

**Aus der
Medizinischen Klinik III
für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin
am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum
Bergmannsheil
der Ruhr-Universität Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. Horst Harald Klein**

**Querschnittsstudie zur Untersuchung
von Selbstregulation und Rauchen als
Prädiktoren für Lungenkrebs**

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum**

**vorgelegt von
Michael Bloch
aus Lüdinghausen**

2019

Dekan: Prof. Dr. med. Ralf Gold

Referent: Prof. Dr. med. A. Koch

Co-Referent: Prof. Dr. rer. nat. Monika
Raulf

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2019

Abstract

Michael Bloch, Querschnittsstudie zur Untersuchung von Selbstregulation und Rauchen als Prädiktoren für Lungenkrebs

Einleitung: Die Erforschung zur Genese des Lungenkarzinoms steht in einer langen Tradition genetisch-determinierter Hypothesen. Dem Einfluss psychosozialer Risikofaktoren wurde aufgrund methodischer Studienschwächen und differierender Ergebnisse allenfalls ein psychologisch abmildernder Effekt nach der Krebsdiagnose aus psychoonkologischer Sicht eingeräumt. Daher konzentrierte sich die onkologische Forschung lange Zeit auf den Einfluss sogenannter kanzerogener Noxen, welche in einem dem Immunsystem nicht zugänglichen Prozess die Entstehung eines malignen Zellclons begünstigen. Neuere Erkenntnisse der Psychoneuroimmunologie legen allerdings einen mindestens modulierenden Effekt über die neuroendokrinologische Achse bereits in der Krebsentstehung nahe. Vor dem Hintergrund, dass bei Diagnosestellung bereits die Mehrzahl der Patienten einer kurativen Therapie nicht mehr zugeführt werden können kommt der primärpräventorischen Messung psychosozialer Risikofaktoren eine hohe medizinische Bedeutung zu. Die vorliegende Arbeit beleuchtet dabei sowohl die Modulation des Rauchverhaltens als konservativen Risikofaktor durch den Faktor Selbstregulation als auch den Einfluss belastender Lebensereignisse, so genannte Severe Lifetime Events auf die Tumorgenese.

Methoden: Über einen Zeitraum von 15 Monaten wurden in einer Querschnittsstudie 240 Patienten des Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikums Bergmannsheil Bochum untersucht. Alle Patienten, die älter als 40 Lebensjahre waren, bisher keine Lungenkrebsdiagnose erhalten hatten, und die eine Computertomographie des Thorax erhielten, wurden nach Aufklärung und Zustimmung initial mithilfe von drei Fragebögen interviewt. Konsekutiv erfolgte nach Auswertung der Thoraxaufnahmen und histologischen Befunde eine Zuordnung der in den Interviews erzeugten Scores. Daraufhin wurde eine logistische Regression mit den Parametern Rauchen, Selbstregulation, sowie Scores zur Messung von Severe Lifetime Events (SRRS, TLEQ) durchgeführt. Dabei wussten weder Patient und Interviewer etwas über das Ergebnis der Untersuchung, noch wussten Radiologe und Pathologe, etwas über den Studiengegenstand (Verblindung).

Ergebnis: Es wurden mehrere Modelle mittels logistischer Regression angepasst. Die Selbstregulation modifiziert die Odds von Rauchern bei schlechter Selbstregulation signifikant um den Faktor 2,6755 mit einem $p < 0,05$. Die Selbstregulation hat somit einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung des Bronchialkarzinoms im Zusammenhang mit dem Rauchverhalten. Die OR für eine schlechte Selbstregulation gegenüber einer guten beträgt bei Nichtrauchern 14,3 (95%-KI:3,95-51,87, $p < 0,0001$), die OR Lungenkrebs zu bekommen beträgt für Raucher vs Nichtraucher bei schlechter Selbstregulation 21,818 (95%-KI:2,5-190,1, $p < 0,0053$), bei guter Selbstregulation findet sich kein signifikanter Einfluss mit einer OR von 1,5 (95%-KI:0,44-5,12, $p < 0,51$). Das Risiko für einen Raucher mit schlechter Selbstregulation beträgt knapp 58% im Gegensatz zu 5,9% für einen Nichtraucher mit guter Selbstregulation. Damit ist das Risiko knapp 10-mal höher für einen Raucher mit schlechter Selbstregulation. Das Risiko für einen Raucher mit hoher Selbstregulation beträgt 8,7%. Gerade in Verbindung mit dem Rauchen wirkt sich somit eine niedrige Selbstregulation schwerwiegender auf das Outcome eines Lungenkarzinoms aus, als eine hohe Selbstregulation bei Nicht-Rauchern. Überdies korrelieren weder der SRRS (OR: 0,99, 95%-KI:0,99-1,0004) noch der TLEQ (OR:0,86, 95%-KI:0,54-1,3) mit dem Risiko eines Bronchialkarzinoms.

Diskussion: Mit dieser Studie wurde versucht die Schwächen frühere Studien zu berücksichtigen. Die Ergebnisse bestätigen die von Grossarth et al. gefundenen Zusammenhänge, dass Risikofaktoren zur Entstehung des Lungenkrebses, allen voran der psychosoziale Risikofaktor Rauchen durch den Faktor Selbstregulation signifikant moduliert werden. In Zusammenschau mit neueren Ergebnissen der Psychoneuroimmunologie wächst somit auch das Verständnis für den Einfluss der Psyche auf das Immunsystem und somit auf eine mögliche Krebsentstehung. Zur weiteren Klärung dieser Zusammenhänge sollten zukünftige Studien die Aktivität der Neuroendokrinen Achse über den Kortisolüberschuss genauso beinhalten wie die Messung der Selbstregulation.

Unseren Patienten

Inhalt

INHALT	1
ABKÜRZUNGEN	3
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
TABELLENVERZEICHNIS	4
1. EINLEITUNG	5
1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Lungenkarzinoms	5
1.1.1 Histologische Unterteilung des Lungenkarzinoms	7
1.1.2 Diagnostik und Therapie	7
1.2 Psychosoziale Risikofaktoren und Krebsgenese	8
1.2.1 Historische Betrachtung	8
1.2.2 Allgemeine psychosoziale Risikofaktoren zur Krebsgenese	8
1.2.3 Psychoneuroimmunologie und HPA-Achse	9
1.2.4 Krebspersönlichkeit	12
1.2.5 Psychosoziale Risikofaktoren beim Bronchialkarzinom	13
1.3 Fazit	15
2. ZIELSETZUNG	16
3. METHODEN	17
3.1 Durchführung	17
3.1.1 Studiendesign	17
3.1.2 Ablauf	17
3.1.3 Verblindung	18
3.1.4 Einschlusskriterien	18
3.1.5 Ausschlusskriterien	18
3.2 Klinische Parameter	19
3.2.1 Patientendaten	19
3.2.2 Primärer Endpunkt	19
3.2.3 Haupthypothese	19
3.2 Fragebögen	20
3.3.1 SR-Fragebogen	20
3.3.2 SRRS	22
3.3.3 TLEQ	23
3.4 Statistik	25
3.4.1 Fallzahlberechnungen	25
3.4.2 Auswertungen, Modelldefinition und logistische Regression	26
3.4.3 Datenhaltung	29

4.	ERGEBNISSE	30
4.1	Deskriptive Auswertung	31
4.1.1	Demografischer Überblick	31
4.1.2	Rauchverhalten, Geschlecht und LC	32
4.1.3	Selbstregulation	33
4.1.4	Selbstregulation und Rauchen	35
4.1.5	SRRS	38
4.1.6	TLEQ	39
4.2	Analytische Auswertung	41
4.2.1	Logistische Regression und ORs	41
4.2.2	SR-Score, Rauchen und Lungenkrebsrisiko	44
4.2.3	SRRS, TLEQ und Lungenkrebsrisiko	46
5.	DISKUSSION	47
5.1	Methodik Diskussion	47
5.1.1	Studiendesign	47
5.1.2	Patienten, Interviewer, Situation und Fragebögen	48
5.2	Ergebnisdiskussion	49
5.2.1	Kohortenmerkmale	49
5.2.2	Selbstregulation	50
5.2.3	SRRS und TLEQ	57
5.3	Schlussfolgerung	59
6.	ZUSAMMENFASSUNG	60
	LITERATURVERZEICHNIS	62
	ANHANG	70
	LEBENS LAUF	82

Abkürzungen

ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
Abb.	Abbildung
BHL	Bergmannsheil
BMI	Body Mass Index
CT	Computer Tomografie
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CI	Confidence Interval
EGFR	Endothelial Growth Factor Receptor
GCP	Good Clinical Practice
HPA	Hypothalamic Pituitary Adrenal
HR	Hazard Ratio
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
K-ras	Kirsten rat sarcoma (viral oncogene)
LILACS	Literature of Latin America and the Caribbean
LC	Lung Cancer
LJ	Lebensjahre
MMP	matrix metalloproteinase
NR	Nicht Raucher
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
OR	Odds Ratio
POMC	Proopio Melano Corticotropin
PY	Packet Years
P	Probability
PNI	Psychoneuroimmunologie
RR	Relatives Risiko
R	Raucher
SLE	Severe Lifetime Event
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SR	Selbstregulation
SRRS	Social Readjustment Rating Scale
TLEQ	Traumatic Life Event Questionnaire
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs	versus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Mortalität beim LC	5
Abbildung 2	Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten beim Lungenkarzinom	6
Abbildung 3	Effekte von Stress-assoziierten Faktoren auf die Tumor Mikroumgebung	11
Abbildung 4	HPA-Achsen-Aktivität	14
Abbildung 5	Studienablauf	18
Abbildung 6	SR-Bogen nach Grossarth	21
Abbildung 7	SRRS Fragebogen nach Rahe und Holmes	22
Abbildung 8	TLEQ nach Kubany et al.	24
Abbildung 9	Ausschnitt aus der Access-Tabelle „SRL-Studie“	29
Abbildung 10	Altersverteilung unterteilt nach Geschlecht	31
Abbildung 11	Gegenüberstellung des Rauchverhaltens bei Männern und Frauen	32
Abbildung 12	Verteilung der Patienten über die SR-Score-Gruppen	34
Abbildung 13	LC und SR-Score unterteilt nach Geschlecht	35
Abbildung 14	Übersicht der SRRS-Punkteverteilung	38
Abbildung 15	Übersicht der SLEs im TLEQ	40
Abbildung 16	Ausgabe der logistischen Regression in R	41
Abbildung 17	Konfidenzintervalle für die aus dem Modell berechneten ORs	42
Abbildung 18	Einfluss von SR auf das Outcome bei Rauchern und Nicht-Rauchern	44
Abbildung 19	Output aus R für das Modell der logistischen Regression mit SRRS und TLEQ	46
Abbildung 20	Vergleich der Risikokonstellationen relativ und absolut	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Theoretische Konzepte einer psychosozialen Krebsgenese nach Schwarz	12
Tabelle 2	Diskutierte Persönlichkeitsmerkmale zur Krebsentstehung nach Schwarz	13
Tabelle 3	Kodierung der Planvariablen	28
Tabelle 4	Baseline Tabelle der untersuchten Kohorte	30
Tabelle 5	Mittelwerte der SR-Scores	33
Tabelle 6	LC und Rauchverhalten in absoluten und relativen Zahlen	36
Tabelle 7	LC und SR-Score in absoluten und relativen Zahlen	36
Tabelle 8	LC, Rauchverhalten und SR-Score	37
Tabelle 9	Relative SRRS-Verteilung stratifiziert nach Risikogruppen	39
Tabelle 10	Prozentuale Verteilung der SLEs in Abhängigkeit zum LC	40
Tabelle 11	ORs aus dem logistischen Regressionsmodell für die Risikofaktoren SR und Rauchen	42
Tabelle 12	Ergebnisse der Chi ² -Schätzung	43
Tabelle 13	LC-Wahrscheinlichkeiten bei unterschiedlichen Risikokonstellationen	45
Tabelle 14	ORs von SRRS und TLEQ	46
Tabelle 15	Risikofaktoren und Risikokonstellationen beim Bronchialkarzinom	52
Tabelle 16	Vergleich der Vorannahmen von Grossarth et al. mit den Studienergebnissen	53
Tabelle 17	Ergebnisse des Autonomietrainings im prospektiven Follow-Up	55

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Lungenkarzinoms

US Amerikanische Zahlen belegen den Lungenkrebs (LC = lung cancer) 2012 als zweithäufigstes Malignom bei Männern mit einer Inzidenz von 71,6 und einer Mortalität von 56,2 von 100.000 Männern. Bei den Frauen liegt das Lungenkarzinom mit einer Inzidenz von 52,1 direkt hinter dem häufigsten Malignom, dem Brustkrebs (122,2) und einer Mortalität von 36,4 von 100.000 Frauen. Insgesamt verzeichnet das LC bei beiden Geschlechtern mittlerweile die höchste Mortalität (s. Abb. 1) [1].

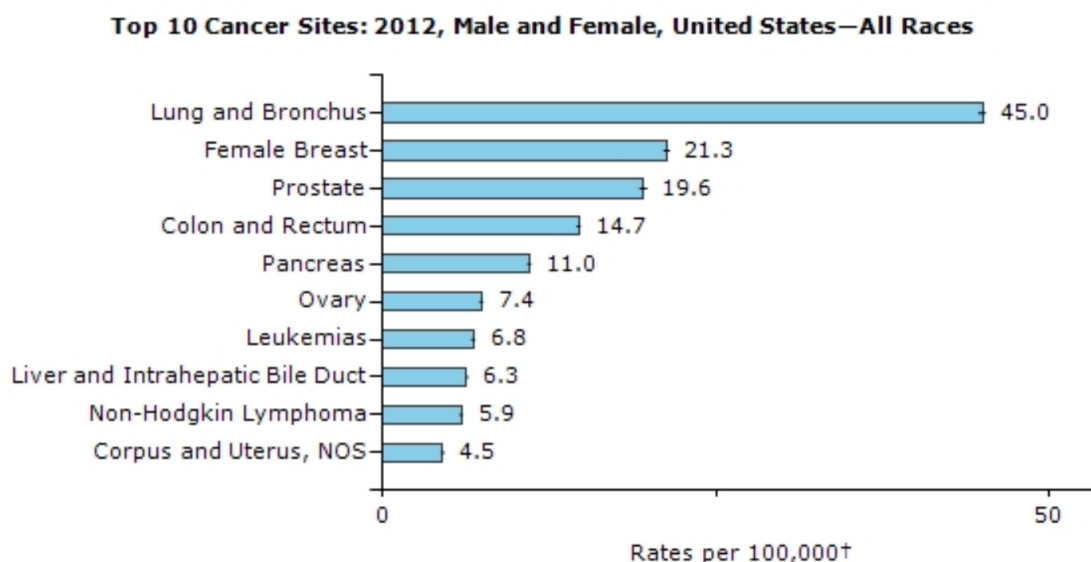


Abbildung 1 Mortalität beim LC. Nach Untersuchungen des amerikanischen Centers for Disease Control verzeichnet das Lungenkarzinom in Nordamerika bei beiden Geschlechtern mittlerweile die höchste Mortalität [1].

Laut WHO stellt LC im Jahr 2018 einen Anteil von 18,2% aller Krebsarten dar [2]. Deutschland verzeichnete im Jahr 2014 53840 Neuerkrankungen. Lungenkrebs gilt hierbei als häufigste Todesursache bei den Männern und der zweithäufigsten Todesursache bei den Frauen. Dabei entwickeln sich die nach Alter standardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bei beiden Geschlechtern gegenläufig. Bei den Männern ist seit den 1990 Jahren ein Rückgang um 20%, bei den Frauen ein Anstieg um 30% festzustellen (s. Abb. 2) [3].

Trotz zahlreicher Fortschritte auf dem Gebiet der onkologischen Therapie verbleibt die Fünf- Jahres-Überlebensrate beim LC auf einem Niveau von 5,5-15,7% [4, 5].

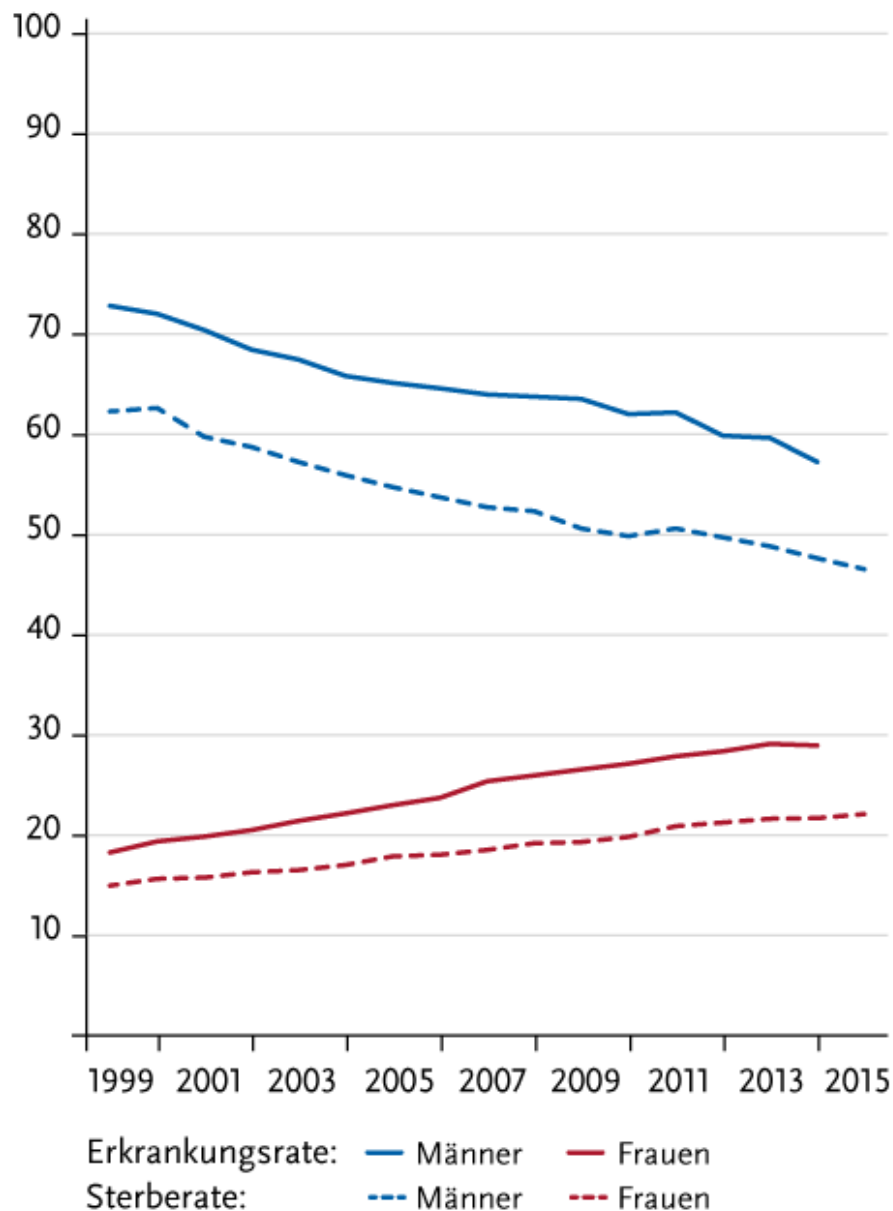


Abbildung 2 Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten beim Lungenkarzinom (Deutschland 1999 – 2015, je 100.000). Die Darstellung erfolgt unterteilt nach Geschlecht, dabei ist der gegenläufige Trend der Inzidenzen unter den Geschlechtern deutlich zu erkennen [3].

Dies ist nicht zuletzt auf die sehr späte Diagnose und eine sehr unspezifische Symptomatik zurückzuführen [6-8]. Als häufigste Risikofaktoren werden das inhalative Rauchen (aktiv/passiv), sowie die Belastung durch Radon, Asbest, Arsen, Diesel, Silicium und Chrom genannt [9].

Weiterhin beschreiben Danei et al. u. a. behaviorale Faktoren wie Alkoholkonsum, fehlende körperliche Aktivität, obst- und gemüsearme Ernährung sowie Einflüsse durch exogene Noxen wie Abgase und Stäube [10].

Allgemeine Thesen zur Kanzerogenese basieren auf dem vor 60 Jahren begründeten Paradigma der Mutationstheorie nach Bauer nachdem eine einzelne Zelle zu einem nicht vom körpereigenen Immunsystem erkannten Zell-Klon mutieren und zu einem malignen Tumor heranwachsen kann [11]. Daher konzentrieren sich Krebsforscher in erster Linie auf das zelluläre Geschehen. Bereits der Begründer der Pathologie Rudolf Virchow hatte erkannt, dass sich alle Zellen aus Zellen entwickeln (omnis cellula e cellula) [12].

1.1.1 Histologische Unterteilung des Lungenkarzinoms

Das LC ist ein vom Epithel der Lunge ausgehender Tumor, der sich histologisch in Nichtkleinzellige (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC, 85%) und Kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC 15%) Tumore unterteilen lässt [13]. Das NSCLC teilt sich dabei in Plattenepithel-, Adeno- sowie dem großzelligen Lungenkarzinom auf.

1.1.2 Diagnostik und Therapie

Die diagnostische Sicherung erfolgt histologisch entweder bei suspekten pleuranahen Raumforderungen nach computertomografisch (CT) gestützter Feinnadelpunktion, oder Materialgewinnung mittels Bronchoskopie. Darüber hinaus kommen Endosonografische Lymphknotenpunktion, Video assistierte Thorakoskopie, sowie die Magnetresonanztomografie oder CT des Gehirns und die Positronen-Emissions-Tomografie zur Metastasensuche zum Einsatz. Die Therapie richtet sich nach aktueller S3-Leitline von 2018 nach der Histologie, dem Mutationsstatus, den Rezeptormutationen, dem Stadium sowie der Filialisierung des Lungenkarzinoms [8]. Somit setzen viele Maßnahmen bei einer früherkennenden Diagnostik an, um eine Prognoseverbesserung durch eine frühzeitige Therapie zu erreichen. Daher werden geeignete Verfahren zur Messung des individuellen Risikos gesucht, die schnell und kostengünstig für eine große Anzahl von Patienten durchführbar sind [14].

1.2 Psychosoziale Risikofaktoren und Krebsgenese

1.2.1 Historische Betrachtung

Einen Zusammenhang zwischen körperlichen Leiden und traumatischen Ereignissen, so genannter Severe Lifetime Events (SLE), machten sich bereits die Priester der Asklepios zu Nutze, indem sie Träume von Patienten analysierten [15]. Erste Beschreibungen vom Auftreten plötzlicher negativer Ereignisse im Zusammenhang mit einer Krebsentstehung finden sich bereits im Jahr 1846 bei Walshe et al. [16].

1.2.2 Allgemeine psychosoziale Risikofaktoren zur Krebsgenese

Die meisten Studien zu psychosozialen Risikofaktoren bei Krebs finden sich in der Literatur im Zusammenhang mit Mammakarzinomen. In einer Untersuchung von 250 Frauen mit Brust- und Uterus-Karzinomen beschreibt H. Snow 1893 die neurotischen Agenzien als die stärksten Ursachen, darunter seelischer Disstress, gefolgt von Erschöpfung und Enttäuschung [17]. Chen et al. kamen darüber hinaus zu dem Schluss, dass SLEs zu einem signifikanten Prädiktor für Brustkrebs mit einer Odds Ratio (OR) von 11.6 herangezogen werden können [18].

Eine israelische Forschungsgruppe untersuchte 2008 in einer Fall-Kontrollstudie mit 622 Frauen im Alter unter 45 Jahren die Zusammenhänge zwischen Psyche und Brustkrebs mittels Brief Symptom Inventory und Life Event Questionnaire. Von 622 Frauen hatten 255 Brustkrebs und 367 waren gesund. Dabei zeigten die erkrankten Patientinnen einen hohen Score für Depressionen und einen niedrigen Score für Optimismus und Glück im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die kumulative Anzahl der SLEs (>2) unterschied sich signifikant in den beiden Gruppen. Die Multivarianzanalyse bestätigte die Exposition mit mehr als zwei SLEs als positiv assoziiert mit Brustkrebs (OR:1.62, Konfidenzintervall (KI):1.09–2.40) und identifizierte die Exposition mit Glück und Zufriedenheit als protektiven Effekt auf Brustkrebs (OR:0.75, KI:0.64-0.84) [19].

Demgegenüber liegen allerdings auch kritische Berichte anderer Forscher vor, die auf fehlerhafte Methodik bei der Analyse von Zusammenhängen zwischen Mammakarzinomen und SLEs verweisen [20].

Überdies wird ein Zusammenhang zwischen passivem Coping und einer höheren Mortalität aber nicht bestritten [21]. Insgesamt werden prospektive Untersuchungen zur Feststellung einer Assoziation zwischen Stress und Brustkrebs gefordert [22].

Eine Metaanalyse von 618 Studien von 1982-2007 der Cochrane-, PubMed- und LILACS-Datenbanken zeigte zwar keine Assoziation mit generellem Stress, allerdings war das relative Risiko ($RR=1,78$, $p=0,058$) bei Exposition mit intensiven und häufigen Stress erhöht [23]. Ando et al. konnten in einer Regressionsanalyse signifikanten ($p<0,05$) psychologischen Disstress vor Diagnosestellung bei Patienten mit Charaktereigenschaften, wie Angst feststellen [24].

Im Vergleich zu Nicht-Krebspatienten weisen Krebspatienten einen prämorbid höheren Score hinsichtlich Repression und Depression im Minnesota Multiphasic Personality Inventory Test auf [25].

