

Diplomarbeit

Depression und Angst bei Pankreaskarzinom

eingereicht von

Julian Alzner

16.09.1985

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Dr.phil. Hans-Peter Kapfhammer

Ort, Datum

Unterschrift

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich während der letzten Jahre begleitet und unterstützt haben. Meiner Familie, meiner Freundin und meinen Freunden. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern für ein Studium in finanzieller Sorglosigkeit.

Meinem Betreuer Herrn Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer danke ich für die interessante Themenstellung und die Begutachtung meiner Arbeit.

Zusammenfassung

Depression und Angst treten bei unterschiedlichen somatischen Erkrankungen auf, wobei sie nicht nur psychologische Reaktionen darstellen, sondern auch Folge neurobiologischer Veränderung sind.

Schon seit den 1930er Jahren ist bekannt, dass das Pankreaskarzinom eine besonders enge Assoziation zu depressiv-ängstlichen Syndromen zeigt. Dies wäre hinsichtlich der mit der Erkrankung einhergehenden körperlichen Beschwerden und der schlechten Prognose verständlich, jedoch zeigen Beobachtungen, dass psychische Symptome oft schon Monate vor dem Auftreten einer gastrointestinalen Symptomatik und somit auch vor Diagnosestellung manifest werden.

In der vorliegenden Arbeit werden Fallberichte, Studien zur Epidemiologie und mögliche neurobiologische Ursachen zusammengefasst. Somit wird ein Überblick über die bisher publizierte Literatur geschaffen.

Psychische Symptome, die mit dem Pankreaskarzinom in Zusammenhang gebracht werden, sind neben Depression und Angst auch Panikattacken, Schlaflosigkeit, Unruhe und das Gefühl, ein Unheil stünde bevor.

Die Inzidenz von Depression bei Pankreaskarzinom schwankt – je nach Studiendesign – zwischen 9 und 78%, Angstzustände sind mit 7 bis 29% seltener. Größere Studien mit einheitlichen Testverfahren könnten hier genauere Zahlen liefern.

Etliche Pathogenesemodelle wurden diskutiert, von denen die meisten entweder eine unspezifische Immunreaktion als Ursache vermuten oder vom Pankreas selbst gebildete Stoffe im Verdacht haben. Für keines der angeführten Modelle ist die bisherige Datenlage eindeutig.

Abstract

Depression and anxiety are common in patients with various somatic diseases and can not only be seen as a psychological reaction but as a result of neurobiological changes.

It is known since the 1930s that pancreatic cancer is strongly associated with psychiatric syndromes. This could be understandable, given the accompanying physical symptoms and poor prognosis, but studies show that depression and anxiety often occur months before the first physical symptoms such as pain or jaundice become manifest.

In this thesis, case reports, studies about the epidemiology and possible neurobiological causes are summarized to gain an overview of the literature published thus far.

Psychiatric symptoms connected with pancreatic cancer are depression, anxiety, panic attacks, insomnia and a sense of impending doom.

The incidence of depression among patients with pancreatic cancer ranges from 9 to 78% and of anxiety from 7 to 29% depending on study design. Larger studies with uniform assessment methods could provide more accurate figures.

Several theories have been proposed in order to explain the pathophysiology of depression preceding pancreatic cancer such as cytokine dysregulation or paraneoplastic syndromes. The data hitherto corroborates neither theory fully.

Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagungen</i>	<i>ii</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>iii</i>
<i>Abstract</i>	<i>iv</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>v</i>
<i>Glossar und Abkürzungen</i>	<i>vii</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>viii</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>ix</i>
1 Einleitung	1
1.1 Angst und Depression bei somatischen Krankheiten	1
1.1.1 Angst und Depression bei Krebserkrankungen	2
1.1.2 Angst und Depression bei Pankreaskarzinom	3
1.1.3 Testverfahren zur Erhebung von Depression, Symptombelastung und Lebensqualität	4
1.2 Das Pankreaskarzinom	5
1.2.1 Ätiologie und Pathogenese	5
1.2.2 Epidemiologie	6
1.2.3 Pathologie	8
1.2.4 Pathophysiologie	10
1.2.5 Klinik	11
1.2.6 Diagnostik	11
2 In der wissenschaftlichen Literatur thematisierter Zusammenhang von Pankreas und Depression/Angst	13
2.1 Fallberichte	13
2.1.1 Nervous Symptoms as Earliest Manifestations of Carcinoma of the Pancreas	13
2.1.2 Functional Symptoms as First Evidence of Pancreatic Disease	14
2.1.3 Cancer of the Pancreas: Two Cases Simulating Psychogenic Illness	16
2.1.4 Andere Fallberichte	17
2.1.5 Anxiety Symptoms and Panic Attacks Preceding Pancreatic Cancer Diagnosis	18
2.1.6 Zusammenfassung der kasuistischen Berichte	19
2.2 Epidemiologie	20
2.2.1 Comparison of Psychiatric Symptoms in Carcinoma of the Pancreas with Those in Some Other Intra-abdominal Neoplasms	20
2.2.2 Comparison of Psychiatric Manifestations in Carcinoma of the Pancreas, Retroperitoneal Malignant Lymphoma, and Lymphoma in Other Locations	21
2.2.3 Initial Mental Disorders in Carcinoma of Pancreas and Stomach	22
2.2.4 Pain and Depression in Patients With Newly Diagnosed Pancreas Cancer	23
2.2.5 Depression and Carcinoma of the Pancreas	24
2.2.6 Comparative Psychological Disturbance in Patients With Pancreatic and Gastric Cancer	26
2.2.7 Relationship Between Depression and Pancreatic Cancer in the General Population	27
2.2.8 Effects of Depression on the Survival of Pancreatic Adenocarcinoma	28
2.2.9 Symptom profiles and palliative care in advanced pancreatic cancer - a prospective study	29
2.2.10 Psychological distress in patients with pancreatic cancer - an understudied group	30
2.2.11 The Prevalence of Psychological Distress by Cancer Site	31
2.2.12 Investigation of the Incidence of Pancreatic Cancer-Related Depression and Its Relationship with the Quality of Life of Patients	32
2.2.13 Zusammenfassung der epidemiologischen Studien	33
2.3 Mögliche neurobiologische Ursachen für Depression bei Pankreaskarzinom	35
2.3.1 Hypothese einer neurogenen Genese	35
2.3.2 Hypothese einer Autoimmungenese	35

2.3.3	Hypothese einer inflammatorischen Genese	36
2.3.4	Glutamaterge Hypothese	39
2.3.5	Hypothese der gestörten Neurogenese	40
2.3.6	Hypothese eines paraneoplastischen Syndroms	40
2.3.7	Weitere diskutierte Einflussfaktoren	41
2.3.8	Depression als Auslöser des Pankreaskarzinoms	43
2.3.9	Zusammenfassung der diskutierten Hypothesen zum Zusammenhang von Pankreaskarzinom und affektiven Störungen	44
3	Diskussion	46
	Literaturverzeichnis	49

Glossar und Abkürzungen

HAMD	Hamilton Depression Scale
BDI	Beck-Depressions-Inventar
SCL-90-R	Symptom-Checklist-90-Revised
BSI	Brief-Symptom-Inventary
EORTC QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire der European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ZNS	Zentralnervensystem
5-HT	5-Hydroxytryptamin
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
MAO-A	Monoaminoxidase-A
FAMM	Familiäres atypisches Nävus- und Melanom-Syndrom
BRCA2	Breast Cancer 2
HNPCC	Hereditäres non-polypöses Kolonkarzinom
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
CA19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
PanIN	pankreatische intraepitheliale Neoplasien
CEA	Carcinoembryonales Antigen
BHS	Beck Hopelessness Scale
WAC	Weekly Activity Checklist
ISEL	Interpersonal Support Evaluation List
SADS-L	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia lifetime version
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
POMS	Profile of Mood States
ESAS	Edmonton Symptom Assessment Scale
PCL	Problem Common Checklist
MBP	Myelin-Basisches Protein
TBP	Tumor-Basisches Protein
IL	Interleukin
TNF	Tumornekrosefaktor
IFN	Interferon

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 – Inzidenz und Mortalität</i>	<i>7</i>
<i>Abbildung 2 – Inzidenz altersstandardisiert.....</i>	<i>7</i>
<i>Abbildung 3 – Inzidenz Männer und Frauen.....</i>	<i>8</i>
<i>Abbildung 4 – Duktales Adenokarzinom im Pankreaskopf.....</i>	<i>8</i>
<i>Abbildung 5 – Gut differenziertes duktales Adenokarzinom des Pankreas</i>	<i>9</i>
<i>Abbildung 6 – Serotonin Metabolismus.....</i>	<i>39</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 – Vergleich der Studien</i>	34
--	----

1 Einleitung

1.1 *Angst und Depression bei somatischen Krankheiten*

Das biopsychosoziale Modell beschreibt die Natur des Menschen auf hierarchisch miteinander verbundenen Systemen, die sich gegenseitig beeinflussen. Jede Änderung in einer Ebene kann Änderungen im ganzen System nach sich ziehen. Es gibt somit keine rein somatischen Erkrankungen, da immer auch psychologische Prozesse durch eine Krankheit beeinflusst werden. Umgekehrt können somatische Krankheiten auch durch psychische Belastungen ausgelöst oder negativ durch sie beeinflusst werden (Egger 2005).

Es gibt viele Gründe für das gemeinsame Auftreten von Ängsten und Depressionen bei somatischen Erkrankungen. Yates stellte hierzu sieben Modelle auf (Möller u. a. 2011, S.10321–10322).

1. Aufgrund der Häufigkeit sowohl von verschiedenen körperlichen Erkrankungen als auch von depressiv-ängstlichen Störungen, kann in vielen Fällen von einer zufälligen Koinzidenz ausgegangen werden.
2. Manchmal lassen sich gemeinsame Ursachen isolieren, wie zum Beispiel ein belastendes Lebensereignis, welches sowohl für die psychische als auch für die körperliche Krankheit als Auslöser gesehen werden kann.
3. Körperliche Krankheiten können sowohl über psychologische als auch über biologische Mechanismen depressiv-ängstliche Störungen auslösen. Dies kann sowohl eine Erstmanifestation dieser psychiatrischen Symptome sein als auch ein Rezidiv einer bereits früher bestandenen Erkrankung.
4. Umgekehrt können depressiv-ängstliche Störungen körperliche Krankheiten auslösen und verkomplizieren.
5. Auch als Nebenwirkung von pharmakologischen Therapien bei somatischen Erkrankungen sind Depressionen bekannt und können somit iatrogen verursacht sein.
6. Die Nebenwirkungen der verschiedenen Antidepressiva und Anxiolytika führen ebenfalls häufig zu körperlichen Beschwerden.
7. Zuletzt kann eine psychische Störung zu einer Verhaltensweise führen, die sich negativ auf die Gesundheit auswirkt und Krankheiten auslöst oder verschlimmert.

1.1.1 Angst und Depression bei Krebserkrankungen

Die Nachricht, an Krebs erkrankt zu sein, löst bei vielen Patienten¹ Angst aus. Noch immer kommt es vor, dass Menschen die an Krebs leiden, sozial stigmatisiert werden. Obwohl sich die Therapiemöglichkeiten und das Verständnis über diese Gruppe von Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten enorm weiterentwickelt haben, haben sich Vorurteile, wie zum Beispiel Angst vor Ansteckung und das Bild vom qualvollen Tod, gehalten. Jedoch ist die Prognose häufig tatsächlich schlecht und führt dazu, dass sich Betroffene mit dem Sterben auseinandersetzen müssen. Oft ist die Therapie von Krebs langwierig und unangenehm. Je nach Persönlichkeit und persönlichen Ressourcen ist die Art, wie damit umgegangen wird, unterschiedlich. Bei etwa der Hälfte aller Krebspatienten kommt es zu behandlungsbedürftigen depressiven Störungen, Angststörungen, Anpassungsstörungen sowie organisch bedingten psychischen Störungen. Diese werden oft verkannt, da sie mit der normalen emotionalen Reaktion auf Krebs verwechselt werden, oder es besteht Unkenntnis über die psychotherapeutischen und psychopharmakologischen Therapieoptionen bei den behandelnden Ärzten und dem Pflegepersonal. Auch wird die Diagnose erschwert, da typische körperliche Symptome wie Antriebsschwäche und Gewichtsverlust Symptome sowohl der somatischen, als auch der psychiatrischen Erkrankung sein können. Es muss also vor allem auf kognitive und affektive Symptome geachtet werden. Hier kann es hilfreich sein im Vorfeld Risikogruppen zu identifizieren, um bei diesen gezielt in diese Richtung nachzufragen. Hierzu zählen Patienten mit besonders schwerwiegenden körperlichen Symptomen, mit mangelnder sozialer Unterstützung oder mit einem labilen Selbstwertgefühl (Möller u. a. 2011, S.1381–1383; Fritzsche u. a. 2003, S.260).

Es hat sich gezeigt, dass depressive Patienten ein höheres Risiko haben, Krankheiten aus dem kardiovaskulären Formenkreis zu entwickeln. Für Krebserkrankungen ist dies jedoch nicht ausreichend belegt (Möller u. a. 2011, S.1383). Die Ergebnisse einer Metaanalyse von 13 Studien, die sich mit der Frage beschäftigten, ob eine Depression das Risiko an Krebs zu erkranken erhöht, tendierten zwar in diese Richtung, waren jedoch nicht signifikant. Sollte der

¹ Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung, wie z.B. Patientinnen und Patienten, verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten für beide Geschlechter.

Zusammenhang tatsächlich bestehen, dürfte er relativ klein sein (Oerlemans u. a. 2007).

Einige Krebsarten führen zu einem gehäuften Auftreten von depressiven Zuständen und Ängsten. Hierzu gehören vor allem primäre Gehirntumore und Tumore, die häufig ins Gehirn metastasieren, wie Lungen- und Brustkrebs. Andererseits aber auch Tumore, die vermehrt Hormone sezernieren.

Es gibt auch Tumore, die weniger wegen ihrer biologischen Eigenschaften Auslöser von Depressionen sind, sondern etwa aufgrund von entstellenden Operationen im Gesichtsbereich zu einer vermehrten psychosozialen Belastung führen.

Viele Chemotherapeutika scheinen auch depressiogen zu wirken, wobei diese toxisch ausgelösten Depressionen häufig mit anderen zerebralen Symptomen wie deliranten Zuständen und kognitiven Verschlechterungen einhergehen (Möller u. a. 2011, S.1384).

1.1.2 Angst und Depression bei Pankreaskarzinom

Studien haben gezeigt, dass verschiedene Krebsarten mit unterschiedlichen Raten an Depression und Angstzuständen einhergehen. Eine Spitzenposition nimmt hier das Pankreaskarzinom ein, bei dem etwa 50% der Betroffenen schon Monate vor der Diagnosestellung Zeichen von Depression und Angstzuständen zeigen (Green & Austin 1993). Es kann also davon ausgegangen werden, dass hier nicht das Wissen um die Krankheit, sondern der Tumor selbst verantwortlich für die psychiatrischen Störungen ist. Dieser Zusammenhang wurde schon in den 1930er Jahren erkannt (Yaskin 1931) und war seitdem immer wieder Thema verschiedener Publikationen. Aufgrund der relativen Seltenheit des Pankreaskarzinoms im Vergleich zu anderen Malignomen ist die Forschungsliteratur zur Thematik jedoch noch weitgehend überschaubar.

Aufgabe dieser Diplomarbeit soll es sein, eine Zusammenfassung über die hierzu publizierte Literatur zu schaffen und einen Überblick über die diskutierten Pathogenesemodelle zu liefern.

1.1.3 Testverfahren zur Erhebung von Depression, Symptombelastung und Lebensqualität

Über die Jahrzehnte wurden verschiedene Testverfahren zur Erhebung der Stimmungslage entwickelt. Zwei etablierte Messinstrumente, die auch in einigen der später erwähnten Studien Verwendung finden, sind die *Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD)* und das *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*.

Die *HAMD* wurde 1960 von Hamilton entwickelt und ist eine Fremdbeurteilungsskala mit, je nach Version, 17 oder mehr Fragen zur Beurteilung des Schweregrades einer Depression. Sie ist objektiv und schnell durchzuführen.

Das *BDI* wird vom Patienten selbst ausgefüllt und ist in der Anwendung sehr einfach. Es besteht aus 21 Fragen und wird ab einem Alter von 16 Jahren eingesetzt. Auch von diesem Test gibt es mittlerweile verschiedene Versionen (Rauh u. a. 2008, S.35–42).

Generell finden für die Beurteilung der psychischen Symptombelastung häufig die *Symptom-Checkliste (SCL-90-R)* und deren Kurzform das *Brief-Symptom-Inventary (BSI)* Anwendung. *SCL-90-R* bewertet auf neun Skalen (u.a. Depressivität und Ängstlichkeit) und mit drei globalen Kennwerten die grundsätzliche psychische Belastung. Es braucht etwa 15 Minuten, um den Test vollständig auszufüllen. Für Settings, in denen dies zu lang ist, wird das *BSI* angewandt. Da die Erfahrung zeigt, dass die Werte sehr gut vergleichbar sind, wird dem *BSI* häufig der Vorzug gegeben. Dieses verwendet dieselben Skalen und Kennwerte (Maruish 2000, S.299–300; Hessel u. a. 2001).

Zur Erhebung der Lebensqualität hat sich unter anderem der *Quality of Life Questionnaire* der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30)* etabliert. Er besteht aus 30 kurzen Fragen und liegt aktuell in der dritten Version vor (EORTC 2011).

