkbox"/>	Darm <input type="checkbox"/>	Leber <input type="checkbox"/>	Bauchspeicheldrüse <input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche Medikamente?	Magenpräparate <input type="checkbox"/>	Darmpräparate <input type="checkbox"/>	Leberpräparate <input type="checkbox"/>		

MA 15 – SD 1050 – 112008 SPV

Abbildung 30: Fragebogen der vorliegenden Studie

MAGISTRAT DER STADT WIEN

Magistratsabteilung 15 – Gesundheitsdienst der Stadt Wien
Gesundheitsvorsorge Erwachsene

Name: _____ Btr.-Nr. _____ Pat.-Nr. _____

Es gibt weltweit Hinweise über eine Zunahme von allergischen Reaktionen. Deshalb möchten wir Ihnen im Rahmen Ihrer Gesundenuntersuchung einige Fragen zu eventuellen Atemwegsbeschwerden und Allergien stellen. Aus medizinischen Gründen werden Sie ersucht diesen Fragebogen auszufüllen, bevor Sie den Lungenfunktionstest durchführen.

Fragen über allergische Reaktionen im Respirationstrakt:

1. Haben Sie irgendwann **in den letzten 12 Monaten** ein Pfeifen oder Brummen in Ihrem Brustkorb gehabt? ja nein

Wenn „nein“ gehen Sie zu **Frage 2**, wenn „ja“ zur **Frage 1.a**

1.a Sind Sie jemals kurzatmig gewesen, wenn Sie ein „**pfeifendes Geräusch**“ hatten? ja nein

1.b Haben Sie dieses Pfeifen oder Brummen auch **ohne Erkältungskrankheit** gehabt? ja nein

2. Sind Sie irgendwann **in den letzten 12 Monaten** in der Nacht mit einem Engegefühl in Ihrem Brustkorb aufgewacht? ja nein

3. Hatten Sie jemals **in den letzten 12 Monate** während des Tages in Ruhe eine Attacke von Kurzatmigkeit? ja nein

4. Hatten Sie jemals **in den letzten 12 Monate** während des Tages bei Belastung eine Attacke von Kurzatmigkeit? ja nein

5. Sind Sie jemals **in den letzten 12 Monate** wegen einer Attacke von Kurzatmigkeit aufgewacht? ja nein

6. Sind Sie jemals **in den letzten 12 Monate** wegen einer Hustenattacke aufgewacht? ja nein

7. Haben Sie jemals **Asthma** gehabt? ja nein

8. Haben Sie jemals einen **allergischen Schnupfen inklusive „Heuschnupfen oder Heufieber“** gehabt? ja nein

MA 15 – SD 1055 – 012010 – MA 21A

Abbildung 31: Fragebogenzusatz für Allergien

Vorsorgeuntersuchung der Österreichischen Sozialversicherung
Anamnesebogen

VERBLEIBT BEIM ARZT!

Vorname

Sozialversicherungsnummer - TT - MM - JJ - - -

Nachname


Ausfülldatum: Tag - Monat - Jahr - -

männlich
 weiblich

	ja	nein	ich weiß es nicht
Ich habe Probleme beim Sehen (trotz Tragens einer Brille oder von Kontaktlinsen):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Ich brauche starke Brillen oder Kontaktlinsen, um in der Ferne sehen zu können:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich habe einen Blutsverwandten ersten Grades (Elternteil, Bruder, Schwester oder Kind) mit grünem Star:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ab 65 Jahre: Mein Sehvermögen wird regelmäßig überprüft:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Mir wurde gesagt, dass ich Diabetes (Zucker) habe (kein Schwangerschaftsdiabetes):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich bin deswegen in Behandlung:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Ich habe einen Blutsverwandten mit Diabetes:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frauen: Während der Schwangerschaft hat man mir gesagt, dass ich Diabetes habe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich habe einen Elternteil, einen Bruder oder eine Schwester (unter 60 Jahre) der/die ein Herzleiden haben oder der/die daran starben:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich habe bzw. hatte einen Blutsverwandten mit hohen Cholesterinwerten:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich habe bereits einen Herzinfarkt erlitten bzw. wurde mir gesagt, dass ich an einer Durchblutungsstörung der Herzkranzgefäße leide:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich rauche:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Zigaretten pro Tag: <input type="text"/>			
Ich habe Bluthochdruck (d.h. einen Blutdruck über 140/90) und/oder nehme derzeit Medikamente gegen Bluthochdruck ein:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ab 65 Jahre: Ich habe Probleme beim Hören:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
In den letzten 2 Wochen nahm ich:			
Schmerzmittel (Aspirin oder Ähnliches)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Beruhigungsmittel (Valium oder Ähnliches)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Schlafmittel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Wie oft trinken Sie Alkohol? <input type="radio"/> nie <input type="radio"/> zwei- bis viermal im Monat <input type="radio"/> viermal pro Woche oder öfter <input type="radio"/> einmal im Monat oder seltener <input type="radio"/> zwei- bis dreimal pro Woche			

Design by JOANNEUM RESEARCH (2005) 3895023662

Abbildung 32: Fragebogen, der üblicherweise für Gesunden-Untersuchungen vorgeschlagen wird



Vorsorgeuntersuchung der Österreichischen Sozialversicherung

Anamnesebogen

	ja	nein	
Blutet Ihr Zahnfleisch beim Zähneputzen oder beim Essen harter Nahrung, oder fühlt sich Ihr Zahnfleisch geschwollen oder empfindlich an?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Hat sich Ihr Zahnfleisch zurückgezogen? Glauben Sie, dass Ihre Zähne scheinbar länger geworden sind, oder sind die Zwischenräume zwischen Ihren Zähnen größer geworden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Falls Sie eine Teilprothese tragen, hat sich die Passform verändert?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Haben Sie Probleme mit Mundgeruch?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Während der letzten 2 Monate hatte ich folgende akute Erkrankungen:	Ich habe/hatte folgende chronische Krankheiten:		
<input type="radio"/> Erkältung <input type="radio"/> Grippe <input type="radio"/> akute Bronchitis <input type="radio"/> Lungenentzündung <input type="radio"/> Infektion der Nieren oder des Harntraktes <input type="radio"/> Durchfall <input type="radio"/> Erbrechen <input type="radio"/> Magengeschwür <input type="radio"/> oder andere [zählen Sie bitte auf]: _____ _____ _____	<input type="radio"/> Schlaganfall/Gehirnblutung <input type="radio"/> Krebs <input type="radio"/> Depression <input type="radio"/> Migräne oder regelmäßige Kopfschmerzen <input type="radio"/> chronische Atemwegserkrankung <input type="radio"/> Asthma <input type="radio"/> Atemnot <input type="radio"/> Emphysem <input type="radio"/> chronischer Husten <input type="radio"/> chronisches Ekzem <input type="radio"/> Schwindelanfälle mit Stürzen <input type="radio"/> Darmerkrankungen <input type="radio"/> Inkontinenz (Blasenschwäche) <input type="radio"/> chronische Rückenschmerzen <input type="radio"/> Abnutzung der Gelenke <input type="radio"/> chronische Entzündung der Gelenke (Arthritis) <input type="radio"/> andere chronische Krankheiten [zählen Sie bitte auf]: _____ _____		
Operationen: [zählen Sie bitte auf]: _____			
	ja	nein	ich weiß es nicht
Ich habe eine Blutsverwandte, die Brustkrebs hat/hatte:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich habe/hatte eine/n Verwandte/n ersten Grades (Elternteil, Bruder, Schwester oder Kind), der/die Hautkrebs (Melanom) hat/hatte:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich habe/hatte eine/n Verwandte/n ersten Grades (Elternteil, Bruder, Schwester oder Kind), der/die irgendeine Form von Krebs (Lunge, Dickdarm, Blut, Prostata oder Gebärmutter) hat/hatte:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wenn ja, welcher Verwandte ersten Grades (Elternteil, Bruder, Schwester oder Kind):	Wenn ja, welche Krebsart:		
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
in der Ordination zu messen:			
Körpergröße: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> cm	Körpergewicht: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> kg	BMI: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> ,	<input style="width: 20px;" type="text"/>
Sozialversicherungsnummer - TT - MM - JJ			
<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	- <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	- <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	- <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
Design by JOANNEUM RESEARCH (2005)		3499023662	

Abbildung 33: Fragebogen, der üblicherweise für Gesunden-Untersuchungen vorgeschlagen wird Blatt2

21.4. Antragsformular für Sterbedaten

Formular zur Anforderung eines Sterbedatenabgleichs

Medizinisches Forschungsinstitut der Universität

Name der Universität :
Name des Institutsvorstands :
Name des Instituts :
Adresse des Instituts :
Telefonnummer Ansprechpartner :

An die STATISTIK AUSTRIA

Direktion Bevölkerung
Bereich Demographie und Arbeitsmarkt/ Projekt Todesursachenstatistik
Guglgasse 13
1110 Wien

Vorinformation:

Gestorbenenabgleiche werden ausschließlich für **Universitätsinstitute der medizinischen Fakultät für wissenschaftliche Zwecke** gemacht.