In der Baltimore Epidemiologic Catchment Area Studie wurden über 24 Jahre 3177 Nicht-Krebspatienten in einer Follow-Up-Studie mittels Cox Proportional-Hazard-Modelle untersucht, um relative Gefahren bei Menschen mit Depressionen in der Anamnese zu schätzen. Das Risiko-Setting umfasste 334 Krebs-Inzidenzen, welche eine spezifische Assoziation von Depression und hormonell bedingten Krebsarten mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,9 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 1,2-3,0 aufwies. Darunter findet sich auch eine signifikante erhöhte Hazard Ratio bezüglich Brustkrebs bei Frauen (HR: 4,4, 95%-KI: 1,08-17,6) [26].

1.2.3 Psychoneuroimmunologie und HPA-Achse

Der Begriff Psycho-Neuro-Immunologie (PNI) geht auf den amerikanischen Wissenschaftler Robert Ader zurück, der als erster den Einfluss der Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis (HPA-Achse, s.u.) auf das Immunsystem untersuchte [27].

Malarkey et al. definieren den Begriff PNI als Wechselwirkung zwischen Verhalten, Nerven-, Hormon und Immunsystem [28]. Daher werden Dysfunktionen des Immunsystems aufgrund endokriner Effekte im Zusammenhang mit Krebs diskutiert [29, 30].

Wissenschaftler der Stanford Universität untersuchten in diesem Zusammenhang den Einfluss der Neuroendokrinen-Achse hinsichtlich der Krebsprogression in Abhängigkeit von Stressoren. Dabei wird unter anderem die Abweichung von der normalen täglichen Cortisol-Synthese als allostatistische Reaktion gewertet [31].

Damit werden Anpassungsreaktionen eines Organismus auf chronische Belastungsreaktion beschrieben.

Im Folgenden soll die Funktion der HPA-Achse beschrieben werden. Über die Umwandlung von Umweltsignalen, die vom limbischen System (Gyrus cinguli) als Stress interpretiert werden, wird über Glutamat aus der Amygdala (Speicherung von Vorerfahrungen) das CRH-Gen (Corticotropin Releasing Hormone) induziert, woraus eine Synthese von CRH im Hypothalamus resultiert.

Das CRH sorgt in den Nervenzellen der Hypophyse zur Expression von POMC (Pro-opiomelanocortin) und somit zu einer Synthese von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), was in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde die Bildung von Cortisol und anderen Stresshormonen hervorruft. Die Konsequenzen sind eine verminderte Produktion von Sexualhormonen, innere Unruhe und Appetitlosigkeit. Weitere Auswirkungen im Hirnstamm (Locus coeruleus) sind die noradrenergisch verursachte Erhöhung von Puls, Blutdruck und Atmung durch Aktivierung des für die Tyrosin-Hydroxylase kodierenden Gens. Gleichzeitig werden Nervenwachstumsfaktoren gehemmt [31].

Katecholamine und Glucocorticoide aus der Nebenniere, dem Gehirn und den Sympathischen Nervenenden können die Aktivität vieler Aktivitätskomponenten der Tumor-Mikroumgebung modulieren. Darunter die Promotion von Tumorzellwachstum, Migration und Invasivitätspotentialen, sowie die Stimulation von Tumor-Neoangiogenese durch die Produktion von pro-angiogenetischen Faktoren. Stresshormone können ebenfalls onkogene Viren aktivieren, sowie Aspekte der Immunfunktion, wie Antikörper- und Zytokinproduktion modifizieren. Insgesamt wird dadurch eine tumorbegünstigende Umgebung geschaffen.

Daran beteiligt sind CRF (corticotrophin-releasing factor), IL-6 (Interleukin-6), MMP (matrix metalloproteinase), sowie VEGF (vascular endothelial growth factor) [32, 33], s. Abb. 3.

Ähnlich wie Verhaltensforscher eine Risiko-Assoziation zwischen feindseligem Verhalten (Typ A) und kardiovaskulären Inzidenzen aufzeigen konnte, werden biopsychosoziale Verhaltensmuster ebenfalls als Risiko-steigernd diskutiert. Dabei werden vor allem Coping-Strategien in den Vordergrund gestellt [30].

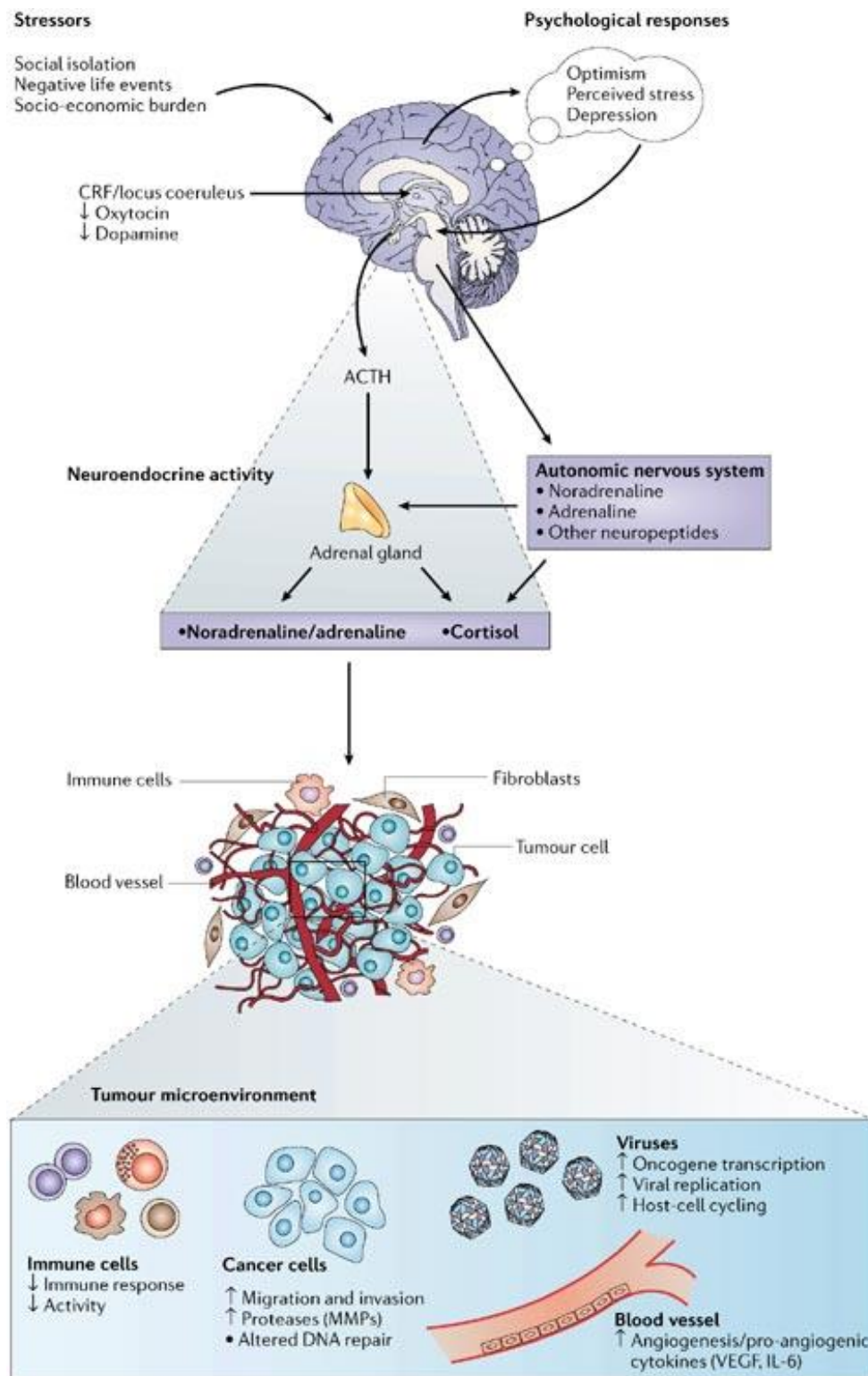


Abbildung 3 Effekte von Stress-assoziierten Faktoren auf die Tumor Mikroumgebung. Dargestellt sind die Prozesse, wie sie Antoni et al. beschrieben haben [33]. Schlüsselfunktion hat der immunsuppressive Effekt der HPA-Achse. Katecholamine und Glucocorticoide aus der Nebenniere, dem Gehirn und den Sympathischen Nervenenden können die Aktivität viele Aktivitätskomponenten der Tumor-Microumgebung modulieren. Darunter die Promotion von Tumorzellwachstum, Migration und Invasivitätspotentiale, sowie die Stimulation von Tumor-Neoangiogenese durch die Produktion von pro-angiogenetischen Faktoren. Stresshormone können ebenfalls onkogene Viren aktivieren, sowie Aspekte der Immunfunktion, wie Antikörper- und Zytokinproduktion modifizieren. Insgesamt wird dadurch eine tumorbegünstigende Umgebung geschaffen. Daran beteiligt sind CRF, IL-6, MMP, sowie VEGF.

1.2.4 Krebspersönlichkeit

Die generelle Attribution von persönlichen Merkmalen im Sinne einer Krebspersönlichkeit wird von Schwarz et al. kritisch gesehen [34]. Die Varianz der in der psychoonkologischen Literatur gefundenen Persönlichkeitsbezüge variiert stark. Darüber hinaus lassen methodische Schwächen im Studiendesign, beispielsweise bei retrospektiver Betrachtung von bereits Erkrankten einen großen Einfluss der bereits bestehenden Erkrankung vermuten. Ein spezifischer Typus carcinomatosus (Typ C) kann daher aus heutiger Sicht nicht klar identifiziert werden (s. Tabelle 1).

Tabelle 1 Theoretische Konzepte einer psychosozialen Krebsgenese nach Schwarz [34].

Krebspersönlichkeit	depressiv, harmoniebedürftig, gefühlsisoliert, trennungssensibel
Typ C-Verhalten	nachgiebig, überangepasst, unterwürfig, abhängig
Risikoverhalten, -einstellungen	Verleugnung von Bedrohung, Vermeidung präventiver Maßnahmen
Diss-Stress	chronische Überlastung
Lebensentwurf, Lebenssinn	Verlust, Aufgabe wesentlicher Lebensinhalte und Lebensziele

Allerdings identifiziert Schwarz Beziehungen zwischen behavioristischen Aspekten, wie dem erhöhten Tabak- und Alkoholkonsum und psychischer Verfasstheit, welche mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen. Weitere von Schwarz beschriebene Persönlichkeitsmerkmale fasst Tabelle 2 zusammen.

Das Konzept einer so genannten „Krebspersönlichkeit“ wurde seitens der psychosomatischen Medizin daher bereits 1996 verworfen [35]. Dem gegenüber werden jedoch weiterhin bestimmte individuelle Prädiktoren unterstellt.

Tabelle 2 Diskutierte Persönlichkeitsmerkmale zur Krebsentstehung nach Schwarz. Dargestellt sind die Ausprägungen beim Bronchial- und Mammakarzinom [34].

Bronchialkarzinom	Mammakarzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Verleugnung und Verdrängung, Verminderte Gefühlsabfuhr • gehemmte Sexualität • Unterwürfigkeit bei gleichzeitig hoher Durchsetzungskraft • hohes moralisch-ethisches Selbstkonzept • erhöhte Extraversion • erniedrigter Neurotizismus • vermehrt Verlusterlebnisse • erhöhte Depressivität 	<ul style="list-style-type: none"> • Verleugnung und Verdrängung • verminderter oder übermäßiger Ausdruck von Ärger und Wut • sexuelle Zurückhaltung • erhöhte Extraversion • erniedrigter Neurotizismus • masochistische Charakterstruktur • vermehrt Verlusterlebnisse • Neigung zu Depression

1.2.5 Psychosoziale Risikofaktoren beim Bronchialkarzinom

Die Erforschung der Genese des Lungenkarzinoms durch den Einfluss psychosozialer Faktoren wurde in den letzten 30 Jahren kontrovers diskutiert. Während Garsen et al. anmerken, dass es bis jetzt wenig überzeugende Anhaltspunkte für einen Zusammenhang gäbe, weisen Chida et al. in einer Meta-Analyse auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen psychosozialen Faktoren und einer höheren Inzidenz ($p=0,005$), einer erhöhten Mortalität ($p<0,001$) sowie einer erniedrigten Überlebenszeit ($p<0,001$) hin [36, 37].

Überdies kritisieren Ledford et al. in der Zeitschrift Nature den hypothetischen Charakter von allgemein anerkannten Theorien zur Krebs- und Metastasenentstehung. Sie kommen zu dem Schluss, dass man sich keiner Möglichkeit, neue Erkenntnisse herbeizuführen verweigern sollte [38].

So legen aktuelle psychoneuroimmunologische Ansätze nahe, dass Stress über eine Sympathikus-Hyperaktivität ähnliche Effekte auf die Entstehung von Adenokarzinomen der Lunge hat, wie die Exposition durch Nikotin. In einer Untersuchung aus dem Jahr 2014 zeigten Schuler et al., dass die stressbedingte Expression von adrenergen Rezeptoren dieselben Signalkaskaden aktiviert, wie eine Nikotinexposition. Die Expression von beta-adrenergen Rezeptoren durch den Sympathikus führt zu einer Aktivierung der Adenylatcyclase, welche für die Triggerung von Endothelial Growth Factor Receptor EGFR, VEGFR, K-Ras und p53

verantwortlich gemacht wird. Im nicht hypersympathischen Zustand sorgen GABAerge (gamma aminobutyric acid) Neuronen für eine Hemmung dieser Signalkaskaden. Kommt es zu einer Sympathikus-Hyperaktivität werden diese Neuronen gehemmt, was in der Folge zu einer Mutation von EGFR, VEGFR, K-Ras, p53 und anderer den Zellzyklus regulierender Faktoren führt (s. Abb. 4) [39, 40].

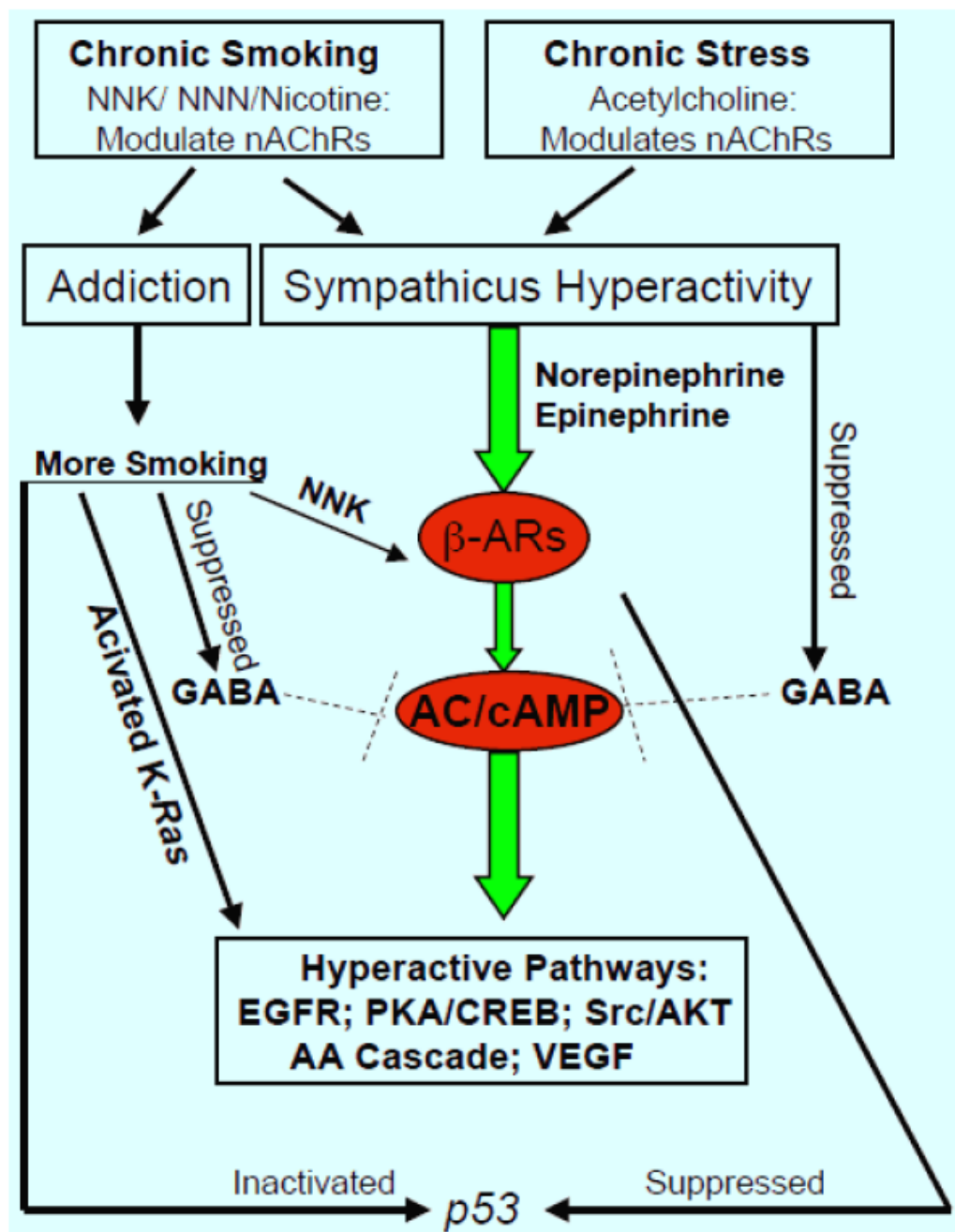


Abbildung 4 HPA-Achsen-Aktivität. Arbeitsmodell zur Darstellung der zentralen Rolle der durch Rauchen und chronischem psychologischen Stress getriggerten Sympathikus-Hyperaktivität bei der Regulation von Tabakrauch abhängigen Adenokarzinomen der Lunge nach Schuler et al. [39, 40]. Kommt es zu einer Sympathikus-Hyperaktivität werden inhibierende GABAerge Neuronen gehemmt, was in der Folge unter anderem zur Mutation von EGFR, VEGFR, K-Ras, p53 führt.

Ergebnisse aus der kardiologischen Forschung diskutieren ähnliche Effekte der HPA-Achse auf die Entstehung der koronaren Herzerkrankung [41].

1.3 Fazit

Die Untersuchungen psychosozialer Risikofaktoren zur Kanzerogenese liefern bisweilen widersprüchliche Ergebnisse. Frühere Studien fokussieren traumatische Lebenszeitereignisse, charakterlicher Faktoren und die Unterstellung einer Krebspersönlichkeit. Wohingegen letztere Hypothese verworfen wurde zeigen Untersuchungen zu lebenskritischen Ereignissen in aktuellen Metaanalysen zumindest Fehler in der Methodik [20]. Der sehr junge Forschungszweig der PNI liefert einen vielversprechenden Ansatz zur Erklärung des Einflusses der HPA-Achse auf ein mögliches Tumorwachstum. Dabei wird von einem das Immunsystem modulierenden Einfluss durch Stresshormone ausgegangen, welche konsekutiv zur Tumorinitiation beitragen kann [31, 39, 42, 43]. Die Objektivierung der HPA-Achsen-Aktivität durch standardisierte Fragebögen, ohne Messung des Cortisolexcesses stellt dabei sowohl große Anforderungen an das Studiendesign, als auch an die Interpretation der Ergebnisse. Hauptproblem ist dabei das subjektive Empfinden des untersuchten Patienten. Stress muss erst als solcher empfunden werden und birgt daher ein hohes subjektives Moment. Da jede Stressexposition einer vorherigen Bewertung durch das limbische System unterzogen wird, die wiederum auf angenehme, oder aversive Vorerfahrungen beruht, können Expositionen auch als nicht stressend empfunden werden [32]. Bei der Messung von SLEs ist vor diesem Hintergrund auffallend, dass zwar quantitativ eine Messung von SLEs vorgenommen wurde, nicht aber deren Bedeutung (Impact) für das Individuum gemessen wird. Zukünftige Studien sollten dies berücksichtigen. Die größten Probleme bei der Erforschung von Zusammenhängen zwischen Krebs und Psyche ergeben sich laut Lipton et al. aus der Betrachtungsweise des Problems. So wird nach Newton'scher Vorstellung der Mensch als Maschine durch Regeln der linearen Monokausalität zu erklären versucht, obwohl die neueren Erkenntnisse der Quantenphysik, die einen synergistischen Prozess nahelegen dem widersprechen [44]. In diesem Sinn plädieren Eysenk et al. für eine synergistische Betrachtung [45]. Es wird daher ein Studiendesign gesucht, welches den oben genannten Anforderungen zumindest näherungsweise gerecht wird und den Schwächen früherer Untersuchungen begegnet.

2. Zielsetzung

Der Zusammenhang zwischen psychosozialen Faktoren und dem Auftreten von Lungenkarzinomen ist auch wegen Mängeln früherer Studien umstritten. Durch das Design dieser Studie – insbesondere durch Befragen vor Diagnosestellung - sollen Störfaktoren minimiert und genauere Aussagen getroffen werden. Neu ist außerdem die Kombination der verwendeten Fragebögen. Wir orientieren uns hier am Vorbild kardiologischer Studien. Eine positive Korrelation zwischen den psychosozialen Faktoren, dem Raucherstatus und dem Auftreten von Lungenkarzinomen könnte die Anwendung der Fragebögen in der klinischen Routine nahelegen und somit eine frühzeitige weiterführende Diagnostik von Hoch-Risiko-Patienten ermöglichen.

In der vorliegenden Studie wurden psychosoziale Risikofaktoren anhand eines Screening-Interviews mit drei Fragebögen erfasst. In Anlehnung an ähnliche Studiendesigns wurden Patienten des Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikums Bergmannsheil (BHL), die eine Computertomographie (CT) des Thorax erhalten und keine Vordiagnose einer malignen Erkrankung haben vor Befundmitteilung interviewt [46, 47]. Die initiale Überlegung, alle Patienten mit einem in einer Röntgen-Thoraxaufnahme nachgewiesenen Rundherd in die Studie einzuschließen, wurde verworfen, da in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer malignen Erkrankung hoch ist und die Beunruhigung der Patienten durch den Befund einen Einfluss auf die Beantwortung der Fragebögen haben könnte. Stattdessen wurden Patienten eingeschlossen, die eine CT des Thorax erhalten. Es soll die Frage geklärt werden, ob psychosoziale Risikofaktoren, die mit den Interviews festgestellt wurden, mit dem Auftreten einer malignen Lungenerkrankung korrelieren. Dabei orientieren wir uns sowohl an anerkannten und etablierten Methoden, welche bereits zahlreich zur Erforschung psychosozialer Risikofaktoren und der Genese von kardiovaskulären Erkrankungen [40, 48-58] zum Einsatz gekommen sind, als auch an üblichen Verfahren der Psychoonkologie [59-62].

Gekennzeichnet sind diese Methoden durch das Erfassen von Risikofaktoren, dem Erzeugen von Scores mittels Fragebögen oder Interviews, sowie der Analyse von Beziehungen zwischen Diagnose, Risikofaktoren und Scores. In unserer Studie gehen wir daher den Fragen nach, ob es modulierende Effekte auf das Lungenkrebsrisiko gibt und ob psychosoziale Risikofaktoren dabei eine Rolle spielen.

3. Methoden

3.1 Durchführung

3.1.1 Studiendesign

Das Design entspricht einer Querschnittsstudie. Im ersten Teil der Studie wurden die Befunde und Diagnosen des aktuellen Krankenhausaufenthaltes, die Vorerkrankungen, die Medikation sowie die demographischen Daten der Patienten erfasst. Nach Beurteilung durch die behandelnden Ärzte erfolgt die Planung einer CT des Thoraxes. Daraufhin wurde mit den Patienten ein Interview mittels dreier Fragebögen geführt, welches die Ermittlung von psychosozialen Risiko-Scores zum Ergebnis hatte. Die differentialdiagnostische Befundsicherung wurde in einem zweiten Schritt den Ergebnissen der Fragebögen gegenübergestellt.

3.1.2 Ablauf

Im Rahmen der GCP-Richtlinien erfolgte die Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ruhr Universität Bochum (Register-Nummer: 15-5315 [63]). Somit wurden Patienten des Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikums Bergmannsheil, die eine CT des Thorax erhielten, konsekutiv in die Studie eingeschlossen und mittels der unten näher beschriebenen drei Fragebögen hinsichtlich psychosozialer Risikofaktoren befragt. Die Erfassung der Risikofaktoren bestand in der Messung des Rauchverhaltens, des Grades der Selbstregulation, der Art und Anzahl belastender Lebensereignisse, sowie der Traumatisierung durch belastende Ereignisse.

Es folgte die Übertragung der Daten in eine Access-Datenbank. Nach Abschluss der Behandlung im Krankenhaus und nach erfolgter radiologischer und pathologischer Begutachtung wurden die endgültigen Diagnosen nachgetragen. Nach erfolgter Datenformatierung kamen neben deskriptiven Methoden auch analytische Verfahren, wie eine Logistische Regression zum Einsatz (s. Abb. 5). Somit kann durch Korrelation der Ergebnisse der Befragung mit dem Auftreten maligner Lungenerkrankungen ein möglicher Zusammenhang zwischen der Kombination von psychosozialen Risikofaktoren mit dem Rauchen und dem Auftreten von Lungenkarzinomen untersucht werden.