Mit Hilfe des *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)* von Spielberg kann die aktuelle und die habituelle Angst eingeschätzt werden. Beide werden unabhängig voneinander mit jeweils 20 Fragen erhoben und geben Auskunft darüber, ob der Patient im Moment unter Angstzuständen leidet und ob er generell dazu neigt (Weiner & Craighead 2010, S.1698).

Die aufgeführten Fragebögen stellen nur eine Auswahl dar, und weitere sind in Gebrauch. Je nach verfügbarer Zeit und nach genauer Fragestellung kann so der optimale Test ausgewählt werden. Ein Vorteil bei der Verwendung gängiger Fragebögen liegt in der besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien.

1.2 Das Pankreaskarzinom

1.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist nicht vollständig geklärt. Einige Risikofaktoren konnten jedoch identifiziert werden. Verschiedene hereditäre Ursachen sind bekannt (Löhr u. a. 2008, S.16–18).

1.2.1.1 Risikofaktoren

Schon früh wurde ein Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und der Entstehung von Malignomen des Pankreas nachgewiesen. Verantwortlich wird hierfür die chronische Irritation und Inflammation gemacht. Besonders *k-ras*-Mutationen treten bei Pankreatitiden häufig auf und finden sich in 90% der Pankreaskarzinome (Löhr u. a. 2008, S.16).

Eine Metaanalyse von 1995 fasste 30 Studien zusammen und kam zu dem Schluss, dass Patienten, die an Diabetes mellitus leiden, etwa doppelt so häufig ein Pankreaskarzinom entwickeln wie Vergleichsgruppen (Everhart & Wright 1995).

Während die kanzerogene Wirkung des Rauchens auch für das Pankreaskarzinom als gesichert gilt, steigt das Risiko bei regelmäßigem Alkoholkonsum wohl nur aufgrund der dadurch ausgelösten Pankreatitis (Löhr u. a. 2008, S.17).

Kaffee und Tee wurden als Risikofaktoren diskutiert, ein Zusammenhang konnte aber bisher nicht nachgewiesen werden. Eine fettreiche Ernährung und Adipositas gelten als Risikofaktoren, während regelmäßiger Fischkonsum, ballaststoffreiche Ernährung und regelmäßige sportlicher Betätigung protektiv wirken sollen (Löhr u. a. 2008, S.17; Nkondjock u. a. 2005).

Vor allem bei der Verarbeitung von Metall und Kohle sowie in der chemischen Industrie werden Toxine frei, die die Entstehung eines Pankreaskarzinoms fördern können. Für Acrylamid und Cadmium gilt der Zusammenhang als gesichert (Löhr u. a. 2008, S.17).

1.2.1.2 Hereditäre Formen des Pankreaskarzinoms

Bei einigen Patienten finden sich familiäre Häufungen von Pankreaskarzinomen. In einer Studie von Tersmette et al. wurde die Wahrscheinlichkeit berechnet, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, je nachdem, wie viele Verwandte ebenfalls betroffen sind oder waren. Das Risiko stieg hier exponentiell mit der Anzahl der Erkrankten (Tersmette u. a. 2001).

Eine Genmutation auf Chromosom 4 wurde entdeckt, die zu einer seltenen autosomal-dominanten Form des familiären Pankreaskarzinoms führt (Eberle u. a. 2002).

Es ist bekannt, dass Patienten mit hereditärer Pankreatitis ein etwa 50-fach erhöhtes Risiko haben, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, welches auch wesentlich früher auftritt als bei der Normalbevölkerung (Löhr u. a. 2008, S.18).

Das *CTFR*-Gen, welches verantwortlich für die Entstehung der zystischen Fibrose ist, kodiert für einen Chloridkanal, der sich auch in Epithelzellen des Pankreasganges findet. Bei einem hohen Prozentsatz dieser Patienten kommt es zu einer Pankreasinsuffizienz und zu chronischen Pankreatitiden, weshalb die Betroffenen häufiger ein Pankreaskarzinom entwickeln (Löhr u. a. 2008, S.19).

Auch bei einigen Krebsyndromen, die primär durch andere Tumore auffällig werden, finden sich Pankreaskarzinome überdurchschnittliche häufig. So bei einigen Varianten des *FAMM*-Syndroms, der *BRCA2*-Keimbahnmutationen und des *HNPCC*-Syndroms (Löhr u. a. 2008, S.19–20).

1.2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms wird für westliche Länder mit 3-10/100.000 angegeben, wobei sie bis etwa 1990 zugenommen hat und seitdem weitgehend konstant geblieben ist. Länder in Afrika und Asien weisen wesentlich niedrigere Häufigkeiten auf, wofür Migrationsstudien vor allem Umwelteinflüsse, in erster Linie Nikotinkonsum, verantwortlich machen. Aufgrund der ausgesprochen kurzen Überlebenszeit der Betroffenen ist die Inzidenz mit der Mortalität fast identisch. Von allen Malignomen weist das Pankreaskarzinom die höchste Letalität auf (Löhr u. a. 2008, S.22–23).

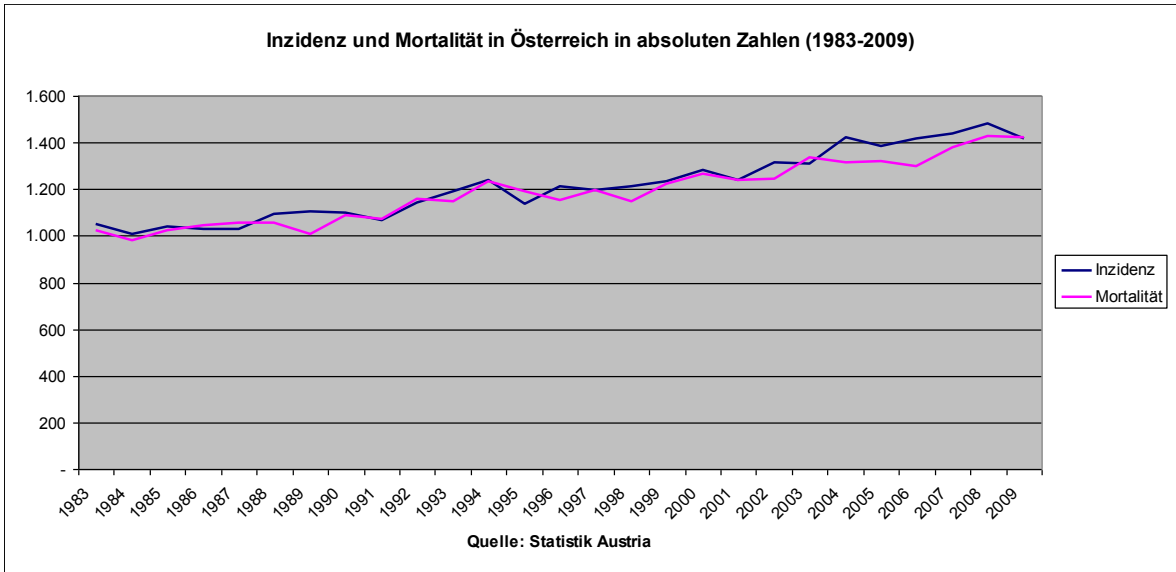


Abbildung 1 – Inzidenz und Mortalität

Das Pankreaskarzinom tritt nur selten vor dem 50. Lebensjahr auf, im Alter steigt die Häufigkeit jedoch exponentiell an. Dies erklärt auch den Anstieg der Inzidenz in absoluten Zahlen in Österreich seit 1983 um etwa 40%. Altersstandardisiert schwankt sie zwischen acht und zehn Fällen pro 100.000 Einwohner (STATISTIK AUSTRIA 2011).

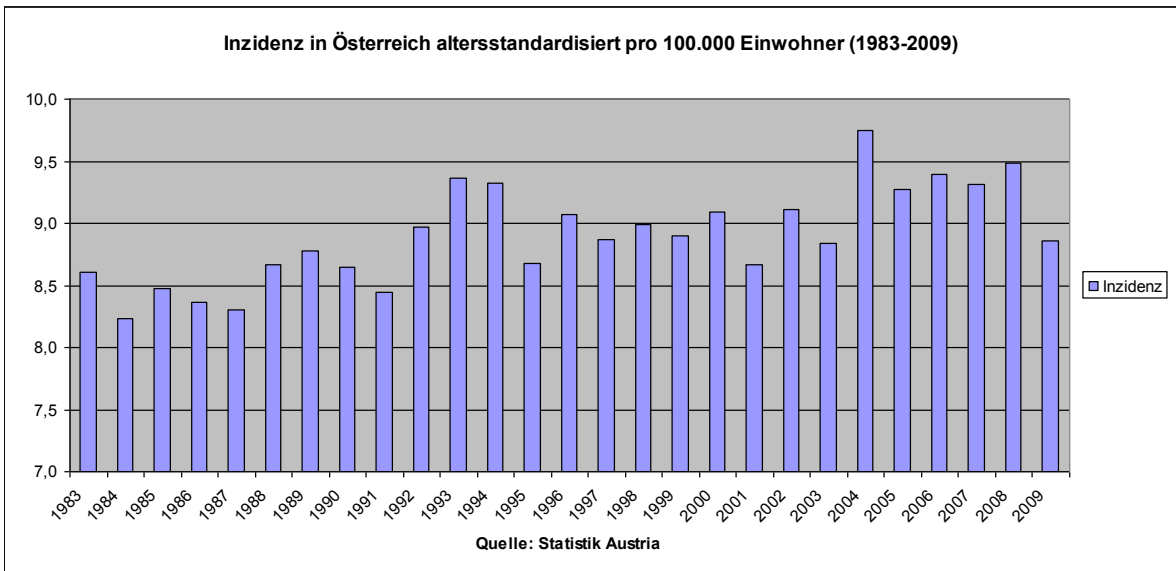


Abbildung 2 – Inzidenz altersstandardisiert

Männer sind generell häufiger betroffen, wobei die Inzidenz bei Frauen seit 1983 auch altersstandardisiert leicht gestiegen ist (STATISTIK AUSTRIA 2011).

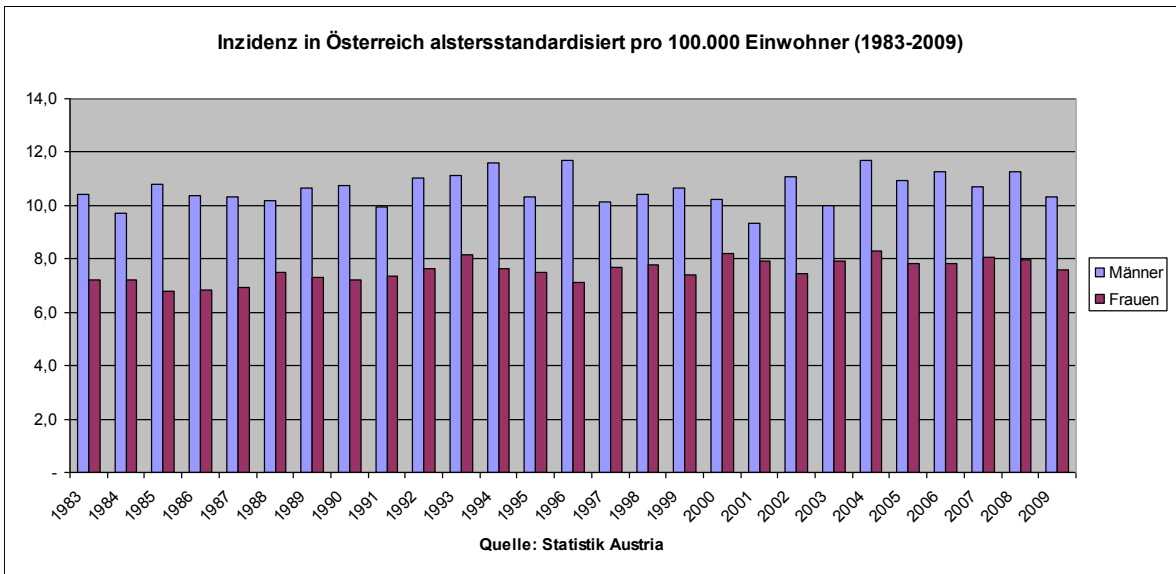
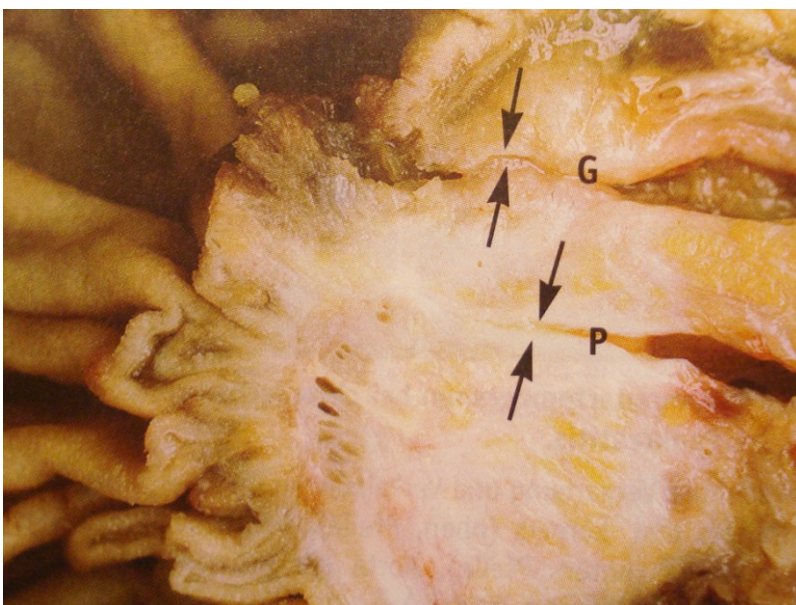


Abbildung 3 – Inzidenz Männer und Frauen

1.2.3 Pathologie

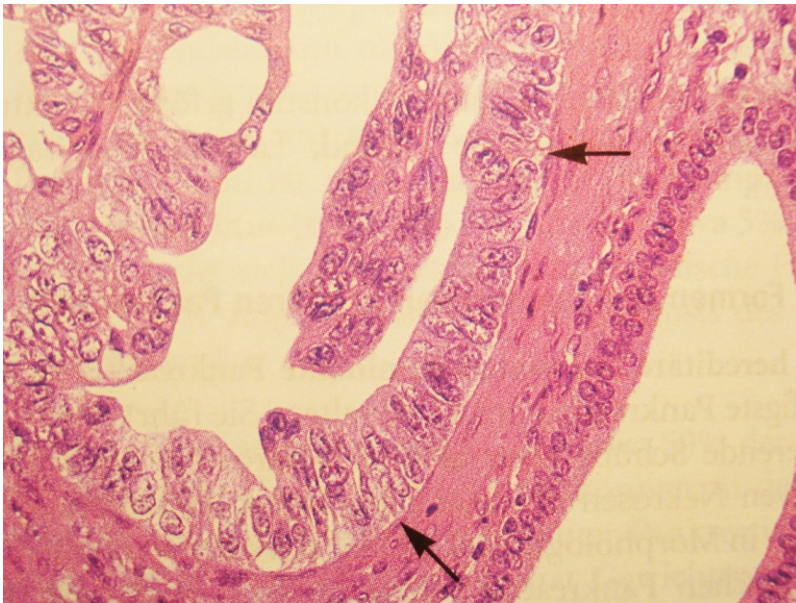
Spricht man vom Pankreaskarzinom, meint man in der Regel das duktales Adenokarzinom des Pankreas, welches mit über 90% den bei weitem wichtigsten Tumor der Bauchspeicheldrüse darstellt. Es tritt in etwa 70% der Fälle im Pankreaskopf auf, insbesondere in der oberen kranialen Kopfregion, was in vielen Fällen mit wachsender Größe zu einer Stenosierung des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus führt (Löhr u. a. 2008, S.24; Böcker u. a. 2004, S.816–817).



**Abbildung 4 –
Duktales Adenokarzinom
im Pankreaskopf. Stenose
des Gallen- (G) und des
Pankreasgangs (P)**

(Böcker u. a. 2004, S.816)

Histologisch finden sich in der Regel Drüsenstrukturen, die eine Entstehung aus dem Gangepithel vermuten lassen. Dort finden sich auch Veränderungen, so genannte pankreatische intraepitheliale Neoplasien (*PanIN*), die als Vorläuferläsionen angesehen werden (Löhr u. a. 2008, S.26; Böcker u. a. 2004, S.817).



**Abbildung 5 –
Gut differenziertes
duktales Adenokarzinom
des Pankreas. Gangartige
Struktur mit atypischem
mehrschichtigem und
polymorphzelligem Epithel
(Pfeile) neben normalem
Pankeasgang.**

(Böcker u. a. 2004, S.816)

Da das Organ keine Kapsel aufweist, kommt es schon frühzeitig zu einer Infiltration des peripankreatischen Fettgewebes und zu lymphogener und perineuraler Ausbreitung. Bei Diagnosestellung ist somit ein Großteil der Tumore nicht auf das Pankreas beschränkt und eine R0-Resektion erweist sich als schwierig. Anfangs finden sich Metastasen in den regionären Lymphknoten und später, durch hämatogene Ausbreitung, in der Leber (Löhr u. a. 2008, S.26; Böcker u. a. 2004, S.817).

Aufgrund der retroperitonealen Lage des Pankreas ist der Zugang für eine Biopsie verdächtiger Läsionen relativ schwierig. Zum Einsatz kommen Feinnadelaspirationszytologie mittels Endosonografie und Sekretzytologie via *ERCP*. Tumormarker, vor allem *CA19-9*, können bei der Diagnose hilfreich sein, sind jedoch nicht spezifisch (Löhr u. a. 2008, S.27).