Benötigt wird eine kurze **Projektbeschreibung** bzw. ein Arbeitstitel der geplanten Studie mit der **Unterschrift** vom Abteilungsleiter bzw. **Institutsleiter**.
Weiters ist eine Garantie der **Kostenübernahme** mit Angabe der Rechnungsadresse erforderlich.

Ein Abgleich ist ab dem **Jahr 1970 bis einschließlich dem aktuellen Berichtsjahr** möglich. Als Standardergebnis werden das **Sterbedatum** und die **Todesursache** nach jeweils gültigem ICD-Code geliefert. Als weitere Merkmale sind möglich: Familienstand, Obduktion, Anstaltssterbefall. Zu den jeweiligen Merkmalen werden Listen der Merkmalsausprägungen übermittelt.

Kosten: 204 Euro für ein Einzeljahr plus 34 Euro pro zusätzlichem Jahr.

Beispiel: Wenn Sie eine Patientendatei ab dem Jahr 2002 haben, dann ist einen Abgleich von 2002 bis zum aktuellen Berichtsjahr z.B. 2008 sinnvoll. Das wären z.B. sieben Jahre, d.h. die Kosten würden bei 408 Euro liegen.

Letztendlich ist dies nur eine Vorrausschätzung der Kosten. Voraussetzung ist aber, dass wir keine Sichtprüfung der Treffer machen müssen. Jede Sichtprüfung wird extra nach tatsächlichem Stundenaufwand verrechnet. Die Kosten sind unabhängig von der Größe des abzugleichenden Files (keine Input- und Output-Kosten werden verrechnet).

Kurze Projektbeschreibung:

Bestellte Jahre: von bis

Zusätzlich bestellte Merkmale:

Rechnungsadresse:

Ich erkläre hiermit die Richtigkeit aller oben gemachten Angaben und die Übernahme der Kosten. Weiters erkläre ich die Einhaltung des Datenschutzes (Datenschutzgesetz 2000 - DSG 2000), insbesondere, dass keine der erlangten Daten an Dritte weitergegeben werden.

Eigenhändige Unterschrift des Institutsvorstands:

Abbildung 34: Formular zur Anforderung eines Sterbedatenabgleichs

21.5. Abkürzungen, Fremd- und Fachwörter

Kurzbezeichnung	Erklärung
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
Angiogenese	Wachstum von kleinen Blutgefäßen (Kapillaren), vor allem durch Abspaltung aus einem bereits bestehenden Kapillarsystem. Hiervon zu unterscheiden ist die Neubildung von Blutgefäßen aus den sogenannten endothelialen Vorläuferzellen (Vaskulogenese).
Antigenpräsentation	Die Antigenpräsentation sorgt dafür, dass körpereigene und körperfremde Moleküle (Antigene) auf spezialisierte Proteinkomplexe geladen werden und dadurch für bestimmte Immunzellen sichtbar gemacht werden.
antitumorzytotoxischen T-Zellen	T-Lymphozyten (=T-Zellen) sind eine Gruppe von weißen Blutzellen, die der Immunabwehr dient. T-Lymphozyten stellen gemeinsam mit den B-Lymphozyten die erworbene (adaptive) Immunantwort. Das T im Namen steht für den Thymus, in dem die Zellen ausreifen.
Apoptose	Die Apoptose ist eine Art des programmierten Zelltods. Hierbei zerstören sich einzelne biologische Zellen selbst. Diese Selbstzerstörung kann zum Beispiel durch Immunzellen von außen oder auch von Innen z.B. durch Schädigung der Erbinformation injiziert werden. Der „Zellselfmord“ wird bei der Apoptose durch deren eigenen Stoffwechsel vollbracht, wodurch garantiert wird, dass das Nachbargewebe hierbei nicht geschädigt wird.
β-Blocker und β-Agonist	β-Rezeptoren-Blocker, β-Blocker oder B-Adrenozeptor-Antagonisten sind ähnlich wirkende Pharmazeutika. Sie blockieren die β-Rezeptoren. Dadurch wird die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin gehemmt. Daraus resultiert wiederum u.a. eine Blutdrucksenkung und Verlangsamung der Ruheherzfrequenz. Deswegen werden sie u.a. auch bei diversen Stress-assoziierten Krankheiten, besonders zum Beispiel bei Bluthochdruck eingesetzt.
cAMP-protein	Cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) ist ein vom Adenosintriphosphat (ATP) abgeleitetes biologisches Molekül und dient der Energiebereitstellung.
cellsurface adhesion protein	Zelloberflächen Adhäsions- Protein
Chromaffine Zellen	scheiden hauptsächlich Epinephrin (EP) aus
CRF	corticotroper hormonfreisetzender Faktor
CRP	C-reaktives Protein, Entzündungsparameter
Das periphere VNS	Das periphere VNS teilt sich in zwei funktionell verschiedene Teile, nämlich der „ <i>Sympathikus</i> “ und der „ <i>Parasympathikus</i> “.
DANN-Reparaturmechanismen	Autoreparaturmechanismen, die ständig im Körper stattfinden um geschädigte genetischen Information in Zellen zu korrigieren und diese in einen ordnungsgemäßen Funktionszustand zurückzuführen.
Dopamin	Dopamin ist ein biogenes Amin aus der Gruppe der Katecholamine und ein wichtiger Neurotransmitter. Im Volksmund gilt es als Glückshormon, das z. B. bei intensivem