3.1.3 Verblindung

Der Interviewer hatte vor dem Interview keine Kenntnis über Ergebnis der CT und weiterer Diagnosen. Die Zuordnung von Diagnosen erfolgte durch dritte, welche von den Studieninhalten nichts wussten.

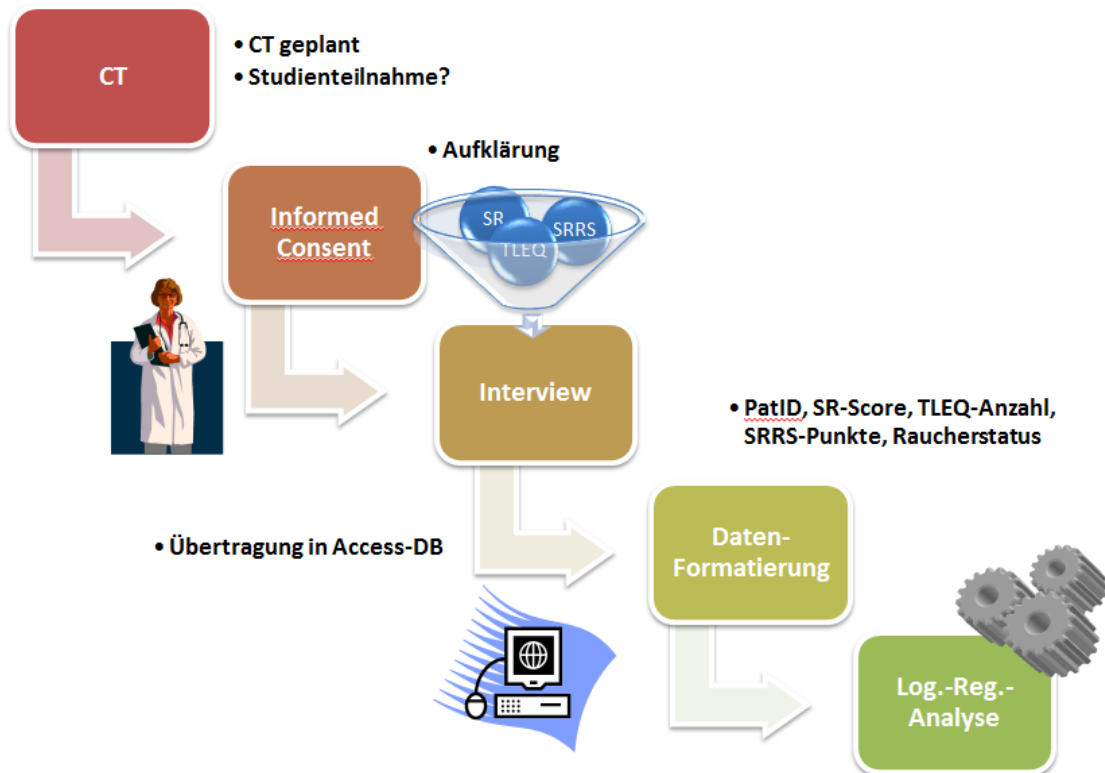


Abbildung 5 Studienablauf. Patienten, bei denen eine CT geplant ist wurden nach der Bereitschaft zur Studienteilnahme gefragt und aufgeklärt. Nach Einwilligung erfolgte das Interview und die Übertragung der Daten in eine Access-Datenbank. Nach Abschluss der Behandlung im Krankenhaus und nach erfolgter radiologischer und pathologischer Begutachtung wurden die endgültigen Diagnosen nachgetragen. Nach einer Datenformatierung wurden die Daten mit dem Programm R mittels Logistischer Regression analysiert.

3.1.4 Einschlusskriterien

- Alle Patienten ≥ 40 Lebensjahre, die eine Computertomographie erhalten,
- unterschriebene Einverständniserklärung.

3.1.5 Ausschlusskriterien

- Patienten, bei denen bereits eine maligne Erkrankung bekannt ist.

3.2 Klinische Parameter

3.2.1 Patientendaten

In der ersten Phase wurden strukturierte Interviews geführt. Neben den in den Fragebögen erfassten Daten wurde den Patientenakten die Anamnese entnommen. Hierbei wurden auch Labordaten und weitere Befunde erfasst. Bei Lücken in der Anamnese wurden diese im Gespräch mit dem Patienten vervollständigt. Nach Vorliegen des endgültigen Entlassungsberichtes wurde dieser den Daten hinzugefügt. Die Studienteilnehmer wurden von einem Projektmitarbeiter ausführlich über den Zweck und die Ziele der Studie, eventuelle Risiken und Nebenwirkungen, sowie über die Vertraulichkeit der erhobenen klinischen und demographischen Daten aufgeklärt. Die Patienten erhielten zusätzlich ein Informations- und Aufklärungsblatt, sowie eine Einwilligungserklärung (Informed Consent s. Anhang A 1). Vor Studienbeginn mussten die Studienteilnehmer diese Einwilligungserklärung unterschreiben. Sie konnten ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen.

3.2.2 Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt ist der Zusammenhang zwischen dem psychosozialen Risikofaktor Selbstregulation (SR-Score, s.u.), Rauchen und dem Auftreten eines LC.

3.2.3 Haupthypothese

Es besteht eine positive Korrelation zwischen den Scores der SR-Fragebögen, dem Rauchverhalten und dem Auftreten von LC. Für die analytische Statistik postulieren wir folgende Hypothesen:

- H_0 = Das Risiko eines LC erhöht sich nicht, wenn neben der Rauchanamnese zusätzlich ein schlechter SR-Score angegeben wird.
- H_1 = Das Risiko eines LC erhöht sich, wenn neben der Rauchanamnese zusätzlich ein schlechter SR-Score angegeben wird.

Weiterhin untersuchen wir empirisch einen Zusammenhang zwischen SLE und dem Auftreten von LC (s.u.).

3.2 Fragebögen

3.3.1 SR-Fragebogen

Da wir in der vorliegenden Arbeit insbesondere die Interaktion zwischen psychosozialen Risikofaktoren messen wollen, wie Sie von Eysenk et al. befürwortet werden [45, 59, 64], greifen wir auf das von Grossarth entwickelte Konzept der Selbstregulation zurück [65].

Definition der Selbstregulation (SR): „Die Selbstregulation beschreibt jede individuelle Fähigkeit des Menschen, durch seine Eigenaktivität im Körper, in der sozialen Kommunikation, in der Kommunikation mit der physischen Umwelt und Natur sowie mit dem erlebten Gottesbild Bedingungen und Zustände zu erreichen, die zur Bedürfnisbefriedigung, Wohlbefinden, Lust, Sicherheit, Hoffnungen und Sinnerfüllung führen und zwar derart, dass sie in Einklang mit der eigenen Person, der Natur und humanen sozialen Zielen stehen“ [65].

Grossarth et al. konnten in einer prospektiven Heidelberger Interventionsstudie zeigen, dass Stress alleine nur einen geringen Stellenwert hat. Tatsächlich stellte sich heraus, dass von den Patienten mit der Kombination aus schlechter Selbstregulation (=Stress), erhöhten Tabakkonsum, chronische obstruktive Bronchitis und familiär-genetischer Belastung insgesamt 28,6% an LC starben ($p < 0,01$). Die über einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass die Addition der obigen Faktoren ohne den Faktor Stress nur zu einer Mortalität von 5,8% führten [65]. Grossarth et al. weisen damit auf den potenzierenden Effekt fehlender Selbstregulation als synergistischen Effekt hin, welcher physikalische Einflüsse stark verstärken kann. Insofern plädieren die Autoren für eine multifaktorielle Untersuchung der Kanzerogenese bei der die Selbstregulation einen großen Einfluss darstellt.

Auch Garsen et al. befürworten die Untersuchung eines interaktiven Effektes psychosozialer Faktoren auf die Krebsentstehung [67]. Weiterhin wiesen Kröz et al. auf den signifikanten positiven Effekt auf die Überlebenszeit bei Kolorektalen Karzinomen und Brustkrebs bei Patienten mit einer guten Selbstregulation hin (OR= 0,58, 95%-KI=0,34-0,97). In der Cox Proportional Hazard Regression mit

stufenweisen Variablen, wie Alter, Charlson Co-Morbidity-Index, Body Mass Index und SR erwies sich die SR als unabhängiger Faktor mit prognostischer Relevanz [68]. Daher wurde der bereits gut validierte 16-Item-Selbstregulations (SR) Fragebogen (Abb. 6) verwendet. Der Fragebogen misst anhand einer Likert-Skala (4-6=stark ausgeprägt, 1-3=schwach ausgeprägt) die eigene Fähigkeit zur zielorientierten Verhaltensänderung und die Fähigkeit, eigene Zufriedenheit und Wohlbefinden herzustellen [68]. Der SR-Fragebogen besitzt eine hohe Validität (Cronbachs $\alpha=0,95$) und eine gute Test-Retest-Reliabilität von 0,80 [69]. Der Fragebogen wird im Rahmen der Studie in deutscher Sprache verwandt (s. Anhang A 2). In der Literatur finden sich für SR-Werte <4 synonym auch die Beschreibungen „schlechte“, oder „niedrige“ SR, sowie für SR-Werte >3 „gute“, oder „hohe“ SR [64, 65, 69].

Questionnaire on Self-regulation	
1. Ability to Change Behaviour in Order to Reach Goals	
SR12	Ability for new behaviour pattern
SR11	Ability to change behaviour to reach pleasant outcome
SR6	Threatening situations: behave to emerge safe
SR10	Find standpoints/behaviour pattern which allow pleasant problem solving
SR7	Attain most important objectives
SR9	Disappointment: no reason for resignation, but cause to change behaviour
SR13	Because of behaviour desired proximity and required distance to important others
SR4	Expand various activities until states change to total satisfaction
2. Achieve Satisfaction and Well-Being	
SR15	Achieve well-being by daily activities
SR14	Activate inner satisfaction over and over again by daily activities
SR2	Actualize wishes and satisfy needs
SR5	arrange different areas of life optimal so that well-being can result
SR3	Achieve situations/states which restore well-being
SR1	Achieve situations/states which motivate
SR8	Achieve situations/states which satisfy wishes and needs optimal
SR16	Behaviour gives rise to situations which cause experiences full of relish

Abbildung 6 SR-Bogen nach Grossarth. Dabei ergeben sich zwei SR-Untergruppen: 1. Die Fähigkeit das Verhalten zu ändern um Ziele zu erreichen und 2. Erreichen von Zufriedenheit und Wohlbefinden. Der Fragebogen misst anhand einer Likert-Skala (4-6 = stark ausgeprägt, 1-3 = schwach ausgeprägt) die eigene Fähigkeit zur zielorientierten Verhaltensänderung und die Fähigkeit, eigene Zufriedenheit und Wohlbefinden herzustellen [69].

3.3.2 SRRS

Für einen Überblick über mögliche Lebensereignisse verwenden wir den auch in anderen Studien verwendeten SRRS-Fragebogen (Social Readjustment and Rating Scale) [61, 70, 71]. Dieser besteht aus 43 Items, welcher nach Rahe und Holmes über die Höhe des Scores bei unterschiedlichen SLEs eine Erhöhung des Krankheitsrisikos darstellt (Abb. 7). Auch dieser Fragebogen wird im Rahmen der Studie in deutscher Sprache verwandt (s. Anhang A 3).

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Krankheit in der näheren Zukunft steigt mit der Anzahl der Punktwerte. Weniger als 150 Punkte führen zu einem 30 prozentigem Risiko, 150-299 Punkte zu einem 50 prozentigen und mehr als 300 Punkte zu einem 80 prozentigem Risiko in der nahen Zukunft krank zu werden.

Rank	Life event	Mean value
1	Death of spouse	100
2	Divorce	73
3	Marital separation	65
4	Jail term	63
5	Death of close family member	63
6	Personal injury or illness	53
7	Marriage	50
8	Fired at work	47
9	Marital reconciliation	45
10	Retirement	45
11	Change in health of family member	44
12	Pregnancy	40
13	Sex difficulties	39
14	Gain of new family member	39
15	Business readjustment	39
16	Change in financial state	38
17	Death of close friend	37
18	Change to different line of work	36
19	Change in number of arguments with spouse	35
20	Mortgage over \$10,000	31
21	Foreclosure of mortgage or loan	30
22	Change in responsibilities at work	29
23	Son or daughter leaving home	29
24	Trouble with in-laws	29
25	Outstanding personal achievement	28
26	Wife begin or stop work	26
27	Begin or end school	26
28	Change in living conditions	25
29	Revision of personal habits	24
30	Trouble with boss	23
31	Change in work hours or conditions	20
32	Change in residence	20
33	Change in schools	20
34	Change in recreation	19
35	Change in church activities	19
36	Change in social activities	18
37	Mortgage or loan less than \$10,000	17
38	Change in sleeping habits	16
39	Change in number of family get-togethers	15
40	Change in eating habits	15
41	Vacation	13
42	Christmas	12
43	Minor violations of the law	11

Abbildung 7 SRRS Fragebogen nach Rahe und Holmes. Dieser besteht aus 43 Items, welcher über die Höhe des Scores bei unterschiedlichen SLEs eine Erhöhung des Krankheitsrisikos darstellt. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Krankheit in der näheren Zukunft steigt mit der Anzahl der Punktwerte. Weniger als 150 Punkte führen zu einem 30 prozentigen Risiko, 150-299 Punkte zu einem 50 prozentigen und mehr als 300 Punkte zu einem 80 prozentigem Risiko [60, 70, 71].

3.3.3 TLEQ

SLEs wurden in der Literatur bereits im Zusammenhang mit der Entstehung von Brustkrebs untersucht [18].

Auch Untersuchungen im Mausmodell bei Eierstockkrebs zeigten, dass erhöhter Stress durch sehr kleine Käfige (aussichtslose Situation, Isolation) positiv mit dem Auftreten von Ovarialkarzinomen korrelierte [42, 43].

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass das Messen von SLEs der Messung von allgemeinem Alltagsstress überlegen ist [72].

Ein wesentliches Problem bei der Analyse von SLEs besteht jedoch darin, dass häufig nur die Anzahl der Events gemessen wird, nicht aber die Bedeutung für das jeweilige Individuum [62].

Zur Untersuchung solcher Ereignisse wird daher ein Instrument benötigt, welches sowohl das Ereignis selber, als auch die qualitative Bedeutung für eine Person messen kann. Dazu bietet sich der TLEQ (Traumatic Life Events Questionnaire) an, der als selbstadministrierter Fragebogen eine gute Validität im Vergleich zum klinischen Interview besitzt (Cronbach $\alpha=0,94$, Test-Retest-Qualität=0,89) [73] (Abb. 8).

Der Fragebogen wird im Rahmen der Studie in deutscher Sprache verwandt (s. Anhang A 4).

TRAUMATIC LIFE EVENTS

The purpose of this questionnaire is to identify important life experiences that can affect a person's emotional well-being or later quality of life. The events listed below are far more common than many people realize. Please read each question carefully and check the response that best describes your experience. Then check *yes* or *no* for each follow-up question. Be sure to complete the entire form unless your examiner has asked you to complete only the unshaded areas.

1. Have you ever experienced a natural disaster (flood, hurricane, earthquake, etc.)?
 no yes

If yes, how often? once 4 times
 twice 5 times
 3 times more than 5 times

If this happened:
Did you experience intense fear, helplessness, or horror when it happened? yes no
Were you seriously injured? yes no
Was someone you cared about or were close to seriously injured or killed? yes no
Did you think you or a loved one was in danger of being killed by the disaster? yes no

2. Were you involved in a motor vehicle accident for which you received medical attention or that badly injured or killed someone?
 no yes

If yes, how often? once 4 times
 twice 5 times
 3 times more than 5 times

If this happened:
Did you experience intense fear, helplessness, or horror when it happened? yes no
Were you seriously injured? yes no

3. Have you been involved in any other kind of accident in which you or someone else was badly hurt?
(examples: a plane crash; a drowning or near drowning; an electrical or machinery accident; an explosion, home fire, or chemical leak; overexposure to radiation or toxic chemicals)
 no yes

If yes, how often? once 4 times
 twice 5 times
 3 times more than 5 times

If this happened:
Did you experience intense fear, helplessness, or horror when it happened? yes no
Were you seriously injured? yes no

4. Have you lived, worked, or had military service in a war zone?
 no yes

If yes, were you ever exposed to warfare or combat?
(examples: being in the vicinity of a rocket attack or people being fired upon; seeing someone get wounded or killed)
 no yes

If yes, how often? once 4 times
 twice 5 times
 3 times more than 5 times

If this happened:
Did you experience intense fear, helplessness, or horror when it happened? yes no
Were you seriously injured or wounded? yes no

5. Have you experienced the sudden and unexpected death of a close friend or loved one?
 no yes

If yes, how often? once 4 times
 twice 5 times
 3 times more than 5 times

Due to **accident?** yes no
illness? yes no
suicide? yes no
murder? yes no

If this happened:
Did you experience intense fear, helplessness, or horror when it happened? yes no

continued on next page...

Abbildung 8 TLEQ nach Kubany et al.. Die Besonderheit dieses Fragebogens liegt in der Messung der qualitativen Bedeutung eines SLEs für eine Person [73].

3.4 Statistik

3.4.1 Fallzahlberechnungen

Da in dieser Studie die Korrelation zwischen SR-Score und LC untersucht werden soll, wurde für diese beiden Variablen eine Fallzahlplanung durchgeführt. Aus den Untersuchungen von Grossarth et al. liegen bereits Erkenntnisse über eine mögliche Verteilung der SR-Scores und einem Zusammenhang mit chronischen Herzkrankheiten und Krebserkrankungen vor. In einer prospektiven Studie mit 5716 Patienten über 15 Jahre konnte gezeigt werden, dass 337 Personen (11,68%), die an einer Krebserkrankung litten einen SR-Score <4 (schlechte SR) hatten, wohingegen 95 (3,29%) einen SR-Score >3 (gute SR) aufwiesen. Daraus ergibt sich unser Schätzwert über die Verteilung des zu erwarteten Score-Wertes für die Selbstregulation. Darüber hinaus stellte sich die generelle Score-Verteilung in der Gesamtgruppe im Verhältnis 1:1 dar (50,47% <4 , 49,53% >3) [74].

Dabei wiesen Grossarth et al. bereits darauf hin, dass sich beim Auftreten mehrerer Risikofaktoren synergistische Effekte in der Risikoerhöhung erkennen lassen. Es wurden verschiedene Risikofaktoren miteinander kombiniert und einzeln betrachtet. Ergebnis war, dass bei Addition der Risikofaktoren wie Rauchen, Komorbiditäten und Alter in Summe stets das Risiko erhöht war, wenn gleichzeitig ein niedriger SR-Score angegeben wurde. Daraus ergibt sich die Vermutung, dass eine schlechte SR-Score zu einer Potenzierung des Risikos führt. Nach Rücksprache mit Dr. Grossarth-Maticsek wurde von folgenden Risikoverteilungen bei den zu untersuchenden Patienten ausgegangen:

- 30 Prozent rauchen, haben eine schlechte Selbstregulation und haben ein LC,
- 5 Prozent rauchen, haben eine gute Selbstregulation und haben ein LC,
- 5 Prozent rauchen, haben eine gute Selbstregulation und haben kein LC,
- 3 Prozent rauchen, haben eine schlechte Selbstregulation und haben kein LC.

Die Fallzahlplanung erfolgte daraufhin mit den Programmen R und SAS. Dabei haben wir einen Fehler 1. Art (α -Fehler) von 0,05 angenommen. Wir rechnen daher in einem von 20 Fällen damit, dass sich der gemessene Unterschied zwischen hohem und niedrigem SR-Score aus Zufall ergibt (falsch-positiv).

Weiterhin haben wir die Power auf 0,8 gesetzt (Fehler 2. Ordnung: $1-\beta$) [75]. Dies bedeutet, dass wir mit 80% Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass der Zusammenhang zwischen niedrigem SR-Score und dem Vorliegen eines LC nicht zufällig ist (Ablehnung der Null-Hypothese).

Unter den oben genannten Annahmen erfolgte eine simulationbasierte Fallzahlplanung mit zwei Variablen und einem Interaktionstherm im logistischen Regressionsmodell. Anhand dieser logistischen Regression sollen die Haupteffekte des Rauchens (Rauchen Ja/Nein), der Selbstregulation (gut/schlecht) und der Interaktion (Rauchen und Selbstregulation) auf das Outcome LC untersucht werden. Die Berechnung ergab eine Fallzahl von 240 Patienten.

3.4.2 Auswertungen, Modelldefinition und logistische Regression

Zur Anwendung kamen deskriptive und analytische Methoden der Statistik. Zum einen wurden die Verteilungen der einzelnen persönlichen Daten, wie Alter und Geschlecht in Abhängigkeit zu den Scores und dem Rauchverhalten gesetzt. Weiterhin wurde die Berechnung eines Mantel-Haenszel OR für die Variablen Rauchen, SR-Score und LC durchgeführt. Im analytischen Teil wurde weiterhin eine multiple (unterschiedliche unabhängige Variablen) logistische Regression in verschiedenen Risiko-Konstellationen durchgeführt [48, 74-84]. Zur Auswertung wurde die Software R in der Version 3.6.0, sowie Microsoft Excel 2013 verwendet.

Da sich mithilfe des Mantel-Haenszel OR kein p-Wert berechnen lässt, haben wir für die weitere Untersuchung des oben beschriebenen Zusammenhangs eine Logistische Regression durchgeführt. Ziel ist die Ermittlung der Eintretenswahrscheinlichkeit eines Ereignisses (im vorliegenden Fall „der Patient hat Lungenkrebs“) in Abhängigkeit verschiedener Einflussgrößen (im konkreten Fall: Rauchen und Selbstregulation). Dabei wird auch die Wahrscheinlichkeit berücksichtigt, dass kein Lungenkarzinom entsteht.

Definition der logistische Regression: Die logistische Regression bestimmt eine Zielgröße mit zwei möglichen Ausprägungen (abhängige Variable), welche mit null, oder eins codiert werden. Dieser werden in einer Modellgleichung eine, oder mehrere unabhängige Variablen (auch erklärende Variable genannt) gegenübergestellt. Hierbei

wird der Einfluss der erklärenden Variablen auf die Wahrscheinlichkeit geschätzt, dass die abhängige Variable den Wert eins annimmt. Allgemein lässt sich die logistische Regression anhand der so genannten Logit-Funktion beschreiben [78, 79]:

$$\ln(p/(1-p)) = b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_m \cdot x_m$$

Auf der linken Seite wird der Logarithmus naturalis aus den Chance (Odds) gezogen, dass das gesuchte Ereignis eintritt. Die Odds sind definiert als Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis auftritt dividiert durch die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis nicht auftritt. Daraus folgt: $p/(1-p)$. Dieser wird eine lineare Regressions-Gleichung mit b als Regressionskoeffizienten und x als Regressionsvariablen gegenübergestellt. Bei der logistischen Regression stehen links die abhängigen Variablen und rechts die erklärenden (unabhängigen) Variablen. Der Vorteil des Verfahrens besteht darin, dass die Einflüsse mehrerer erklärender Variablen auf eine abhängige Variable gleichzeitig untersucht werden können. Um die Eintretenswahrscheinlichkeit nun zu schätzen formen wir die obige Logit-Funktion durch Exponieren um $(\exp())$ und erhalten die logistische Funktion:

$$p = 1 / (1 + \exp(-(b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_m \cdot x_m)))$$

Das Verfahren bietet die Möglichkeit, die jeweils nicht interessierenden Variablen zu kontrollieren. Diese stellen die Variablen der Fragebögen dar, wie etwa der SR-Score, das Auftreten von SLEs oder der Raucherstatus [80]. Durch die daraufhin berechneten ORs und p-Werte kann man sowohl Aussagekraft als auch Signifikanz des Zusammenhanges zwischen psychosozialen Risikofaktoren (im vorliegenden Beispiel SR), Rauchen und dem Vorliegen eines Lungenkarzinoms bewerten. Aus obigen Ausführungen folgernd definieren wir nun unser Modell mit dem wir basierend auf der obigen Fallzahlplanung eine logistische Regression rechnen wollen:

$$p(\text{LC}) = 1 / (1 + \exp(-(b_0 + b_1 \cdot \text{Rauchen} + b_2 \cdot \text{SR} + b_3 \cdot \text{Rauchen} \cdot \text{SR})))$$

P steht hier für die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient Lungenkrebs hat. Dementsprechend gilt: $p(y=1) \rightarrow$ Patient hat LC und $p(y=0) \rightarrow$ Patient hat kein LC. Ergibt die Eintrittswahrscheinlichkeit (beim Regressionsansatz) einen Wert > 0 so ist

1 anzunehmen, für < 0 ist der Wert 0 (kein LC) anzunehmen. Analog kodieren wir die Variable Raucher mit „Ja“ und Nicht-Raucher mit „Nein“. Weiterhin definieren wir schlechter SR mit „niedrig“ und guter SR mit „hoch“ (s. Tabelle 3).

Tabelle 3 Kodierung der Planvariablen. Die Variable Raucher wird mit Ja und Nicht-Raucher mit Nein kodiert. Weiterhin definieren wir schlechte SR = niedrig und gute SR = hoch.