1.2.4 Pathophysiologie

1.2.4.1 Exokrine Pankreasinsuffizienz

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz findet sich bei fast allen Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom und ist bei dreiviertel der Patienten mit Pankreaschwanzkarzinom zu finden, wobei erst eine Reduktion der Freisetzung von Pankreasenzymen auf 10% der ursprünglichen Leistung eine Verschlechterung der Verdauungsfunktion mit sich bringt. Ausschlaggebend ist in der Regel eine Stenose des Pankreasgangs und weniger eine Zerstörung des Parenchyms. Folgen sind Steatorrhoe, Diarrhoe, Maldigestion und Meteorismus. Diese Symptome lassen sich durch die orale Gabe von Enzympräparaten vermindern (Löhr u. a. 2008, S.29; Singer 2005, S.220–221).

1.2.4.2 Endokrine Pankreasinsuffizienz

Bei Diagnosestellung liegt bei etwa 80% der Patienten ein Diabetes mellitus oder eine verminderte Glukosetoleranz vor. Teils gehen diese Zustände dem Karzinom voraus, oft treten sie aber erst gemeinsam mit dem Pankreaskarzinom auf. Zwar liegt der Gedanke nahe, dies wäre auf eine Zerstörung der Betazellen zurückzuführen, was jedoch nicht bestätigt werden konnte. Die Tatsache, dass sich die Stoffwechsellage oft nach Teilresektion des Pankreas bessert, unterstützt die Theorie, dass der Tumor selbst diabetogene Substanzen sezerniert. In einer Studie konnten bei Pankreaskarzinompatienten erhöhte Amylinwerte festgestellt werden. Amylin, ein Polypeptid, wird physiologisch im Pankreas produziert und ist ein Gegenspieler von Insulin mit diabetogenem Effekt. Es findet sich vermehrt im Pankreas von Patienten mit Typ 2 Diabetes (Permert u. a. 1994).

1.2.4.3 Tumorkachexie

Im Vergleich zu anderen Tumoren hat das Pankreaskarzinom die höchste Inzidenz von Kachexie. 80% der Patienten sind bereits bei Diagnosestellung kachektisch. Die Ursachen hierfür sind vielseitig und beinhalten etwa Appetitlosigkeit aufgrund von abdominellen Schmerzen, Dünndarmstenosen und Maldigestion. Häufig kommt es zu einem frühen Völlegefühl aufgrund von Magenentleerungsstörungen. Dazu kommen Depressionen, Verstopfung und die Nebenwirkungen der Chemo- und Radiotherapien. Ein häufig beobachtetes Phänomen ist auch eine Änderung im Geruchs- und Geschmackssinn mit unangenehmen Assoziationen und einer Aversion gegen bestimmte Lebensmittel.

Zahlreiche Zytokine sind erhöht (Interleukin 1, Interleukin 6, Tumornekrosefaktor-alpha, Interferon-gamma, Leukämieinhibierender Faktor, Transformierender Wachstumsfaktor) und scheinen gemeinsam mit neuroendokrinen Hormonen und Tumor assoziierten Faktoren die Änderungen im Metabolismus zu mediieren. Im Fettstoffwechsel kommt es zu einer vermehrten Fettmobilisierung durch die Ausschüttung spezifischer Stoffe, einer verminderten Fettsäuresynthese und einer verminderten Aktivität der Lipoproteinlipase. Die Proteinsynthese wird, vermutlich ebenfalls durch tumoreigene Faktoren, inhibiert und die Proteolyse aktiviert, was zu einem Muskelabbau führt (Uomo u. a. 2006).

1.2.5 Klinik

In den frühen Stadien gibt es kaum charakteristische Symptome. Nur papillennahe Karzinome führen frühzeitig zu einem Verschlussikterus. Typische klinische Befunde sind Schmerzen, Gewichtsverlust, Ikterus, Leistungsknick, Übelkeit, Stuhlveränderungen, Inappetenz und Erbrechen. Seltener finden sich Glukoseunverträglichkeit, venöse Thrombosen, Splenomegalie und gastro-intestinale Blutungen. Noch schwieriger ist die Diagnosestellung bei Patienten mit vorbestehender chronischer Pankreatitis, da die Symptome ähnlich sind. Hier muss auf plötzliche Änderungen des Krankheitsbildes geachtet werden.

Die autoimmune Pankreatitis stellt eine Differentialdiagnose dar, die sich vom Karzinom durch das Fehlen von Tumormarkern beziehungsweise das Vorhandensein von Autoantikörpern unterscheidet.

Bei Diagnosestellung finden sich in etwa der Hälfte der Fälle bereits Metastasen. In 80% der Fälle ist der Tumor inoperabel (Löhr u. a. 2008, S.51–52).

1.2.6 Diagnostik

1.2.6.1 Labordiagnostik

Die Routinelaboruntersuchung ist bei kleinen Karzinomen in der Regel unauffällig. Einzig das c-reaktive Protein ist gelegentlich erhöht. So lange es nicht zu einem Verschluss der Ausführungsgänge kommt, sind Serum-Amylase und Lipasewerte meist innerhalb der Norm. Erst bei einem Rückstau sind die Routine-Pankreaswerte, Leberwerte und Cholestaseparameter erhöht. Auch bei Lebermetastasen finden sich erhöhte Transaminasen. Erst in einem späten Stadium kommt es zur Tumoranämie mit niedrigen Hämoglobinwerten.

Um die endokrine Funktion des Pankreas zu untersuchen, kann ein Glukosetoleranztest durchgeführt werden. Zur Überprüfung der exokrinen Funktion kann Pankreassekret nach hormoneller Stimulation direkt duodenal abgesaugt und untersucht werden. Alternativ kann indirekt über markierte Substanzen, die geschluckt, verstoffwechselt und anschließend in Blut oder Harn nachgewiesen werden können, die Funktion getestet werden.

Die Stuhluntersuchung kann, etwa über Bestimmung der Stickstoff- oder Fettmenge, ebenfalls Aufschluss über die Funktion des exokrinen Pankreas geben (Löhr u. a. 2008, S.53–55).

1.2.6.2 Tumormarker

Der gängigste Tumormarker des Pankreaskarzinoms und diesbezügliche Goldstandard ist *CA 19-9* mit einer mittleren Sensitivität von etwa 80% und einer mittleren Spezifität von 90% bei einem cut-off-Wert von >37 U/ml. Er kann ebenfalls bei anderen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und verschiedenen entzündlichen Erkrankungen wie einer Pankreatitis oder Cholangitis erhöht sein. Bei Frühformen ist *CA 19-9* wegen zu geringer Sensitivität ungeeignet.

M2-Pyruvatkinase ist ein neuerer Marker. Er scheint jedoch schlecht zwischen benignen und malignen Erkrankungen des Pankreas unterscheiden zu können. Die Datenlage zur Früherkennung ist noch unzureichend.

Erhöhte Werte finden sich auch bei *CEA*, das neben *CA 19-9* von der deutschen Krebsgesellschaft als präoperativ nützlich empfohlen wird (Löhr u. a. 2008, S.56).

1.2.6.3 Bildgebung

Für die Diagnostik und das Staging ist eine moderne Bildgebung wichtig. Vor allem *CT*- und *MRT*-Untersuchungen, aber auch die Endosonographie und der klassische Ultraschall finden hier Verwendung und werden je nach Verfügbarkeit eingesetzt. Für letzteren gilt, dass gute Schallbedingungen nur bei etwa 2/3 der Bevölkerung bestehen. Die *MRT* hat bei der Diagnosestellung aufgrund besserer Kontrastauflösung gewisse Vorteile, dennoch spielt das *CT* wegen seiner beinahe ubiquitären Verfügbarkeit und wegen seiner deutlich höheren Ortsauflösung, insbesondere bei neoadjuvanten Therapieansätzen zur Darstellung einer Remission, eine größere Rolle (Löhr u. a. 2008, S.73–80).

2 In der wissenschaftlichen Literatur thematisierter Zusammenhang von Pankreas und Depression/Angst

2.1 Fallberichte

Schon lange bevor erste systematische Studien zu diesem Thema durchgeführt wurden, waren einzelnen Medizinern Patienten aufgefallen, die sie an einen Zusammenhang zwischen psychischen Störungen und Pankreaskarzinomen denken ließen. Dies führte zu Publikationen erster Fallberichte. Später wurden weitere Symptome oder aus anderen Gründen interessante Fälle veröffentlicht.

2.1.1 Nervous Symptoms as Earliest Manifestations of Carcinoma of the Pancreas

1931 beschrieb Joseph C. Yaskin im *Journal of the American Medical Association* erstmals vier Fälle von Patienten, die an einem Pankreaskarzinom verstorben waren und deren Krankengeschichte ihm durch ihre Ähnlichkeit aufgefallen war. Während das Auftreten von Depressionen und Angstzuständen bei Patienten mit Karzinomen der Abdominalorgane ein bekanntes Phänomen war, waren diese bisher hauptsächlich bei Patienten mit psychiatrischer Vorgeschichte beobachtet worden oder erst in weit fortgeschrittenen Stadien. Dies wurde auf das lokale Wachstum und den dadurch ausgeübten Druck und Schmerz sowie durch Änderungen im Stoffwechselhaushalt erklärt.

Anders bei diesen Fällen. Die von Yaskin beschriebenen Patienten wurden alle mit beinahe denselben Symptomen vorstellig: Schwäche, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Depression mit Weinanfällen und Angst. Bei allen Vieren war die Anamnese hinsichtlich neurologischer und psychiatrischer Vorerkrankungen bland, und alle hatten entsprechend ausgeprägte soziale Netze. Bei keinem konnte trotz gründlicher klinischer Untersuchung die Ursache für die Beschwerden gefunden werden. Die Blutuntersuchungen waren unauffällig. An ein Pankreaskarzinom wurde nicht gedacht. Alle Patienten waren bei Ihrer ersten Vorstellung auffällig blass, ohne unter einer nennenswerten Anämie zu leiden.

Gastrointestinale Symptome folgten den psychiatrischen in Abständen von drei bis acht Monaten. Erst diese führten schließlich zur richtigen Diagnose. Alle vier litten zu diesem Zeitpunkt unter Schlaflosigkeit, die nicht durch Schmerzen ausgelöst wurde und nicht durch herkömmliche Schlafmittel behoben werden konnte. Die Angstzustände waren bei allen Patienten sehr ähnlich und äußerten sich in der

Überzeugung, in einer lebensbedrohlichen Situation zu sein. All das noch vor dem Wissen, tatsächlich an einer lebensbedrohlichen Krankheit zu leiden. Die restliche Wahrnehmung, sowie Gedächtnis und Orientierung waren in keiner Phase der Krankheit beeinträchtigt. In zwei Fällen besserten sich gegen Ende der Erkrankung die Depressionen und wurden durch eine Apathie ersetzt, bei den anderen beiden blieben die Symptome bis zum Tod unverändert bestehen.

Zwar seien die Symptome Depression, Angst und Schlaflosigkeit laut Yaskin generell nicht selten, auch bei körperlich weitgehend Gesunden, doch ließen sich in der Regel Auslöser dafür finden. Bei Patienten mit Involutionsdepression finden sich häufig wahnhaftige Elemente und ein Gefühl der Unwirklichkeit. Letzteres gilt auch für reaktive Depressionen. In allen vier Fällen fehlten diese Symptome.

Schließlich räumte Yaskin ein, die Fallzahl sei noch zu klein, um einen neuen Symptomenkomplex zu definieren. Außerdem sei die Symptomengruppe relativ schwer zu beschreiben und auch im Gesunden nicht ausreichend verstanden. Er hoffe jedoch, dass zukünftige Untersuchungen Klärung bringen werden (Yaskin 1931).

2.1.2 Functional Symptoms as First Evidence of Pancreatic Disease

Rickles prangerte vierzehn Jahre später im *Journal of Nervous and Mental Disease* an, dass nach wie vor keines der damaligen Lehrbücher einen Zusammenhang zwischen Erkrankungen des Pankreas und psychischen Symptomen beschreibe. Dies führte er weniger darauf zurück, dass diese Beziehung selten sei, als vielmehr, dass Patienten fälschlicherweise als rein depressiv fehldiagnostiziert würden, da der Zusammenhang zu selten erkannt werde. Um das Interesse an diesem Thema in der Fachwelt zu wecken, und da seit Yaskin 1931 nur ein einziges Paper mit Fallberichten hierzu erschienen sei, beschrieb er drei eigene Patienten.

Der erste Patient, 57jährig, litt erstmalig unter Angstzuständen, Depression und abdominellen Schmerzen. Vorerkrankungen waren keine bekannt. Während eines Jahres suchte er 13 Ärzte auf, die allesamt keine körperliche Ursache für seine Symptome fanden und die Beschwerden für psychoneurotisch hielten. Erst bei seiner dritten Hospitalisierung wurde ein Tumor am Pankreas entdeckt und operiert. Es handelte sich um ein zu diesem Zeitpunkt bereits metastasiertes Pankreaskopfkarcinom. Ein Monat später verstarb der Patient.

Eine zweite Patientin, 54 Jahre alt und bis auf eine beginnende Schwerhörigkeit gesund, entwickelte epigastrische Schmerzen, was sie sehr beunruhigte, und wurde ins Krankenhaus gebracht, wo eine Pathologie der Gallenblase, des Gastrointestinaltraktes und der Nieren ausgeschlossen wurde. Blut- und Urinanalysen waren unauffällig. Sie wurde von verschiedenen Ärzten gesehen, die zu dem Schluss kamen, es handle sich um eine Psychoneurose mit begleitender Depression. Ein Psychiater wurde hinzugezogen, der die Diagnose bestätigte. Inzwischen hatte sich der Zustand der Patientin aber verschlechtert, sie hatte starke Schmerzen, war unruhig und laut und reagierte kaum auf Beruhigungsmittel, weshalb sie zur Elektrokonvulsionstherapie überwiesen wurde. Hier kam sie in die Obhut des Autors. Die Patientin präsentierte sich mit enormer Angst, sagte, sie würde sterben und bat um Hilfe. Sie wurde vorerst nur beobachtet und medikamentös so gut wie möglich therapiert. Nach zwei Wochen entwickelte sie Übelkeit, wurde ikterisch und bekam acholische Stühle. Eine Woche später starb sie, etwa fünf Monate nach Auftreten der Erstsymptome. Autopsie wurde keine durchgeführt, jedoch waren sich die behandelnden Ärzte sicher, dass es sich aufgrund der Klinik um ein Pankreaskarzinom gehandelt hatte.

Der dritte Patient war ein 54jähriger Mann ohne jegliche Vorerkrankungen, der wegen Magenbeschwerden zum Arzt ging, wo ein Duodenalulcus gefunden wurde. Trotz entsprechender Therapie traten die Beschwerden erneut auf. Diesmal konnte keine Ursache gefunden werden. Der Patient wurde zunehmend ängstlich und forderte eine Operation, um die Ursache der Schmerzen zu finden. Er wurde stationär aufgenommen, entwickelte unklares Fieber und verschlechterte sich zusehends. Der Patient war davon überzeugt, sterben zu müssen und wurde immer depressiver. Auch mit Beruhigungsmitteln fand er keinen Schlaf mehr. Der Autor dieses Papers wurde zu Rate gezogen und sah keinen Grund, den Patienten in eine psychiatrische Anstalt zu überweisen, sondern dachte vielmehr an den Patienten von Fall 1 und schlug vor, bei weiterer Persistenz der Beschwerden eine explorative Laparotomie durchzuführen. Am selben Abend äußerte der Patient gegenüber der Tochter die Gewissheit, noch in dieser Nacht zu sterben, was auch tatsächlich eintrat. Bei der Autopsie fand man eine chronische Pankreatitis (jedoch kein Pankreaskarzinom), eine Cholezystitis und eine nicht genauer definierte körnige Entartung der Leber und der Nieren.

Alle drei Patienten wiesen Ähnlichkeiten auf. Sie waren eher klein und stämmig, in ihren 50ern und ohne besondere Vorerkrankungen. Alle waren bis dato gut angepasst und hatten im Rahmen der Erkrankung Persönlichkeitsveränderungen erfahren, waren extrem ängstlich bis zu panikartigen Zuständen, und die Schmerzen ließen sich nur mit überdurchschnittlich hohen Opioiddosen therapieren.

Als Ursache diskutierte Rickles unter anderem vom Pankreas ausgeschüttete Stoffe oder Änderungen der Blutfette bzw. Proteine. Auch sah er Chancen in der Elektroenzephalographie, die in der Lage sei, Psychosen organischer Genese von rein funktionellen Erkrankungen zu unterscheiden (Rickles 1945).

2.1.3 Cancer of the Pancreas: Two Cases Simulating Psychogenic Illness

Savage und Noble publizierten 1954 im *Journal of Nervous and Mental Disease* zwei etwas andere Fälle, mit denen sie zeigen wollten, dass ein Ansprechen auf Psychotherapie nicht zwangsläufig ein Beweis für eine rein funktionelle Erkrankung sei.

Der erste Patient kam ins Krankenhaus, da er einen enormen Durst verspürte und täglich bis zu 8 Liter Wasser trank. Zusätzlich hatte er dumpfe Kopfschmerzen hinter dem linken Auge, Oberbauchschmerzen, Krämpfe in den Beinen, klagte über Impotenz und Libidoverlust. Die physikalische Untersuchung war unauffällig. Der Patient war depressiv und weinte viel. Bei der apparativen Untersuchung war das EEG hochgradig auffällig, eine Schilddrüsenunterfunktion wurde festgestellt, die rechte Makula wirkte diabetisch und artherosklerotisch verändert. Urin konnte kaum konzentriert werden, ein Thorn-Test brachte Hinweise auf eine Nebenniereninsuffizienz.