Eminentia Mediana (EM)	sog. Flow-Erlebnis ausgeschüttet wird. Die Eminentia mediana ist eine wichtige Nahtstelle zwischen dem Nerven- und Hormonsystem. Sie ist ein Organ im Bereich des Hypophysenstiels an der Basis des Hypothalamus. An besonderen Kapillarschlingen der Eminentia mediana enden Axone von Neuropeptid produzierenden Neuronen des Hypothalamus, die hier über spezielle Kontaktstrukturen, die neurovaskulären Junkturen, die Neuropeptide an das Blut abgeben. Die Neuropeptide erreichen über das Hypophysen-Pfortader-System den drüsigen Anteil der Hypophyse, die Adenohypophyse, und werden hier als Releasing- oder Inhibiting-Hormone wirksam.
Endozytose	Als Endozytose bezeichnet man einen Einstülpungsvorgang der Biomembran, bei dem sich eine Einzelzelle oder ein Kompartiment einen Flüssigkeitstropfen, bestimmte darin gelöste Substanzen, Makromoleküle oder größere Nahrungsteilchen bis hin zu kleineren anderen Zellen, einverleibt. Am Ende des Einstülpungsvorgangs wird ein Vesikel ins Zellinnere abgeschnürt bzw. abgestoßen und ist jetzt Teil des Endomembransystems. So nimmt die Zelle einen Teil des umgebenen Mediums in ihr Inneres auf.
EP	Epinephrin (= Adrenalin) wird im Nebennierenmark gebildet und bei Stress ins Blut ausgeschüttetes. Als Stresshormon sorgt Adrenalin für eine Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz, Außerdem werden die Bronchiolen, erweitert und es wird für eine schnelle Bereitstellung von Energiereserven durch Fettabbau und durch die Freisetzung von Glucose gesorgt,. Zusätzlich reguliert Epinephrin die Durchblutung (Zentralisierung) und die Aktivität des Magen-Darm-Traktes (Aktivitätshemmung).
EZM, ECM extrazellulären Matrix	Die extrazelluläre Matrix ist der Anteil tierischen Gewebes besonders im Bindegewebe, der zwischen den Zellen liegt. Die extrazelluläre Matrix besteht aus: Grundsubstanz und Fasern.
FAS CD 95 Fibrinogen	(auch bekannt als CD 95 oder APO 1)-Expression Cluster of Differentiation Das Fibrinogen ist ein Glykoprotein, das in der Leber von Wirbeltieren gebildet und ins Blutplasma ausgeschüttet wird. Es dient dem Vorgang der Blutgerinnung.
Glyconeogenese HDL	Bildung von Zucker aus Bauteilen High Density Lipoprotein (α -lipoprotein). Lipoproteine sind im Blutplasma zuständig für den Transport von fettähnlichen Substanzen wie zum Beispiel Cholesterin.
HHN HHN-Achse HVL <i>Hypothalamus</i> IL-1α, β TNF-α IL-6	Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren/Glukokortikoid Achse Hypophyse Vorderlappenanteil Teil des Zwischenhirns Interleukin 1 α , β Tumor-Nekrose-Faktor-alpha Das Interleukin-6 ist in der Abfolge der Entzündungskaskade dem TNF- α untergeordnet. IL-6 hat u. a. eine Art Schlüsselstellung in dem Übergang von Mechanismen der angeborenen Immunität hin zu Mechanismen der erworbenen Immunität innerhalb des Entzündungsprozesses.
IL-10	Interleukin-10 schützt den Organismus davor, sich durch übersteigerte Entzündungsprozesse selbst zu zerstören. Es wirkt begrenzend auf Abwehrvorgänge. Interleukin-10 (früher

Isoprotenerol Katecholamine	<p>Cytokine-synthesis inhibitory factor (CSIF)) wird besonders von Monozyten und ferner von TH2-Lymphozyten freigegeben. unspezifischer β-Agonist</p> <p>Katecholamine sind Hormone (körpereigene oder künstlich hergestellt). Sie haben auf die sympathischen Alpha- und B-Rezeptoren des Herz-Kreislaufsystems eine anregende Wirkung. Katecholamine sind der Klasse der Sympathomimetika zuzuordnen. Zu den Katecholaminen gehören sowohl die Hormone und Neurotransmitter Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, als auch die Arzneistoffe Dobutamin, Isoprenalin, und Dopexamin.</p>
Killerzellen-Zyto-Toxizität	<p>Als Killerzellen werden Zellen des Immunsystems bezeichnet, die veränderte Körperzellen – von Krankheitserregern befallene Zellen oder Krebszellen – erkennen und deren Tod herbeiführen. Dabei handelt es sich entweder um cytotoxische T-Zellen oder um natürliche Killerzellen. Beide Zelltypen verwenden ähnliche Mechanismen, erkennen aber die veränderten Körperzellen anhand gänzlich anderer Merkmale.</p>
MMP, MMP-2, MMP-9 MEDLINE	<p>Matrix Metalloproteine (MMP) MMP-2 und MMP-9</p> <p>MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) wird besonders im medizinischen Bereich verwendet und ist eine wissenschaftliche bibliografische Datenbank des US-amerikanischen National Center for Biotechnology Information (NCBI). Hier findet man internationale Fachliteratur aus allen Bereichen der Medizin, inklusiv Psychologie, Zahn- und Veterinärmedizin. Grundlage für die MEDLINE sind rund 16 Millionen Artikel aus etwa 4500 Zeitschriften.</p>
Melatonin	<p>Das Hormon Melatonin wird in der Epiphyse (Zirbeldrüse) gebildet und ist für den Schlaf-Wach-Rhythmus verantwortlich. Es wird aus Serotonin produziert.</p> <p>Melatonin ist reversibel in der Lage, Zellproliferation zu inhibieren und die Expression des Tumormarkers P53 zu reduzieren, eine Modulation dem Zellzyklus durchzuführen und eine Reduktion der metastatischen Kapazität herbeizuführen durch den Anstieg der Expression des cell surface adhesion proteins also des Zelloberflächen Adhäsions- Proteins.</p>
MMP	<p>Matrix Metalloproteine, die als Enzyme nur mit Hilfe von Zink oder Calcium Atomen richtig funktionieren. Durch die Anhäufung von MMP's wird die Angiogenese gefördert, wodurch ebenfalls das Tumorwachstum unterstützt wird.</p>
Modulator für die Lymphozyten-Apoptose Nekrose	<p>Chronischer Stress wurde als ein Modulator für die Lymphozyten-Apoptose nachgewiesen</p> <p>Apoptose und Nekrose lassen sich schon optisch leicht unterscheiden. Bei der Apoptose schrumpft die Zelle und die DNA wird durch Endonukleasen in definierte Stücke abgebaut. Bei der Nekrose dagegen entsteht eine Schwellung der Zelle. Hierbei wird deren Plasmamembran zerstört. Dadurch kommt es zu lokalen Entzündungen, weil Zytoplasma und Zellorganellen in den Extrazellularraum freigesetzt werden. Diese müssen durch Fresszellen vernichtet werden. Im Vergleich zur Nekrose ist die Apoptose die häufigere Form des Zelltods.</p>
Nervensystem	<p>Wird in zentralem vegetativen Nervensystems (ZVNS) und einem peripheren Anteil unterschieden</p>
NNR Oxytocin	<p>Nebennierenrinde</p> <p>Das Peptidhormon Oxytocin ist ein Neuropeptid, das im</p>

	<p>Nucleus paraventricularis und zu einem geringen Teil im Nucleus supraopticus (beides Kerngebiete im Hypothalamus) gebildet wird. Von hier wird es über Axone zum Hinterlappen (Neurohypophyse) der Hypophyse (deutsch: Hirnanhangdrüse) transportiert, zwischengespeichert und bei Bedarf abgegeben.</p>
Parasympathikus	<p>Oxytocin hat eine wichtige Bedeutung beim Geburtsprozess. Gleichzeitig beeinflusst es nicht nur das Verhalten zwischen Mutter und Kind sowie zwischen Geschlechtspartnern, sondern auch ganz allgemein soziale Interaktionen.</p> <p>Der Parasympathikus gehört mit dem Sympathikus zum vegetativen Nervensystem. Dieses ist für die nicht dem Willen unterliegende Steuerung der meisten inneren Organe und des Blutkreislaufs verantwortlich. Parasympathikus und Sympathikus wirken antagonistisch. Während der Sympathikus anregend wirkt, sorgt der Parasympathikus für Regeneration und dem Aufbau körpereigener Reserven und für Erholung und Ruhe. Der Sympathikus dagegen dient der Leistungssteigerung des Organismus und sorgt für Aktivierung (fight or flight). Durch ihre antagonistische Wirkung von Parasympathikus und Sympathikus wird eine feine Steuerung der Organe erwirkt.</p>
proinflammatorischen Zytokinen wie z.B. IL-1, IL-6 und TNF-α	<p>Proinflammatorische Zytokine können auch zu einer Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen führen und Tumorwachstum weiter steigern.</p>
Prolactin	<p>Hormon, welches bei Stress ansteigt</p>
Propranolol	<p>unspezifischer β-Blocker</p>
Proteinkinase	<p>Proteinkinasen sind Enzyme, um Proteine zu spalten.</p>
PUBMED	<p>PubMed wurde von dem nationalen Zentrum für Biotechnologische Informationen (National Center for Biotechnology Information, NCBI) entwickelt und ist eine der wichtigsten medizinischen internationalen Datenbanken.</p> <p>Inhaltlich werden medizinische Artikel bezogen auf den gesamten Bereich der Biomedizin der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten (National Library of Medicine, NLM) dargestellt.</p>
Stroma	<p>das Tumor unterstützende Gewebe</p>
Sympathikus	<p>Der Sympathikus ist neben dem Parasympathikus ein Teil des vegetativen Nervensystems. Die meisten Organe werden von den diesen beiden Systemen gesteuert. Der Sympathikus ist ergotrop. Er erhöht die nach außen gerichtete Handlungsbereitschaft.</p>
Terbutalin	<p>spezifischer β2-Agonist</p>
Trophoblasten	<p>Das Trophoblast ist die äußere Zellschicht einer Blastozyste und verbindet diese mit der Gebärmutterwand.</p>
Tumormarker P53	<p>Tumormarker können Körperflüssigkeiten, Proteine, oder andere biologische Substanzen im Blut sein. Ihre erhöhte Konzentration deutet auf einen Tumor oder das Rezidiv eines solchen hin.</p>
Tumor-Onkogene	<p>Gene, die für die Entstehung von Tumoren des Immunsystems verantwortlich gemacht werden.</p>
Tumorzellproliferation	<p>Tumor Zellwachstum</p>
Vaskularisation in der extrazellulären Matrix	<p>Blutgefäßsystem</p>
VEGF	<p>vascular and endothelial growth factor</p>