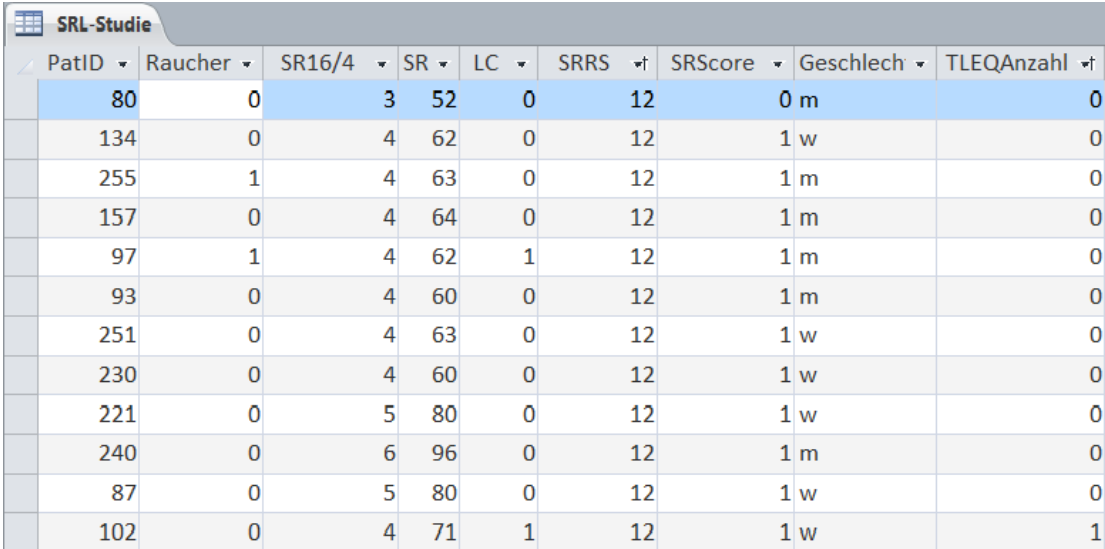
Klasse	Wert
Raucher	Ja
Nicht-Raucher	Nein
SR Score gut	hoch
SR Score schlecht	niedrig

Neben der Konstanten b_0 finden sich auf der rechten Seite unseres Modells eingesetzt für b_1 und b_2 die Regressionskoeffizienten, sowie für die erklärende Variablen x_1 und x_2 die Parameter Rauchen und Selbstregulation. Darüber hinaus haben wir das Produkt aus Rauchen und Selbstregulation eingefügt, um eine Abhängigkeit der beiden Variablen zu untersuchen. Dieses wird mit dem Regressionskoeffizienten b_3 multipliziert. Die Ausprägung dieser Koeffizienten lässt Rückschlüsse über den Einfluss auf die abhängige Variable LC zu. Ein positives Vorzeichen bedeutet eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für LC, ein negatives Vorzeichen bedeutet eine Verringerung der Wahrscheinlichkeit für LC. Zur Durchführung der logistischen Regression haben wir das Programm R verwendet.

Zur weiteren Verarbeitung der Daten mussten die Daten aus der Access-Datenbank vorbereitet werden. Dafür wurden die Patientendaten entfernt und nur die relevanten Daten als Textdatei exportiert. Diese Datei wurde daraufhin in das Programm R geladen. Danach definieren wir unser Modell mit dem R-Befehl *glm()* und lassen uns anschließend das Ergebnis unserer logistischen Regression mit *summary()* ausgeben. Dabei wurden in verschiedenen Iterationsschritten die Regressionskoeffizienten geschätzt, sowie Standardabweichung und Signifikanz berechnet.

3.4.3 Datenhaltung

Zur Datenhaltung wurde eine Access Datenbank aus dem Office 2013 Paket von Microsoft verwendet. Jede Zeile steht für einen Datensatz. Die Patientendaten werden nach Zuordnung über eine Patienten-ID pseudonymisiert und tauchen in den auszuwertenden Daten nicht mehr auf (s. Abb. 9).



PatID	Raucher	SR16/4	SR	LC	SRRS	SRScore	Geschlech	TLEQAnzahl
80	0	3	52	0	12	0	m	0
134	0	4	62	0	12	1	w	0
255	1	4	63	0	12	1	m	0
157	0	4	64	0	12	1	m	0
97	1	4	62	1	12	1	m	0
93	0	4	60	0	12	1	m	0
251	0	4	63	0	12	1	w	0
230	0	4	60	0	12	1	w	0
221	0	5	80	0	12	1	w	0
240	0	6	96	0	12	1	m	0
87	0	5	80	0	12	1	w	0
102	0	4	71	1	12	1	w	1

Abbildung 9 Ausschnitt aus der Access-Tabelle „SRL-Studie“. Die Speicherung und Datenhaltung der Patientendaten erfolgt in pseudonymisierter Form über eine dedizierte Patienten-ID.

4. Ergebnisse

Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Einflusses psychosozialer Risikofaktoren auf das Outcome LC. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Messung des Einflusses der Selbstregulation auf das Rauchen, zusätzlich wurden auch demografische Daten erfasst.

Weiterhin erfolgte die empirische Erfassung von SLEs über TLEQ und SRRS ohne Assoziierung zum Rauchverhalten. Tabelle 4 gibt hierzu einen Überblick über die untersuchte Kohorte. Die Ergebnisse werden in den weiteren Kapiteln näher betrachtet.

Tabelle 4 Baseline-Tabelle der untersuchten Kohorte. Dargestellt werden die Anteile der Scores in Abhängigkeit zum Outcome in relativen Zahlen, sowie demografische Daten. Beim SR-Score und den demografischen Daten wurde der Raucherstatus miteinbezogen. Die Ergebnisse werden in den weiteren Kapiteln näher betrachtet.

Score und Demografie			Outcome	
			LC	kein LC
SR und Rauchen				
		Rauchen		
SR-Status	niedrig	Ja	6%	5%
	niedrig	Nein	1%	7%
	hoch	Ja	2%	17%
	hoch	Nein	3%	59%
SRRS				
Punkte	< 150		11%	64%
	150-300		0,5%	18%
	>300		0,5%	6%
TLEQ				
SLEs	0		4%	24%
	1		5%	38%
	2		1,5%	18%
	3		1,5%	5%
	4		0%	3%
Alter, Geschlecht und Rauchen				
Alter (MW)	Geschlecht	Rauchen		
72	m	Ja	5%	14%
		Nein	2%	43%
68	w	Ja	3%	8%
		Nein	2%	23%
Anzahl			Σ	
n=240			12%	88%

4.1 Deskriptive Auswertung

4.1.1 Demografischer Überblick

Über 15 Monate lang wurden insgesamt 240 Patienten, darunter 87 Frauen und 153 Männer im Alter zwischen 40 und 95 Jahren hinsichtlich ihrer psychosozialen Risikofaktoren zur Entstehung eines Lungenkarzinoms untersucht.

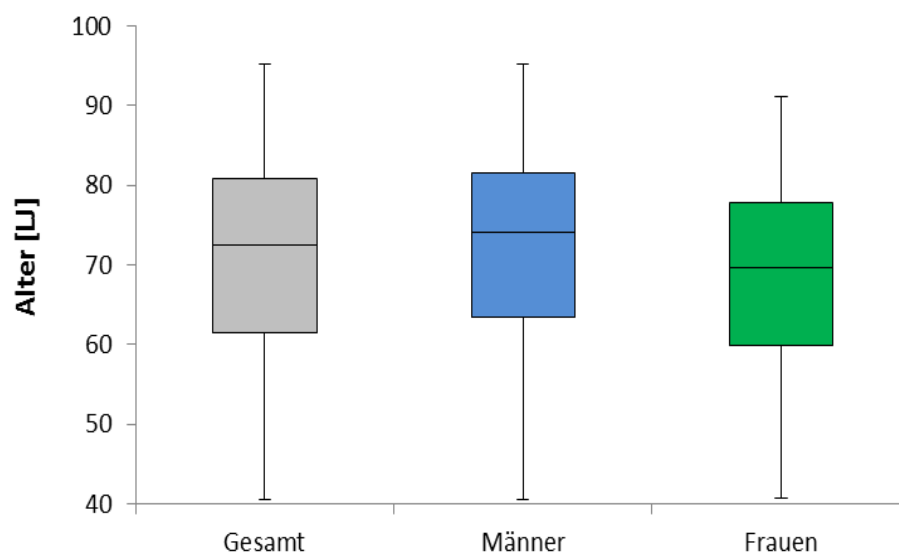


Abbildung 10 Altersverteilung unterteilt nach Geschlecht. Dargestellt sind Quartile, Mittelwerte, Maxima und Minima insgesamt und unterteilt nach Geschlecht. Im Mittelwert liegen die Frauen 4 Jahre unter dem Durchschnittswert von 72 Lebensjahren.

Der Altersdurchschnitt lag im Mittel bei 72 Jahren. Bei den Frauen betrug der Altersmittelwert im Intervall von 40.7-91.1 LJ bei 68 Jahren (Median: 69.65, Standardabweichung: 13,1 LJ). Bei den Männern betrug der Altersmittelwert im Intervall von 40.6-95.2 LJ bei 71.9 Jahren der Median lag bei 74.07 LJ, die Standardabweichung betrug 12,29 LJ (s. Abb. 10).

4.1.2 Rauchverhalten, Geschlecht und LC

Insgesamt gaben 72 (30%) Personen an noch aktive Raucher zu sein. 31% der Frauen (27) und 29% der Männer (45) gaben an täglich zu rauchen. Dagegen gaben 69% der Frauen (60), sowie 71% der Männer (108) an nicht zu rauchen, oder sind Ex-Raucher. Bei den Frauen liegt der Zeitraum des Nikotinkonsums zwischen dem 41. und 91. Lebensjahr im Mittel bei 60 ± 15 Jahren. Bei den Männern liegt der Altersdurchschnitt bei den Rauchern bei 66 ± 12 Jahren in einem Zeitraum von 45-90 LJ. Die Häufigkeitsverteilung des Rauchverhaltens zeigt bei den Frauen das Maximum im Alter zwischen 41 und 50 Jahren, bei den Männern zwischen dem 51. und 80. Lebensjahr. Bei beiden Geschlechtern ist der abnehmende Trend vom 51. zum 90. Lebensjahr zu verzeichnen (s. Abb. 11).

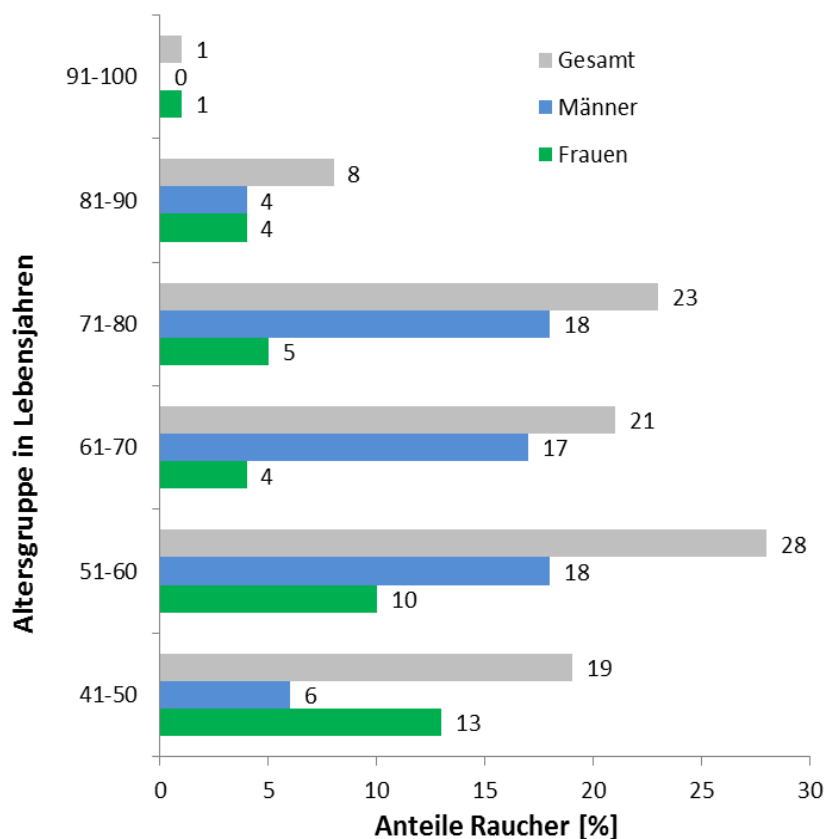


Abbildung 11 Gegenüberstellung des Rauchverhaltens bei Männern und Frauen. Dargestellt ist der Bezug zum Lebensalter in relativen Anteilen insgesamt und unterteilt nach Geschlecht in der jeweiligen Altersgruppe bei aktivem Raucherstatus. Männer rauchen demnach häufiger und länger als Frauen. Frauen erreichen das Maximum des Nikotinkonsums bereits mit 41-50 Lebensjahren, Männer dagegen zwischen dem 51. und 80 Lebensjahr. In der Altersgruppe der 51 bis 60 jährigen Patienten finden sich die meisten Raucher (28%), gefolgt von der Gruppe der 71 bis 80 jährigen (23%). Die Gruppe der 41 bis 50 jährigen Patienten ist mit 19% repräsentiert, 21% der Patienten rauchen und sind 61 bis 70 Jahre alt Die kleinsten Anteile verteilen sich auf die letzten beiden Lebensjahrzehnte auf jeweils 8 % und 2%.

Insgesamt zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Häufigkeitsverteilung des Rauchverhaltens bezüglich der Alterszugehörigkeit und des Geschlechts. Männer rauchen demnach häufiger und länger als Frauen. Frauen erreichen das Maximum des Nikotinkonsums bereits mit 41-50 Lebensjahren, Männer dagegen zwischen dem 51. und 80. Lebensjahr. In der Altersgruppe der 51 bis 60 jährigen Patienten finden sich die meisten Raucher (28%), gefolgt von der Gruppe der 71 bis 80 jährigen (23%). Die Gruppe der 41 bis 50 jährigen Patienten ist mit 19% repräsentiert, 21% der Patienten rauchen und sind 61 bis 70 Jahre alt Die kleinsten Anteile verteilen sich auf die letzten beiden Lebensjahrzehnte auf jeweils 8 % und 1% (s. Abb.11).

Bei 12% (29) der Patienten wurde ein LC festgestellt. Diese unterteilen sich in 8% (18) Männer und 4% (11) Frauen. Hierbei haben 5% (12) der Männer, welche rauchen ein LC, 14% (33) der rauchenden Männer dagegen nicht, 2% (6) der Männer, welche Nicht-Raucher waren und ein LC hatten stehen 42% (102) gegenüber, welche kein LC hatten. Bei den Frauen zeigen sich 3% (7) mit aktivem Raucherstatus und LC sowie 8% (20) der Frauen ohne LC. Dagegen finden sich 2% (4) der Frauen, welche nicht rauchen mit LC gegenüber 23% (56) der Frauen ohne LC. Insgesamt finden sich somit bei beiden Geschlechtern mehr Nichtraucher ohne LC als umgekehrt (s. Tabelle 4).

4.1.3 Selbstregulation

Der Selbstregulations-Score nach Grossart et al. gilt ab mehr als 3 Punkten als positiv für eine gute Selbstregulation und unter 4 Punkte als Marker für eine schlechte Selbstregulation [65, 66].

Tabelle 5 Mittelwerte der SR-Scores. Die SR-Mittelwerte sind getrennt nach hoher und niedriger SR, sowie nach Geschlecht aufgeführt und werden jeweils anteilig und prozentual angegeben. Unter den Frauen haben 22% (19) eine niedrige SR und 78% (68) eine hohe SR. Demgegenüber weisen 16% (24) der männlichen Patienten eine niedrige SR und 84% (129) der Männer eine hohe SR auf. Somit haben Männer in dieser Kohorte prozentual einen höheren SR-Score als Frauen (84% zu 78%).

	SR hoch			SR niedrig		
	absolut	relativ	4-6	absolut	relativ	1-3
Frauen	68	28%	4	19	8%	3
Männer	129	54%	4	24	10%	3
Σ	197	82%	4	43	18%	3

In Tabelle 5 sind die unterschiedlichen SR-Verteilungen getrennt nach hoher und niedriger SR, sowie nach Geschlecht jeweils anteilig und prozentual aufgeführt. Insgesamt haben 82% (197) der Patienten eine hohe und 18% (43) eine niedrige Selbstregulation. Unter den Frauen haben 22% (19) eine niedrige und 78% (68) eine hohe SR. Demgegenüber weisen 16% (24) der männlichen Patienten eine niedrige SR und 84% (129) der Männer eine hohe SR auf. Somit haben Männer in dieser Kohorte prozentual einen höheren SR-Score als Frauen.

Weiterhin wurde die Verteilung auf die Score-Gruppen betrachtet. In den SR-Punkte-Gruppen 1, 2 und 6 befinden sich die wenigsten Patienten. Wohingegen sich kein Patient mit weniger als 2 Punkten findet, hat ein Patient einen Score-Wert von 2 und 5 Patienten einen Score-Wert über 6 (Abb. 12). 134 Patienten weisen eine SR-Score von 4 Punkten (gute SR) auf. An zweiter Stelle stehen 58 Patienten mit einem Score-Wert von 5, gefolgt von 42 Patienten mit einem Score-Wert von 3 Punkten (schlechte SR).

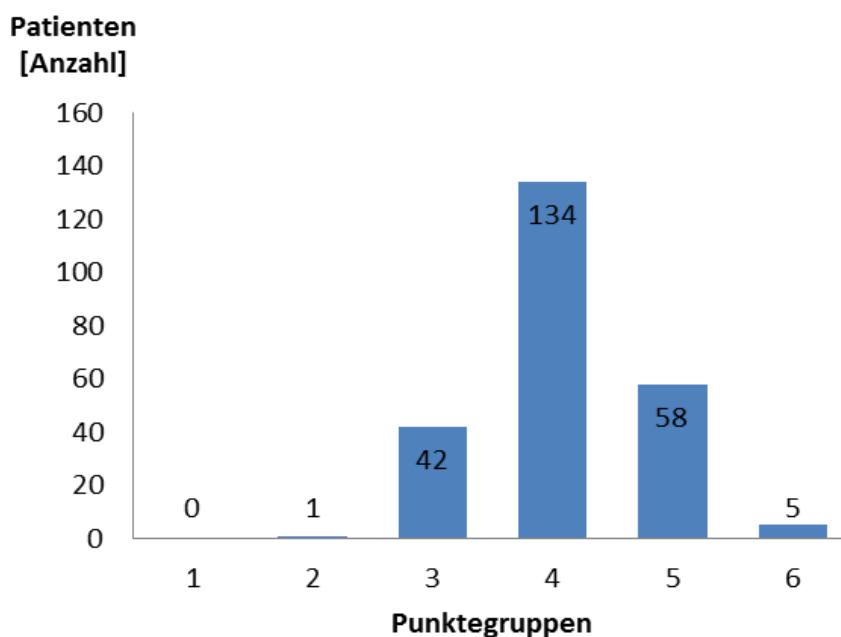


Abbildung 12 Verteilung der Patienten über die SR-Score-Gruppen. Die meisten Patienten (134) weisen eine SR-Score von 4 Punkten (gute SR) auf. An zweiter Stelle stehen 58 Patienten mit einem Score-Wert von 5, gefolgt von 42 Patienten mit einem Score-Wert von 3 Punkten (schlechte SR). Nur 1 Patient gibt weniger als 3 Punkte an.

Abbildung 13 zeigt die Verteilung der Lungenkrebsfälle hinsichtlich der Verteilung der SR-Scores auf die beiden Geschlechter. 29 (12%) Personen haben ein LC. Davon hatte in beiden Gruppen knapp die Mehrheit (16) eine niedrige Selbstregulation.

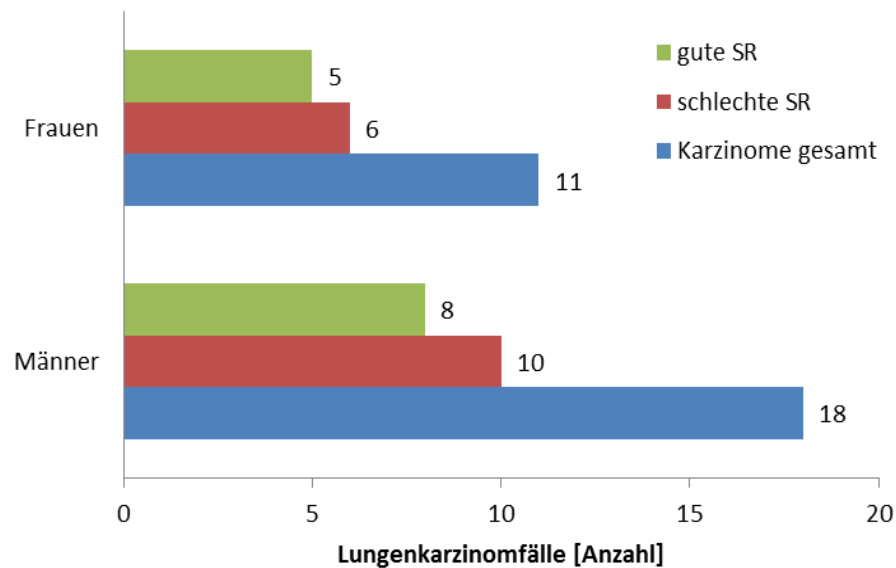


Abbildung 13 LC und SR-Score unterteilt nach Geschlecht. 29 (12%) Personen haben ein LC. Davon hatte in beiden Gruppen knapp die Mehrheit eine schlechte Selbstregulation.

4.1.4 Selbstregulation und Rauchen

Im Folgenden werden die einzelnen Risikokonstellationen für das Bronchialkarzinom im Zusammenhang mit dem Rauchverhalten und der Selbstregulation dargestellt.

Zunächst betrachten wir das Einzelrisiko für SR und Rauchen in Kreuztabellen getrennt. Für diesen Fall ergeben sich zwei Vier-Feldertafeln in denen wir jeweils die Verteilungen für den SR-Score und das Rauchverhalten finden. Tabelle 6 zeigt die Verteilung für das Rauchverhalten. Die Chance (Odds_{Raucher}) für einen Raucher ein LC zu bekommen errechnet sich aus $19/53=0,35$.

Die Chance (Odds_{Nichtraucher}) für einen Nicht-Raucher ein LC zu bekommen berechnet sich aus $10/158=0,06$. Das Risiko für einen Raucher Lungenkrebs zu bekommen im Vergleich zu einem Nichtraucher ergibt sich aus dem Verhältnis der beiden Odds (Odds-Ratio): $\text{Odds}_{\text{Raucher}} / \text{Odds}_{\text{Nichtraucher}}=0,35/0,06=5,8$. Das bedeutet ein Raucher hat ein fast 6-mal höheres Risiko für ein Lungenkarzinom im Vergleich zu einem Nichtraucher. Nach Berechnung durch einen Fischer-Test ergibt sich für diese OR ein signifikantes $p<0,00$.

Tabelle 6 LC und Rauchverhalten in absoluten und relativen Zahlen. Das OR für einen Raucher ein LC zu bekommen beträgt 5,8 mit einem $p < 0,00$.

Raucher	LC		Kein LC		Σ	
	absolut	relativ	absolut	relativ	absolut	relativ
Ja	19	8%	53	22%	72	30%
Nein	10	4%	158	66%	168	70%
Σ	29	12%	211	88%	240	100%

Tabelle 7 zeigt die Verteilung für den SR-Score. Setzt man die Anteile von hoher und niedriger SR ins Verhältnis folgt daraus $(16/27)/(13/184)=8,4$, mit einem $p < 0,00$. Demnach ergibt eine niedrige SR ein knapp 8-mal höheres Risiko ein LC zu bekommen, als eine hohe SR.

Tabelle 7 LC und SR-Score in absoluten und relativen Zahlen. Die meisten Patienten haben eine hohe SR und kein LC. Das OR ein LC bei niedriger SR zu bekommen beträgt 8,4 mit einer $p < 0,00$.

SR	LC		kein LC		Σ	
	absolut	relativ	absolut	relativ	absolut	relativ
niedrig	16	7%	27	11%	43	18%
hoch	13	5%	184	77%	197	82%
Σ	29	12%	211	87%	240	100%

Zur Veranschaulichung der gefundenen Zusammenhänge zwischen der Diagnose eines Lungenkarzinoms, dem Rauchen und dem SR-Score wurden die untersuchten Patienten nun in 4 Gruppen unterteilt. Diese unterscheiden sich jeweils in der Kombination aus hoher, oder niedriger Selbstregulation und dem Rauchverhalten (Raucher Ja, oder Nein). Daraus ergibt sich eine Acht-Feldertafel mit vier Zeilen, welche diese Gruppen abbilden (s. Tabelle 8). Die erste Gruppe weist einen niedrigen SR-Score auf und gibt einen aktiven Raucherstatus an. Davon haben 15 Patienten ein Lungenkarzinom und 11 Patienten nicht. Die zweite Gruppe weist einen niedrigen SR-Score bei nicht aktivem Raucherstatus auf. Hierbei hat ein Patient ein Lungenkarzinom wohingegen 16 Patienten kein Lungenkarzinom haben. In der dritten Gruppe finden sich 4 Patienten mit Lungenkarzinom, welche gut selbstreguliert sind und rauchen, sowie 42 Patienten, welche gut selbstreguliert sind, jedoch nicht rauchen. In der vierten Gruppe finden sich 9 Patienten mit hoher Selbstregulation, die nicht rauchen und ein Lungenkarzinom haben, in der gleichen Gruppe haben allerdings 142

Patienten kein Lungenkarzinom. Insgesamt sind 11% der Patienten Raucher und haben eine niedrige SR, 8% sind Nicht-Raucher und haben eine niedrige SR, 19% haben eine hohe SR und rauchen, 62% sind Nicht-Raucher und haben eine hohe SR. Die meisten Patienten haben kein LC, eine hohe SR und sind Nicht-Raucher.