Die Stimmung des Patienten verschlechterte sich zusehends, er lag die meiste Zeit mit einem Kopfkissen auf dem Gesicht im Bett, schlafen konnte er nur tagsüber, zu den Kopfschmerzen waren Rückenschmerzen und Schwächegefühl getreten. Die Polyurie konnte mit Pitressin gut behandelt werden und ACTH wurde zur Besserung der Nebennierenfunktion verabreicht, woraufhin der Patient zwar klinisch besser wurde, die Schmerzsymptomatik blieb unverändert. Ein zu Rate gezogener Neurologe beschrieb eine Spätdepression und überwies den Patienten wegen Suizidalität an die Psychiatrie. Dort wurden Gespräche geführt, die dem

Patienten halfen, sich besser zu fühlen, und er merkte an, dass Angst in der Arbeit zu seinen Kopfschmerzen beigetragen haben könnte. Die Besserung war jedoch nur von kurzer Dauer, der Zustand verschlechterte sich und er wurde delirant. Erst zu diesem Zeitpunkt stellte der Psychiater erstmals die Verdachtsdiagnose eines Pankreaskarzinoms. Der Patient verstarb bald darauf. Die Autopsie ergab ein Pankreaskarzinom mit Metastasen im Retroperitoneum und Hirnmetastasen in der Hypophyse und im Kleinhirn – der Patient hatte auch über vermehrte Sturzneigung geklagt.

Der zweite Fall ist der einer jüngeren Patientin, 36 Jahre alt, die wegen länger bestehender Rückenschmerzen vorstellig wurde. Sie litt schon seit Jahren unter Rückenschmerzen und war bereits an den Bandscheiben operiert worden. Sie klagte vor allem über Schmerzen in der Nacht und über Schlaflosigkeit. Ein psychiatrisches Konsil bezüglich einer möglichen Abhängigkeit bei Opioidmedikation wurde eingeholt. Die Patientin wirkte ausgezehrt, ängstlich und angespannt. Zudem klagte sie über Gewichtsverlust. In einem Gespräch erzählte die Patientin von Schicksalsschlägen und berichtete, dass die lange Krankheit sie entmutigt habe. Auch habe sie schon lange keinen Appetit mehr. Sie selbst könne sich vorstellen, dass ihr Gewichtsverlust darauf zurückzuführen sei. Ihr wurde geraten, sich mehr zu bewegen und weniger Schmerzmittel zu nehmen. Eine Woche später ging es ihr schon deutlich besser und sie äußerte, dass das Gespräch mit dem Psychiater ihr sehr geholfen hätte. Wenige Tage darauf verstarb die Patientin.

Die Autoren beklagten in der Diskussion ihrer Kasuistik, dass bei Patienten nach Überweisung zur psychiatrischen Behandlung oft viele körperliche Symptome keine Beachtung mehr fänden und die korrekte Diagnose dadurch verzögert werde. Besonders beim ersten Fall waren mehrfache Hinweise auf eine organische Krankheit gegeben. Ein Ansprechen auf Psychotherapie schließe ein malignes Geschehen nicht aus. Beide Patienten wiesen die typischen Symptome eines Pankreaskarzinoms auf, so dass diese Differentialdiagnose auf jeden Fall in Betracht gezogen hätte werden müssen (Savage & Noble 1954).

2.1.4 Andere Fallberichte

In unregelmäßigen Abständen tauchten kurze Fallberichte in der Literatur auf, um wieder Interesse an dem Thema zu wecken, wie etwa die von Perlas und Faillace

(Perlas & Faillace 1964). Noch 1972 präsentierte Wallen einen Fall und beklagte, dass nach wie vor in den wenigsten Lehrbüchern, insbesondere kaum in psychiatrischen Lehrbüchern, der mittlerweile auch schon in ersten Studien beschriebene Zusammenhang zwischen Pankreaskarzinom und psychiatrischen Symptomen zu finden sei (Wallen u. a. 1972).

Weitere Fälle mit anderen Schwerpunkten wurden veröffentlicht. So beschrieb Arbitman den Fall einer Patientin, die zwei Jahre vor Diagnosestellung einen geliebten Angehörigen verloren hatte (Arbitman 1972). Fras et al. hatten nämlich, wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben, herausgefunden, dass Patienten, die einen schweren Verlust erlitten hatten, überdurchschnittlich häufig an Pankreaskarzinomen erkrankten. Alle bis auf einen Patienten dieser Gruppe wiesen als Erstsymptom Depression auf. Als Vergleichsgruppe dienten damals Patienten mit Kolonkarzinom (Fras u. a. 1968; Fras u. a. 1967).

2.1.5 Anxiety Symptoms and Panic Attacks Preceding Pancreatic Cancer Diagnosis

Passik und Roth verfolgten 1999 einen anderen Ansatz. Sie beschrieben den Fall einer Patientin, bei dem der Diagnose „Pankreaskarzinom“ nicht nur allgemeine Angstzustände, sondern auch Panikattacken vorausgegangen waren. Es handelte sich um eine bisher psychisch und internistisch gesunde, sportliche, 35jährige Patientin, bei der aufgrund von plötzlicher Gelbsucht ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde. Dem hinzugezogenen Psychiater berichtete sie, dass sie schon mehrere Monate vor ihren körperlichen Symptomen Angstzustände entwickelt hatte und zum ersten Mal in ihrem Leben Panikattacken erlitten hatte. Der erste Anfall trat während des Autofahrens auf und äußerte sich mit Schweißausbruch, plötzlicher, starker Angst, Kurzatmigkeit, Herzklopfen und Benommenheit. Sie musste den Wagen anhalten. Anschließend traten diese Symptome fast wöchentlich auf. Ein Psychiater wurde nicht konsultiert. Von einem Internisten verschriebene Diazepam-Tabletten linderten die Symptomatik.

Die Angstzustände und Panikattacken hielten bis zur Operation an und wurden nach Resektion des Tumors merklich besser. Die Panikattacken traten nicht mehr auf. Auch die Tatsache, dass der Patientin einige Tage nach der Operation mitgeteilt wurde, dass einer der Lymphknoten positiv war, löste keine Panik oder Angst aus.

In der Zeit nach der Operation, in der die Patientin Chemotherapie erhielt, trat eine depressive Verstimmung, jedoch keine Angstzustände, auf. Nachdem die Nachuntersuchungen kein Rezidiv zeigten und die Patientin beschwerdefrei blieb, besserte sich die Stimmung allerdings wieder.

Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs, der Besserung nach der Tumoresektion und der Tatsache, dass die Patientin keinerlei psychiatrische Vorerkrankungen hatte, schien eine Beziehung der psychischen Symptome mit dem Pankreaskarzinom wahrscheinlich zu sein (Passik & Roth 1999).

Auch Griffeth und Mehra berichteten 2008 von einem Fall mit ähnlicher Symptomatik und stellten zur Diskussion, dass Panikattacken ein wichtiger Marker für die Frühdiagnostik von Pankreaskarzinomen sein könnten und in zukünftigen Studien vermehrt beachtet werden sollten (Griffeth & Mehra 2008).

2.1.6 Zusammenfassung der kasuistischen Berichte

Bis zum heutigen Tag sind über 50 Patienten in über 20 Publikationen beschrieben worden, und nach wie vor ist der Symptomenkomplex, den Yaskin 1937 beobachtet hatte und den er selbst mit den Worten „no attempt is made to create any new symptom complex“ (Yaskin 1931) kommentierte, maßgebend: Depression, Angstgefühle, Schlaflosigkeit, die sich nicht direkt auf einen Schmerz zurückführen lässt, und das Gefühl, ein Unheil stünde bevor. Dazu Unruhe und Gewichtsverlust. Nur wenige Symptome wurden bis heute ergänzt. Viele der Patienten scheinen „schwierige Patienten“ zu sein, in einigen Fällen wurde von Panikattacken berichtet (Green & Austin 1993).

Was in späteren Berichten meist weniger eindrücklich geschildert wurde als bei Yaskin ist das Auftreten psychiatrischer vor somatischen Symptomen. Einige Patienten wurden etwa mit Bauchschmerzen vorstellig und entwickelten gleichzeitig oder im Verlauf die entsprechenden Symptome.

Diese Fallberichte waren und sind wichtig als Wegbereiter für größere Studien, die der genaueren Prävalenz und den möglichen Ursachen nachgehen.

2.2 Epidemiologie

2.2.1 Comparison of Psychiatric Symptoms in Carcinoma of the Pancreas with Those in Some Other Intra-abdominal Neoplasms

Die erste Studie zum Thema mit genauer Beschreibung der Methodik stammt von Fras et al. Zwei lokale Krankenhäuser wurden aufgefordert, alle ihre Patienten im Jahr 1964 mit Verdacht auf Pankreaskarzinom und, als Vergleichsgruppe, Kolonkarzinom an die Ärzte der Studie zu überweisen. Das Kolonkarzinom wurde gewählt, da es als ebenfalls intraabdomineller Tumor zu den Differentialdiagnosen des Pankreaskarzinoms zählt. Über psychiatrische Symptome beim Kolonkarzinom war zu diesem Zeitpunkt noch wenig bekannt.

Jeder Patient wurde mindestens einmal für etwa eine Stunde befragt. Verwandte, sofern anwesend, wurden ebenfalls einbezogen. Es wurde folgende Frage gestellt „Wie haben sie das erste Mal bemerkt, dass etwas mit Ihrer Gesundheit nicht stimmt?“, woraufhin der Patient frei erzählen sollte. Informationen, die in der *Depression Rating Scale* von Wechsler aufgeführt waren, wurden notiert. Gleichzeitig wurde eine generelle psychiatrische Anamnese erhoben. Mit allen Teilnehmern wurde das *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* durchgeführt. Insgesamt nahmen 139 Probanden teil.

Da zum Zeitpunkt der Überweisung nicht alle Diagnosen eindeutig waren, nahmen nicht nur Patienten mit Pankreaskarzinom (46) und Patienten mit Kolonkarzinom (64), sondern auch Patienten mit anderen Malignomen an der Studie teil.

22 der 46 Pankreaskarzinompatienten berichteten von psychischen Symptomen als erstes Zeichen der Krankheit. Körperliche Symptome folgten mit durchschnittlich sechs Monaten Abstand. Weitere 11 Patienten entwickelten später psychische Symptome. Am häufigsten wurden Symptome einer Depression genannt, die sich bei einem bemerkenswert hohen Anteil als Antriebslosigkeit äußerte, nicht jedoch mit Müdigkeit oder körperlicher Schwäche. An zweiter Stelle traten Angststörungen und Vorahnungen auf. In der Vergleichsgruppe war die Inzidenz mit 17% für das Kolonkarzinom und 20% für die restlichen Tumoren wesentlich niedriger.

Auffällig war, dass ein Großteil der Patienten mit Pankreaskarzinom „anger-in“-Persönlichkeiten aufwies, also eher dazu neigten, ihren Ärger zu unterdrücken.

Auch hatte die Probanden dieser Gruppe in den letzten vier Jahren wesentlich häufiger einen schweren persönlichen Verlust erlitten.

In dieser Studie gilt zu berücksichtigen, dass die Patienten ihre Diagnose kannten, was hinsichtlich der besonders schlechten Prognose des Pankreaskarzinoms eine gewisse Verzerrung mit sich bringen dürfte. Auch wussten die Untersucher in vielen Fällen die Diagnose der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Als Ursache für die Ergebnisse äußern die Autoren unter anderem die Theorie, dass die retroperitoneale Lage in Verbindung mit dem autonomen Nervensystem die Symptome auslösen könnte (Fras u. a. 1967).

Diese Studie ist ident mit der im August 1968 in „Gastroenterology“ diskutierte Arbeit „Mental symptoms as an aid in the early diagnosis of carcinoma of the pancreas“, nur etwas adaptiert an die andere Zielgruppe (Fras u. a. 1968).

2.2.2 Comparison of Psychiatric Manifestations in Carcinoma of the Pancreas, Retroperitoneal Malignant Lymphoma, and Lymphoma in Other Locations

In einer weiteren Studie verglichen Fras und Litin 1967 die Häufigkeit psychiatrischer Symptome bei Patienten mit Pankreaskarzinom mit solchen, die an einem retroperitonealen Lymphom erkrankt waren. Vergleichsgruppe waren Patienten mit Lymphomen an anderer Stelle. Die Autoren hatten aufgrund der Daten ihrer vorigen Studie den Verdacht, die Symptome könnten mit der Lage der Tumore in Verbindung stehen und bei retroperitonealen Neoplasien ausgeprägter sein.

Für die Studie wurden die Krankenakten von 78 Patienten mit histologisch bestätigtem Pankreaskarzinom, 35 Patienten mit retroperitonealem Lymphom und 51 Patienten mit Lymphomen an anderer Stelle durchgelesen und auf psychiatrische Symptome untersucht. Da diese nicht immer ganz eindeutig formuliert waren, wurden sie noch in „definitive“ und „mögliche“ Symptome unterteilt. Weiters wurde noch zwischen Symptomen unterschieden, die Zeichen der Erkrankung vor der Diagnosestellung sein könnten, und chronische Zustände, die zeitlich eher nicht in Zusammenhang mit dem Tumor stehen.

Bei den Patienten mit Pankreaskarzinom fanden sich in 13% der Fälle definitive psychiatrische Symptome, die mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen könnten und bei weiteren 28% fanden sich mögliche Symptome. Vermutlich litten

10% der Patienten an Depressionen und 26% an Angst. Dies überstieg bei weitem die Zahlen der beiden anderen Gruppen. Unterschiede zwischen den beiden Lymphom-Gruppen waren nicht signifikant. Die Gruppe mit den retroperitonealen Lymphomen wies nur einen einzigen Fall mit definitiven Symptomen auf, was dem niedrigsten Wert aller drei Gruppen entsprach.

Die am häufigsten beschriebenen Symptome waren Depression, Angstzustände und die Angst an einer ernsten Krankheit zu leiden.

Die Autoren waren sich bewusst, dass die angewandte Methodik in dieser Studie ihre Schwächen aufwies, merkten aber an, dass durch eine derartige Retrospektive auch größere Zahlen an Patienten erreichbar waren. Die nötigen Details könnten nur durch direkten Patientenkontakt geklärt werden.

Die Ergebnisse ließen die Autoren darauf schließen, dass nicht die retroperitoneale Lage des Pankreaskarzinoms für dessen psychiatrische Klinik verantwortlich gemacht werden kann (Fras & Litin 1967).

2.2.3 Initial Mental Disorders in Carcinoma of Pancreas and Stomach

Jacobsson und Ottosson interessierten sich, angeregt durch die Studien von Fras für die Frage, ob die beobachteten psychiatrischen Symptome spezifisch für das Pankreaskarzinom waren oder in gleicher Form auch bei anderen Krankheiten zu beobachten wären. Als Vergleichskrankheit wurde dieses Mal das Magenkarzinom gewählt, da es den Autoren hinsichtlich des Beginns der Symptomatik, Lage und Prognose ähnlich dem Pankreaskarzinom erschien.

Für die 1971 veröffentlichte Studie richtete man sich an die Verwandten der Patienten die in den letzten 9 Jahren wegen eines Pankreaskarzinoms in Behandlung waren, um retrospektiv die Erstsymptome zu erfragen. Auf diese Weise konnten die Daten von 57 Fällen erhoben werden. Für jeden Patienten wurde ein Vergleichsfall mit Magenkarzinom, der nach Alter, Geschlecht und Behandlungsjahr gematcht war, von derselben chirurgischen Abteilung gesucht. Dies gelang in 50 Fällen.

Psychische Symptome als Erstsymptome waren in der Gruppe mit Pankreaskarzinom wesentlich häufiger als in der Vergleichsgruppe, wohingegen psychische Beschwerden, die gleichzeitig mit körperlichen Beschwerden auftraten,

in beiden Gruppen gleich häufig waren. Genannt wurden vor allem Gereiztheit und milde Depression.

Besonderes Augenmerk legten die Autoren auch auf die damals erstmalig geäußerte Vermutung, das Pankreaskarzinom könne in den Serotoninhaushalt eingreifen. Dafür hätte gesprochen, wenn Patienten mit früheren affektiven Störungen nunmehr im Rahmen der Erkrankung rückfällig geworden wären. Dies war aber bei keinem der Probanden der Fall.

Die Autoren fanden in Ihrer Studie keinen Anhaltspunkt, dass die psychischen Symptome beim Pankreaskarzinom sich in ihrer Art von denen des Magenkarzinoms unterscheiden würden. Auch unterschieden sich die psychischen Symptome bei Patienten mit körperlichen Beschwerden nicht wesentlich von denen ohne, was eine gemeinsame Ursache vermuten ließ. Der Grund für das frühe Auftreten von psychischen Symptomen beim Pankreaskarzinom könnte in einem späten Auftreten körperlicher Symptome gesucht werden. Dass die psychischen Symptome, besonders in der Gruppe der Magenkarzinompatienten, eine Reaktion auf die körperlichen Beschwerden sein könnten, hielten die Autoren auf Grund der Ähnlichkeit zu den Beschwerden ohne körperliche Symptome für unwahrscheinlich (Jacobsson & Ottosson 1971).

2.2.4 Pain and Depression in Patients With Newly Diagnosed Pancreas Cancer

Kelsen et al. führten zwischen 1988 und 1991 eine Querschnittsstudie mit 130 Teilnehmern durch, die allesamt kürzlich die Diagnose Pankreaskarzinom erhalten hatten. Ziel war es, den Anteil der Patienten mit Depression und Schmerzen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu erheben. Die Patienten wurden zwei Gruppen zugeteilt. Solche, bei denen eine Operation möglich war, und solche, die aufgrund von Tumorfortschritt oder Metastasierung inoperabel waren.