VLDL	<p>Very low density lipoprotein ist ein Teil des Blutplasmas. s sorgt für den Transport von Triglyceriden, Cholesterin und Phospholipiden von der Leber zu den Geweben. Dabei wandelt es sich durch die Abgabe der Triglyceride von VLDL in LDL um.</p>
Xamoterol Zellproliferation	<p>spezifischer β1-Agonist Mit Zellproliferation wird das schnelle Wachstum von Gewebe bezeichnet. Die Zellproliferation zeigt sich in Zellteilung und Zellwachstum.</p>
zelluläre cAMP-protein Kinase A (cAMP-PKA) zirkadianen Rhythmus	<p>zelluläre cAMP-protein Kinase A (cAMP-PKA) zellulärem cAMP-protein Kinase A (cAMP-PKA) Der zirkadianer Rhythmus entspricht inneren Rhythmen, die eine Periodenlänge von circa 24 Stunden haben.</p>
T-Zellen, T- Lymphozyten	<p>T-Zellen sind weiße Blutzellen, die für die Immunabwehr zuständig sind. Das T im Namen steht für den Thymus, wo die Zellen reifen. Davor werden T-Zellen wie alle Blutzellen im Knochenmark gebildet. Von dort aus wandern sie in den Thymus, wo auf ihrer Oberfläche MHC-Rezeptoren gebildet werden. Die T-Zell-Rezeptoren in der Zellmembran können dann - ähnlich wie die von B-Lymphozyten produzierten Antikörper - körperfremde Stoffe erkennen. Im Gegensatz zu Antikörpern erkennen T-Zellen körperfremde Stoffe jedoch nur unter bestimmten Bedingungen.</p>
ZNS	<p>Das Zentralnervensystem ist ein Teil des Nervensystems. Das ZNS sorgt für die Integration aller sensiblen Reize, die ihm von innerhalb oder außerhalb des Organismus zugeleitet werden. Außerdem ist es für Koordination sämtlicher motorischer Eigenleistungen des Gesamtorganismus verantwortlich. Es reguliert alle Abläufe innerhalb der organismischen Subsystemen oder Organe, einschließlich solcher humoraler und insbesondere hormoneller Art. Als zentrales Integrations-, Koordinations- und Regulationsorgan dient das ZNS nicht nur zur Verarbeitung von Reizen von außen durch die Sinnesorgane, sondern auch von jenen, die im Organismus selbst produziert werden. Lebewesen wie Mensch oder Tiere werden daher nicht nur von Umweltbedingungen zu Reaktionen angeregt, sondern auch von sich aus aktiv. Beim Menschen kann dies etwa bei intensiveren Träumen der Fall sein. Dadurch wird auch der autonom-vegetativen Bereiche des Körpers beeinflusst wie zum Beispiel Herzschlag, Harndrang, Schweißbildung, Darmaktivität, so dass stärkere solcher Reaktionen als Weckreize wirken und einen Schläfer „aufgeregt“ erwachen lassen können.</p> <p>Menschliche Lebewesen können durch Training solche inneren Reize zum Beispiel mit Hilfe von visuellen oder akustischen Vorstellungen auch im Wachzustand hervorrufen. Dies kann in Form von Tagträumen oder Imaginationen geschehen. Somit können diese Menschen durch Übung organismische Reaktionen bei sich hervorrufen, die nicht der vorwiegend willentlichen Kontrolle wie etwa der der Motorik unterliegen. Durch solche eine Art Training können auch autonom-vegetativen Körpervorgänge wie Blutdruck- und Pulsregulierung, Erektion des Gliedes, Schweiß- und Tränenproduktion manipuliert werden.</p>

Tabelle 26: Tabelle: Abkürzungen, Fremd- und Fachwörter

21.6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einfluss von β -Blockern auf das vegetative Nervensystem.....	35
Tabelle 2: β_2 -Adrenozeptor-Agonisten.....	35
Tabelle 3: Anzahl der Verstorbenen pro Jahr	56
Tabelle 4: Tumorarten	59
Tabelle 5: Gibt eine Übersicht über die Gesamtzahl der Studienpopulation, den Anteil der Tumorpatienten und die zeigt die Proportionen der Verteilung in „gestresst“ und „relaxt“	61
Tabelle 6: Übersicht verschiedene Parameter der Gesamtpopulation geteilt in Relaxte und Gestresste. Daten präsentieren Mittelwert \pm Standard-Abweichung (SD). Zahlen in Klammer drücken die jeweilige Prozentzahl aus zur geprüften Population.	62
Tabelle 7: Übersicht verschiedene Parameter der Population der an Tumoren verstorbenen unterteilt in Relaxte und Gestresste. Daten präsentieren Mittelwert \pm Standard-Abweichung (SD). Zahlen in Klammern drücken die jeweilige Prozentzahl aus zur geprüften Population.....	63
Tabelle 8: Hazard-Ratios für diverse Parameter unterteilt in gestresste und relaxte Patienten.	64
Tabelle 9: Geschlechteraufteilung der Gesamtpopulation	68
Tabelle 10: Geschlechteraufteilung der Population der an Tumoren verstorbenen .	69
Tabelle 11: Altersverteilung in der Gesamtpopulation unterteilt in Relaxte und Gestresste	71
Tabelle 12: Altersverteilung in der Population der an Tumoren Verstorbenen unterteilt in Relaxte und Gestresste.....	71
Tabelle 13: BMI-Verteilung in der Gesamtpopulation unterteilt in Relaxte und Gestresste	76
Tabelle 14: BMI-Verteilung in der Population der verstorbenen Tumorpatienten unterteilt in Relaxte und Gestresste.....	76
Tabelle 15:	77
Tabelle 16: Raucher-Verteilung in der Gesamtpopulation unterteilt in Relaxte und Gestresste	79
Tabelle 17: Raucher-Verteilung in der Population der verstorbenen Tumorpatienten unterteilt in Relaxte und Gestresste.....	79

Tabelle 18: Sportler-Verteilung in der Gesamtpopulation unterteilt in Relaxe und Gestresste	83
Tabelle 19: „Sportler“-Verteilung in der Population der verstorbenen Tumorpatienten unterteilt in Relaxe und Gestresste.....	83
Tabelle 20: β -Blocker-Verteilung in der Gesamtpopulation unterteilt in Relaxe und Gestresste	84
Tabelle 21: β -Blocker-Verteilung in der Population der verstorbenen Tumorpatienten unterteilt in Relaxe und Gestresste.....	85
Tabelle 22: Weißkittel-Effekt-Verteilung in der Gesamtpopulation unterteilt in relaxte und gestresste	87
Tabelle 23: Weiß-Kittel-Effekt-Verteilung in der verstorbenen Tumor-Population unterteilt in relaxte und gestresste	87
Tabelle 24: Parameter der vorliegenden Studie mit Abkürzungen und Erklärungen zu Fragebogen und medizinischem Untersuchungsteil	122
Tabelle 25: internationale Einheiten für Blutparameter	122
Tabelle 26: Tabelle: Abkürzungen, Fremd- und Fachwörter	133