Tabelle 8 LC, Rauchverhalten und SR-Score. Dargestellt ist die LC-Verteilung gruppiert nach unterschiedlichen Risikokonstellationen in absoluten und relativen Zahlen. Diese unterscheiden sich jeweils in der Kombination aus hoher, oder niedriger Selbstregulation und dem Rauchverhalten (Raucher Ja, oder Nein). 11% der Patienten sind Raucher und haben eine niedrige SR, 8% sind Nicht-Raucher und haben eine niedrige SR, 19% haben eine hohe SR und rauchen, 62% sind Nicht-Raucher und haben eine hohe SR. Die meisten Patienten haben kein LC, eine hohe SR und sind Nicht-Raucher.

	N	Gruppe	SR	Raucher	LC		kein LC	
					absolut	relativ	absolut	relativ
	26	1	niedrig	Ja	15	6%	11	5%
	17	2	niedrig	Nein	1	1%	16	7%
	46	3	hoch	Ja	4	2%	42	17%
	151	4	hoch	Nein	9	3%	142	59%
Σ	240				29	12%	211	88%

Aus der Anzahl der gefundenen Verteilungen lässt sich das Mantel-Haenszel Odds-Risiko (OR) für das Auftreten eines Lungenkarzinoms bei Patienten, die rauchen und eine schlechte Selbstregulation gegenüber Nichtrauchern und gut regulierten Patienten berechnen [76]. Wir setzen dabei die Quotienten aus Gruppe eins und vier zueinander ins Verhältnis. Daraus folgt $[(15 \times 16 / 43) + (4 \times 142 / 197)] / [(1 \times 11 / 43) + (9 \times 42 / 197)] = 3,8$. Das OR für ein LC ist fast 4-mal höher für einen schlecht regulierten Raucher gegenüber einem gut selbstregulierten Nichtraucher.

Wie schon Mantel et al. bemerkten unterliegt die Interpretation und Berechnung von ORs bei Kreuztabellen bestimmten Grenzen [77]. Daher konnte bei dem oben beschriebene Mantel-Haenszel OR kein p-Wert berechnet werden. Darüber hinaus bleibt das Verhältnis zwischen Lungenkrebsrisiko und Nicht-Lungenkrebsrisiko unberücksichtigt. Die Verwendung der weiter oben aufgeführten 4-Feldertafeln (Tabelle 7 und 8) haben die Limitation, dass man nur Aussagen über eine unabhängige Variable treffen kann.

4.1.5 SRRS

Im SRRS-Fragebogen wurden die Patienten gebeten über einen Zeitraum von 12 Monaten anzugeben, welche der 43 möglichen Ereignisse in ihrem Leben eine Rolle gespielt hat.

Die Score-Werte bewegen sich im Bereich zwischen 12 und 1055 Punkten bei einem maximal erreichbaren Punktwert von 1466. Bei den Frauen bewegen sich die Werte zwischen 12 und 921 Punkten, der Mittelwert beträgt 127,95 Punkte bei einer Standardabweichung von 146,72 Punkten, der Meridian liegt bei 78 Punkten. Bei den Männern bewegen sich die Wert zwischen 12 und 1055 Punkten, der Mittelwert beträgt 116,16 Punkte bei einer Standardabweichung von 137,38 Punkten, der Meridian liegt bei 93 Punkten (s. Abbildung 14).

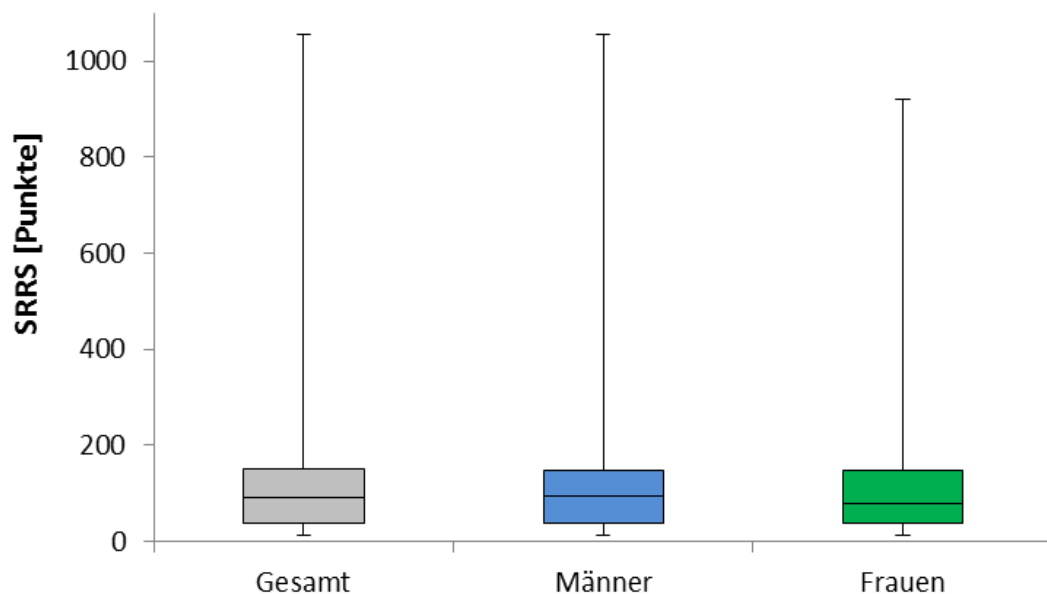


Abbildung 14 Übersicht der SRRS-Punkteverteilung. Bei den Frauen zeigt sich ein Mittelwert von 127 (12-921 Punkte), bei den Männern ein Mittelwert von 116 SRRS-Punkten (12-1055 Punkte). Insgesamt liegt der Mittelwert über die Geschlechter hinweg bei 120 SRS-Punkten.

Insgesamt weisen 75% aller Patienten einen SRRS-Score < 150 (30-prozentiges Krankheitsrisiko) auf, 18% liegen im mittleren Risiko-Drittel (150-300), was einem Krankheitsrisiko von 50% entspricht [72]. 7% aller Patienten haben ein Krankheitsrisiko von 80% mit einer Punktzahl > 300 (s. Tabelle 9).

Tabelle 9 Relative SRRS-Verteilung stratifiziert nach Risikogruppen. 75% aller Patienten haben einen SRRS-Score < 150 (30-prozentiges Krankheitsrisiko), 18% liegen im mittleren Risiko-Drittel (150-300), dies entspricht einem Krankheitsrisiko von 50%, knapp 7%. Auffallend ist, dass fast alle LC-Fälle (11%) in der Gruppe mit weniger als 150 Punkten liegen, was im Rahmen des SRRS ein 30-prozentiges Krankheitsrisiko darstellt.

Punkte	SRRS Risikogruppen					
	<150		150-300		>300	
	absolut	relativ	absolut	relativ	absolut	relativ
Frauen	65	27%	13	5%	9	4%
Männer	115	48%	31	13%	7	3%
Gesamt	180	75%	44	18%	16	7%
LC	27	11%	1	0,5%	1	0,5%

Von 87 befragten Frauen gaben 27% (65) weniger als 150 Punkte, 5% (13) zwischen 150 und 300 Punkten, sowie 4% (9) mehr als 300 Punkte im SRRS-Fragebogen an. Von 153 befragten Männern gaben 48% (115) weniger als 150 Punkte, 13% (31) zwischen 150 und 300 Punkten, sowie 3% (7) mehr als 300 Punkte im SRRS-Fragebogen an. Insgesamt weisen 74% der Frauen ein 30-prozentiges, 15% ein 50-prozentiges und knapp 11% ein 80-prozentiges Krankheitsrisiko auf. Unter den Männern weisen 75% ein 30-prozentiges Krankheitsrisiko auf, 20% haben ein 50-prozentiges und 5% ein 80-prozentiges Krankheitsrisiko. Überdies fallen fast alle LC-Fälle in die Gruppe mit weniger als 150 Punkten, was im Rahmen des SRRS ein 30-prozentiges Krankheitsrisiko darstellt.

4.1.6 TLEQ

Im Traumatic Life Event Questionnaire nach Kubany et al. wurden die Anzahl der für die Patienten bedeutenden Ereignisse gezählt [73]. Die Anzahl der SLEs lag zwischen 0 und 4 Ereignissen über das ganze Leben gemessen. Sowohl Männer, als auch Frauen weisen 0 bis 4 Events über die gesamte Lebenszeit auf. Insgesamt liegt der Mittelwert bei einem Ereignis pro Leben ($1,12 \pm 0,97$).

27% (8% Frauen und 19% Männer) gaben kein SLE an, 45% (16% Frauen und 29% Männer) gaben an mindestens ein SLE in ihrem Leben erlebt zu haben. Weiterhin gaben 20% (7% Frauen und 13% Männer) an 2 SLEs erlebt zu haben. 8% (6% Frauen und 2% Männer) gaben an, mehr als 2 SLE erlebt zu haben (s. Abbildung 15).

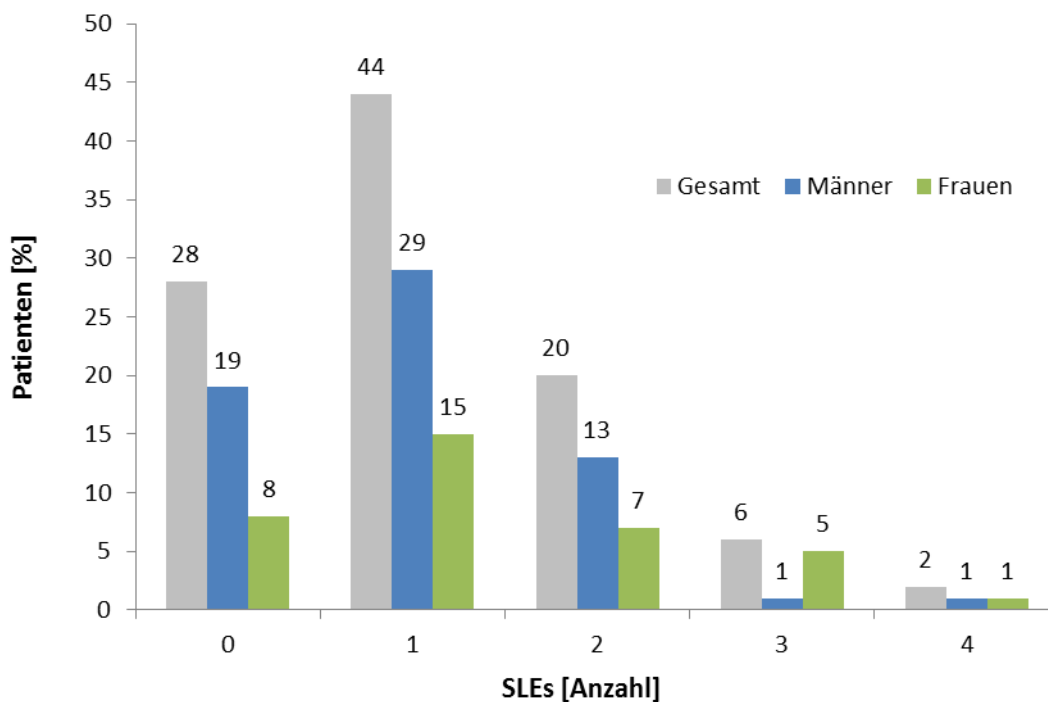


Abbildung 15 Übersicht der SLEs im TLEQ. Dargestellt sind die relativen Anteile unterteilt nach Geschlecht. Insgesamt gaben 28% der Patienten an kein und 72% der Patienten mindestens ein SLE gehabt zu haben. Insgesamt liegt der Mittelwert bei einem SLE.

Von den 29 LC Fällen haben 4% (10) der Patienten kein SLE, 5% (13) der Patienten gaben nur ein SLE an, weiterhin geben jeweils drei Patienten (1,5%) 2 und 3 SLEs an. 28% der Patienten gaben an kein SLE erlebt zu haben, die größte Gruppe (44%) hat maximal ein SLE erlebt. Demgegenüber geben insgesamt 28% der Patienten an mehr als ein SLE erlebt zu haben (s. Tabelle 10).

Tabelle 10 Prozentuale und absolute Verteilung der SLEs in Abhängigkeit zum LC. Die größte Gruppe (5%) unter den LC-Fällen hat maximal ein SLE erlebt. Weiterhin gaben 4% an, kein SLE, sowie jeweils 1,5% der Patienten zwei bis drei SLEs an.

Outcome	SLE [Anzahl]	0	1	2	3	4	Σ
LC	absolut	10	13	3	3	0	29
	relativ	4%	5,5%	1,5%	1,5%	0%	12%
kein LC	absolut	56	92	45	12	6	211
	relativ	24%	38,5%	18%	5%	2%	88%
Σ	absolut	66	105	48	15	6	240
	relativ	28%	44%	20%	6%	2%	100%

4.2 Analytische Auswertung

4.2.1 Logistische Regression und ORs

Im Folgenden wurden in verschiedene Iterationsschritten die Regressionskoeffizienten geschätzt, sowie Standardabweichung und Signifikanz berechnet. Die von R ausgegebenen Werte sind das Ergebnis einer Maximum-Likelihood-Schätzung, welche Rückschlüsse auf die Modellgüte zulässt (s. Abb. 16). Neben den Regressionskoeffizienten werden deren Standardabweichung und Signifikanzen ausgegeben.

```

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      -2.75860    0.34373  -8.025 1.01e-15 ***
Raucherja         0.40723    0.62607   0.650  0.5154
SRScoreniedrig  -0.01399    1.08657  -0.013  0.9897
Raucherja:SRScoreniedrig  2.67552    1.26965   2.107  0.0351 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Abbildung 16 Ausgabe der logistischen Regression in R. Der Interaktionsterm ist für Raucher bei niedrigem Score signifikant mit einem $p < 0,05$.

Die Wahrscheinlichkeit für ein LC kann analog zu unserem Modell nun wie folgt geschätzt werden:

$$p(\text{LC}) = 1 / (1 + \exp(-(-2,75860 + 0,40723 * \text{Rauchen} - 0,01399 * \text{Selbstregulation} + 2,67552 * \text{Rauchen_SR})))$$

Interpretation der Regressionskoeffizienten: Wir sehen, dass bei positivem Raucherstatus das Odds für das Logit von LC um den Faktor 0,4 bei Score hoch steigt. Weiterhin hat die Selbstregulation mit einer Odds von -0,01399 nahezu keinen Einfluss bei Nichtrauchern auf die Logits von LC. Die Kombination aus Rauchen und Selbstregulation ergibt eine signifikante Erhöhung des Logits von LC um den Faktor 2,67552 ($p < 0,05$). Weiterhin kann durch Exponieren der Odds die Odds-Ratio für verschiedene Regressionskoeffizienten berechnet werden [78-82] (s. Tabelle 11).

Tabelle 11 ORs aus dem Logistischem Regressionsmodell für die Risikofaktoren SR und Rauchen. Ein Raucher hat demnach ein 21-mal so hohes Risiko gegenüber einem Nichtraucher ein Bronchialkarzinom zu bekommen bei schlechter SR. Ein Raucher hat gegenüber einem Nichtraucher bei hohem Score ein OR von 14,5, demgegenüber gibt es beim Vergleich von Rauchern zu Nichtrauchern bei hohem Score kein signifikantes OR.

Risikokonstellationen	exp()	OR	95%-KI	p
Raucher vs Nichtraucher bei Score hoch	0,4072	1,5	0,44-5,13	<0,515
Score niedrig vs Score hoch bei Rauchern	2,67552	14,3	3,95-51,87	<0,0001
Raucher vs Nichtraucher bei Score niedrig	3,0827	21,81	2,5-190,1	<0,0053

Interpretation der berechneten ORs: Bei hohem Score und dem Vergleich von Nichtrauchern zu Rauchern ergibt sich keine signifikante Risikoerhöhung. Ein Raucher hat gegenüber einem Nichtraucher bei hohem Score ein OR von 14,5. Den höchsten Kontrast ergibt sich beim Vergleich von Rauchern und Nicht-Rauchern bei niedriger Selbstregulation. Dabei hat ein Raucher ein 21-mal so hohes Risiko gegenüber einem Nichtraucher ein Bronchialkarzinom zu bekommen. Abbildung 17 stellt die Signifikanzen grafisch dar.

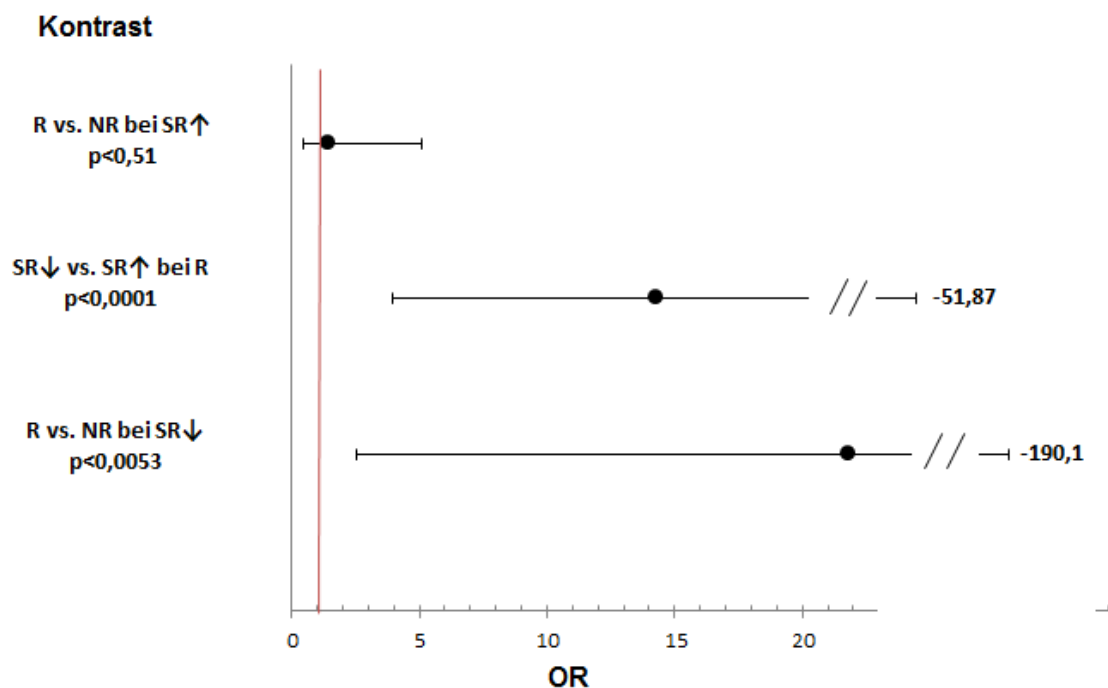


Abbildung 17 Konfidenzintervalle für die aus dem Modell berechneten ORs. R=Raucher, NR=Nicht-Raucher, SR = Selbstregulation. Bei hohem Score und dem Vergleich von Nichtrauchern zu Rauchern ergibt sich keine signifikante Risikoerhöhung. Ein Raucher hat gegenüber einem Nichtraucher bei hohem Score ein OR von 14,3. Der höchsten Kontrast ergibt sich beim Vergleich von Rauchern und Nicht-Rauchern bei niedriger Selbstregulation. Dabei hat ein Raucher ein 21-mal so hohes Risiko gegenüber einem Nichtraucher ein Bronchialkarzinom zu bekommen.

Um zu testen, in wie gut unser Modell ein LC voraussagen kann benutzen wir das nach Gaus et al. vorgeschlagenen Pseudobestimmtheitsmaß, welches durch einen Chi²-Test dargestellt wird [78-82].

Dieser misst den Unterschied zwischen der so genannten Null-Hypothese (ein Modell hat keinen Einfluss) gegenüber der Modellhypothese (es gibt ein geeignetes Vorhersagemodell). Je größer der Unterschied zwischen den Berechnungen umso passender unser Modell. Man geht daher hier von einem invertierten Signifikanzwert aus, welcher normalerweise bei einem $p < 0.05$ liegen sollte. Hat dieser einen Wert $> 0,05$ passt unser Modell. Je höher dieser Wert davon nach oben abweicht, desto besser die Modellanpassung.

In unserem Fall ergibt sich ein Chi-Quadrat Wert von 38,49, die Signifikanz wird mit einem p -Wert $< 0,0001$ angegeben (s. Tabelle 12). Das Modell eignet sich daher zur Vorhersage der Eintrittswahrscheinlichkeit von LC.

Tabelle 12 Ergebnisse der Chi2-Schätzung. Durch den Chi-Quadrat-Wert von 38.49, und einem p -Wert < 0.0001 angegeben eignet sich das Modell zur Vorhersage der Eintrittswahrscheinlichkeit von LC.

Test - Globale Nullhypothese: BETA=0			
Test	Chi-Quadrat	DF	Pr > ChiSq
Likelihood-Ratio	38.4932	3	<.0001
Score	57.3529	3	<.0001
Wald	37.7512	3	<.0001

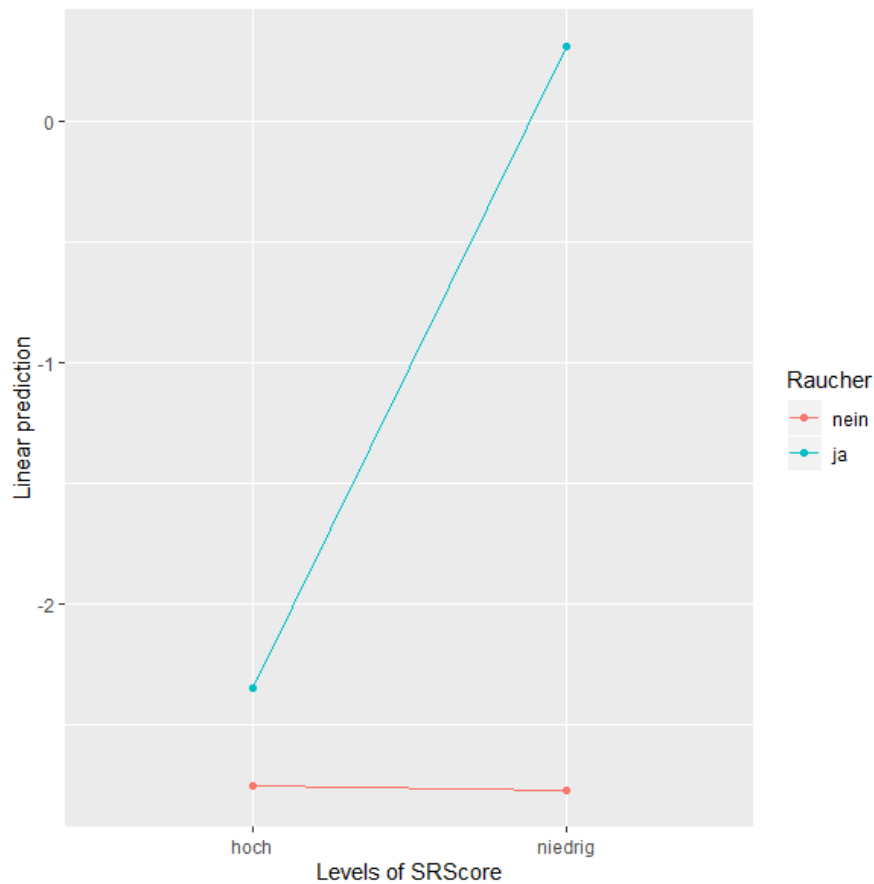


Abbildung 18 Einfluss von SR auf das Outcome bei Rauchern und Nicht-Rauchern. Das LC-Risiko steigt bei niedrigem Score für Raucher stärker an, als bei hohem Score. Raucher mit guter SR haben zudem ein niedrigeres LC-Risiko als Raucher mit niedrigem SR-Score.

Betrachten wir nun inwieweit die Selbstregulation das Rauchen beeinflusst. Vergleicht man die Interaktion zwischen SR und Raucher sieht man, dass ein erheblicher Risikounterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern besteht. Das Risiko für LC steigt bei niedrigem Score für Raucher stärker an, als bei hohem Score (s. Abb. 18). Raucher mit guter SR haben zudem ein niedrigeres LC-Risiko als Raucher mit niedrigem SR-Score.

4.2.2 SR-Score, Rauchen und Lungenkrebsrisiko

Aus unserem Modell können jetzt die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Lungenkrebs berechnet werden. Aus der Kombination Rauchen und Selbstregulation ergeben sich 4 Fälle. Dabei werden die unabhängigen Variablen jeweils durch 1 oder 0 ersetzt. Dabei gilt: Raucher=1, Nichtraucher=0, SR hoch=0, SR niedrig=1. Wie wir in der Definition unseres Logistischen Modells festgelegt haben gilt:

$$p(\text{LC}) = 1 / (1 + \exp(-(b_0 + b_1 * \text{Rauchen} + b_2 * \text{SR} + b_3 * \text{Rauchen} * \text{SR})))$$

Daraus ergeben sich die in Tabelle 13 zusammengefassten Lungenkrebswahrscheinlichkeiten. Das Risiko für einen schlechtregulierten Raucher beträgt danach knapp 58%. Ein Raucher mit hoher Selbstregulation hat demgegenüber ein Risiko von 8,7% ein Bronchialkarzinom zu bekommen.

Ein Nichtraucher mit schlechter Selbstregulation hat ein Risiko von etwa 5,8% ein LC zu bekommen. Ein gut regulierter Nichtraucher hat ein 5,9-prozentiges Risiko ein LC zu bekommen. Bei Nichtrauchern gibt es somit so gut wie keinen Unterschied in der Risikobewertung.

Tabelle 13 LC-Wahrscheinlichkeit bei unterschiedlichen Risikokonstellationen. Das Risiko für einen schlechtregulierten Raucher beträgt demnach knapp 58%. Ein Raucher mit guter Selbstregulation hat demgegenüber ein Risiko von knapp 9% ein Bronchialkarzinom zu bekommen. Ein Nichtraucher mit schlechter Selbstregulation hat ein Risiko von etwa 6% ein LC zu bekommen. Ein gut regulierter Nichtraucher hat ein 5,9-prozentiges Risiko ein LC zu bekommen. Bei Nichtrauchern gibt es somit so gut wie keinen Unterschied in der Risikobewertung.

LC-Risikokonstellationen	exp()	p(LC)
Raucher mit niedriger SR	1,364	57,8%
Raucher mit hoher SR	0,0952	8,7%
Nicht-Raucher mit hoher SR	0,0625	5,8%
Nicht-Raucher mit niedriger SR	1,362	5,9%

4.2.3 SRRS, TLEQ und Lungenkrebsrisiko

Allgemein gilt bei der logistischen Regression, dass man pro geschätzter Variable etwa 25 zusätzliche Fälle aufnehmen soll [83, 84]. Wir haben 240 Patienten untersucht und könnten theoretisch mehr als drei Variablen einführen. Allerdings weisen wir darauf hin, dass unsere Fallzahlplanung sich auf die Betrachtung von Raucher und SR-Score bezieht. Daher muss bei der Interpretation zusätzlicher Variablen zurückhaltend argumentiert werden. Zur Untersuchung des Einflusses von SRRS und TLEQ haben wir ebenfalls eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt (s. Abb. 19).