Zur Beurteilung des Schmerzes wurde die *Memorial Pain Assessment Card* verwendet, eine verbale Skala für die Schmerzstärke. Für die Angstzustände wurde das *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)* verwendet, das zwischen Angstzuständen in bestimmten Situationen und im Generellen unterscheidet. Für die Depression wurden das *BDI* und die *Beck Hopelessness Scale (BHS)* verwendet. Zusätzlich kamen die *Weekly Activity Checklist (WAC)* für die Funktion des Patienten im Alltag und die *Interpersonal Support Evaluation List (ISEL)* zur

Bestimmung der sozialen Unterstützung zum Einsatz. Die Dosis eingenommener Schmerzmittel und eine genaue Schmerzbeschreibung wurden ermittelt. Ebenso Daten über das Tumorstadium und Symptome bei Diagnosestellung.

Da es einigen Patienten schwer fiel, diese große Zahl an Testbögen wiederholt auszufüllen, wurde nach 71 Patienten der *WAC*, *BHS* und *ISEL* durch den *Functional Living Index of Cancer* zur Beurteilung der Lebensqualität ersetzt.

73% aller Patienten gaben an, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter Schmerzen zu leiden. Der Großteil beschrieb diesen als diffusen abdominellen Schmerz, der wellenartig auftrat und Minuten bis Stunden anhielt. Unterschiede zwischen den Patienten mit operablen Tumoren und denen der Chemotherapiegruppe gab es keine. Starke Schmerzen waren selten.

Zu Depression und Lebensqualität fanden sich folgende Ergebnisse: 38% erreichten 15 oder mehr Punkte im *BDI*, was auf eine Depression hindeutet. Patienten der Chemotherapiegruppe waren mit 52% signifikant häufiger vertreten.

Depressions- mit den Schmerzscores waren eindeutig korreliert. Je höher der Schmerz, desto höher der *BDI*-Wert, aber auch die soziale Unterstützung. Umgekehrt sank der *BDI*-Wert mit steigender Schmerzerleichterung. Erwartungsgemäß war auch die Lebensqualität stark abhängig vom *BDI*-Wert.

Die Autoren unterstrichen die Wichtigkeit der Schmerztherapie bei Patienten mit Pankreaskarzinom, vor allem auch, da ein kuratives Vorgehen nur selten möglich sei. Eine ausreichende Analgesie schien essentiell für eine suffiziente Therapie der Depression zu sein (Kelsen u. a. 1995).

2.2.5 Depression and Carcinoma of the Pancreas

Joffe et al. führten mit 21 Patienten mit intraabdominellen Tumoren – 12 hatten ein Pankreaskarzinom, 9 ein Magenkarzinom – eine standardisierte Beurteilung durch. Eingangs wurde mit allen Patienten eine Befragung nach dem *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia lifetime version (SADS-L)* gemacht und hierüber auch frühere psychische Störungen erfasst. Für die Feststellung der Stimmungslage wurde das *BDI*, das *STAI* und die *SCL-90-R* verwendet. Zudem wurden auch die kognitiven Fähigkeiten untersucht, eine Reihe von Laborwerten erhoben, sowie bei 12 Patienten (6 aus jeder Gruppe) ein Dexamethason-Hemmtest durchgeführt.

Bei 50% der Patienten mit Pankreaskarzinom wurde eine Major Depression innerhalb des Jahres vor der Diagnose festgestellt. Dies war bei keinem der Patienten mit Magenkarzinom der Fall. Nur bei zwei Patienten trat die Depression erst gemeinsam mit den körperlichen Symptomen auf. Vier Patienten hatten sie schon Monate davor.

Zum Zeitpunkt der Befragung hatten sechs Personen mit Pankreaskarzinom psychische Störungen, vier eine Major Depression (zwei der vorigen sechs hatten sich spontan beziehungsweise durch Gabe von Antidepressiva verbessert) und zwei Anpassungsstörungen. Einer der Patienten mit Magenkarzinom litt ebenfalls unter einer Anpassungsstörung.

In beiden Tumorgruppen befand sich je eine Person mit Depressionen in der Vergangenheit, vier der Pankreaskarzinompatienten und zwei der Magenkarzinompatienten hatten eine positive Familienanamnese auf psychiatrische Erkrankungen. Der Dexamethason-Hemmtest war bei allen sechs Patienten mit Pankreaskarzinom und bei fünf der sechs Patienten mit Magenkarzinom pathologisch. Zu diesem Zeitpunkt wies nur einer der zwölf Patienten, aus der Gruppe der Pankreaskarzinome, eine schwere Depression auf.

Geschlecht, Alter, kognitive Funktion und Schweregrad der Krankheit war in beiden Gruppen ähnlich. Insgesamt erreichten die Patienten mit Pankreaskarzinom signifikant höhere Werte im *BDI* und in der *SCL-90-R*.

Die Ergebnisse dieser Studie bezüglich Depression stehen trotz ihrer geringen Zahl weitgehend im Einklang mit den bereits publizierten Daten. Jedoch wurden die häufig beschriebenen Angstzustände bei keinem der Patienten nachgewiesen. Die Autoren merkten an, dass das Interesse an diesen Ergebnissen nicht rein theoretischer Natur sei, da ein Erstauftreten von Depression im typischen Alter des Pankreaskarzinoms zur richtigen Diagnose führen könnte. Im Addendum berichteten sie, dass die Studie fortgesetzt wurde und bei den später eingeschlossenen Patienten geringere Häufigkeiten von Depression gefunden wurden. Gerade diese Schwankungen ließen sich nur mit größeren Teilnehmerzahlen ausgleichen (Joffe u. a. 1986).

2.2.6 Comparative Psychological Disturbance in Patients With Pancreatic and Gastric Cancer

Holland et al. verglichen 107 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom und 111 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom bezüglich ihrer Stimmungslage, bevor sie mit einer experimentellen Chemotherapie im Rahmen einer klinischen Studie begannen. Dass hier auf Probanden einer anderen Studie zurückgegriffen werden konnte, führte zu der vergleichsweise hohen Zahl an Patienten, die noch dazu bezüglich geografischer und soziodemografischer Merkmale heterogen waren, eine adäquate Vergleichsgruppe boten und in einer Datenbank organisierte Krankengeschichten aufwiesen.

Bei allen Patienten war kürzlich ein fortgeschrittenes Magen- beziehungsweise Pankreaskarzinom diagnostiziert worden und bei Eintritt in die Chemotherapiestudie gefragt worden, ob sie bei einer Studie über ihren emotionalen Zustand mitmachen würden. Zur Abschätzung des aktuellen emotionalen und soziodemografischen Status wurden zwei kurze Selbstbeurteilungsbögen ausgefüllt, der *Profile of Mood States (POMS)* und das *Sociodemographic Data Sheet*.

Beide Patientengruppen waren sich in der demografischen Verteilung sehr ähnlich. Beim *POMS* erreichte die Pankreasgruppe signifikant höhere Werte im Bereich Depression, Anspannung, Angst, Erschöpfung, Verwirrtheit und Verstimmung insgesamt. Keine signifikanten Unterschiede gab es bei Ärger und Feindseligkeit beziehungsweise beim Ausmaß der Energie/Vitalität.

Bei einem Vergleich von Männern und Frauen zeigten sich bloß in zwei Fragen und nur beim Pankreaskarzinom signifikante Unterschiede. Dies waren einerseits die Depression und andererseits die Verwirrtheit. In beiden Fällen waren die Männer stärker betroffen, obwohl Frauen generell ein höheres Lebenszeitrisiko für Depressionen aufweisen.

Pankreaspatienten erreichten in beinahe allen Bereichen des *POMS* höhere Werte, was vermuten lässt, dass die psychischen Symptome über die mittlerweile relativ häufig beschriebenen und beforschten Depressionen hinausgehen.

Die Autoren wiesen darauf hin, dass in dieser Studie Patienten nach Diagnosestellung untersucht wurden und hier neben einer paraneoplastischen

Genese auch das Wissen um diese Erkrankung mit extrem schlechter Prognose für die Gemütslage eine Rolle spielen konnte (Holland u. a. 1986).

2.2.7 Relationship Between Depression and Pancreatic Cancer in the General Population

Carney et al. sind der Meinung, dass frühere Fallberichte und Studien Symptome des Pankreaskarzinoms irrtümlich für Symptome einer Depression gehalten hätten und machen auch einen Recall Bias bei retrospektiven Befragungen für die hohe Zahl an Depressionen vor Diagnosestellung verantwortlich. 2003 veröffentlichten sie daher eine retrospektive Kohortenstudie mit den Daten einer großen Krankenversicherung in den USA. Alle Personen zwischen 18 und 64 Jahren, die Forderungen wegen psychiatrischer Probleme und/oder Pankreaskarzinom stellten, wurden in die Studie aufgenommen. Kontrollgruppe waren Patienten mit Pankreaskarzinom, nicht aber mit psychiatrischen Störungen. Als „psychiatrische Störung“ wurde definiert:

1. Mindestens ein stationärer Aufenthalt wegen einer psychiatrischen Primär- oder Sekundärdiagnose.
2. Mindestens zwei ambulante Arztbesuche aus psychiatrischen Gründen.
3. Jede von einem Psychiater bei der Krankenkasse eingereichte Rechnung.

Patienten, die nach Diagnose des Karzinoms erstmals psychiatrische Symptome entwickelten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden die Daten von fünf aufeinander folgenden Jahren verwendet. 748,466 verschiedene Patienten stellten in dieser Zeit bei der Versicherung Forderungen. 74,959 entsprachen den Kriterien für psychiatrische Störungen. Insgesamt 115 Personen erkrankten an einem Pankreaskarzinom. Von diesen Patienten hatten 12% Forderungen wegen psychischer Störungen gestellt, 9% wegen Depression. Trennte man die Gruppen nach Geschlechtern, waren nur die Männer signifikant öfter an einem Pankreaskarzinom erkrankt, die bereits vorher wegen psychiatrischer Probleme in Behandlung waren.

Die Ergebnisse wurden auch mit anderen Krebsarten, sowohl generell als auch speziell mit gastrointestinalen Tumoren verglichen. Patienten mit vorbestehender Depression entwickelten signifikant häufiger Pankreaskarzinome.

Die durchschnittliche Zeit zwischen psychiatrischen Beschwerden und Diagnose eines Pankreaskarzinoms lag bei 553 Tagen. Das wies darauf hin, dass es sich vermutlich nicht um fehlinterpretierte physische Symptome des Tumors handelte, da von einer durchschnittlichen Dauer von 10 Wochen zwischen Auftreten von körperlichen Symptomen und Diagnosestellung ausgegangen wird.

Die Autoren warnten aber, dass man nicht übersehen darf, dass Depressionen mit Risikofaktoren für die Entstehung von Krebs Hand in Hand gehen könnten. So neigten depressive Menschen verstärkt zu Nikotinabusus – einem bekannten Risikofaktor für das Pankreaskarzinom. Leider enthielten die bearbeiteten Daten nicht die nötigen Informationen über das Rauchverhalten. Auch andere Risikofaktoren, wie etwa Übergewicht, waren nicht aufgeführt.

Fraglich blieb auch, inwiefern Depression als Ursache für die Entstehung des Pankreaskarzinoms gewertet werden konnte, etwa über eine Schwächung des Immunsystems. Hierfür wäre es hilfreich gewesen, den Betrachtungszeitraum zu erweitern und zu beobachten, wie sich die Depression und deren Behandlungsdauer und –modalität auf die Krebsentstehung auswirkten.

Trotz der hohen Teilnehmerzahl dieser Studie war die tatsächliche Fallzahl gering, was an der geringen Inzidenz des Pankreaskarzinoms liegt und durch die Beschränkung auf Patienten bis 65 Jahre weiter nach unten gedrückt wurde (in dieser Studie auf 3,1/100.000).

So kam auch diese Studie zu dem Schluss, dass der Zusammenhang zwischen Depression und Pankreaskarzinom kein Zufall sein kann und hofft auf zukünftige, noch größere und über lange Zeit durchgeführte Studien um kausale Zusammenhänge aufzudecken (Carney u. a. 2003).

2.2.8 Effects of Depression on the Survival of Pancreatic Adenocarcinoma

In diesem Paper von Sheibani-Rad und Velanovich aus dem Jahr 2006 wurde ein anderer Ansatz gewählt. Untersucht wurde, ob eine Depression bei Diagnosestellung Auswirkungen auf die Überlebenszeit habe. Hierfür wurde retrospektiv eine Datenbank mit 258 Pankreaskarzinompatienten überprüft. Darin fanden sich Informationen über die genaue Lage des Tumors, die Art der Behandlung und die Überlebenszeit nach Diagnosestellung. Depressionen wurden nur gewertet, wenn sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestanden. Nach

dieser Definition galten 21% der Patienten als depressiv. Diese Gruppe hatte eine durchschnittliche Überlebenszeit von 5 Monaten, was sich nicht signifikant von den 4 Monaten der Vergleichsgruppe unterschied. Auch der Anteil der Patienten, die operativ beziehungsweise mit Chemotherapie behandelt wurden, war in beiden Gruppen etwa gleich.

In ähnlichen Studien zur Überlebenszeit von depressiven Krebspatienten waren die Ergebnisse sehr unterschiedlich. So scheint etwa bei Brustkrebs die Überlebenszeit negativ durch Depression beeinflusst zu werden. Dies konnte hier für das Pankreaskarzinom nicht beobachtet werden. Auch schien die Depression keinen negativen Einfluss auf die Inanspruchnahme von Therapiemaßnahmen zu haben. Die Autoren gaben den wichtigen Hinweis, dass mit Depression diagnostizierte Patienten in der Regel auch adäquat therapiert wurden, was die möglichen negativen Auswirkungen korrigiert haben könnte (Sheibani-Rad & Velanovich 2006).

2.2.9 Symptom profiles and palliative care in advanced pancreatic cancer - a prospective study

Während sich frühere Arbeiten auf die Beschreibung von Symptomen beschränkt hatten, legte die Studie von Labori et al. aus dem Jahr 2006 ihren Schwerpunkt auf die Lebensqualität von Pankreaskarzinompatienten. Gerade bei diesen Menschen kann oft keine Heilung erzielt werden, so dass der Fokus der Therapie auf dem Wohlbefinden und einer guten palliativen Versorgung liegt.

Die Testgruppe bestand aus 51 Patienten mit gesichertem Pankreaskarzinom. Um die Symptome der Erkrankung zu erfassen, wurde die *Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)* benutzt. Dieser speziell für Palliativpatienten entwickelte Test beinhaltet Ruheschmerz, Bewegungsschmerz, Ermüdung, Übelkeit, Dyspnoe, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Angst, Depression und Wohlbefinden. Für die Lebensqualität im Speziellen kam der *EORTC QLQ-C30* zum Einsatz. Für diesen Test gibt es auch Referenzwerte der Allgemeinbevölkerung. Er wurde in der Studie mit einigen speziell auf das Pankreaskarzinom abgestimmten Fragen aus dem *QLQ-PAN26* ergänzt, der vor allem auch Probleme mit der Verdauung einschließt.

Bei jedem Besuch in der Klinik wurden die Patienten gebeten, die Fragebögen auszufüllen, wobei die Bereitschaft teilzunehmen, von Mal zu Mal abnahm.

Laut *ESAS* waren anfangs Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit die häufigsten Symptome, gefolgt von allgemein niedrigem Wohlbefinden. Gegen Ende der Erkrankung – mindestens 8 Wochen vor Eintreten des Todes – stieg die Intensität fast aller Symptome an. Ähnliche Ergebnisse fanden sich beim *EORTC QLQ-C30*. Gegenüber der Vergleichsgruppe war die Lebensqualität im funktionellen Bereich signifikant beeinträchtigt.

Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Schmerz, verminderte körperliche, geistige und emotionale Fähigkeiten waren die wichtigsten Themen in der palliativen Versorgung der Patienten. Die durchschnittliche Überlebenszeit bei nichtoperablen Patienten betrug 99 Tage.

Um die Lebensqualität zu steigern, sollten die am stärksten belastenden Faktoren besser in den Griff bekommen werden. Abgeschlagenheit gilt als das häufigste Symptom für alle Krebserkrankungen. Schmerz und Übelkeit konnten in dieser Studie relativ gut unter Kontrolle gebracht werden, was auf Fortschritte in der analgetischen und antiemetischen Therapie zurückzuführen ist. Um die Appetitlosigkeit und die daraus resultierende Tumorkachexie zu bekämpfen, müssen die Gründe dafür entdeckt und behoben werden, etwa Übelkeit, Entzündungen im Mundbereich, gastrointestinale Obstruktionen et cetera. Unterernährung hat einen großen Einfluss auf die Lebensqualität. Die meisten im Rahmen der Studie durchgeführten Interventionen hatten mit der Nahrungsaufnahme zu tun.

Die am häufigsten eingesetzten chirurgischen Therapien dienten der Verbesserung von Ikterus und duodenalen Obstruktionen. 69% der Patienten erhielten einen endoskopisch platzierten Stent der Gallengänge. Bei 18% musste eine Gastroenterostomie durchgeführt oder ein Duodenalstent gelegt werden.

Ein Mangel dieser Studie, die sinkende Bereitschaft der Patienten mit dem steigenden Grad der Erkrankung teilzunehmen sank. Ein Problem, das sich mit simpleren Testverfahren minimieren ließe (Labori u. a. 2006).