21.7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Publikationen, die die Key-words „chronic stress“ und „tumor“ beinhalten (Jahre 2000-2010)	14
Abbildung 2: Anzahl der Publikationen, die Key-words „chronic stress AND cancer“ beinhalten (Jahre 2000-2010).....	14
Abbildung 3: Stressentstehung und endokrine stressbezogene Vorgänge im Körper. Abkürzung: CRP, C-reaktives Protein VLDL, very low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; VEGF, vascular and endothelial growth factor; MMP, Matrix-Metallo-Protein; HHN, Hypothalamus- Hypophyse-Nebenniere	18
Abbildung 4: Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere (HHN)-Achse	19
Abbildung 5: Glukokortikoide aus Schweizer Med Forum 2003; (Christoph Henzen)32	
Abbildung 6: Flussdiagramm der Studie	54
Abbildung 7: Verlaufskurve der Anzahl der Verstorbenen über den Untersuchungszeitraum von 1995-2009 hinweg.....	57
Abbildung 8: Tortendiagramm Tumorarten	58
Abbildung 9: Verstorbene Tumorpatienten unterteilt in relaxt und gestresst.....	61
Abbildung 10:	65
Abbildung 11:	65
Abbildung 12: Männer/Frauen-Verteilung in der Gesamtpopulation.	66
Abbildung 13: Männer/Frauen-Verteilung (48,9% zu 51,1%) in der gestressten Gesamtpopulation	66
Abbildung 14:	67
Abbildung 15: Geschlechterverteilung bei an Tumor verstorbenen Patienten	67
Abbildung 16: Männer/Frauen-Verteilung in der verstorbenen Tumorpopulation in der Gruppe der gestressten Patienten.....	68
Abbildung 17: Männer/Frauen-Verteilung in der verstorbenen Tumorpopulation in der Gruppe der relaxten Patienten.	68
Abbildung 18: Gauß'sche Verteilungsdarstellung zur Altersverteilung in der Gesamtpopulation der vorliegenden Studie.....	70
Abbildung 19: Altersverteilung in der Gesamtpopulation	72
Abbildung 20: Altersverteilung in der Population der an Tumoren verstorbenen	72
Abbildung 21: Altersverteilung: Gestresste in der Population der an Tumoren verstorbenen.....	73

Abbildung 22: Altersverteilung: Relaxte in der Population der an Tumoren verstorbenen.....	73
Abbildung 23: BMI-Verteilung in der Gesamtpopulation unserer Studie.....	75
Abbildung 24: Sportlichkeit in der Gesamtpopulation	81
Abbildung 25: Sportlichkeit bei den Gestressten der Gesamtpopulation	81
Abbildung 26: Sportlichkeit bei den Relaxten der Gesamtpopulation	81
Abbildung 27: Sportlichkeit bei den Patienten, die später an Tumoren verstarben.	82
Abbildung 28: Sportlichkeit bei den Patienten, die später an Tumoren verstarben bei den Gestressten	82
Abbildung 29: Sportlichkeit bei den Patienten, die später an Tumoren verstarben bei den Relaxten	82
Abbildung 30: Fragebogen der vorliegenden Studie.....	123
Abbildung 31: Fragebogenzusatz für Allergien.....	124
Abbildung 32: Fragebogen, der üblicherweise für Gesunden-Untersuchungen vorgeschlagen wird.....	125
Abbildung 33: Fragebogen, der üblicherweise für Gesunden-Untersuchungen vorgeschlagen wird Blatt2.....	126
Abbildung 34: Formular zur Anforderung eines Sterbedatenabgleichs.....	127

21.8. Referenzen/Literaturverzeichnis

1. Algazi M, Plu-Bureau G, Flahault A, Dondon MG, Lê MG. [Could treatments with beta-blockers be associated with a reduction in cancer risk?]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2004 Feb;52(1):53-65. French.
2. Almeida SA, Petenusci SO, Franci JA, Rosa e Silva AA, Carvalho TL. Chronic immobilization-induced stress increases plasma testosterone and delays testicular maturation in pubertal rats. *Andrologia*. 2000 Jan;32(1):7-11.
3. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D, Kutz LA, MacCallum R, Courtney ME, Glaser R. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jan 7;90(1):30-6.
4. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, Stefanek M, Sood AK. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:240–248.
5. Aronson E, Wilson TD, Akert RM. *Sozialpsychologie*. Pearson Studium. 6. Auflage 2008. 163ff.
6. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001 Feb 17;357(9255):539-45. Review.
7. Bartens W. *Vorsicht Vorsorge! Wenn Prävention nutzlos oder gefährlich ist*. Suhrkamp Verlag, Frankfurt 2008
8. Basu S, Nagy JA, Pal S, Vasile E, Eckelhoefer IA, Bliss VS, Manseau EJ, Dasgupta PS, Dvorak HF, Mukhopadhyay D. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2001;7:569–574.
9. Bauer J. *Das Gedächtnis des Körpers. Wie Beziehungen und Lebensstile unsere Gene steuern*. 2002 Eichborn, Frankfurt; seit 2004: Piper, München
10. Ben-Eliyahu S, Page GG, Schleifer SJ. Stress, NK cells, and cancer: Still a promissory note. *Brain Behav Immun*. 2007 Oct;21(7):881-7.
11. Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer*. 1999 Mar 15;80(6):880-8.
12. Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC, Taylor AN, Gale RP. Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: evidence for

- mediation by the immune system. *Brain Behav Immun.* 1991 Jun;5(2):193-205.
13. Bissell MJ. Modelling molecular mechanisms of breast cancer and invasion: lessons from the normal gland. *Biochem Soc Trans.* 2007;35:18–22.
14. Björk J, Nilsson J, Hultcrantz R, Johansson C. Growth-regulatory effects of sensory neuropeptides, epidermal growth factor, insulin, and somatostatin on the non-transformed intestinal epithelial cell line IEC-6 and the colon cancer cell line HT 29. *Scand J Gastroenterol.* 1993 Oct;28(10):879-84.
15. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem.* 2002 Feb;2(2):113-32. Review.
16. Bleiker EM, Hendriks JH, Otten JD, Verbeek AL, van der Ploeg HM. Personality factors and breast cancer risk: a 13-year follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:213–218.
17. Blomberg BB, Alvarez JP, Diaz A, Romero MG, Lechner SC, Carver CS, Holley H, Antoni MH. Psychosocial adaptation and cellular immunity in breast cancer patients in the weeks after surgery: An exploratory study. *J Psychosom Res.* 2009 Nov;67(5):369-76.
18. Börgermann C, Rübgen H. *Früherkennung des Prostatakarzinoms.* In: *Dtsch Arztebl.* 103, 2006, 2399–2406.
19. Bos JL. Epac proteins: multi-purpose cAMP targets. *Trends Biochem Sci.* 2006;31:680–686.
20. Bühner M, Ziegler M. *Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler.* München, Pearson Studium, 2009
21. Cannon W, Wut B. *Hunger, Angst und Schmerz: eine Physiologie der Emotionen/ aus d. Engl. übers. von Helmut Junker.* Hrsg. von Thure von Uexküll, Verfasser: Cannon, Walter B., Verleger: München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1975, Erste engl. Ausgabe 1915
22. Carie AE, Sebt SM. A chemical biology approach identifies a β -2 adrenergic receptor agonist that causes human tumor regression by blocking the Raf-1/Mek-1/Erk1/2 pathway. *Oncogene.* 2007;26:3777–3788.