```

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -1.463552   0.347203  -4.215 0.0000249 ***
TLEQAnzahl  -0.147849   0.219517  -0.674   0.501
SRRS         -0.003665   0.002517  -1.456   0.145
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Abbildung 19 Output aus R für das Modell der logistischen Regression mit SRRS und TLEQ

Das Ergebnis der Schätzung ergibt somit folgendes Modell:

- $p(\text{LC}) = 1 / 1 + \exp(-(-1,4635 - 0,1478 \cdot \text{TLEQ} - 0,00365 \cdot \text{SRRS}))$

Daraus können wir wieder die ORs für die Regressionskoeffizienten SRRS und TLEQ berechnen. Das OR mit einem hohen SRRS-Wert Lungenkrebs zu bekommen lag bei 0,99 (KI:0,99-1,0004), das OR dafür mit einer hohen Anzahl von SLEs (TLEQ) ein Lungenkarzinom zu bekommen lag bei 0,86 (KI:0,54-1,3). Damit korrelieren beide Scores nicht innerhalb unseres Modells mit dem Risiko eines Lungenkarzinoms (s. Tabelle 14).

Tabelle 14 ORs von SRRS und TLEQ. Beide Scores korrelieren nicht mit dem Auftreten von LC.

Regressionskoeffizient	Estimate	OR	95%-KI	p
<i>SRRS</i>	-0,0036	0,996	0,99-1,0004	nicht signifikant
<i>TLEQ</i>	-0,1478	0,862	0,54-1,3	nicht signifikant

5. Diskussion

Über einen Zeitraum von 15 Monaten wurden insgesamt 252 Patienten konsekutiv in einem etwa 10-15 Minuten lang dauernden Interview hinsichtlich ihrer psychosozialen Risikofaktoren befragt.

Dabei konnten in einer Woche zwischen 0 und 10 Patienten rekrutiert werden. Es wurden jeweils an 2 Tagen in der Woche auf den Stationen Interviews geführt. Insgesamt ließ sich eine gute Beteiligungsmotivation feststellen. Eine Zwischenbilanz ergab, dass fast 90% der befragten Patienten auf die Frage bei der Studie mitzumachen auch einwilligten. Tatsächlich kam es nur bei 12 Patienten zu Problemen, die daraufhin auch aus der Studie ausgeschlossen wurden. So mussten 6 Personen aus der Studie ausgeschlossen werden, da noch keine abschließenden Untersuchungsergebnisse vorlagen. Bei 6 weiteren Patienten wurden zunächst angedachte CTs im Nachhinein doch nicht durchgeführt. Die Indikation zur Studienteilnahme ergab sich aber auf der Basis eines geplanten, oder bereits durchgeführten CT. Daher wurden diese 6 Personen auch aus der Studie ausgeschlossen. Bei vier Patienten konnte die Studie aus sprachlichen Problemen nicht durchgeführt werden. Nach Erreichen der notwendigen Fallzahl von 240 Patienten wurde dann der klinische Untersuchungsteil beendet. Die Gespräche wurden zum Teil am Bett, im Arztzimmer, oder im Aufenthaltsraum der medizinischen Klinik III im Bergmannsheil auf Station 3.2 und 4.2 geführt.

5.1 Methodik Diskussion

5.1.1 Studiendesign

Wir haben versucht, dem in der Literatur beschriebenen Problem der subjektiven Informationsverzerrung durch vorangegangene Analysen mit einem neuen Studiendesign zu begegnen [22]. Dabei vergingen zwischen dem Interview und der Mitteilung einer Diagnose zwischen 2 und 14 Tage, je nachdem wie komplex die klinischen Fragestellungen waren. Zu erklären ist diese breite Varianz mit der Anzahl möglicher Outcomes, welche differentialdiagnostisch mit einer CT des Thorax neben einem Lungenkarzinom verbunden sein können und jeweils noch weitere Ausschlussdiagnostik erforderte. Dabei ging es in 88% der Fälle um die Sicherung von

Diagnosen, wie COPD, Asthma, Silikose, Pneumonie, Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Vitien. 12% der untersuchten Patienten hatten ein Lungenkarzinom. Der kurze Zeitraum von bis zu 14 Tagen wirkt verglichen mit langen prospektiven Beobachtungszeiten, wie sie in der Framingham Heart Study verwendet wurden unbedeutend [85]. Allerdings, auch wenn ein Zeitraum von Tagen nicht sicher mit der Entstehung eines klinisch messbaren Karzinoms zu vereinbaren ist [86, 87], kann dennoch durch den geringen zeitlichen Vorsprung das Risiko einer subjektiven Einfärbung des psychosozialen Wohlbefindens und damit auch der Scores geringer ausfallen als in früheren Studiendesigns [46, 47]. Da die Indikation für eine CT des Thorax wie oben gesehen sehr breit gestellt werden kann, ist in der aktuellen Untersuchung das Risiko der subjektiven Einfärbung durch psychosozialen Stress der Patienten geringer einzustufen, als bei einem bereits festgestellter Rundherd im Röntgen-Thorax.

Für einen geringen Grad der Beunruhigung und somit einer geringeren Chance auf eine subjektive Einfärbung sprechen ein Anteil von mehr als 80% gut regulierter Patienten, sowie ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis von hohem zu niedrigem SR-Score unter den LC-Patienten (55% niedrige SR zu 45% hohe SR, s. Abb. 13).

Überdies sollte die vorherige Fallzahlschätzung vor Studienbeginn, als auch die Unabhängigkeit von Beobachtung und Auswertung (Verblindung) den von McGee et al. erwähnten Schwächen früherer Studien Rechnung tragen [22].

5.1.2 Patienten, Interviewer, Situation und Fragebögen

Teilweise mussten bestimmte Formulierungen in den Fragebögen erklärt werden, was möglicherweise zu einem Informations-Bias bei der Selbsteinschätzung geführt hat. Zum einen aber wurden die Fragebögen daraufhin validiert [69, 70, 73], zum anderen wurde versucht sich an den Interview-Vorgaben von Krosnick et al. zu orientieren.

So wurden bei der Erklärung der Interview-Fragen Fachwörter, Jargon und Umgangssprache vermieden, sowie versucht einfache Sätze ohne mehrdeutige Wörter zu verwenden [88].

Darüber hinaus können Antworttendenzen der Patienten eine Fehlerquelle bei der Bewertung der Studienergebnisse darstellen. So weisen Bogner und Landbrock in ihren Survey Guidelines auf das Problem von Satisficing und Akquieszenz hin. Dabei erzeugen Tendenzen zur kognitiven Vereinfachung des Befragten dazu, die Mitte einer

Rating Scala zu wählen, oder so zu antworten, wie es unterstellte Normen erwarten würden [89]. Dies könnte auch erklären, warum über 80% der Patienten sich im SR-Score mit einer guten Selbstregulation bewerten.

Weiterhin kann der Einfluss des Interviewers einen Einfluss auf das Antwortverhalten haben [90]. Aktuelle Untersuchungen zeigen einen Unterschied zwischen face-to-face-Interviews im Vergleich mit schriftlichen Befragungen. Dabei ergibt sich eine Tendenz zu Extremantworten, wie sie auch in den verwendeten Fragebögen angegeben wurden. So haben 63 Personen einen Score ≥ 5 (s. Abb. 12).

Da dieser Umstand allerdings bei der Validierung der Fragebögen berücksichtigt wurde, sollte dieser Einfluss im Rahmen der statistischen Varianz als zumutbar gedeutet werden. [69, 70, 73].

Unberücksichtigt blieb jedoch der Krankheitszustand des Patienten. So können wir keine Aussagen darüber machen in wie weit ein bereits bestehendes Krankheitsbild Einfluss auf die psychosoziale Verfasstheit eines Patienten hatte. Darüber hinaus sollten zukünftige Untersuchungen den Biomarker Cortisol berücksichtigen, um den direkten Zusammenhang zwischen HPA-Achsen-Aktivität und SR-Score näher zu betrachten [91, 39, 31].

5.2 Ergebnisdiskussion

5.2.1 Kohortenmerkmale

Die in dieser Studie untersuchte Kohorte weist eine Lungenkrebs-Prävalenz von 12% auf. Dies entspricht in etwa den von anderen Quellen genannten Prävalenzen zwischen 14% bei Männern und 17% bei Frauen [92]. Vielneuve et al. fanden in einer Kanadischen Studie unter Rauchern ein Lebenszeitrisiko von 17,2% bei Männern und 11,6% bei Frauen. Bei den Nie-Rauchern ergab sich eine Lebenszeitprävalenz von 1,3% bei Männern und 1,4% bei Rauchern [93].

In dieser Studie wurde neben dem Rauchstatus auch die Zeit zwischen dem letzten Tabakkonsum und dem Interviewzeitpunkt, sowie die Packet-Years (PY) erfasst. Bei der Bewertung des LC-Risikos muss jedoch berücksichtigt werden, dass nicht zwischen ehemaligen Viel-Rauchern, Wenig-Rauchern und Nie-Rauchern unterschieden wurde. Um dieses Problem zu lösen haben wir uns für einen Cut-Off-Wert von einem Jahr entschieden. So konnte in einer Studie mit 543 Patienten mit

NSCLC von Zhou et al. gezeigt werden, dass die 5 Jahres Überlebensrate bereits 1 Jahr nach Tabakkonsum von 50% auf 54% steigt [94]. Somit sind alle Patienten, die angaben Nicht-Raucher zu sein, deren Tabakkarenz jedoch kürzer als ein Jahr betrug dennoch als Raucher klassifiziert worden. Trotzdem ist zu bedenken, dass die 5 Jahres Überlebensrate bei Nie-Rauchern signifikant höher ist als bei Ex-Rauchern [95].

Weiterhin wurde die Anzahl der PYs nicht zur Risikostratifizierung herangezogen. Diese stellt jedoch ebenfalls einen wichtigen Faktor zur Genese des Lungenkarzinoms dar. Nach einer Bewertung von 100 epidemiologischen Studien durch die International Agency for Research on Cancer konnte unter anderem festgestellt werden, dass die Dauer des Rauchens der wichtigste Einflussfaktor ist [96].

Zur Differenzierung des Risikounterschiedes zwischen diesen Gruppen sollten daher weitere Untersuchungen folgen.

5.2.2 Selbstregulation

Wir stellen fest, dass sich 80% der befragten Patienten mit einer guten Selbstregulation einschätzen. Dies weicht von den Ergebnissen einer prospektiven Studie ab, wobei bei 5716 Patienten über 15 Jahre ein Verhältnis von 50,47% mit schlechter SR und 49,53% mit guter SR festgestellt wurde [74].

Möglicherweise liegt hier aber auch eine Überschätzung vor, wie sie Guerttaz et al. in einer Studie nachweisen konnte. Dabei stellte sich heraus, dass Personen, welche zunächst angaben sich gut einschätzen zu können auf die Frage nach Merkmalsausprägungen dieser Einschätzungen Probleme hatten mehr als zwei Beispiele dafür benennen zu können [97], was auch zu den Ergebnissen von Zell und Krizan aus dem Jahr 2014, [98] passen würde. Die Autoren kommen nach einer Metaanalyse von 22 Studien zu dem Schluss, dass Menschen oft nur einen moderaten Einblick in ihre Fähigkeiten haben. Die Korrelation zwischen der Selbsteinschätzung und der tatsächlich objektivierbaren Fähigkeiten lag in dieser Untersuchung im Mittel bei 0,23 ($\pm 0,11$).

Insgesamt wird dieses Problem bei nahezu allen Studien auftauchen, in denen Patienten sich selber einschätzen müssen. Wir berufen uns daher auf die in früheren Studien durchgeführte Validierungsgüte der Testinventare, welche diese Problematik in der Fragebogenentwicklung berücksichtigt haben sollten.

Weiterhin unterstreichen die Ergebnisse der logistischen Regression die Vermutung, dass die Selbstregulation einen modellierenden Einfluss auf das LC-Risiko darstellt. Besonders deutlich wird dies an den ORs, welche aus der Interaktion von Selbstregulation und dem Rauchverhalten hervorgehen (Tabelle 11).

Dabei zeigt sich ein starker Interaktionseffekt der Selbstregulation bei der Risikoerhöhung der Odds Ratio im Vergleich von niedrigem und hohem Score bei Rauchern und Nicht-Rauchern (OR:21,818 zu 1,5).

Dieser Unterschied spiegelt sich ebenfalls im aus den Modellschätzern berechneten Risiko für einen schlechtregulierten Rauchern (58%) wieder, welches nahezu 10 mal höher ist, als für einen gutregulierten Nicht-Raucher (5,9%, s. Tabelle. 13).

Darauf deuten auch die signifikanten Ergebnisse aus der deskriptiven Analyse hin. Nimmt man die Einzelrisiken aus den Vier-Feldertafeln (s. Tabellen 6 und 7) hinzu ergibt sich darüber hinaus der Verdacht, die Selbstregulation könnte einen höheren Einfluss haben als das Rauchen ($OR_{SR}=8,4$ vs $5,8_{Raucher}$). Hier muss jedoch beachtet werden, dass diese Tabellen nicht die Interaktion darstellen und somit nicht zur tatsächlichen Risikoabschätzung herangezogen werden sollten.

Auf einen modulierenden Einfluss der Selbstregulation wiesen bereits Grossarth et al. hin [99]. Dabei stellten sie Synergieeffekte in der Kombination von schlechter Selbstregulation mit anderen Risikofaktoren, wie etwa Rauchen, schwere COPD oder eine genetische Vorbelastung fest (s. Tabelle 15).

Tabelle 15 Risikofaktoren und Risikokonstellationen beim Bronchialkarzinom (Heidelberger prospektive Interventionsstudie). Es zeigten sich Synergieeffekte in der Kombination von schlechter Selbstregulation mit anderen Risikofaktoren, wie etwa Rauchen, schwere COPD oder eine genetische Vorbelastung. Auffällig ist der Risikozuwachs zwischen Faktoren 8 und 10. Hier zeigt sich ein Zuwachs von 28,7% zu 62% [99].

	N	Mort. an Bronchialkarzinom		andere Todesursache	
1. chron. obstruktive Bronchitis	198	1	0,5%	69	34,8%
2. Zigarettenrauchen	478	6	1,3%	170	35,6%
3. familiär-genetische Belastung	215	3	1,4%	110	34,9%
4. intensives Passivrauchen	263	2	0,8%	85	32,3%
5. über 30 diagnost. Röntgenbestrahlungen	316	3	0,9%	100	31,6%
6. chronische Lungenkrankheit	146	2	1,4%	54	37,0%
7. Streß (gehemmte Selbstregulation)	961	9	0,9%	477	49,6%
8. Faktoren 1–3, 7	79	49	62,0%	21	26,6%
9. alle physischen Faktoren	105	4	3,8%	37	35,2%
10. alle phys. Fakt. und fam.-gen. Bel. (1–6)	30	8	26,7%	9	30,0%
11. alle phys. Fakt. und Streß	49	14	28,6%	20	40,8%
12. Streß und fam.-gen. Belastung (3, 7)	21	7	33,3%	8	38,0%
13. alle Faktoren (1–7)	11	7	63,6%	4	36,4%
14. kein Faktor	1672	8	0,5%	532	31,8%
insgesamt	4696	143	3,0%	1717	36,6%

Hinsichtlich der Mortalität erkannte man, dass die Faktoren chronische obstruktive Bronchitis, Zigarettenrauchen, familiär-genetische Belastung und eine gehemmte Selbstregulation (<3,5 Punkte im SR-Score) die höchste Mortalität für das Bronchialkarzinom aufwiesen (62%). Dieser Effekt ist insofern erstaunlich, als dass eine additive Berechnung des Risikos zu viel niedrigeren Werten führte. Vergleicht man etwa das Risiko, wenn alle physikalischen Belastungen auftraten (Mortalität=26,7%) mit der Konstellation Rauchen, Bronchitis, genetische Vorbelastung und einer schlechten Selbstregulation ergibt sich ein deutlicher Unterschied (26,7% zu 62%). Dies deutet auf einen erheblichen modulierenden Effekt der SR in Bezug auf die übrigen Risikofaktoren hin.

Auch wenn die vorliegende Studie nicht die Fallzahlen und Risikokonstellationen aufweisen, wie sie in der Heidelberger Studie von Grossarth zu finden sind bestätigen unsere Ergebnisse dennoch die Annahmen über die Selbstregulation als modulierenden psychosozialen Risikofaktor beim Bronchialkarzinom.

Der Einfluss der Selbstregulation auf das Outcome könnte im Zusammenhang mit dem Coping-Verhalten der Patienten zusammenhängen. Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Coping und Krebs werden in einer Metaanalyse durch Gerits et al. gestützt. Dabei weisen die Autoren nach Analyse von 29 Studien auf einen verkürzenden Einfluss auf die Überlebensraten von Brustkrebspatienten bei passivem Coping hin [21]. Weiterhin wiesen Marques et al. in einer Untersuchung an 559 Patienten hin, dass die Selbstregulation ein geeignetes Mittel zur Messung des Copings darstellen [100].

Zu berücksichtigen ist jedoch, dass unsere Kohorte in ihren deskriptiven Verteilungen von denen in der Heidelberger Studie abweicht, was in Anbetracht einer Fallzahl von 5716 zu 240 und einer Studiendauer von 15 Jahren im Vergleich zu 15 Monaten nicht verwundern sollte [74]. Auch weichen unsere Vorannahmen von der erzielten Ergebnissen ab (s. Tabelle 16).

Tabelle 16 Vergleich der Vorannahmen von Grossarth et al. mit den Studienergebnissen. Die von uns prognostizierten Kohortenmerkmale weichen von den Studienergebnissen ab. Die Vorannahmen von Grossarth et al. beziehen sich aber auch nicht spezifisch auf Lungenkrebsinzidenzen, sondern auf die Mortalität von allen Krebsfällen, sowie Myokardinfarkt bei koronarer Herzerkrankungen

SR-Score	Raucher	LC		kein LC	
		Vorannahmen	Ergebnisse	Vorannahmen	Ergebnisse
niedrig	Ja	30%	6,25%	3%	4,58%
hoch	Ja	5%	1,66%	5%	17,5%

Die Vorannahmen von Grossarth et al. beziehen sich aber auch nicht spezifisch auf Lungenkrebsinzidenzen, sondern auf die Mortalität von allen Krebsfällen, sowie Myokardinfarkt bei koronarer Herzerkrankungen [74]. Dies könnte neben der Fallzahl auch mit dem Spektrum der zum Hauptteil von 88% festgestellten Diagnosen zu tun haben. Bei den Vorannahmen wurden auch gesunde Patienten miteinbezogen. Zur berücksichtigen wäre daher ein unterschiedlicher Grad an Differentialdiagnosen in dieser Kohorte. In dieser Studie wurden jedoch mehrheitlich bereits kranke Patienten eingeschlossen. Dies könnte zu einer Unterrepräsentation an LC-Fällen mit schlechter SR und Überrepräsentation von gut regulierten Patienten mit Nicht-LC-Fällen geführt haben.

Gerade die völlig unterschiedlich zusammengesetzten Kohorten der Heidelberger und Bochumer Untersuchung bei ähnlichen Ergebnissen bezogen auf den SR-Score unterstreichen jedoch den modulierenden Einfluss der Selbstregulation auf das Outcome. Dies zeigt sich auch bei näherer Betrachtung der Risikokonstellationen in unserer Kohorte (Abb. 20). Somit finden sich in der Gruppe der Raucher mit schlechter Selbstregulation die meisten LC-Fälle. Demgegenüber weist die Gruppe der gut regulierten Nicht-Raucher proportional gesehen die wenigsten LC-Fälle auf.

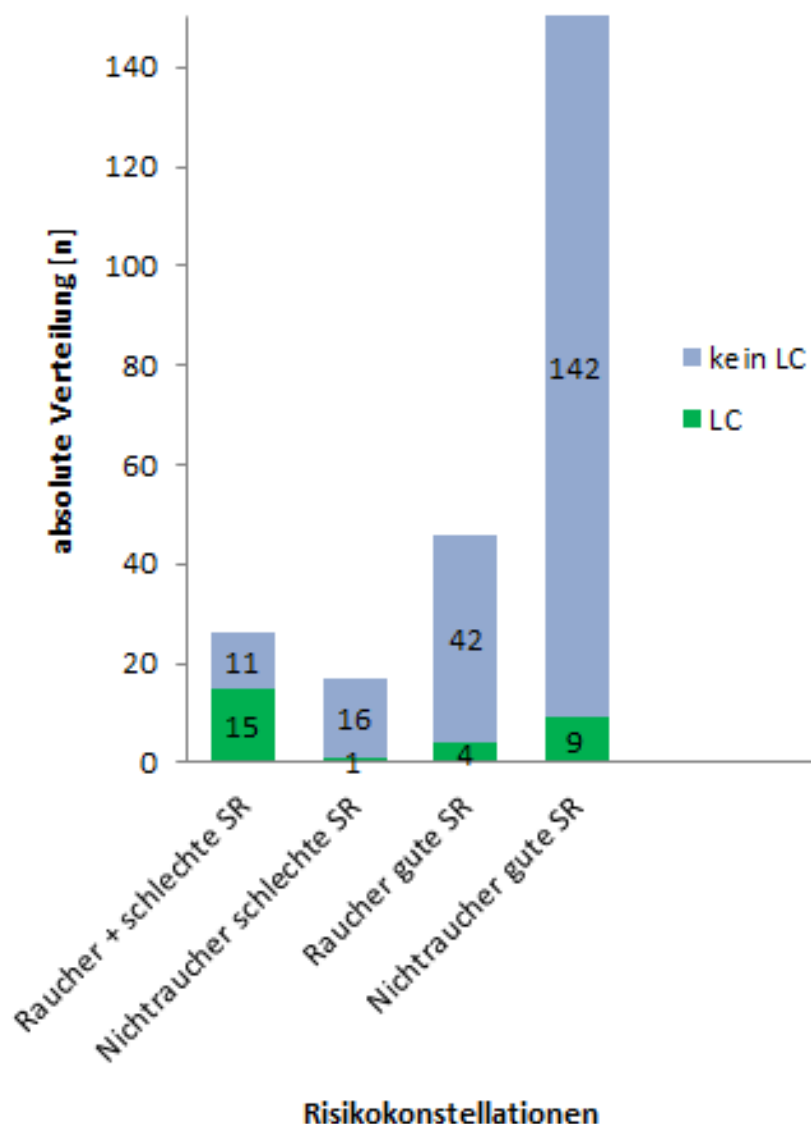


Abbildung 20 Vergleich der Risikokonstellationen in absoluten Zahlen. Zu erkennen ist, dass sich in der Gruppe der Raucher mit schlechter Selbstregulation die meisten LC-Fälle finden. Demgegenüber weist die Gruppe der gut regulierten Nicht-Raucher proportional gesehen die wenigsten LC-Fälle auf.

Die Ergebnisse unserer logistischen Regressionsanalyse und die Signifikanz des Interaktionsterms bestätigen somit die Ergebnisse von Eysenk und Grossarth, welche ebenfalls auf den Einfluss der SR auf das Rauchen hinsichtlich des Outcomes LC hingewiesen hatten [64-66, 101-103].

Offen bleibt die Frage, ob die Selbstregulation ein statisches langfristiges, oder eine stark durch äußere Einflüsse veränderbares Merkmal darstellt. Hinweise auf diese Dynamik liefert eine Follow-Up Interventionsstudie über einen Zeitraum von 19 Jahren [103].