2.2.10 Psychological distress in patients with pancreatic cancer - an understudied group

Für diese große Querschnittsstudie aus dem Jahr 2010 von Clark et al. wurden die Daten aus 15 Jahren analysiert, in denen jeder Krebspatient an einer Klinik gebeten worden war, das *BSI* oder dessen kürzere Variante und die *Problem*

Common Checklist (PCL) auszufüllen. Letztere fragt allgemeine Probleme ab, die häufig von Patienten genannt werden. Verglichen wurde das Pankraskarzinom (n=304) mit allen anderen Malignomen (n=7749). Besonders wollten die Autoren in dieser Studie Wert auf Subgruppen legen und trennten die Probanden für die Analyse nach Geschlecht, Hautfarbe, Alter und Beziehungsstatus.

Die beiden großen Vergleichsgruppen waren in vielen Bereichen ähnlich. Signifikante Unterschiede fanden sich beim Alter (Patienten mit Pankreaskarzinom waren im Durchschnitt fünf Jahre älter) und beim Geschlecht (54% Männer in der Pankreasgruppe gegenüber 44% in der Vergleichsgruppe).

Bei den Ergebnissen des *BSI* schnitten die Patienten mit Pankreaskarzinom in den Bereichen Distress, Depression, Somatisierung und Angstzuständen besonders hoch ab. Männer litten öfter an Depressionen als Frauen und Weiße öfter als Afroamerikaner.

Da bloß wenige der *PCLs* ausgefüllt wurden, wurden die Werte nur für die Pankreaspatienten orientierend analysiert. Das am häufigsten geschilderte Symptom war Erschöpfung („Fatigue“), gefolgt von Schmerz und schließlich von Problemen mit Unterkunft und Anreise.

Die Ergebnisse entsprechen den Erwartungen und stützten die Aussagen in früheren Studien. Der hohe geäußerte Distress-Wert unterstrich, dass nicht Depression allein als Symptom des Pankreaskarzinoms gewertet werden durfte. Die Auswirkungen auf die Psyche waren offensichtlich mannigfaltig.

Zwar bedauerten die Autoren, dass die verwendeten Daten relativ alt seien, gaben aber zu bedenken, dass sich die 5-Jahresüberlebensrate bis heute nicht verändert habe (Clark u. a. 2010).

2.2.11 The Prevalence of Psychological Distress by Cancer Site

Zabora et al. suchten 2001 aus einer bestehenden Liste von 9000 Krebspatienten, die bei Aufnahme das *BSI* ausgefüllt hatten, jene Patienten heraus, die innerhalb von 90 Tagen nach Diagnosestellung vorstellig geworden waren und noch keine Therapie erhalten hatten. Ziel der Studie war es, den psychischen Leidensdruck zu Beginn der Erkrankung je nach Krebsart aufzuschlüsseln. 4496 Patienten entsprachen den Anforderungen.

Das Pankreaskarzinom war mit 112 Fällen das dreizehnhäufigste Malignom. Beim Gesamtleidensdruck lag es an vierter Stelle, führte jedoch bei den Untergruppen Depression und Angst/Sorgen.

Bei dieser Studie konnte im Gegensatz zu einigen der vorigen Studien davon ausgegangen werden, dass die Patienten bereits um ihre Diagnose und möglicherweise auch Prognose wussten (Zabora u. a. 2001).

2.2.12 Investigation of the Incidence of Pancreatic Cancer-Related Depression and Its Relationship with the Quality of Life of Patients

Da die Inzidenz von Pankreaskarzinomen in China in den letzten Jahren stetig gestiegen ist, die Datenlage für diese Region bislang aber dürftig war, führten Jia et al. kürzlich eine Studie zur Prävalenz von Depression bei Pankreaskarzinom durch. Hierfür wurden Patienten mit tumorösen Erkrankungen des Verdauungstraktes aus vier Krankenhäusern der Stadt Guangzhou rekrutiert. Bei 50 Patienten war das Pankreas, bei 60 die Leber, bei 50 der Ösophagus, bei 50 der Magen und bei 52 Kolon bzw. Rektum betroffen. Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen keine psychiatrische Vorerkrankung bekannt war.

Zur Erhebung des Grades einer eventuellen Depression wurde die *HAMD* angewandt, zur Erhebung der Lebensqualität der *EORTC QLQ-C30*, für die Patienten mit Pankreaskarzinom zusätzlich die adaptierte Variante PAN26.

In der Studie wurde neben den Geschlechtern, der Tumorlokalisation und der Art der Behandlung auch die Tumorausdehnung mittels TNM-Kriterien berücksichtigt. Auch wurde dokumentiert, ob zum Zeitpunkt der Befragung dem Patienten die Diagnose schon bekannt war.

78% der Pankreaskarzinompatienten litten an Depression, gefolgt von Patienten mit Lebertumor (60%), Magen- (36%), Ösophagus- (24%) und Kolorektalen Tumoren (19%). In der Gruppe „leichte bis mittlere Depression“ waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Tumoren des Pankreas und der Leber zu finden, in der Gruppe der schweren Depressionen lag das Pankreaskarzinom jedoch wieder signifikant vorne.

Pankreaskarzinompatienten in fortgeschrittenen Stadien (TNM III+IV) und Patienten, die Chemotherapie erhielten, waren häufiger depressiv als Patienten in frühen Stadien (TNM I+II) und jene, die chirurgisch behandelt wurden. Zwischen

den Geschlechtern, der Tumorlokalisierung (Kopf/Schwanz) und der Frage, ob die Diagnose bekannt war oder nicht, wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Bei der Lebensqualität erreichten die Pankreaskarzinompatienten in sämtlichen Bereichen die schlechtesten Werte, auch wenn die Unterschiede beim Gesamtwert nicht signifikant waren. Bei der Unterteilung der Pankreaskarzinompatienten in „depressiv“ und „nicht-depressiv“ erreichten die Depressiven in fast allen Gruppen signifikant schlechtere Werte.

Diese Studie zeigte neben der aufs Neue bestätigten hohen Inzidenz von Depression bei Pankreaskarzinom auch eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität dieser Patienten (Jia u. a. 2010).

2.2.13 Zusammenfassung der epidemiologischen Studien

Selbst nach Betrachten sämtlicher Studien fällt es schwer, exakte Aussagen über die Prävalenz von Depression bei Pankreaskarzinom zu treffen. Nicht nur werden völlig verschiedenen Testverfahren herangezogen, auch die Schwerpunkte werden immer wieder anders gelegt (Schmerzen, Lebensqualität, andere psychische Symptome...) und der Zeitpunkt der Erhebung variiert von der Zeit vor der Diagnosestellung zu weit fortgeschrittenen Stadien. So ergibt sich eine Bandbreite von 9 bis 78% für Depression und 7 bis 29% für Angstzustände. Wenig überraschend fand sich die höchste Rate an Depressionen (78%) bei einer Studie, bei der die Patienten in einem späten Stadium der Erkrankung befragt wurden, die niedrigste (9%) bei einer Studie, in der Forderungen an eine Krankenkasse wegen psychiatrischer Symptome in den Jahren vor Diagnosestellung erhoben wurden.

Die meisten Arbeiten lassen wenig Zweifel, dass psychiatrische Symptome, in erster Linie Depression, beim Pankreaskarzinom häufiger auftreten als bei anderen Malignomen, und dies in allen Stadien der Erkrankung, unabhängig von der Methode der Erfassung. Einige Studien lassen bei Männern eine höhere Prävalenz dieser Symptome als bei Frauen vermuten. *Tabelle 1* listet die Studien mit Publikationsdatum, Fallzahlen, den Erhobenen Häufigkeiten (gerundet auf ganze Zahlen) und den angewandten Testverfahren zur nochmaligen Übersicht auf.

Autor	Jahr	n gesamt	n PC	Zeitpunkt	Psychische Symptome allgemein	Depression	Angst	Testverfahren
Fras et al.	1964	139	46	Beim ersten Verdacht	76%	50%	13%	Depression Rating Scale von Wechsler et al., Minnesota Multiphasic Personality Inventory
Fras und Litin	1967	164	78	Vor Diagnosestellung	41%	10%	26%	Krankengeschichten retrospektiv durchgesehen
Jacobsson und Ottosson	1971	107	57	Vor Diagnosestellung	32%	18%	7%	Retrospektive Befragung von Verwandten
Holland et al.	1986	218	107	Fortgeschrittenes Stadium	23%	-	-	POMS, Cancer and Leukemia Group B 5-point scale
Joffe et al.	1986	21	12	Befragt vor diagnostischer Operation – retrospektiv das vergangene Jahr	-	50%	-	SADS-L, BDI, STAI, SCL-90-R
Kelsen et al.	1995	130	130	Kurz nach Diagnosestellung	-	38%	-	Memorial Pain Assessment Card (MPAC), BDI, BHS, Functional Living Index-Cancer (FLIC)
Zabora et al.	2001	4496	112	Vor Therapiebeginn	-	19%	24%	BSI, Global Severity Index (GSI)
Carney et al.	2003	748466	115	Vor Diagnosestellung	12%	9%	1%	Hatten Forderungen wegen psychiatrischer Krankheiten gestellt
Sheibani- Rad und Velanovich	2006	258	258	Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	-	21%	-	Krankengeschichten retrospektiv durchgesehen
Labori et al.	2006	51	51	Fortgeschrittenes Stadium	-	-	-	ESAS, EORTC QLQ-C30 and QLQ- PAN26
Clark et al.	2010	8053	304	Bei Therapiebeginn	-	29%	29%	BSI, PCL
Jia et al.	2010	262	50	Nach Diagnosestellung	-	78%	-	HAMD, EORTC QLQ-C30, QLQ- PAN26

Tabelle 1 – Vergleich der Studien

2.3 Mögliche neurobiologische Ursachen für Depression bei Pankreaskarzinom

In der Literatur werden mehrere Hypothesen hinsichtlich des erhöhten Zusammenhangs von Pankreaskarzinom und affektiven, speziell depressiven Symptomen diskutiert.

2.3.1 Hypothese einer neurogenen Genese

Frühe Arbeiten, wie die von Jacobsson 1971, erwähnen eine mögliche neurogene Genese, bei der afferente Signale aus der retroperitonealen Region Auswirkungen auf die Stimmung der Patienten haben könnten (Jacobsson & Ottosson 1971). Diese Überlegungen waren angelehnt an die James-Lange-Theorie, die, 1884 formuliert, davon ausgeht, dass alle Emotionen nur Folge einer körperlichen Reaktion sind. Angst würde etwa nur durch die gesteigerte Herz- und Atemfrequenz beziehungsweise andere physiologische Veränderungen im Körper entstehen (James 1884).

Die Idee stand schon früh unter Kritik. Cannon veröffentlichte 1927 drei Gründe die ihn daran zweifeln ließen.

1. Sind physiologische Reaktionen bei verschiedenen Emotionen mitunter sehr ähnlich.
2. Folgen die körperlichen Reaktionen unseren Emotionen.
3. Führt eine künstlich herbeigebrachte Änderung physiologischer Eigenschaften nicht zu einer Änderung unserer Emotionen, etwa wenn wir einen Kaffee trinken (Cannon 1927).

In der Studie von Fras und Litin 1967 wurde kein Zusammenhang zwischen der retroperitonealen Lage von Tumoren und Depressionen gefunden (Fras & Litin 1967).

2.3.2 Hypothese einer Autoimmungenese

In einem Review von 1982 versuchten die Autoren den möglichen Ursachen, die bei verschiedenen Krebserkrankungen zu Depressionen führen, nachzugehen. In den Jahren zuvor war der Zusammenhang zwischen verschiedenen Aminen, insbesondere Noradrenalin, Dopamin und Serotonin, und Depression erkannt worden. Es hatte sich gezeigt, dass besonders eine verminderte Aktivität von Serotonin im ZNS eine Rolle in der Entstehung der Depression zu haben scheint.

Eine im Tierversuch induzierte Immunantwort gegen das Myelin-Basische Protein (*MBP*), einem Protein der Myelinscheiden, löst eine *experimentelle autimmune Enzephalopathie (EAE)* aus, die der multiplen Sklerose ähnelt. Dieses Protein weist stereochemische Ähnlichkeiten mit dem Serotoninrezeptor auf. Bei Hasen mit *EAE* wurden erhöhte Serotoninwerte im *ZNS* gefunden, was auf eine Blockade der Rezeptoren durch Autoantikörper schließen ließe. Dieser Verdacht wurde durch einige Versuche erhärtet.

Es gibt Hinweise auf Kreuzreaktionen zwischen Krebszellen und Neuronen bei Krebspatienten, sowie zwischen einem basischen Protein aus Krebszellen (*TBP*) mit *MBP*. Die Autoren postulieren also, dass krebseigenes Antigen, welches Ähnlichkeiten mit *MBP* hat, zu einer Antikörperbildung führen kann. Diese Antikörper könnten an Serotoninrezeptoren binden und derart blockieren, dass es zu einer Verminderung der Serotoninaktivität kommt. Eine ebenfalls mögliche zellvermittelte Immunantwort könnte zu einem Gewebeschaden führen, der eine Enzephalomyeloneuropathie auslösen könnte, eine nicht-metastatische Krebskomplikation, die auch mit Depression einhergehen kann.

Eine zweite Theorie schlägt antiidiotypische Antikörper vor. Würden Antikörper gegen *TBP*-Antikörper gebildet, könnten diese, sofern in ausreichender Menge im *ZNS* verfügbar, mit freiem Serotonin reagieren und so seine Aktivität in der Synapse reduzieren.

Mögliche Tests, um diese Theorie zu überprüfen, wären:

1. *TBP* müsste im Tierversuch *EAE* auslösen können.
2. *TBP* müsste im Tierversuch zu einer Antikörperbildung führen, die die Serotoninaktivität senkt.
3. Einige Krebspatienten müssten Antikörper haben, welche im Versuchstier die Serotoninaktivität senken.
4. Dieser Antikörper müsste in depressiven Krebspatienten häufiger vorkommen als in nichtdepressiven (Brown & Paraskevas 1982).

2.3.3 Hypothese einer inflammatorischen Genese

Infektionskrankheiten sind mit verschiedenen Verhaltensänderungen assoziiert, die auch als „sickness behaviour“ bezeichnet werden und etwa Unwohlsein, Appetitlosigkeit und depressive Zustände beinhalten. Hierfür werden

inflammatorische Zytokine verantwortlich gemacht. Um diesen Effekt zu studieren, verabreichten Reichenberg et al. Probanden gereinigte Endotoxine, um eine Immunantwort ohne Infektion auszulösen. Wie geplant stiegen die Plasmaspiegel von Zytokinen und Cortisol an und die Probanden entwickelten die erwarteten psychischen Symptome, die sich in einer schlechteren Gedächtnisleistung und Verschlechterungen bei Werten für Depression und Angst äußerten (Reichenberg u. a. 2001).

Musselman et al. versuchten, die Rolle der Zytokine und insbesondere von Interleukin-6 (*IL-6*) in der Entstehung der Depressionen weiter zu beleuchten.

Zytokine sind Peptide, die der interzellulären Signaltransduktion dienen. Unter anderem spielen sie eine wichtige Rolle in der Immunabwehr, wo sie auch Informationen an Hirn und neuroendokrine Systeme abgeben. Dies zeigt sich in einer gesteigerten Aktivität der Hypophyse und in weiterer Folge der Nebennierenrinde, wie es bei Infektionen oder Entzündungen der Fall ist. Besonders *IL-1*, *IL-6* und Tumor Nekrosefaktor (*TNF*) sind hierfür verantwortlich. Diese Zytokine lösen auch ein generelles Krankheitsgefühl aus mit Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Anhedonie – alles Symptome die sich ebenfalls bei Depressionen finden. *IL-6* gilt als wichtigster Aktivator der Akute-Phase-Proteine. Eine erhöhte Aktivität dieser Proteine findet sich unter anderem bei depressiven Personen. Bis zum damaligen Zeitpunkt wurde noch nie eine Messung von *IL-6* im Zusammenhang mit Major Depression und der Hypothalamus-Hypophysenachse durchgeführt. Hierzu verglichen die Autoren die Plasmakonzentrationen von *IL-6* von Krebspatienten mit und ohne Major Depression. Weiters sollte ein Dexamethason-Hemmtest Störungen der Hypothalamus-Hypophysenachse aufzeigen.

Die Autoren rekrutierten Krebspatienten mit und ohne Depression und Patienten, die nur an Depressionen, nicht aber an Krebs litten. 43 nahmen bis zum Ende an der Studie teil. Mit allen Teilnehmern wurde der *SCID* durchgeführt und mehrere Tests wie *HAMD* und das *Carroll Rating Scale for Depression*. Auch die Familienmitglieder wurden bezüglich Stimmung und Verhalten der Probanden befragt.

Entsprechend den Erwartungen der Autoren hatten die Gruppen mit Depression wesentlich höhere *IL-6* Werte als die gesunde Vergleichsgruppe und die

nichtdepressiven Krebspatienten. Die Gruppe mit Krebs und Major Depression wies den geringsten Abfall von Plasmacortisol auf. An zweiter Stelle war die Gruppe ohne Krebs mit Major Depression. Insgesamt ließ sich eine Korrelation zwischen den erreichten Punkten auf der *HAMD* und der Plasmacortisolkonzentration nach Dexamethason-Hemmtest erkennen.

Sollte *IL-6* tatsächlich depressiogen sein, so wären Krebspatienten infolge der Immunantwort auf den Tumor und wegen des zerstörten Gewebes besonders gefährdet. Allerdings würde diese Theorie auch für andere nichtmaligne Krankheiten gelten.