23. Cassoni P, Marrocco T, Deaglio S, Sapino A, Bussolati G. Biological relevance of oxytocin and oxytocin receptors in cancer cells and primary tumors. *Ann Oncol.* 2001;12(Suppl 2):S37–39.
24. Chan AS, Ng LW, Poon LS, Chan WW, Wong YH. Dopaminergic and adrenergic toxicities on SK-N-MC human neuroblastoma cells are mediated through G protein signaling and oxidative stress. *Apoptosis.* 2007;12:167–179.
25. Christie W, Moore C. The impact of humor on patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2005 Apr;9(2):211-8. Review.
26. Cohen RJ, Gleason G, Haffejee Z. Neuro-endocrine cells--a new prognostic parameter in prostate cancer. *Br J Urol.* 1991;68:258–262.
27. Cohen S, Wills TA. Stress, social support, and the buffering hypothesis. *Psychol Bull.* 1985 Sep;98(2):310-57. Review.
28. Cornwell EY, Waite LJ. Social disconnectedness, perceived isolation, and health among older adults. *J Health Soc Behav.* 2009 Mar;50(1):31-48.
29. Costanzo ES, Lutgendorf SK, Sood AK, Anderson B, Sorosky J, Lubaroff DM. Psychosocial factors and interleukin-6 among women with advanced ovarian cancer. *Cancer.* 2005;104:305–313.
30. Costanzo ES, Sood AK, Lutgendorf SK. Biobehavioral influences on cancer progression. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011 Feb;31(1):109-32.
31. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420:860–867.
32. Cox ME, Deeb PD, Lakhani S, Parsons SJ. Acquisition of neuroendocrine characteristics by prostate tumor cells is reversible: implications for prostate cancer progression. *Cancer Res.* 1999;59:3821–3830.
33. Dahl AA, Haaland CF, Mykletun A, Bremnes R, Dahl O, Klepp O, Wist E, Fosså SD. Study of anxiety disorder and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2389-95.
34. Dave JR, Anderson SM, Saviolakis GA, Mougey EH, Bauman RA, Kant GJ. Chronic sustained stress increases levels of anterior pituitary prolactin mRNA. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000 Nov;67(3):423-31.
35. Dhabhar FS, McEwen BS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. *Brain Behav Immun.* 1997 Dec;11(4):286-306.
36. Dhabhar FS, McEwen BS. Stress-induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity. *J Immunol.* 1996 Apr 1;156(7):2608-15.

37. Drell TL, Joseph J, Lang K, Niggemann B, Zaenker KS, Entschladen F. Effects of neurotransmitters on the chemokinesis and chemotaxis of MDA-MB-468 human breast carcinoma cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;80:63–70.
38. Duijts SF, Zeegers MP, Borne BV. The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2003;107:1023–1029.
39. Dunigan JT, Carr BI, Steel JL. Posttraumatic growth, immunity and survival in patients with hepatoma. *Dig Dis Sci.* 2007 Sep;52(9):2452-9.
40. Elenkov IJ. Systemic stress-induced Th2 shift and its clinical implications. *Int Rev Neurobiol.* 2002;52:163-86. Review.
41. Esteban F, Munoz M, Gonzalez-Moles MA, Rosso M. A role for substance P in cancer promotion and progression: a mechanism to counteract intracellular death signals following oncogene activation or DNA damage. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25:137–145.
42. Flaxman BA, Harper RA. In vitro analysis of the control of keratinocyte proliferation in human epidermis by physiologic and pharmacologic agents. *J Invest Dermatol.* 1975;65:52–59.
43. Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut.* 2006 Feb;55(2):285-91. Review.
44. Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2003 May;3(5):350-61. Review.
45. Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, Lee C. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell.* 2002 Oct 4;111(1):41-50. Erratum in: *Cell* 2002 Dec 27;111(7):1055.
46. Garland MR, Lavelle E, Doherty D, Golden-Mason L, Fitzpatrick P, Hill A, Walsh N, O'Farrelly C. Cortisol does not mediate the suppressive effects of psychiatric morbidity on natural killer cell activity: a cross-sectional study of patients with early breast cancer. *Psychol Med.* 2004 Apr;34(3):481-90.
47. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:243–251.
48. Glaser R, MacCallum RC, Laskowski BF, Malarkey WB, Sheridan JF, Kiecolt-Glaser JK. Evidence for a shift in the Th-1 to Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001

- Aug;56(8):M477-82. Erratum in: J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001 Nov;56(11):M673.
49. Gleitman H, Fridlund AJ, Reisberg D. Psychology (6th ed.). New York City. Verleger: W. W. Norton & Company. 2004.
50. Goldfarb Y, Sorski L, Benish M, Levi B, Melamed R, Ben-Eliyahu S. Improving Postoperative Immune Status and Resistance to Cancer Metastasis: A Combined Perioperative Approach of Immunostimulation and Prevention of Excessive Surgical Stress Responses. *Ann Surg.* 2011 Apr;253(4):798-810.
51. Greenfeld K, Avraham R, Benish M, Goldfarb Y, Rosenne E, Shapira Y, Rudich T, Ben-Eliyahu S. Immune suppression while awaiting surgery and following it: dissociations between plasma cytokine levels, their induced production, and NK cell cytotoxicity. *Brain Behav Immun.* 2007 May;21(4):503-13.
52. Greeno CG, Wing RR. Stress-induced eating. *Psychol Bull.* 1994 May;115(3):444-64. Review.
53. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100:57–70.
54. Heffner KL, Loving TJ, Robles TF, Kiecolt-Glaser JK. Examining psychosocial factors related to cancer incidence and progression: in search of the silver lining. *Brain Behav Immun.* 2003 Feb;17 Suppl 1:S109-11. Review.
55. Helvaci MR, Seyhanli M. What a high prevalence of White-coat hypertension in society. *Intern. Med.* 45 (10) 2006: 671–4.
56. House JS, Landis KR, Umberson D. Social relationships and health. *Science.* 1988 Jul 29;241(4865):540-5.
57. Jean D, Bar-Eli M. Regulation of tumor growth and metastasis of human melanoma by the CREB transcription factor family. *Mol Cell Biochem.* 2000; 212: 19–28.
58. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med.* 2008 Jan 8;5(1):e12. Erratum in: *PLoS Med.* 2008 Mar 18;5(3):e70.
59. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol.* 2002;53:83-107. Review.

60. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:9090–9095.
61. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res* 1989;80:51–8.
62. Kouvonen A, Kivimäki M, Cox SJ, Cox T, Vahtera J. Relationship between workstress and body mass index among 45,810 female and male employees. *Psychosom Med*. 2005 Jul-Aug;67(4):577-83.
63. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snavely D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Carlson EJ, Hargreaves RJ, Rupniak NM. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*. 1998;281:1640–1645.
64. Lamkin DM, Lutgendorf SK, McGinn S, Dao M, Maiseri H, DeGeest K, Sood AK, Lubaroff DM. Positive psychosocial factors and NKT cells in ovarian cancer patients. *Brain Behav Immun*. 2008 Jan;22(1):65-73.
65. Landen CN, Jr, Lin YG, Armaiz Pena GN, Das PD, Arevalo JM, Kamat AA, Han LY, Jennings NB, Spannuth WA, Thaker PH, Lutgendorf SK, Savary CA, Sanguino AM, Lopez-Berestein G, Cole SW, Sood AK. Neuroendocrine modulation of signal transducer and activator of transcription-3 in ovarian cancer. *Cancer Res*. 2007;67:10389–10396.
66. Langley RR, Fidler IJ. Tumor cell-organ microenvironment interactions in the pathogenesis of cancer metastasis. *Endocr Rev*. 2007;28:297–321.
67. Larsson SC, Wolk A. Excess body fatness: an important cause of most cancers. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):536-7
68. Lazarus R, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer; 1984.
69. Lehrer S, Green S, Stock RG. Association between number of cell phone contracts and brain tumor incidence in nineteen U.S. States. *J Neurooncol*. 2011 Feb;101(3):505-7.