Hierbei wurden zwei randomisierte Gruppen von je 160 Patienten gebildet, welche strukturell ähnliche Risikokonstellationen aufwiesen. Der Interventionsarm gliederte sich auf in Patienten, die ein spezielles psychologisches Training (Autonomietraining), sowie eine Schulung zur Vermeidung physikalischer Risikofaktoren erhielten und eine Gruppe, die nur ein psychologisches Training bekamen.

Das Autonomietraining zielte darauf ab, die Selbstregulationsfähigkeiten von Patienten durch spezielle Übungen zu verbessern. Darüber hinaus wurde diesen beiden Gruppen jeweils die gleiche Anzahl an Patienten ohne psychologisches Training als Kontrollgruppe zugeordnet (Matching).

Tabelle 17 Ergebnisse des Autonomietrainings im prospektiven Follow-Up. Nach Ende der Beobachtungszeit waren 39% der Interventionspatienten, die Ihre physikalischen Risikofaktoren nicht verändert hatten noch am Leben. Diejenigen, welche zusätzlich noch diese Risikofaktoren in den Griff bekamen überlebten zu 60% [103].

Factors	N	Mortality by cause			Diseased	Healthy
		Lung cancer	Myocardial infarction	All other causes		
Group given autonomy training, physical risk factors not changed	101	4 4%	6 5.9%	16 15.8%	36 35.6%	39 38.6%
Matched control group, without autonomy training	101	17 16.8%	18 17.8%	37 36.6%	25 24.7%	4 3.9%
Group given autonomy training, physical risk factors diminished	59	1 1.6%	1 1.6%	6 11.1%	16 27.1%	35 60.3%
Matched control group, without autonomy training	59	10 16.9%	11 8.6%	17 28.8%	18 30.5%	3 5%

Das psychologische Training wurde an Patienten durchgeführt, welche mit einer Kombination aus Rauchen, Alkoholabusus, ungünstiger Ernährung und schlechter Selbstregulation belastet waren. Die LC-Mortalität liegt im Interventionsarm (nur Autonomietraining) bei 4% und in der Kontrollgruppe bei 16.8%. Bei zusätzlicher Aufgabe der physikalischen Risikofaktoren betrug die Mortalität 1.6%. Nach Ende der Beobachtungszeit waren 39% der Interventionspatienten, die Ihre physikalischen Risikofaktoren nicht verändert hatten noch am Leben. Diejenigen, welche zusätzlich noch diese Risikofaktoren in den Griff bekamen überlebten zu 60%. Demgegenüber finden sich nur maximal 5% Überlebende in den Kontrollgruppen nach 19 Jahren Follow-Up (s. Tabelle 17).

Betrachtet man Tabelle 13 finden sich ebenfalls Hinweise auf den protektiven Effekt guter Selbstregulation. So liegt die LC-Wahrscheinlichkeit für einen Raucher mit hoher SR (8,7%) niedriger als für einen Raucher mit niedriger SR (58%).

5.2.3 SRRS und TLEQ

Wir haben weiterhin eine logistische Regression jeweils mit den Parametern SRRS und TLEQ durchgeführt. Dabei stellten wir fest, dass sowohl die Social Readjustment Rating Scale als auch die Anzahl der SLEs, gemessen durch den Traumatic Life Event Questionnaire keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome darstellen.

Beim SRRS ist festzustellen, dass die meisten LC Fälle (27 von 182) in der Gruppe der Patienten mit weniger als 150 Punkten (Krankheitsrisiko 30%) zu finden sind. Für die Risikogruppen > 150 Punkte finden sich nur zwei Patienten mit LC, obwohl hier auch 58 Patienten auftraten. Nach Kubany et al. hätte man hier genau das Gegenteil erwartet. So wäre zu erwarten gewesen, dass die meisten LC-Fälle in die Risikogruppe > 300 Punkte (80-prozentiges Krankheitsrisiko) fallen würden.

Zur Untersuchung eines Zusammenhanges von Stress und Krebs liegen jedoch auch in der Literatur keine einheitlichen Ergebnisse vor. So wurde in einer Fall-Kontroll-Studie bei 119 Frauen das Risiko von Severe Lifetime Events im Zusammenhang mit Brustkrebs untersucht [18]. Als Messwerkzeug konnten die Patientinnen den Grad der Bedrohung bei 70 auswählbaren Items einschätzen. Dabei wurde die Bedrohung in 4 Kategorien eingeteilt: 1. stark, 2. moderat, 3. irgendeine, und 4. wenig bis kein. Mittels logistischer Regression konnte ein OR von 7,08 (KI:2,31-21,65, $p < 0,001$) für die Kategorie 1 und ein OR von 4,17 (KI:1,47-11,86, $p < 0,007$) für die Kategorie 2 gemessen werden. Bedrohliche Ereignisse, welche über einen längeren Zeitraum stattfanden, sowie nicht bedrohliche Ereignisse wiesen hingegen keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome Brustkrebs auf.

Demgegenüber zeigten Untersuchungen in der Womens Health Initiative an 2481 Brustkrebspatientinnen während des 7.5 Jahre langen Follow-Up keinen signifikanten Einfluss von stressenden Lebensereignissen [104].

Zu bedenken ist auch, dass der nach Rahe und Holmes konzipierte Fragebogen aber auch nur die Ereignisse der letzten 12 Monate misst [69, 70]. Darüber hinaus haben die Autoren ein generelles (nicht Krebs-spezifisches) Krankheitsrisiko durch eine höhere Punktzahl unterstellt. Möglicherweise eignet sich die Kombination aus Betrachtungszeitraum, vorgegebener Punktzahl und generellem Krankheitsrisiko nicht zur Darstellung des Krebsrisikos, jedoch zur Abbildung nicht maligner pulmonaler Erkrankungen, wie COPD oder Asthma.

Für die Variable Traumatic Live Event Questionnaire konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf LC gezeigt werden. Wir können daher keine Aussage darüber treffen in wie weit ein Severe Lifetime Event bei den Patienten zu einer Steigerung des LC-Risikos beigetragen hat. Zwar messen wir hier die SLEs über die gesamte Lebensspanne, allerdings nicht, ob ein SLE noch eine Aktualität besitzt. Daher kann zumindest durch die Wahl dieser beiden Fragebögen keine Hyperaktivität der HPA-Achse unterstellt werden, welche zu einer Down-Regulation des Immunsystems führen und somit onkogene Einflüsse begünstigen könnte [29-32, 105]. Zur Lösung des Problems sollte ein Fragebogen entwickelt werden, welcher gleichzeitig SLE und Impact misst, sowie ob der Impact noch anhält. Solch ein Fragetool ist nach unserer Kenntnis der Literatur bisher noch nicht entwickelt worden. Zukünftige Untersuchungen psychosozialer Risikofaktoren sollten daher neue spezifischere Fragen-Inventare entwickeln.

Darüber hinaus können wir auch keine Aussage darüber treffen in wie weit mögliche nicht diagnostizierte Depression einen Einfluss auf die Beantwortung der Fragen zu SLEs gehabt haben könnte. Hinweise auf diesen Zusammenhang lieferte eine prospektive Studie an 7018 Erwachsenen mit einem Follow-Up von 14 Jahren. Diese kommt zu dem Ergebnis, dass ein erhöhtes Risiko zwischen der Entstehung eines Lungenkarzinoms und depressiven Stimmungen besteht (RR:3,32, KI:1,53-7,20). Auch weisen die Autoren dieser Studie auf den modulierenden Effekt depressiver Stimmungen auf das Rauchverhalten hin. So beträgt das Relative Risiko von Rauchern gegenüber Nicht-Rauchern 3,38 (KI:1,09-10,52) [106].

5.3 Schlussfolgerung

In Beantwortung der eingangs formulierten Fragen, lässt sich folgendes schlussfolgern:

- 1) Es besteht ein signifikanter Einfluss der Variable SR auf das Rauchverhalten und somit auf das Outcome LC. Somit muss die Null-Hypothese abgelehnt werden.
- 2) Es besteht kein Einfluss durch den im SRRS-Fragebogen berechneten Punktwert auf das Outcome LC.
- 3) Das quantitative Zählen von SLEs korreliert nicht mit dem Eintreten eines Lungenkarzinoms.

Die Auswahl der Kohorte, sowie die Bereitschaft der Patienten ermöglichte eine gute Durchführung der Interviews. Als nachteilig hat sich die Auswahl der Fragebögen SRRS und TLEQ erwiesen. Hauptnachteile stellen dabei die Eingangsvoraussetzungen dar, nach denen diese Fragebögen entwickelt wurden.

Insgesamt besteht in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Selbstregulation als indirektem Surrogat-Parameter für die HPA-Achsen-Aktivität und deren modulierenden Einfluss auf die Tumorgenese insbesondere durch den Risikofaktor Rauchen beim Bronchialkarzinom.

6. Zusammenfassung

Die Früherkennung eines Lungentumors stellt nach wie vor das Hauptproblem bei der Behandlung von Krebspatienten dar. Neuere Erklärungsmodelle aus dem Bereich der Psychoneuroimmunologie legen einen Zusammenhang zwischen Stress und der Entstehung eines Karzinoms dar. Allerdings zeigen zurückliegende Studien eine zum Teil inkonsistente Datenlage hinsichtlich eines gesicherten Zusammenhangs von Psyche und Krebsgenese.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es durch ein cross-sektionales und verblindetes Studiendesign die Zusammenhänge zwischen psychosozialen Risikofaktoren und der Genese des Bronchialkarzinoms näher zu erforschen. Dazu wurden 240 Patienten hinsichtlich ihres psychosozialen Risikoprofils mittels dreier Fragebögen untersucht. Die statistische Auswertung der Fragebögen ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem psychosozialen Risikofaktor schlechte Selbstregulation (SR-Score) und dem Raucherverhalten.

Besonders hervorzuheben ist die signifikante Interaktion von SR in Verbindung mit dem Rauchen und der Risikoerhöhung für das Lungenkarzinom ($p < 0,05$). Daraus lassen sich signifikante ORs ableiten. So beträgt das OR Lungenkrebs zu bekommen für Raucher vs Nichtraucher bei schlechter Selbstregulation 21,818 (95%-KI:2,5-190,1, $p < 0,0053$), die OR für eine schlechte Selbstregulation gegenüber einer guten beträgt bei Rauchern 14,3 (95%-KI:3,95-51,87, $p < 0,0001$).

Die Wahrscheinlichkeit eines Bronchialkarzinoms für einen Raucher mit schlechter Selbstregulation beträgt 58% im Gegensatz zu 5.9% für einen Nichtraucher mit guter Selbstregulation. Damit ist das Risiko knapp 10-mal höher für einen Raucher mit schlechter Selbstregulation. Diese Ergebnisse bestätigen hiermit die von Grossarth et al. gefundenen Zusammenhänge zwischen Selbstregulation und anderen physikalischen Risikofaktoren in einem neuen Studiendesign.

Darüber hinaus korreliert weder die Social Readjustment Rating Scale noch der Traumatic Life Event Questionnaire mit dem Risiko eines Bronchialkarzinoms. Zur exakteren Klärung des Einflusses von SLEs sollten Testinventare entwickelt werden, welche Aktualität, und Belastungsinhalte gleichzeitig messen können.

In Zusammenschau mit neueren Ergebnissen der Psychoneuroimmunologie wächst unter der Berücksichtigung dieser Arbeit auch das Verständnis für den Einfluss der Psyche auf das Immunsystem und somit auf eine mögliche Krebsentstehung. Zur weiteren Klärung dieser Zusammenhänge sollten zukünftige Studien die Aktivität der HPA-Achse über den Kortisolexcess genauso beinhalten wie die Messung der Selbstregulation. Darüber hinaus wäre bei einer Intervention zur Verbesserung der Selbstregulation zu klären, ob sich hiermit das Krebsrisiko verringern lassen könnte, wie es bereits von Grossarth et al. gezeigt werden konnte.

Schlussendlich kann vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten zumindest innerhalb von Studien über einen primärpreventorischen Einsatz der SR-Fragebögen im klinischen Alltag nachgedacht werden. Dies könnte Hochrisikopatienten davor bewahren zu spät einer adäquaten Therapie zu geführt zu werden.

Literaturverzeichnis

- [1] U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999 – 2010 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute, 201
- [2] Lung Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018 Summary, WHO International Agency for Research on Cancer, Zugriff vom 12.01.2019. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- [3] Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut, 2014, Zugriff vom 12.01.2019. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html
- [4] National Institute for Clinical Excellence (NICE). 2005. London , National Collaborating Centre for Acute Care. Diagnosis and treatment of lung cancer. Zugriff vom 12.01.2019 www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg024fullguideline.pdf
- [5] Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. 2007. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 132, 29S–55S
- [6] Lung cancer survival statistics 2005-2009, Cancer Research UK, Zugriff vom 18.05.2014. <http://www.cancerresearchuk.org/cancerinfo/cancerstats/types/lung/survival/lung-cancer-survival-statistics>
- [7] Turkington P, Kennan N, Greenstone M. 2002. Misinterpretation of the chest x ray as a factor in the delayed diagnosis of lung cancer. Postgrad Med J 78, 158-60
- [8] S3-Leitlinie Lungenkarzinom, Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Februar 2018, AWMF online
- [9] CDC 2016, What Are the Risk Factors for Lung Cancer? Center for disease control and prevention, Zugriff vom 12.01.2019 http://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm
- [10] Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. 2005. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. Lancet 366, 1784–1793
- [11] Edler L, Kopp-Schneider A. 2005 Origins oft he mutational origin of cancer. Int. J. Epidemiol 34 (5), 1168-1170
- [12] Virchow R. 1863-1865. Die krankhaften Geschwülste: 30 Vorlesungen, geh. während d. Wintersemesters 1862 - 1863 an d. Univ. zu Berlin, Hirschwald, Bd.1-3

-
- [13] Herold. 2016. Histologie des Lungenkarzinoms, Herold G. et al. Innere Medizin Köln, 404
- [14] Kathuria H, Gesthalter Y, Spira A, Brody JS, Steiling K. 2014. Updates and controversies in the rapidly evolving field of lung cancer screening, early detection, and chemoprevention. *Cancers(Basel)*, 6, 1157-79
- [15] Caton, R. 1898. Two lectures on the temples and ritual of Asklepios at Epidaurus and Athens. *Br Med J* 1(1955), 1572–1575
- [16] Walshe WH. 1846. The anatomy, physiology, pathology, and treatment of cancer, Boston Medical Library, 120
- [17] Snow HL, A Treatise, 1893. Practical and Theoretic, On Cancers and the Cancer-Process, J. & A. Churchill, 34-35
- [18] Chen CC, David AS, Nunnerley H, Michell M, Dawson JL, Berry H, et al. 1995. Adverse life events and breast cancer: case-control study. *BMJ* 311, 1527–1530
- [19] Peled R, Carmil D, Siboni-Samocha O, Shoham-Vardi I. 2008. Breast cancer, psychological distress and life events among young women. *BMC Cancer*, 8, 245
- [20] Petticrew M, Fraser JM, Regan MF. 1999. Adverse life events and risk of breast cancer: a meta analysis. *Br J Health Psychol* 4, 1–17
- [21] Gerits P. 2000. Life events, coping and breast cancer: state of the art. *Biomed Pharmacother* 54(5), 229-33
- [22] McGee R. 1999. Does stress cause cancer?, *BMJ*, 319(7216), 1015–1016
- [23] Santos MC, Horta BL, Amaral JJ, Fernandes PF, Galvão CM, Fernandes AF, 2009. Association between stress and breast cancer in women: a meta-analysis, *Cad Saude Publica*. 25(3), 453-63
- [24] Ando N, Iwamitsu Y, Kuranami M, Okazaki S, Wada M, Yamamoto K, 2009. Psychological characteristics and subjective symptoms as determinants of psychological distress in patients prior to breast cancer diagnosis. *Support Care Cancer* 17(11), 1361-70
- [25] Dattore PJ, Shontz FC, Coyne L. 1980. Premorbid personality differentiation of cancer and noncancer groups: A test of the hypothesis of cancer proneness; *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 48(3), 388-394
- [26] Alden L. Gross, Joseph J. Gallo, William W. Eaton. February 2010. Depression and cancer risk: 24 years of follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area sample 21 (2), 191-199

- [27] Ader R, Robert Ader, Zugriff vom 12.01.2019. Founder of Psychoneuroimmunology, Dies, University of Rochester, https://www.urmc.rochester.edu/news_story/3370/robert-ader-founder-of-psychoneuroimmunology-dies.aspx
- [28] Malarkey WB, Tafur JR, Rutledge T, Mills PJ. 2011. Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie. Schubert, Christian, Schattauer, 35
- [29] Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. 2005. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 5(3), 243-251
- [30] Baltrusch HJ, Stangel W, Titze I. 1991. Stress, cancer and immunity: new developments in biopsychosocial and psychoneuroimmunologic research. *Acta Neurol (Napoli)* 13(4), 315-327
- [31] Spiegel D, Giese-Davis L, Taylor B, Kraemer H. 2006. Stress Sensitivity in Metastatic Breast Cancer: Analysis of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function. *Psychoneuroendocrinology* 31(10), 1231-1244
- [32] Bauer J. 2008. Das Gedächtnis des Körpers, Wie Beziehungen und Lebensstile unsere Gene steuern. Piper Verlag, 12. Aufl.: 25-44
- [33] Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, Stefanek M and Sood AK. 2006. The Influence of Bio-Behavioural Factors on Tumour Biology: Pathways and Mechanisms. *Nature reviews, Cancer* 6(3), 240-8
- [34] Schwarz R. 2004. Cancer Personality - Myths and Research Results. *psychoneuro* 30(4), 201-20
- [35] Faller H, Läng H, Schilling S. 1996. Kausalattribution "Krebspersönlichkeit" - ein Ausdruck maladaptiver Krankheitsverarbeitung? *Z Klin Psychol Psychiatr Psychother* (44(1), 104-16
- [36] Garssen B. 2004. Psychosocial factors and cancer development: Evidence after 30 years of research. *Clin Psychol Rev* 24, 315-38
- [37] Chida Y, Hamer M, Wardle J and Steptoe A. 2008. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol* 5, 466-475
- [38] Ledford H. 2011. Cancer theory faces doubts. A leading explanation for how disease migrates falls short on clinical evidence. *Nature* 472(273)
- [39] Schuller HM. 2014. Impact of Neuro Psychological Factors on Smoking-Associated Lung Cancer. *Cancers* 6, 580-94
- [40] Dela Cruz CS, Tanoue LT and Matthay RA, 2011. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* 32(4)

- [41] Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, Badrick E, Kivimäki M, Marmot M. 2008. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J* 29, 640–8
- [42] Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, Armaiz-Pena G, Bankson JA, Ravoori M, Merritt WM, Lin YG, Mangala LS, Kim TJ, Coleman RL, Landen CN, Li Y, Felix E, Sanguino AM, Newman RA, Lloyd M, Gershenson DM, Kundra V, Lopez-Berestein G, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK. 2006. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med.* 12(8), 939-44
- [43] Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, Ferstl R, Eynatten M, Wendt T, Rudofsky G, Joswig M, Morcos M, Schwaninger M, McEwen B, Kirschbaum C, Nawroth PP. 2003. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(4), 1920–1925
- [44] Lipton et al. 2006. *Biology of Beliefs*. KOHA-Verlag GmbH Burgrain, 102
- [45] Eysenck HJ. 1994. Synergistic interaction between psychosocial and physical factors in the causation of lung cancer. In: C. Lewis, C. O'Sullivan & J. Burraclough (Eds), *The psychoimmunology of cancer*, Oxford, 163-178
- [46] Horne RL, Picard RS. Psychosocial. 1979. Risk Factors for Lung Cancer. *Psychosom Med* 41, 503-14
- [47] Quander-Blaznik J. 1991. Personality As A Predictor Of Lung Cancer: A Replication. *Person Individ Diff* 12, 125-30
- [48] Tsutsumi A, Kayaba K, Hirokawa K, Ishikawa S. 2006. Psychosocial job characteristics and risk of mortality in a Japanese community-based working population: The Jichi Medical School Cohort Study. *Soc Sci Med* 63,1276–88
- [49] Aboa-Eboulé C, Brisson C, Maunsell E, Mâsse B, Bourbonnais R, Vézina M, Milot A, Théroux P, Dagenais GR. 2007. Job Strain and Risk of Acute Recurrent Coronary Heart Disease Events. *JAMA* 298, 1652-60
- [50] Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD et al. 2012 .Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data *Lancet* 380, 1491–7
- [51] Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, Jiang W, Waugh RA, Frid DJ, O'Connor CM, Morris JJ, Krantz DS. 1997. Effects of Mental Stress on Myocardial Ischemia During Daily Life. *JAMA* 277, 1521-6
- [52] Steptoe A, Kivimäki. 2013 M. Stress and Cardiovascular Disease: An Update on Current Knowledge. *Annu Rev Public Health* 34, 337–54
- [53] Steptoe A, Kivimäki. 2012 M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 9, 360-70

- [54] Mostofsky E, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH, Muller JE, Mittleman MA. 2012. Risk of Acute Myocardial Infarction After the Death of a Significant Person in One's Life: The Determinants of Myocardial Infarction Onset Study. *Circulation*, 125, 491-6
- [55] Low CA, Thurston RC and Matthews KA. 2010. Psychosocial factors in the development of heart disease in women: current research and future directions. *Psychosom Med* 72(9), 842–854
- [56] Sheps DS, McMahon RP, Becker L, Carney RM, Freedland KE, Cohen JD, Sheffield D, Goldberg AD, Ketterer MW, Pepine CJ, Raczynski JM, Light K, Krantz DS, Stone PH, Knatterud GL, Kaufmann PG. 2002. Mental Stress-Induced Ischemia and All-Cause Mortality in Patients With Coronary Artery Disease: Results From the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia Study. *Circulation* 105, 1780-4
- [57] Li J, Hansen D, Mortensen PB, Olsen J. 2002. Myocardial Infarction in Parents Who Lost a Child: A Nationwide Prospective Cohort Study in Denmark. *Circulation* 106(1634-9)
- [58] Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, Vita JA, Ryan TJ Jr, Ganz P, Selwyn AP. 1991. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 325, 1551–6
- [59] Grossarth-Maticek R, Eysenck HJ, Boyle GJ, Heep J, Costa SD, Diel IJ. 2000 Interaction of Psychosocial and Physical Risk Factors in the Causation of Mammary Cancer and Its Prevention through Psychological Methods of Treatment. *J Clin Psychol* 56, 33–50
- [60] Duijts S, Zeegers M, Borne BV. 2003. The Association between Stressful Life Events And Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Int J Cancer* 107, 1023–9
- [61] Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. 2003 Stressful Life Events and Risk of Breast Cancer in 10,808 Women: A Cohort Study. *Am J Epidemiol* 157(415-23)
- [62] Schwarz S, Messerschmidt H, Dören M. 2007. Psychosoziale Einflussfaktoren für die Krebsentstehung. *Med Klin (Munich)*, 102, 967-79
- [63] Leitlinie zur guten klinischen Praxis, Good Clinical Practise Network, Zugriff vom 28.07.2019 <https://ichgcp.net/de/>
- [64] Eysenck HJ. 1992. Psychosocial factors, cancer, and ischaemic heart disease. *BMJ* 305(22)
- [65] Grossarth-Maticek R, Stierlin H, Schmidt S. 2003. Selbstregulation, Autonomie und Gesundheit, de Gruyter, 131
- [66] Grossart-Maticek R, Eysenck HJ. 1999. Systemische Epidemiologie und präventive Verhaltensmedizin chronischer Erkrankungen: Strategien zur Aufrechterhaltung der Gesundheit, de Gruyter Verlag, 272

- [67] Garssen B. 2002. Psycho-oncology and cancer: linking psychosocial factors with cancer development. *Ann Oncol* 13(4), 171-5
- [68] Kröz M, Reif M, Büssing A, Zerm R, Feder G, Bockelbrink A, Broder von Laue H, Matthes H, Willich SN and Girke M. 2011. A Does self-regulation and autonomic regulation have an influence on survival in breast and colon carcinoma patients? Results of a prospective outcome study, *Health and Quality of Life Outcomes* 9(85)
- [69] Büssing A, Girke M, Heckmann C, Schad F, Ostermann T, Kröz M. 2009 Validation of the self regulation questionnaire as a measure of health in quality of life research. *Eur J Med Res* 14, 223-7
- [70] Holmes TH, Rahe RH. 1967. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res* 11, 213-8
- [71] Fox CM, Harper AP, Hyner GC, Lyle RM. 1994. Loneliness, Emotional Repression, Marital Quality, and Major Life Events in Women who Develop Breast Cancer. *J Community Health* 19, 467-482
- [72] Nielsen NR, Grønbaek M. 2006. Stress and breast cancer: a systematic update on the current knowledge. *Nat Clin Pract Oncol* 3, 612-620
- [73] Kubany ES, Haynes SN, Leisen MB, Owens JA, Kaplan AS, Watson SB, Burns K. 2000. Development and Preliminary Validation of a Brief Broad-Spectrum measure of Trauma Exposure: The Traumatic Life Events Questionnaire, *Psychol Assess* 12(210-224)
- [74] Grossarth-Maticcek R, Eysenck HJ. 1995. Self-regulation and mortality from cancer, coronary heart disease, and other causes: A prospective study. *Pers Individ Dif* 19, 781-795
- [75] Schulz KF, Grimes DA. 2005. Sample size calculation in randomized trials: mandatory and mystical. *Lancet* 365, 1348-53
- [76] Albers S, Klapper D, Konradt U, Walter A, Wolf J. 2009. *Methodik der empirischen Forschung*. Gabler Verlag / Springer Fachmedien, Wiesbaden, 267
- [77] Mantel N, Haenszel W. 1959. Statistical Aspects of the Analysis of Data From Retrospective Studies of Disease. *JNCI J Natl Cancer Inst* 22(4), 719-748
- [78] Gaus W, Muche R. 2014 *Logistische Regression für eine alternative Zielgröße*, Medizinische Statistik, Schattauer Verlag, 381
- [79] Bewick V, Cheek L, Ball J. 2005. Statistics review 14: Logistic regression. *Crit Care* 9(1), 112–118
- [80] Chen JJ, Communicating complex Information. 2003. The Interpretation of statistical interaction in multiple logistic regression analysis. *Am J Public Health* 93(9), 1376–1377