Wie auch aus anderen Studien hervorgeht, sollen besonders Patienten mit Pankreaskarzinom höhere Plasmacortisolwerte nach Dexamethason-Hemmtest aufweisen. In dieser Studie konnte dies jedoch nur für die Patienten mit Pankreaskarzinom und Major Depression nachgewiesen werden. Es war zu bedenken, dass die Fallzahl relativ gering war. Zukünftige Studien könnten die genaue Rolle von *IL-6* bei der Entstehung von Depressionen aufklären (Musselman u. a. 2001).

Ein andere Gruppe von Zytokinen, die in Zusammenhang mit Depression gebracht wird, sind die Interferone (*IFN*), die zur unspezifischen Abwehr gerechnet werden, da sie die virale Vermehrung hemmen und vor allem von virusinfizierten Zellen, aber auch generell bei Entzündungen sezerniert werden (Horn 2005, S.409). Diese Eigenschaft macht man sich beim *IFN-alpha* zunutze, welches bei verschiedenen Erkrankungen, etwa Hepatitis C oder Melanomen, zur Therapie eingesetzt wird. Hierdurch ist eine große Zahl an Patienten großen Mengen davon ausgesetzt, was diesem Interferon besondere Beachtung für die Erforschung der Rolle von Zytokinen bei der Entstehung von Depressionen eingebracht hat.

Bis zu 50% der Patienten, die therapeutisch *IFN-alpha* erhalten, entwickeln Zeichen einer schweren Depression. Studien, die sich mit dem Zusammenhang von Verhaltensstörungen bei *IFN-alpha* -Therapie beschäftigten, zeigten, dass die Gabe des Serotoninwiederaufnahmehemmers Paroxetin vor Beginn der Therapie die Rate an Depressionen der Patienten dramatisch senkte. Während 35% der Placebogruppe die Therapie wegen der Nebenwirkungen abbrach, waren es in der Paroxetingruppe nur 5%. Dies legt dem Verdacht nahe, dass *IFN-alpha* auf den Serotoninhaushalt wirkt. (A. H Miller 2009)

Ein möglicher Mechanismus ist die Wirkung von *IFN-alpha* auf das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (*IDO*), welches Tryptophan zu N-Formylkynurenin abbaut. Patienten die unter *IFN-alpha* -Therapie eine Depression entwickelten, wiesen erhöhte Kynurenin- und erniedrigte Tryptophanspiegel im Blut auf was eine Aktivierung von *IDO* vermuten lässt. Eine Blockade von *IDO* durch den Antagonisten 1-Methyltryptophan zeigte im Mausmodell eine Besserung depressiver Verhaltensmuster.

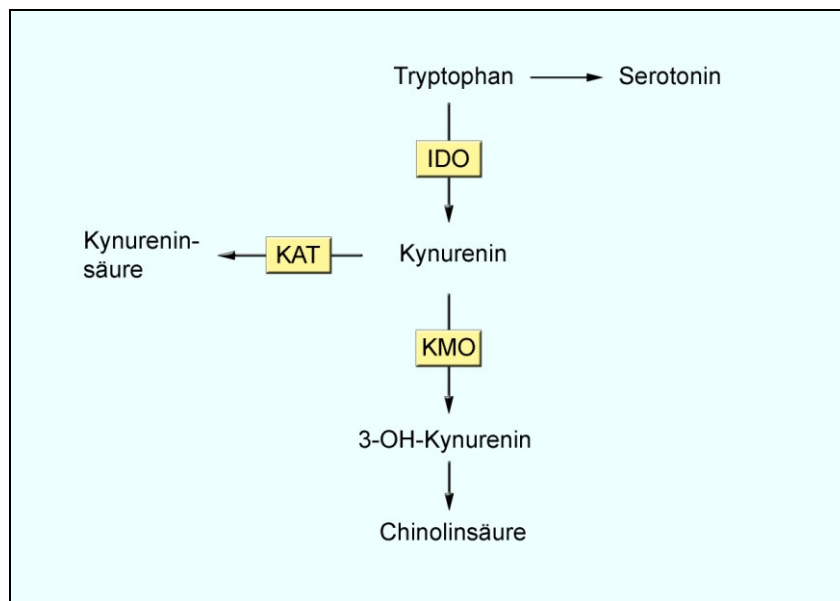


Abbildung 6 – Serotonin Metabolismus

Eine andere mögliche Wirkung auf Serotonin wäre über die Induktion des mitogen-aktivierten-Proteinkinase(*MAPK*)-Wegs, einem Signaltransduktionsweg, der p38 beinhaltet. *IFN-alpha*, aber auch andere Zytokine, induzieren p38, was die Ausbildung und Aktivität des Serotonintransporters erhöht und zu einer geringeren Verfügbarkeit im ZNS führen könnte (A. H Miller 2009).

2.3.4 Glutamaterge Hypothese

Auch Glutamat wird bei der Pathogenese der Depression diskutiert. Verschiedene Studien geben Hinweise auf einen antidepressiven Effekt verschiedener *NMDA*-Rezeptor-Antagonisten, wie D-Cycloserin, Ketamin oder Memantin. Zwischen dem Glutamatsystem und inflammatorischen Prozessen bestehen enge Interaktionen. So sind zwei Moleküle, die den *NMDA*-Rezeptor modulieren können, Produkte des

bereits skizzierten Kynureninmetabolismus (Siehe *Abbildung 4*). Das durch die IDO entstandene Kynurenin kann entweder durch die Kynurenin-Aminotransferase (*KAT*) zu Kynurenin-Säure oder über die Kynurenin-Monooxygenase (*KMO*) zu 3-Hydroxy-Kynurenin und in weiterer Folge zu Chinolinsäure synthetisiert werden. Während Kynurenin-Säure antagonistisch auf den *NMDA*-Rezeptor wirkt, ist vor allem Chinolinsäure ein Agonist. Letzteres kann zu Symptomen einer Depression führen. Untersuchungen deuten darauf hin, dass bei depressiven Zuständen Kynurenin vermehrt zu Chinolinsäure verstoffwechselt wird (Müller & Schwarz 2007).

IFN-alpha und andere Zytokine greifen auch in den Dopaminhaushalt ein und können somit zusätzlich für neurovegetative Symptome wie Anhedonie, psychomotorische Verlangsamung, Schlafstörungen und Müdigkeit verantwortlich sein (A. H Miller 2009).

2.3.5 Hypothese der gestörten Neurogenese

Während Zytokine unter physiologischen Bedingungen eine wichtige Rolle bei der Versorgung der Neuronen und der Neurogenese spielen, scheint eine stark erhöhte oder verlängerte Aktivierung eine Reihe von Abnormitäten zu triggern. Eine geringere Expression von *Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* (Jacobsson & Ottosson 1971), einem Nervenwachstumsfaktor, führt zu einer verminderten Neurogenese, eine vermehrte Ausschüttung von Sauerstoff und Stickstoff führt zu oxidativem Stress, zusätzlich induzieren die Zytokine eine Apoptose in Astrozyten und Oligodendrozyten. All dies scheint für die kognitive Leistung und das Verhalten eine Rolle zu spielen (Andrew H. Miller u. a. 2009).

2.3.6 Hypothese eines paraneoplastischen Syndroms

Depression könnte auch ein Symptom eines paraneoplastischen Syndroms mit Befall des Zentralnervensystems sein. Die Symptome entsprechen teilweise denen der paraneoplastischen limbischen Enzephalitis (*PLE*). Die *PLE* wird vor allem bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom, aber auch bei anderen Erkrankungen, wie etwa Brust- und Hodentumoren, beobachtet. Bis zu 60% der Patienten leiden an Depressionen, hinzu kommen Angstzustände, Persönlichkeitsveränderungen, Reizbarkeit, epileptische Anfälle und Gedächtnisverlust. Interessant ist, dass auch bei der *PLE* die neurologischen Symptome in

der Regel der Diagnose des Tumors bzw. anderer körperlicher Symptome weit vorausgehen (Makrilia u. a. 2009; Cornelius u. a. 1986; Farrugia u. a. 2005).

Kriterien für die Diagnose *PLE* sind erstens die entsprechende Klinik, zweitens muss der Tumor innerhalb von vier Jahren nach Auftreten der Symptome diagnostiziert werden, drittens müssen andere Ursachen ausgeschlossen werden und letztlich müssen im *EEG*, *MRT* oder Liquor Hinweise auf die Erkrankung zu finden sein. Im *MRT* sind dies Signalveränderungen im Temporallappen, vor allem in *T2*-gewichteten Aufnahmen, und atrophische Veränderungen in *T1*-gewichteten. Im *EEG* finden sich slow-wave und sharp-wave Aktivitäten und im Liquor Entzündungszeichen bei negativer Zytologie. Die Diagnose wird auch durch die Tatsache erschwert, dass ähnliche Symptome durch andere Komplikationen, wie etwa Hirnmetastasen, metabolische Ursachen oder Nebenwirkungen der Therapie verursacht werden können (Gultekin u. a. 2000).

Als Ursache der *PLE* wird ebenfalls eine Autoimmungenese vermutet. Autoantikörper wie *anti-Hu*, *anti-Ta* und *anti-Ma* lassen sich in 60% der Fälle identifizieren. Der genaue Pathomechanismus ist jedoch noch nicht geklärt (Gultekin u. a. 2000).

2.3.7 Weitere diskutierte Einflussfaktoren

Mehrere der oben diskutierten Hypothesen deuteten pathophysiologische Pfade mit einem direkten oder indirekten Einfluss auf die serotonerge Neurotransmission an. In diesem Zusammenhang sind möglicherweise einige frühere Beobachtungen von Relevanz. Es gibt Fallberichte von Patienten mit Pankreaskarzinom, bei denen erhöhte Werte von 5-Hydroxyindolessigsäure (*5-HIAA*), ein Abbauprodukt des 5-Hydroxytryptamin (*5-HT* bzw. Serotonin), im Harn gefunden wurden, eine Befundkonstellation ähnlich wie Karzinoidsyndrom. Dazu kamen weitere Symptome des Syndroms wie Flush, Durchfälle, Exsikkose, Delir, sowie Depressionen und Angst (Dengler 1959; Peart 1963; McMullen Jr. & Hanson 1958). In den entsprechenden Tumoren selbst wurden erhöhte Werte von *5-HT* gefunden (Peart 1963).

Lehmann berichtete von einem Fall eines Patienten mit Karzinoid mit schweren psychiatrischen Symptomen, unter anderem depressivem katatonen Stupor, bei dem eine Therapie mit hochdosiertem Tryptophan und einem Serotonin-

Antagonisten innerhalb eines Tages enorme Verbesserungen brachte (Lehmann 1966).

Auch wenn das Karzinoidsyndrom nicht der typischen Symptomatik des Pankreaskarzinoms entspricht, wäre es denkbar, dass das Pankreaskarzinom regelmäßig *5-HT* oder ähnliche Moleküle produziert und dadurch die Aminosäure Tryptophan konsumiert. Dies könnte zu einer geringeren Verfügbarkeit im ZNS führen und Depressionen auslösen (Jacobsson & Ottosson 1971).

Green und Austin suchten in einem sehr ausführlichen Review (Green & Austin 1993) nach weiteren neuroendokrinen Ursachen. Sie betrachteten hierfür die einzelnen Hormone im menschlichen Körper in Verbindung mit dem Pankreaskarzinom. Unter anderem wiesen sie darauf hin, dass sich bei depressiven Patienten häufig Hypercortisolismus und pathologische Werte beim Dexamethason-Hemmtest finden, und sowohl *ACTH* als auch *CRH* vom Pankreaskarzinom direkt sezerniert werden kann, woraus ein Cushing-Syndrom und eine damit einhergehende Depression resultieren kann (Upton & Amatruda 2011). Dieser Effekt könnte über die oben beschriebene Wirkung von Interleukinen noch verstärkt werden. Auch wäre es eine Erklärung für die beschriebene leichte Hyperglykämie und Insulinresistenz bei Pankreaskarzinompatienten (Schwartz u. a. 1978).

Gegen diese Hypothese sprechen allerdings die Ergebnisse von Joffe et al., die in der Vergleichsgruppe mit Magenkarzinompatienten keine physiologische Suppression im Dexamethason-Hemmtest fanden. Auch waren die Depressionen bei ihren eingeschlossenen Patienten mit Pankreaskarzinom nur leicht bis mittelschwer ausgeprägt (Joffe u. a. 1986).

Ähnliche Theorien gibt es zum *Parathormon*, dessen Sekretion sowohl in endokrinen als auch exokrinen Tumoren des Pankreas beschrieben wurde. Zwar sind keine direkten depressiogenen Eigenschaften von Parathormon bekannt, jedoch führt ein hoher Parathormonspiegel zu Hyperkalzämie. Hohe Kalziumspiegel können wiederum verschiedene psychische Symptome zur Folge zu haben, unter anderem Depressionen, aber auch Lustlosigkeit, Reizbarkeit u. a. bis hin zu Bewusstseinsveränderungen und psychotischen Zuständen. Leichte Hyperkalzämie bei Pankreaskarzinompatienten wurde schon berichtet und könnte verantwortlich für die häufig beschriebenen Symptome sein (Monno u. a. 1984).

TRH wurde zwar im Pankreas gefunden, scheint jedoch nicht in größeren Mengen sezerniert zu werden. Dennoch leiden Patienten mit Pankreaskarzinom häufiger an einer Schilddrüsenüberfunktion als Kontrollpersonen. Da Probleme im Schilddrüsenhaushalt ebenfalls zu depressiven Zuständen führen können, sollte in Zukunft vermehrt auf diese Werte geachtet werden (Haines u. a. 1982).

Insulin und *Glukagon* werden primär im Pankreas gebildet und sollen daher noch erwähnt werden. Die Tatsache, dass viele der Pankreaskarzinompatienten an einer Hyperglykämie leiden, jedoch nur selten an einer Hypoglykämie, macht eine vermehrte Insulinausschüttung unwahrscheinlich und spricht eher für Glukagon. Mehrere Studien fanden jedoch keine erhöhten Glukagonwerte bei Pankreaskarzinompatienten (Schwartz u. a. 1978).

Die Autoren diskutierten auch ein bisher kaum beachtetes mögliches Pathogenesemodell: Es ist bekannt, dass Infusionen von *Natriumlaktat* zu Angstzuständen und bei prädisponierten Personen auch zu Panikattacken führen. Dasselbe gilt für den Metaboliten *Bicarbonat* (Pitts & McClure 2011; Liebowitz u. a. 1984). Täglich werden große Mengen an Bicarbonat im Pankreas gebildet, um die Magensäure im Duodenum zu neutralisieren. Bei Verschluss eines Ductus könnte Bikarbonat von den Epithelien resorbiert werden und in die Blutbahn gelangen. Im Tierversuch war die erste Reaktion des Pankreas auf eine Obstruktion der Gallengänge eine Hypersekretion und erst nach längerem Bestehen eine verminderte Ausscheidung. Die so zugeführte Menge Bikarbonat könnte ausreichend sein, die oben genannten Symptome auszulösen (Green & Austin 1993).

2.3.8 Depression als Auslöser des Pankreaskarzinoms

Wie eingangs erwähnt, scheint es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Depressionen und einem daraus resultierenden erhöhten Krebsrisiko zu geben. Dennoch sollte diese Theorie nicht ohne weiteres beiseite gelassen werden.

In einer großen Metaanalyse von 2007 versuchten Oerlemans et al. die bis dahin gefundenen Ergebnisse zusammenzufassen. Nur prospektive Studien, bei denen die Depression mit objektiven Messmethoden erhoben wurde, wurden eingeschlossen (insgesamt 13). Zwar waren die Ergebnisse nicht signifikant, dennoch fand sich eine Tendenz hin zu einem Zusammenhang, was auch mit früheren Studien im Einklang steht (Oerlemans u. a. 2007).

Es gilt zu bedenken, dass das generelle Risiko, an Krebs zu erkranken, berechnet wurde. Einige Studien erhoben sogar nur das Risiko einzelner Krebsarten, im Speziellen Brust- und Lungenkrebs. Zahlen über das Pankreaskarzinom waren in vielen der Studien nicht extra angeführt. Außerdem sind die Fallzahlen bei prospektiven Studien relativ klein, was für seltene Tumoren wie das Pankreaskarzinom noch problematischer ist. Es ist nicht auszuschließen, dass größere Studien oder Metaanalysen signifikante Ergebnisse liefern würden. Von Karzinomen im Allgemeinen lässt sich nicht zwangsläufig auf das Pankreaskarzinom rückschließen. Ein weiterer limitierender Faktor ist, dass nur ein Zeitfenster von wenigen Jahren betrachtet werden kann. Oft müssen Risikofaktoren lange bestehen, um eine Wirkung zu zeigen.

Als mögliche Mechanismen zur Krebsentstehung diskutierten die Autoren, dass möglicherweise Depressionen nur einen ersten Schritt anzeigen, der zur Krebsentstehung führt, etwa eine hormonelle Umstellung. Weiters könnten Einflüsse der Depression auf das Immunsystem eine Rolle spielen. Auch wäre denkbar, dass gleiche oder benachbarte Gene sowohl für die Entstehung von Krebs als auch für die Entwicklung einer Depression wichtig sind, wofür es aber noch keine Hinweise gibt. Ferner könnten auch Antidepressiva potenziell eine kanzerogene Wirkung haben, was aber bisher nicht belegt werden konnte (Makrilia u. a. 2009).

Komorbiditäten wie Nikotin- oder Alkoholabusus, welche bekannte Risikofaktoren darstellen, spielen eine Rolle in der Onkogenese. Für Krebs im Allgemeinen konnten Oerlemans et al. keine signifikanten Hinweise hierfür finden (Oerlemans u. a. 2007), für das Pankreaskarzinom im Speziellen liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor.