70. Lévesque K, Moskowitz DS, Tardif JC, Dupuis G, D'antonio B. Physiological stress responses in defensive individuals: age and sex matter. *Psychophysiology*. 2010 Mar 1;47(2):332-41.
71. Levy S, Herberman R, Lippman M, d'Angelo T. Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1987 Mar;5(3):348-53.
72. Levy SM, Herberman RB, Lee J, Whiteside T, Kirkwood J, McFeeley S. Estrogen receptor concentration and social factors as predictors of natural killer cell activity in early-stage breast cancer patients. Confirmation of a model. *Nat Immun Cell Growth Regul*. 1990;9(5):313-24.
73. Levy SM, Herberman RB, Maluish AM, Schlien B, Lippman M. Prognostic risk assessment in primary breast cancer by behavioral and immunological parameters. *Health Psychol*. 1985;4(2):99-113.
74. Levy SM, Herberman RB, Whiteside T, Sanzo K, Lee J, Kirkwood J. Perceived social support and tumor estrogen/progesterone receptor status as predictors of natural killer cell activity in breast cancer patients. *Psychosom Med*. 1990 Jan-Feb;52(1):73-85.
75. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2003;157:415–423.
76. Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, Bradley S, Coffin J, Jabbari S, Rainwater K, Ritchie JM, Yang M, Sood AK. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res*. 2003;9:4514–4521.
77. Lutgendorf SK, DeGeest K, Dahmouh L, Farley D, Penedo F, Bender D, Goodheart M, Buekers TE, Mendez L, Krueger G, Clevenger L, Lubaroff DM, Sood AK, Cole SW. Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients. *Brain Behav Immun*. 2011 Feb;25(2):250-5.
78. Lutgendorf SK, Johnsen EL, Cooper B, Anderson B, Sorosky JI, Buller RE, Sood AK. Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*. 2002;95:808–815.
79. Lutgendorf SK, Lamkin DM, DeGeest K, Anderson B, Dao M, McGinn S, Zimmerman B, Maseri H, Sood AK, Lubaroff DM. Depressed and anxious

- mood and T-cell cytokine expressing populations in ovarian cancer patients. *Brain Behav Immun.* 2008 Aug;22(6):890-900.
80. Lutgendorf SK, Sood AK, Anderson B, McGinn S, Maiseri H, Dao M, Sorosky JI, De Geest K, Ritchie J, Lubaroff DM. Social support, psychological distress, and natural killer cell activity in ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):7105-13.
81. McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology.* 2000 Feb;22(2):108-24. Review.
82. McEwen BS. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging.* 2002 Sep-Oct;23(5):921-39. Review.
83. McGregor BA, Antoni MH, Boyers A, Alferi SM, Blomberg BB, Carver CS. Cognitive-behavioral stress management increases benefit finding and immune function among women with early-stage breast cancer. *J Psychosom Res.* 2004 Jan;56(1):1-8.
84. Mercurio AM, Rabinovitz I. Towards a mechanistic understanding of tumor invasion--lessons from the alpha-6-beta-4 integrin. *Semin Cancer Biol.* 2001;11:129-141.
85. Nakane T, Szentendrei T, Stern L, Virmani M, Seely J, Kunos G. Effects of IL-1 and cortisol on beta-adrenergic receptors, cell proliferation, and differentiation in cultured human A549 lung tumor cells. *J Immunol.* 1990;145:260-266.
86. Nan KJ, Wei YC, Zhou FL, Li CL, Sui CG, Hui LY, Gao CG. Effects of depression on parameters of cell-mediated immunity in patients with digestive tract cancers. *World J Gastroenterol.* 2004 Jan 15;10(2):268-72.
87. Nilsson MB, Armaiz-Pena G, Takahashi R, Lin YG, Trevino J, Li Y, Jennings N, Arevalo J, Lutgendorf SK, Gallick GE, Sanguino AM, Lopez-Berestein G, Cole SW, Sood AK. Stress hormones regulate interleukin-6 expression by human ovarian carcinoma cells through a Src-dependent mechanism. *J Biol Chem.* 2007;282:29919-29926.
88. Nilsson MB, Langley RR, Fidler IJ. Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine. *Cancer Res.* 2005;65:10794-10800.
89. Oberländer G. *Der Fuchs und die Trauben und sieben weitere Fabeln des Äsop.* München, Verleger: Ellermann. 1982.

90. Patil N, Crook J, Saibishkumar EP, Aneja M, Borg J, Pond G, Ma C. The effect of obesity on rectal dosimetry after permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2009 Apr-Jun;8(2):218-22.
91. Penedo FJ, Dahn JR, Kinsinger D, Antoni MH, Molton I, Gonzalez JS, Fletcher MA, Roos B, Carver CS, Schneiderman N. Anger suppression mediates the relationship between optimism and natural killer cell cytotoxicity in men treated for localized prostate cancer. *J Psychosom Res*. 2006 Apr;60(4):423-7.
92. Penninx BW, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L, Cerhan JR, Wallace RB, Havlik RJ. Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Dec 16;90(24):1888-93.
93. Péqueux C, Keegan BP, Hagelstein MT, Geenen V, Legros JJ, North WG. Oxytocin- and vasopressin-induced growth of human small-cell lung cancer is mediated by the mitogen-activated protein kinase pathway. *Endocr Relat Cancer*. 2004 Dec;11(4):871-85.
94. Perron L, Bairati I, Harel F, Meyer F. Antihypertensive drug use and the risk of prostate cancer (Canada). *Cancer Causes Control*. 2004;15:535–541.
95. Pifl C, Zezula J, Spittler A, Kattinger A, Reither H, Caron MG, Hornykiewicz O. Antiproliferative action of dopamine and norepinephrine in neuroblastoma cells expressing the human dopamine transporter. *Faseb J*. 2001;15:1607–1609.
96. Plante M, Rubin SC, Wong GY, Federici MG, Finstad CL, Gastl GA. Interleukin-6 level in serum and ascites as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1994;73:1882–8.
97. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev*. 1993;15(2):499-545. Review.
98. Price MA, Tennant CC, Smith RC, Butow PN, Kennedy SJ, Kossoff MB, Dunn SM. The role of psychosocial factors in the development of breast carcinoma: Part I. The cancer prone personality. *Cancer*. 2001;91:679–685.
99. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol*. 2004;5:617–625.
100. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):569-78. Review.

101. Riccardi G, Rivellese AA. Effects of dietary fiber and carbohydrate on glucose and lipoprotein metabolism in diabetic patients. *Diabetes Care* 1991;14:1115–25.
102. Rich T, Innominato PF, Boerner J, Mormont MC, Iacobelli S, Baron B, Jasmin C, Lévi F. Elevated serum cytokines correlated with altered behavior, serum cortisol rhythm, and dampened 24-hour rest-activity patterns in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2005 Mar 1;11(5):1757-64.
103. Richert MDK, Anderson SM. Mechanisms underlying constitutive action of Akt in breast cancer cell lines. Proceedings of the 83rd annual meeting of the endocrine society; 2001. p. 551.
104. Ruxer J, Mozdzan M, Baranski M, Wozniak-Sosnowska U, Markuszewski L. „White coat hypertension“ in type 2 diabetic patients. *Pol Arch Med Wewn.* 2007 Oct;117(10):452-6.
105. Sánchez-Barceló EJ, Cos S, Fernández R, Mediavilla MD. Melatonin and mammary cancer: a short review. *Endocr Relat Cancer.* 2003 Jun;10(2):153-9. Review.
106. Sastry KS, Karpova Y, Prokopovich S, Smith AJ, Essau B, Gersappe A, Carson JP, Weber MJ, Register TC, Chen YQ, Penn RB, Kulik G. Epinephrine protects cancer cells from apoptosis via activation of cAMP-dependent protein kinase and BAD phosphorylation. *J Biol Chem.* 2007;282:14094–14100.
107. Saul AN, Oberyszyn TM, Daugherty C, Kusewitt D, Jones S, Jewell S, Malarkey WB, Lehman A, Lemeshow S, Dhabhar FS. Chronic stress and susceptibility to skin cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1760–1767.
108. Schulz P, Schlotz W, Wolf J, Wüst S. Gender differences in stress-related variables: the influence of worry-disposition [Geschlechtsunterschiede bei stressbezogenen Variablen: Der Einfluss der Neigung zur Besorgnis]. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie.* 2002;23(3):305-326.
109. Selye H. Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom. Stuttgart. Verleger: Georg Thieme Verlag. 1953.
110. Sephton S, Spiegel D. Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain Behav Immun.* 2003 Oct;17(5):321-8. Review.