2.3.9 Zusammenfassung der diskutierten Hypothesen zum Zusammenhang von Pankreaskarzinom und affektiven Störungen

Die diskutierten Pathogenesemodelle sind ausgesprochen vielfältig. Die einen betrachten die Folgen einer unspezifischen Immunreaktion (Interferone, Zytokine, Kortison), andere suchen die Ursache der Depression in vom Pankreaskarzinom gebildeten Stoffen, die entweder direkt oder indirekt in die verschiedenen Hormonachsen eingreifen oder zur Bildung von Antikörpern und Autoantikörpern

führen. Auch könnten die retroperitoneale Lage oder eine Raumforderung im Gangsystem des Pankreas eine Rolle spielen. Zuletzt darf auch die Frage inwiefern eine Depression ursächlich bei der Entstehung eines Pankreaskarzinoms mitwirken könnte nicht unbeachtet bleiben.

Leider ist für keines der genannten Modelle die Datenlage so eindeutig, dass die Frage nach der Entstehung von Depression bei Pankreaskarzinom als geklärt angesehen werden kann.

3 Diskussion

Ursprünglich war das Ziel dieser Diplomarbeit, Angst und Depression bei Pankreaskarzinom gleichermaßen zu berücksichtigen. Leider fand sich zur Angst deutlich weniger Literatur. Hinzu kommt, dass das im Englischen häufig verwendete „anxiety“ sich nicht ohne weiteres mit „Angst“ übersetzen lässt. Meist scheint eher eine „Besorgnis“ gemeint zu sein. Aus diesen Gründen liegt der Schwerpunkt der Arbeit auf Depression bei Pankreaskarzinom.

Viele Fragen zu Depression bei Pankreaskarzinom sind unklar. Die Prävalenz lässt sich nur grob schätzen, was vor allem damit zu tun haben dürfte, dass die Frage, ab wann von einer Depression gesprochen und womit ihr Vorhandensein erhoben wird, von Untersucher zu Untersucher variiert. Wichtiger scheint die Häufigkeit im Verhältnis zu anderen Malignomen zu sein. Hier schneidet das Pankreaskarzinom signifikant schlechter ab als vergleichbare Karzinome, womit zumindest die These, das Pankreaskarzinom würde vermehrt zu Depressionen führen, bestätigt scheint. Studien mit größeren Fallzahlen und einheitlichen Testverfahren könnten zu genaueren Zahlen hinsichtlich der Inzidenz führen.

Besonders schwer zu klären ist die Frage, wie viele der Patienten schon vor Diagnosestellung beziehungsweise vor dem Auftreten erster körperlicher Symptome an Depressionen leiden. Nicht jeder Patient sucht wegen depressiver Symptomatik einen Psychiater auf, vor allem, wenn die Beschwerden noch nicht lange bestehen. Dies macht das Durchsehen der Krankenakten auf die Diagnose „Depression“ zu einem sehr ungenauen Mittel. Retrospektive Befragungen der Patienten und deren Angehöriger unterliegen einem Recall Bias. Abhilfe würden hier sehr große und über lange Zeit durchgeführte prospektive Studien schaffen. Nur so könnten genug Patienten mit Pankreaskarzinom erfasst werden, um signifikante Ergebnisse zu liefern. Gleichzeitig könnte mit einer derartigen Studie vielleicht die Frage, inwiefern nicht doch eine Depression Auslöser eines Pankreaskarzinoms sein könnte, beantwortet werden. Besonders sollten auch bekannte Risikofaktoren des Pankreaskarzinoms erhoben werden, da, wie bereits erwähnt, Alkohol- und Nikotinabusus bekannte Komorbiditäten bei Depression sind.

Schwierig gestaltet sich auch die Ursachensuche. Viele verschiedene Pathogenesemodelle wurden diskutiert. Nur einige beziehen sich ausschließlich

auf das Pankreaskarzinom. Oft werden Effekte von Immunreaktionen diskutiert, die ganz analog auch bei vielen anderen Erkrankungen und Malignomen vorkommen. Weitere Forschungen in diese Richtung (wie die Messung der verschiedenen Zytokine und Interferone im Serum von Patienten mit Pankreaskarzinom) sind unterstützenswert. Sollte hier ein eindeutiger Zusammenhang gefunden werden, gilt es jedoch weiter die Ursache zu klären, warum das Immunsystem gerade bei Pankreaskarzinompatienten derart reagiert.

Ich konnte keine Daten über die Durchführung der von Brown und Paraskevas (Brown & Paraskevas 1982) vorgeschlagenen Experimente bezüglich eines basischen Proteins aus Krebszellen und dessen immunvermittelte Wirkung auf den Serotoninhaushalt finden. Ein derartiges Protein, welches möglicherweise nur von Pankreaskarzinomen sezerniert würde, würde immerhin erklären, warum diese Symptome nicht in gleicher Ausprägung bei anderen Malignomen auftreten.

Die Idee, das Pankreaskarzinom könnte vermehrt Tryptophan konsumieren, scheint durchaus möglich. Serotonin als Stoffwechselprodukt ist zwar unwahrscheinlich, da dann die Symptomatik eines Karzinoidsyndroms öfter auftreten müsste, jedoch könnten ähnliche, weniger biologisch wirksame Metaboliten gebildet werden und so zu einer Verringerung des verfügbaren Tryptophans führen. Diese Theorie ließe sich durch die Messung von Tryptophan und *5-HIAA* im Serum von Pankreaskarzinompatienten erhärten.

Auch für die Theorie, Zytokine würden die *IDO* aktivieren was zu niedrigeren Tryptophanspiegeln führen könnte, wäre eine Messung des Tryptophans im Serum hilfreich, zusätzlich müssten hierzu die *IDO*-Aktivität und die Kynurenin-Säure-Spiegel bestimmt werden.

Eine vermehrte Bicarbonat-Rückresorption bei Verschluss des Ductus pancreaticus oder kleinerer Gänge im Pankreas (Green & Austin 1993) scheint noch nicht ausreichend erforscht und könnte durch Bicarbonat-Messungen in Serum und Harn erfolgen.

Eine ausreichend große Studie könnte mit entsprechenden Laboruntersuchung gleich mehrere der genannten Theorien gleichzeitig untersuchen, ohne für die teilnehmenden Patienten eine größere Belastung darzustellen.

Bei den psychometrischen Tests sollten solche gewählt werden, die international Verwendung finden, um vergleichbare Daten zu erhalten. Wie die Studie von

Kelsen et al. (Kelsen u. a. 1995) zeigte, führen zu viele verschiedene Fragebögen dazu, dass die Compliance der Patienten sinkt, darum sollte die Auswahl sehr gründlich erfolgen. Anders als bei den Laboruntersuchungen sind hier also enge Grenzen gesetzt.

Einige Studien lassen vermuten, dass Männer nicht nur ein größeres Risiko haben an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, sie scheinen auch eher im Rahmen der Erkrankung Depressionen zu entwickeln, obwohl Frauen ein höheres Lebenszeitrisiko aufwiesen, an Depressionen zu erkranken. Diesem Phänomen könnten zukünftige Studien mehr Beachtung schenken.

Es gibt Hinweise darauf, dass die chronische Pankreatitis ebenfalls psychiatrische Symptome, wie Depression oder psychotische Zustandsbilder, zur Folge haben kann (Rickles 1945; Schuster & Iber 1965). Diese Diplomarbeit beschränkt sich auf das Pankreaskarzinom.

Literaturverzeichnis

- Arbitman, R., 1972. Psychiatric manifestations of carcinoma of the pancreas. (Report of a case). *Psychosomatics*, 13(4), S.269-271.
- Böcker, W., Denk, H. & Heitz, P., 2004. *Pathologie* 3. Aufl., Elsevier, Urban & Fischer Verlag.
- Brown, J. & Paraskevas, F., 1982. Cancer and depression: cancer presenting with depressive illness: an autoimmune disease? *The British Journal of Psychiatry*, 141(3), S.227-232.
- Cannon, W.B., 1927. The James-Lange Theory of Emotions: A Critical Examination and an Alternative Theory. *American Journal of Psychology*, 39(1/4), S.106-124.
- Carney, C.P. u. a., 2003. Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. *Psychosomatic medicine*, 65(5), S.884.
- Clark, K.L. u. a., 2010. Psychological distress in patients with pancreatic cancer-an understudied group. *Psychooncology*, 19(12), S.1313-1320.
- Cornelius, J.R., Soloff, P.H. & Miewald, B.K., 1986. Behavioral manifestations of paraneoplastic encephalopathy. *Biological Psychiatry*, 21, S.686-690.
- Dengler, H., 1959. Atypisches Carcinoidsyndrom mit vermehrter Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure bei Pankreascarcinom. *Journal of Molecular Medicine*, 37(23), S.1245–1248.
- Eberle, M.A. u. a., 2002. A New Susceptibility Locus for Autosomal Dominant Pancreatic Cancer Maps to Chromosome 4q32-34. *American Journal of Human Genetics*, 70(4), S.1044-1048.
- Egger, J.W., 2005. Das biopsychosoziale Krankheitsmodell. *Grundzüge eines wissenschaftlich begründeten ganzheitlichen Verständnisses von Krankheit. Psychologische Medizin*, 2, S.3–12.
- EORTC, 2011. EORTC Quality Of Life - Questionnaires - QLQ-C30. Available at: http://groups.eortc.be/qol/questionnaires_qlqc30.htm [Zugegriffen September 26, 2011].
- Everhart, J. & Wright, D., 1995. Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Pancreatic Cancer. *Journal of the American Medical Association*, 273(20), S.1605 - 1609.
- Farrugia, M. u. a., 2005. Paraneoplastic limbic encephalitis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 107, S.128-131.
- Fras, I. & Litin, E.M., 1967. Comparison of Psychiatric Manifestations in Carcinoma of the Pancreas, Retroperitoneal Malignant Lymphoma, and Lymphoma in Other Locations. *Psychosomatics*, 8(5), S.275-277.

- Fras, I., Litin, E.M. & Bartholomew, L.G., 1968. Mental symptoms as an aid in the early diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology*, 55(2), S.191-198.
- Fras, I., Litin, E.M. & Pearson, J.S., 1967. Comparison of Psychiatric Symptoms in Carcinoma of the Pancreas with Those in Some Other Intra-abdominal Neoplasms. *The American Journal of Psychiatry*, 123(12), S.1553-1562.
- Fritzsche, K. u. a., 2003. *Psychosomatische Grundversorgung: mit 9 Tabellen* 1. Aufl., Berlin [u.a.]: Springer.
- Green, A.I. & Austin, C.P., 1993. Psychopathology of pancreatic cancer. A psychobiologic probe. *Psychosomatics*, 34(3), S.208.
- Griffeth, B.T. & Mehra, A., 2008. Panic as a Harbinger of Pancreatic Cancer. *Psychosomatics*, 49(6), S.538-539.
- Gultekin, S.H. u. a., 2000. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*, 123(7), S.1481 -1494.
- Haines, A.P. u. a., 1982. A case-control study of pancreatic carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 103, S.93-97.
- Hessel, A. u. a., 2001. Symptom-Checkliste SCL-90-R: Testtheoretische Überprüfung und Normierung an einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Diagnostica*, 47(1), S.27–39.
- Holland, J. u. a., 1986. Comparative psychological disturbance in patients with pancreatic and gastric cancer. *The American Journal of Psychiatry*, 143(8), S.982-986.
- Horn, F., 2005. *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium* 3. Aufl., Thieme.
- Jacobsson, L. & Ottosson, J.O., 1971. Initial mental disorders in carcinoma of pancreas and stomach. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 47(S221), S.120–127.
- James, W., 1884. What is an Emotion? *Mind*, 9(34), S.188-205.
- Jia, L. u. a., 2010. Investigation of the Incidence of Pancreatic Cancer-Related Depression and Its Relationship with the Quality of Life of Patients. *Digestion*, 82, S.4-9.
- Joffe, R.T. u. a., 1986. Depression and carcinoma of the pancreas. *General Hospital Psychiatry*, 8(4), S.241-245.
- Kelsen, D.P. u. a., 1995. Pain and depression in patients with newly diagnosed pancreas cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 13(3), S.748.

- Labori, K.J. u. a., 2006. Symptom profiles and palliative care in advanced pancreatic cancer—a prospective study. *Supportive Care in Cancer*, 14(11), S.1126-1133.
- Lehmann, J., 1966. Mental disturbances followed by stupor in a patient with carcinoidosis: Recovery with Tryptophan treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 42(2), S.153-161.
- Liebowitz, M.R. u. a., 1984. Lactate Provocation of Panic Attacks: I. Clinical and Behavioral Findings. *Archives of General Psychiatry*, 41(8), S.764-770.
- Löhr, J.-M., Büchler, M.W. & Friess, H., 2008. *Pankreaskarzinom: aktuelle Diagnostik und Therapie* 2. Aufl., UNI-MED Verl.
- Makrilia, N. u. a., 2009. Depression and pancreatic cancer: a poorly understood link. *Journal of the Pancreas*, 10(1), S.69–76.
- Maruish, M.E., 2000. *Handbook of psychological assessment in primary care settings* 1. Aufl., Routledge.
- McMullen Jr., F.F. & Hanson, H.H., 1958. Excessive urinary 5-hydroxy-3-indole acetic acid in the absence of a metastatic carcinoid. *Circulation*, 18(5), S.883.
- Miller, A. H., 2009. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain, behavior, and immunity*, 23(2), S.149–158.
- Miller, Andrew H., Maletic, V. & Raison, C.L., 2009. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological psychiatry*, 65(9), S.732-741.
- Möller, Laux & Kapfhammer, 2011. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* 4. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York: Springer Medizin.
- Monno, S. u. a., 1984. Exocrine pancreatic cancer with humoral hypercalcemia. *American Journal of Gastroenterology*, 79(2), S.128-132.
- Müller, N. & Schwarz, M.J., 2007. Immunologische Aspekte bei depressiven Störungen. *Der Nervenarzt*, 78(11), S.1261-1273.
- Musselman, D.L. u. a., 2001. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *The American Journal of Psychiatry*, 158(8), S.1252.
- Nkondjock, A. u. a., 2005. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer. *International Journal of Cancer*, 114(5), S.817-823.
- Oerlemans, M. u. a., 2007. A meta-analysis on depression and subsequent cancer risk. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3(1), S.29.
- Passik, S.D. & Roth, A.J., 1999. Anxiety symptoms and panic attacks preceding pancreatic cancer diagnosis. *Psycho-Oncology*, 8(3), S.268–272.

- Pearl, W., 1963. Carcinoid syndrome due to pancreatic-duct neoplasm secreting 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxytryptamine. *The Lancet*, 281, S.239-243.
- Perlas, A.P. & Faillace, L.A., 1964. Psychiatric Manifestations of Carcinoma of the Pancreas. *The American Journal of Psychiatry*, 121, S.182.
- Permert, J. u. a., 1994. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 330(5), S.313-318.
- Pitts, F.N. & McClure, J.N., 2011. Lactate Metabolism in Anxiety Neurosis. *The New England Journal of Medicine*, 277(25), S.1329-1336.
- Rauh, E., Grundmann, H. & Svitak, M., 2008. *Handbuch Psychosomatische Begutachtung: Ein praktisches Manual für Ärzte und Versicherer* 1. Aufl., Elsevier, Urban & Fischer Verlag.
- Reichenberg, A. u. a., 2001. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of General Psychiatry*, 58(5), S.445.
- Rickles, N.K., 1945. Functional Symptoms As First Evidence of Pancreatic Disease. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 101(6).
- Savage, C. & Noble, D., 1954. Cancer of the Pancreas: Two Cases Simulating Psychogenic Illness. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 120(1-2).
- Schuster, M.M. & Iber, F.L., 1965. Psychosis With Pancreatitis: A Frequent Occurrence Infrequently Recognized. *Archives of Internal Medicine* 116(2), S.228-233.
- Schwartz, S.S. u. a., 1978. A prospective study of glucose tolerance, insulin, C-peptide, and glucagon responses in patients with pancreatic carcinoma. *The American Journal of Digestive Diseases*, 23, S.1107-1114.
- Sheibani-Rad, S. & Velanovich, V., 2006. Effects of depression on the survival of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*, 32(1), S.58.
- Singer, M.V., 2005. *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten: Grundlagen- Diagnostik- Therapie* 2. Aufl., Springer.
- STATISTIK AUSTRIA, 2011. STATISTIK AUSTRIA - Bauchspeicheldrüse. Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/bauchspeicheldruese/index.html [Zugegriffen Februar 8, 2011].
- Tersmette, A.C. u. a., 2001. Increased Risk of Incident Pancreatic Cancer Among First-degree Relatives of Patients with Familial Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*, 7(3), S.738 -744.
- Uomo, G., Gallucci, F. & Rabitti, P.G., 2006. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. *Journal of the Pancreas*, 7(2), S.157-162.

- Upton, G.V. & Amatruda, T.T., 2011. Evidence for the Presence of Tumor Peptides with Corticotropin-Releasing-Factor-like Activity in the Ectopic ACTH Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 285(8), S.419-424.
- Wallen, G.D., Connolly, F.H. & Gittleson, N.L., 1972. A case of carcinoma of the pancreas with a psychiatric presentation. *The British Journal of Clinical Practice*, 26(3), S.132-133.
- Weiner, I.B. & Craighead, W.E., 2010. *The Corsini Encyclopedia of Psychology* 4. Aufl., John Wiley and Sons.
- Yaskin, J.C., 1931. Nervous symptoms as earliest manifestations of carcinoma of the pancreas. *Journal of the American Medical Association*, 96(20), S.1664.
- Zabora, J. u. a., 2001. The Prevalence of Psychological Distress by Cancer Site. *Psychooncology*, 10(1), S.19-28.