111. Sephton SE, Koopman C, Schaal M, Thoresen C, Spiegel D. Spiritual expression and immune status in women with metastatic breast cancer: an exploratory study. *Breast J.* 2001 Sep-Oct;7(5):345-53.
112. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Jun 21;92(12):994-1000.
113. Shi Y, Devadas S, Greeneltch KM, Yin D, Allan Mufson R, Zhou JN. Stressed to death: implication of lymphocyte apoptosis for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun.* 2003 Feb;17 Suppl 1:S18-26. Review.
114. Shin VY, Wu WK, Chu KM, Koo MW, Wong HP, Lam EK, Tai EK, Cho CH. Functional role of β -adrenergic receptors in the mitogenic action of nicotine on gastric cancer cells. *Toxicol Sci.* 2007;96:21–29.
115. Sood AK, Bhatti R, Kamat AA, Landen CN, Han L, Thaker PH, Li Y, Gershenson DM, Lutgendorf S, Cole SW. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2006;12:369–375.
116. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry.* 2003 Aug 1;54(3):269-82. Review.
117. Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, Selmer R, Lukanova A, Johansen D, Concin H, Tretli S, Hallmans G, Jonsson H, Stattin P. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts. *PLoS Med.* 2009 Dec;6(12):e1000201.
118. Taylor SE, Klein LC, Lewis BP, Gruenewald TL, Gurung RA, Updegraff JA. Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-flight. *Psychol Rev.* 2000 Jul;107(3):411-29. Review.
119. Temml C. Stress, Droge und Fluch im Leben, WHO Projekt Wien – Gesunde Stadt, Verleger: Astoria Druck, Wien, 1993
120. Tempfer C, Zeisler H, Sliutz G, Haeusler G, Hanzal E, Kainz C. Serum evaluation of interleukin 6 in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997;66:27–30.
121. Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, Armaiz-Pena G, Bankson JA, Ravoori M, Merritt WM, Lin YG, Mangala LS, Kim TJ, Coleman RL, Landen CN, Li Y, Felix E, Sanguino AM,

- Newman RA, Lloyd M, Gershenson DM, Kundra V, Lopez-Berestein G, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med.* 2006;12:939–944.
122. Thaker PH, Sood AK. Neuroendocrine influences on cancer biology. *Semin Cancer Biol.* 2007;18:164–170.
123. Thornton LM, Andersen BL, Crespín TR, Carson WE. Individual trajectories in stress covary with immunity during recovery from cancer diagnosis and treatments. *Brain Behav Immun.* 2007 Feb;21(2):185-94.
124. Tjemslund L, Søreide JA, Matre R, Malt UF. Pre-operative [correction of Properative] psychological variables predict immunological status in patients with operable breast cancer. *Psychooncology.* 1997 Dec;6(4):311-20. Erratum in: *Psychooncology* 1998 Mar-Apr;7(2):146.
125. Varker KA, Terrell CE, Welt M, Suleiman S, Thornton L, Andersen BL, Carson WE 3rd. Impaired natural killer cell lysis in breast cancer patients with high levels of psychological stress is associated with altered expression of killer immunoglobulin-like receptors. *J Surg Res.* 2007 May 1;139(1):36-44.
126. Vigod SN, Kurdyak PA, Stewart DE, Gnam WH, Goering PN. Depressive symptoms as a determinant of breast and cervical cancer screening in women: a population-based study in Ontario, Canada. *Arch Womens Ment Health.* 2011 Feb 11. [Epub ahead of print]
127. Von Ah D, Kang DH, Carpenter JS. Stress, optimism, and social support: impact on immune responses in breast cancer. *Res Nurs Health.* 2007 Feb;30(1):72-83.
128. Voss MJ, Entschladen F. Tumor interactions with soluble factors and the nervous system. *Cell Commun Signal.* 2010 Sep 7;8:21.
129. Wardle J, Gibson EL. Impact of stress on diet: processes and implications. In: Stansfeld, S, Marmot M, eds. *Stress and the Heart. Psychosocial Pathways to Coronary Heart Disease.* London: BMJ Books; 2002: 124–49.
130. Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effects of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer* 1990;45:372–5.

131. Yang EV, Donovan EL, Benson DM, Glaser R. VEGF is differentially regulated in multiple myeloma-derived cell lines by norepinephrine. *Brain Behav Immun.* 2008;22:318–323.
132. Yang EV, Sood AK, Chen M, Li Y, Eubank TD, Marsh CB, Jewell S, Flavahan NA, Morrison C, Yeh PE, Lemeshow S, Glaser R. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res.* 2006;66:10357–10364.
133. Young WS 3rd, Lightman SL. Chronic stress elevates enkephalin expression in the rat paraventricular and supraoptic nuclei. *Brain Res Mol Brain Res.* 1992 Mar;13(1-2):111-7.
134. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R, Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park SK, Chen Y, Shen CY, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med.* 2011 Feb 24;364(8):719-29.
135. Zhou FL, Zhang WG, Wei YC, Xu KL, Hui LY, Wang XS, Li MZ. Impact of comorbid anxiety and depression on quality of life and cellular immunity changes in patients with digestive tract cancers. *World J Gastroenterol.* 2005 Apr 21;11(15):2313-8.
136. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun.* 2001 Sep;15(3):199-226.

21.9. Internet-Quellen:

- <http://de.wikipedia.org/wiki/Brustkrebs#Epidemiologie>
- <http://de.wikipedia.org/wiki/Stress>
- http://lifestyle.t-online.de/brustkrebs-was-jede-frau-ueber-brustkrebs-wissen-sollte/id_19165718/index
- http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/591
- <http://www.aftau.org/site/News2?page=NewsArticle&id=6537>
- http://www.bmg.gv.at/cms/site/attachments/7/6/3/CH0620/CMS1192607319126/gesundheitsysteme_im_wandel.pdf
- <http://www.cancerbackup.org.uk>
- <http://www.carilionclinic.org/Carilion/639693>
- http://www.forbes.com/2007/02/07/worlds-fattest-countries-forbeslife-cx_ls_0208worldfat_2.html
- http://www.frauen.spoer.at/?page_id=975
- <http://www.krebsgesellschaft.de/krebshaeufigkeit,11267.html>
- <http://www.lefeurope.com/news1.php?news=9794&language=de>
- http://www.medicalmoment.org/_content/healthupdates/dec03/187868.asp
- <http://www.mtd.de>
- <http://www.newscientist.com/article/dn3767-worriers-more-prone-to-cancer.html>
- <http://www.newscientist.com/article/mg17823970.900-dont-read-this-if-you-are-one-of-lifes-worriers.html>
- <http://www.newscientist.com/article/mg17823970.900-dont-read-this-if-you-are-one-of-lifes-worriers.html>
- <http://www.psychosomaticmedicine.org/cgi/content/full/67/4/577>
- <http://www.web4health.info/de/answers/ed-anx.htm>
- <http://www.who.int/cancer/en/>
- <http://www.who.int/cancer/publicat/WHOCancerBrochure2007.FINALweb.pdf>
- http://www.who.int/cancer/WHA_cancer_presentation_final.pdf
- http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf
- http://www.who.int/dg/lee/speeches/2006/mauritius_chronic_disease/en/index.html

- <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>