-
- [81] UCLA, University Of California Los Angeles, Institute for Digital Research and Education, R Data Analysis Examples: Logit Regression, Zugriff vom 17.01.2017. <http://www.ats.ucla.edu/stat/r/dae/logit.htm>
- [82] Sperandei S, 2014. Understanding logistic regression analysis, *Biochem Med (Zagreb)*. 24(1), 12–18
- [83] Courvoisier DS, Combescure C, Agoritsas T, et al. 2011. Performance of logistic regression modeling: Beyond the number of events per variable, the role of data structure. *J Clin Epidemiol* 64, 993
- [84] Vittinghoff E, McCulloch CE. 2006. Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression. *Am J Epidemiol* 165(6), 710-718
- [85] Framingham Heart Study 2017. A Project of the national Heart Lung and Blood Institute and Boston University, <http://www.framinghamheartstudy.org/>
- [86] Veronesi G1, Maisonneuve P, Bellomi M, Rampinelli C, Durli I, Bertolotti R, Spaggiari L. 2012. Estimating Overdiagnosis in Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer: A Cohort Study, *Ann Intern Med*.776-84
- [87] Usuda k, Saito Y, Sagawa M, Sato M, Kanma K, Takahashi S, Endo C, Chen Y, Sakurada A and Fujimura S. 1994. Tumor Doubling Time and Prognostic Assessment of Patients with Primary Lung Cancer. *CANCER* 74(8)
- [88] Krosnick JA, Presser S. 2010. Question ans Questionnaire Design. In P. V. Marsden & J. D. Wright (Eds.), *Handbook of survey research*, Bingley: Emerald, 263–313
- [89] Bogner K, Landrock U. 2015. Mannheim, GESIS – Leibniz Institut für Sozialwissenschaften (SDM Survey Guidelines)
- [90] Ye C, Fulton J and Tourangeau R. 2011 .More positive or More Extreme? A Meta- Analysis of Mode Differences in Response Choice, *Public Opin Q* 75 (2), 349-365
- [91] McGee R, Williams S, Elwood M, 1996. Are life events related to the onset of breast cancer? *Psychological Medicine*, 26, 441-44
- [92] Lifetime Risk of Developing or Dying From Cancer, American Cancer Society, Zugriff vom 12.01.2019. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/lifetime-probability-of-developing-or-dying-from-cancer.html>
- [93] Villeneuve PJ1, Mao Y. 1994. Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. *Can J Public Health* 85(6), 385-8
- [94] Zhou W, Heist RS, Liu G, Park S, Neuberg DS, Asomaning K, Wain JC, Lynch TJ, Christiani DC. 2006. Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 53, 375–380

- [95] Tsao AS, Liu D, Lee JJ et al. 2006. Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 106, 2428–2436
- [96] International Agency for Research on Cancer (IARC). 2004 Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: World Health Organization, 83
- [97] Guerrettaz, J., & Arkin, R. 2014. 'Who Am I? How Asking the Question Changes the Answer' *Self and Identity*, 14 (1), 90-103
- [98] Zell E and Krizan Z. 2014. Do People Have Insight Into Their Abilities? A Metasynthesis, *Perspectives on Psychological Science* 9, 111
- [99] Grossarth-Maticek R. 2002. Risikofaktoren und Risikokonstellationen in der Heidelberger prospektiven Interventionsstudie, veröffentlicht in *Selbstregulation, Autonomie und Gesundheit Krankheitsrisiken und soziale Gesundheitsressourcen im sozio-psycho-biologischen System*, De Gruyter, Berlin, New York, 153
- [100] Marque´s MJ, Ibanez MI, Ruiperez MA, Moya J, Ortet G. 2005. The Self-Regulation Inventory (SRI): Psychometric properties of a health related coping measure. *Personality and Individual Differences* 39, 1043–1054
- [101] Pelosi AJ, Appleby L. 1992. Psychological influences on cancer and ischaemic heart disease. *BMJ* 304(16), 1297
- [102] Eysenk HJ. 1991. Reply to Criticisms of the Grossarth-Maticek Studies. *Psychological Inquiry*, 2(3), 297-323
- [103] Frentzel-Beymea R, Grossarth-Maticek R, 2001. The interaction between risk factors and self-regulation in the development of chronic diseases. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 204, 81-88
- [104] Michael YL, Carlson NE, Chlebowski RT, Aickin M, Weihs KL, Ockene JK, Bowen DJ, and Ritenbaugh C. 2009. Influence of stressors on breast cancer incidence in the Women's Health Initiative. *Health Psychol.* 28(2), 137–146
- [105] McEwen BS, 1998. Protective and damaging Effects of Stress Mediators, *Seminars in Medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center*, *NEJM* 338(3)
- [106] Knekt P, Raitasalo R, Helifivaara M, Lehtinen V, Pukkala E, Teppo L, Maatela J, and Aromaa A, 1996. Elevated Lung Cancer Risk among Persons with Depressed Mood, *American Journal of Epidemiology* 144(12)

Anhang

Prof. Dr. med. A. Koch, Med. Klinik III, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH

Patienteninformation

1. Titel der Studie:

Studie zur Untersuchung des Zusammenhanges von Stress und Rauchverhalten als Vorhersagefaktoren für Lungenkrebs

2. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Wir bitten Sie um die Teilnahme an dieser Studie, da bei Ihnen wegen bisher unklarer Beschwerden oder Befunde eine Computertomographie des Brustkorbs durchgeführt werden soll.

Wir möchten untersuchen, ob es andere als die bisher bekannten Risikofaktoren gibt, die möglicherweise zur Entstehung von Lungenkrebs beitragen. Bitte beachten Sie aber, daß diese Untersuchung nichts mit einer bei Ihnen möglicherweise vermuteten Erkrankung zu tun hat! Wir sprechen Sie nur deshalb an, weil eine Computertomographie durchgeführt werden soll. Wir nehmen aber NICHT an und haben keinen Anlass anzunehmen, dass Sie an Lungenkrebs leiden.

Im Rahmen vieler verschiedener Forschungsprojekte, die auf der ganzen Welt durchgeführt werden und wurden, hat sich in den letzten Jahren herausgestellt, dass es z. B. neben dem Konsum von Zigaretten als Risikofaktor auch psychosoziale Faktoren gibt, die auf die Entstehung und den Verlauf von Lungenkrebs Einfluss nehmen können. Bisher ist jedoch nur wenig darüber bekannt, wie körperliche, psychische und äußere Faktoren bei der Entstehung von Lungenkrebs zusammenhängen und sich möglicherweise gegenseitig bedingen.

Im Rahmen dieser Studie möchten wir deshalb versuchen, durch die Erhebung verschiedener Daten z. B. zu zurückliegenden Ereignissen, die für Sie persönlich belastende Ereignisse dargestellt haben, ihre Stimmung beeinflusst haben oder bereits zu körperlichen Symptomen geführt haben, mehr über die Zusammenhänge zwischen Lungenkrebs und anderen Erkrankungen zu erfahren.

Die dabei gewonnen Erkenntnisse könnten es Ärzten in der Zukunft erlauben, eine drohende Erkrankung früher zu erkennen und diese durch eine frühzeitige Intervention besser therapieren zu können.

Es geht bei dieser Studie nicht um die Erprobung von Medikamenten, und wir nehmen in deren Rahmen keinerlei Einfluss auf die Medikamente, die Sie einnehmen.

3. Wie wird diese Studie durchgeführt?

Wir wenden uns im Rahmen der Studie an Patienten, die eine Computertomographie des Brustkorbs am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil bekommen werden, oder vor kurzem bekommen haben, unabhängig davon, was hierfür der Anlass war.

Wir führen daraufhin mit den Patienten ein persönliches Gespräch, in dem es – auch anhand von Fragebögen - zum Beispiel darum geht, ihre Fähigkeit zum Umgang mit belastenden Situationen zu erfragen. Darüber hinaus möchten wir erfahren, ob in der vergangenen Zeit lebens- oder existenzbedrohende Ereignisse stattgefunden haben und wie Sie damit umgegangen sind. Interview und Studienteilnahme können jederzeit beendet werden, wenn Sie das wünschen.

Aus Ihrer im Haus vorhandenen Patientenakte (elektronisch oder schriftlich) möchten wir Krankheitsdiagnosen und Angaben zu Ihrer Vorgeschichte entnehmen.

Die Daten werden anschließend pseudonymisiert, d. h. verschlüsselt und damit für Außenstehende nicht mehr mit Ihrer Person in Verbindung zu bringen, in eine Datenbank eingegeben und mittels statistischer Programme ausgewertet.

Prof. Dr. med. A. Koch, Med. Klinik III, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie werden unmittelbar keinen persönlichen Nutzen von der Teilnahme haben, profitieren jedoch als Patient langfristig möglicherweise von den durch die Studie gewonnenen Erkenntnissen. Darüber hinaus helfen Sie anderen Patienten, die von zukünftigen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten profitieren.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Da wir im Rahmen der Studie lediglich Daten aus Ihren Akten oder aus einem persönlichen Gespräch mit Ihnen verwenden und keinerlei diagnostische oder therapeutische Eingriffe an Ihnen vornehmen, besteht kein körperliches Risiko für Sie. Risiken dieser Studie bestehen aber in Hinblick auf die Sicherheit Ihrer Daten. Einem Mißbrauch beugen wir durch die pseudonymisierte Aufbewahrung vor. Die Pseudonymisierung bewirkt, dass die gesammelten Daten nicht mit Ihnen in Verbindung gebracht werden können. Dies ist dann nur noch den an dieser Studie beteiligten Mitarbeitern über eine gesonderte Liste möglich.

6. Was geschieht mit meinen Daten?

Bei dieser Studie werden personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über Sie erhoben, gespeichert und ausgewertet. Alle erhobenen Patientendaten werden zunächst in einem Formular handschriftlich erfasst und dann in eine Datenbank übertragen, dort gespeichert und anschließend mit einem Spezialprogramm ausgewertet. Es ist hierbei unser Ziel, die gewonnenen Erkenntnisse in wissenschaftlichen Fachzeitschriften und im Rahmen von Doktorarbeiten zu veröffentlichen. Ihre Daten werden bei Veröffentlichung anonymisiert. Das bedeutet, dass es keiner Person möglich ist, Ihre Daten mit Ihrer Person in Verbindung zu bringen. Es werden niemals Ihr Name oder andere Daten über Sie veröffentlicht werden, die einen Rückschluss auf Ihre Person zulassen. Vielmehr sind Ihre Daten Teil vieler anderer Daten im Rahmen einer statistischen Auswertung. Um auch zukünftige Fragestellungen untersuchen und beantworten zu können, möchten wir Ihre Daten ohne zeitliche Begrenzung aufbewahren. Die Aufbewahrung erfolgt wie oben beschrieben in pseudonymisierter Form.

7. Welche Rechte habe ich als Studienteilnehmer?

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sofern Sie sich zur Teilnahme entschließen, können sie diese jederzeit auch ohne Angabe von Gründen beenden, ohne daß Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile, insbesondere bei Ihrer medizinischen Behandlung oder finanzieller Art, entstehen.

8. Wer ist mein Ansprechpartner?

Projektleiterin dieser Studie ist **Frau Prof. Dr. med. Andrea Koch**. Sie wird an folgender Klinik durchgeführt:

**Medizinische Klinik III für
Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
Tel.: 0234 / 302 – 6444
Mail: andrea.koch@bergmannsheil.de**

Bei Fragen können Sie sich unter der o. a. Telefonnummer oder per Mail an Frau Prof. Koch wenden.

Prof. Dr. med. A. Koch, Med. Klinik III, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Name: Vorname:

Geburtsdatum:

Anschrift:

Telefon:

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie mit dem Titel:

Studie zur Untersuchung des Zusammenhanges von Stress und Rauchverhalten als Vorhersagefaktoren für Lungenkrebs

teilzunehmen.

Ich bin durch den Arzt / die Ärztin, Herrn / Frau in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüberhinaus den Text der Patientenaufklärung vom 05.06.2015 und dieser Einwilligungserklärung gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt/von der Prüfarztin verständlich und ausreichend beantwortet. Ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten / der Patientin oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

.....
.....
.....
.....
.....

Kopien der Patientenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Da meine Teilnahme an dieser klinischen Studie freiwillig ist, kann ich jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, meine Teilnahme widerrufen, ohne dass mir dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

DATENSCHUTZ

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich, erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Kurzfragebogen zur Messung der Selbstregulation:

	sehr schwach (1)	schwach (2)	mittelmässig, eher schwach (3)	mittelmässig, eher stark (4)	stark (5)	sehr stark (6)	Punktzahl
1. Durch mein Verhalten erreiche ich regelmässig solche Zustände und Situationen, die mich positiv anregen und für das Leben motivieren. Wie stark ist diese Fähigkeit bei Ihnen ausgeprägt?							
2. Ich verstehe es immer wieder, meine gefühlsmässig wichtigsten Wünsche zu verwirklichen und meine bedeutendsten Bedürfnisse zu befriedigen. Wie stark ist diese Fähigkeit bei Ihnen ausgeprägt?							
3. Wenn ich mich mal nicht wohlfühle, verstehe ich es immer, durch mein Verhalten für mich positive Situationen und Zustände zu erreichen, die mein Wohlbefinden wiederherstellen. Wie stark ist diese Fähigkeit bei Ihnen ausgeprägt?							
4. Wenn mir eine Situation, eine Gruppe von Menschen oder eine Person nicht gut tut, entwickle ich solange unterschiedliche Aktivitäten, bis ich die Zustände zu meiner Zufriedenheit verändert habe. Wie stark ist diese Fähigkeit bei Ihnen ausgeprägt?							
5. Ich verstehe es immer wieder, unterschiedliche Bereiche in meinem Leben (z.B. Arbeit, Erholung, Privates, Hobbys, Ernährung, Bewegung, Partnerbeziehung, usw.) für mich optimal zu vereinbaren, so dass daraus langanhaltendes Wohlbefinden entsteht. Wie stark ist diese Fähigkeit bei Ihnen ausgeprägt?							
6. Wenn ich mich in einer Situation bedroht fühle, verhalte ich mich letztlich immer so, dass ich aus dieser wieder heil herauskomme. Wie stark ist diese Fähigkeit bei Ihnen ausgeprägt?							
7. Durch mein Verhalten erreiche ich immer wieder meine wichtigsten Ziele. Wie stark ist diese Fähigkeit bei Ihnen ausgeprägt?							
8. Durch mein Verhalten erreiche ich immer wieder Situationen und Zustände, die meine ganz persönlichen Wünsche und Bedürfnisse optimal anregen und befriedigen, so dass Zufriedenheit und Wohlbefinden entstehen. Wie stark trifft diese Aussage auf Sie zu?							
Punktzahl (Frage 1–8):							

	sehr schwach (1)	schwach (2)	mittelmäßig, eherschwach (3)	mittelmäßig, ehers stark (4)	stark (5)	sehr stark (6)	Punktzahl
9. Wenn mein Verhalten zu einem Misserfolg führt, ist dies nie ein Grund zur Resignation, sondern Anlass zur Verhaltensänderung. Wie stark richten Sie Ihr Verhalten an dieser Annahme aus?							
10. Ich bin immer wieder fähig, neue Gesichtspunkte und Verhaltensweisen zu finden, die eine überraschende und angenehme Problemlösung ermöglichen. Wie stark ist diese Fähigkeit bei Ihnen ausgeprägt?							
11. Ich bin in der Lage, mein Verhalten entsprechend den eingetretenen Folgen zu verändern, d.h. ich kann Verhalten abbauen, das anhaltend unangenehme Folgen hat, und ich kann solches aufbauen, das langfristig angenehme Folgen hat. Wie stark ist diese Fähigkeit bei Ihnen ausgeprägt?							
12. Wenn mein Verhalten nicht zum erwünschten Erfolg führt, bin ich fähig, neue Verhaltensweisen zu erfinden und zu erproben. Wie stark ist diese Fähigkeit bei Ihnen ausgeprägt?							
13. Durch mein Verhalten erreiche ich zu wichtigen Bezugspersonen sowohl die gewünschte Nähe als auch den notwendigen Abstand. Wie stark ist diese Fähigkeit bei Ihnen ausgeprägt?							
14. Durch meine tägliche Aktivität löse ich bei mir immer wieder innere Zufriedenheit aus. Wie stark ist diese Fähigkeit bei Ihnen ausgeprägt?							
15. Durch meine tägliche Aktivität erreiche ich immer wieder seelisches und körperliches Wohlbefinden. Wie stark trifft diese Aussage auf Sie zu?							
16. Durch mein Verhalten erreiche ich immer wieder Situationen, die bei mir lustvolle Erlebnisse hervorrufen. Wie stark trifft diese Aussage auf Sie zu?							
Punktzahl (Frage 9–16):							

Liebe Patientin, lieber Patient,

mit dem vorliegenden Fragebogen sollen mögliche zurückliegende (**die letzten 12 Monate**), oder kurzbevorstehende Erlebnisse erfasst werden. Im zutreffenden Fall **ÜBERTRAGEN** Sie bitte den **angegebenen Stresspunktwert** auf das Feld Ihrer **Patientenpunkte**.
Hinweis: Bei mehrmaligem Zutreffen bitte die Anzahl dahinter schreiben.

Patientenaufkleber
(klein)

Ereignis	Stresspunktwert	Patientenpunkte
Tod des Ehegatten	100	
Scheidung	73	
Trennung von Ehegatten	65	
Gefängnisstrafe	63	
Tod eines engen Familienmitglieds	63	
Unfall oder Krankheit	53	
Heirat	50	
fristlose Entlassung – Arbeitslosigkeit	47	
Versöhnung mit Ehegatten	45	
Pensionierung	45	
Erkrankung eines Familienmitglieds	44	
Schwangerschaft	40	
Sexuelle Schwierigkeiten	39	
Familienzuwachs	39	
geschäftliche Veränderung	39	
Veränderung der finanziellen Situation	38	
Tod eines engen Freundes	37	
Umschulung	36	
Änderung der Streitfrequenz mit Ehegatten	35	
Hypothek oder Kredit über 7000€	31	
Zwangsvollstreckung oder Lohnpfändung	30	
Änderung des beruflichen Verantwortungsbereichs	29	
Sohn oder Tochter verlassen das elterliche Heim	29	
Probleme mit angeheirateten Verwandten	29	
hervorragende persönliche Leistung	28	
Ehegatte beginnt oder beendet Arbeit	26	
Anfang oder Beendigung einer Schule	26	
Änderung der Lebensbedingungen	25	
Korrektur von Wohnheiten	24	
Probleme mit Vorgesetzten	23	
Änderung der Arbeitszeit oder Arbeitsbedingungen	20	
Wohnungswechsel	20	
Schulwechsel	20	
Änderung der Freizeitgewohnheiten	19	
Änderung der religiösen Aktivitäten	19	
Änderung der sozialen Aktivitäten	18	
Hypothek oder Kredit unter 7000€	17	
Änderung der Schlafgewohnheiten	16	
Änderung der Anzahl der Familienzusammenkünfte	15	
Änderung der Essgewohnheiten	15	
Urlaub	13	
Weihnachten	12	
geringfügige Gesetzesüberschreitungen	11	

A 3 SRRS-Fragebogen zu traumatischen Lebenserfahrung

Fragebogen zu traumatischen Lebenserfahrungen (TLEQ)¹

Code:

Mit diesem Fragebogen möchten wir erfassen, ob Sie bestimmte Lebenserfahrungen gemacht haben, die das emotionale Wohlbefinden oder die Lebensqualität einer Person langfristig beeinflussen können. Einige der aufgelisteten Erfahrungen kommen viel häufiger vor, als die meisten Menschen glauben.

1. Haben Sie eine Naturkatastrophe (z. B. eine Flutkatastrophe, einen Hurrikan oder ein Erdbeben) miterlebt, wobei
 - a) eine Ihnen nahe stehende Person schwer verletzt oder getötet wurde,
 - b) Sie selbst gefährlich verletzt wurden, *oder*
 - c) Sie damit gerechnet haben, schwer verletzt oder getötet zu werden?

nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _
2. Waren Sie jemals in einen Verkehrsunfall verwickelt, woraufhin Sie medizinische Behandlung brauchten oder bei dem jemand anderes schwer verletzt oder getötet wurde?

nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _
3. Waren Sie in einen Unfall anderer Art verwickelt, bei dem entweder Sie selbst schwer verletzt wurden oder fast getötet worden wären oder bei dem jemand anderes schwer verletzt oder getötet wurde?

nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _
4. Haben Sie in einem Kriegsgebiet gelebt oder gearbeitet? Ja _ / Nein _
 Wenn ja, waren Sie dabei dem Kriegsgeschehen oder Kämpfen unmittelbar ausgesetzt (z. B. in der Nähe explodierender Bomben oder Schießereien), bei denen Menschen verletzt oder getötet wurden)?

nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _
5. Haben Sie jemals den unerwarteten, plötzlichen Tod eines engen Freundes bzw. Freundin oder einer geliebten Person miterlebt?

nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _

¹ © Traumatic Life Event Questionnaire (TLEQ), Kubany, (1996), Honolulu, Pacific Center for PTSD. Vorläufige deutsche Übersetzung von Zumbeck & Teegen (1997).

6. Sind Sie jemals ausgeraubt worden oder haben Sie einen Raub miterlebt, bei dem der/die Täter eine Waffe benutzen?
- nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _
7. Sind Sie jemals von einem Bekannten oder Fremden körperlich angegriffen worden?
- nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _
8. Haben Sie miterlebt, wie jemand von einem Fremden oder Bekannten körperlich angegriffen wurde, wobei das Opfer schwer verletzt oder getötet wurde?
- nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _
9. Wurde Ihnen jemals von einer Person angedroht, dass sie Sie töten oder körperlich schwer verletzen würde?
- nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _
- | | | |
|----------------------------|---------------------------|------------|
| Handelte es sich um eine/n | Fremde | ja / nein |
| | Freund/in oder Bekannte/n | ja / nein |
| | Verwandte/n | ja / nein |
| | Partner/in | ja / nein. |
10. Wurden Sie als Kind oder Jugendliche/r in einer Weise körperlich gestraft, dass Sie blaue Flecken, Verbrennungen, Schnittwunden oder Knochenbrüche davontrugen?
- nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _
11. Haben Sie als Kind oder Jugendliche/r Gewalt in Ihrer Familie miterlebt (z. B. wie Ihr Vater Ihre Mutter schlug, ein Familienmitglied ein anderes zusammenschlug oder ihm/ihr blaue Flecken, Verbrennungen oder Schnittwunden beibrachte) ?
- nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _
12. Sind Sie jemals von Ihrem jetzigen oder einem früheren Partner/in (oder Ehemann/-frau) geschlagen, geprügelt, getreten oder in anderer Weise körperlich verletzt worden?
- nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _

186 Anhang

13. Vor Ihrem 13. Geburtstag: Hat jemand, *der mindestens 5 Jahre älter war als Sie, gegen Ihren Willen oder ohne Ihr Einverständnis* Ihren Körper in sexueller Weise berührt oder Sie dazu aufgefordert, seinen/ihren Körper sexuell zu berühren?

nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _

14. Vor Ihrem 13. Geburtstag: Hat jemand, *der weniger als 5 Jahre älter war als Sie, gegen Ihren Willen oder ohne Ihr Einverständnis* Ihren Körper in sexueller Weise berührt oder Sie dazu aufgefordert, seinen/ihren Körper sexuell zu berühren?

nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _

15. Nach Ihrem 13. Geburtstag: Hat jemand, *der mindestens 5 Jahre älter war als Sie, gegen Ihren Willen oder ohne Ihr Einverständnis* Ihren Körper in sexueller Weise berührt oder Sie dazu aufgefordert, seinen/ihren Körper sexuell zu berühren?

nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _

16. Wurden Sie jemals von einer Person verfolgt und/oder in Ihren Handlungen kontrolliert, sodass Sie sich bedroht und eingeschüchtert fühlten und um Ihre Sicherheit fürchteten?

nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _

Handelte es sich um eine/n	Fremde/n	ja / nein
	Freund/in	ja / nein
	Bekannte/n	ja / nein
	Verwandte/n	ja / nein
	Partner/in	ja / nein

17. Haben Sie jemals andere, hier noch nicht aufgeführte Ereignisse erlebt oder miterlebt, die lebensbedrohlich waren, schwere Verletzungen hervorgerufen haben oder extrem verstörend und ängstigend waren (z. B. als Geisel gefangen zu sein, in der Wildnis verloren zu sein, der gewaltsame Tod eines Haustiers, oder von einem Tier schwer verletzt worden zu sein) ?

nie _ 1-mal _ 2-mal _ 3-mal _ 4-mal _ 5-mal _ mehr als 5-mal _

Bitte beschreiben Sie diese Erfahrung:

.....

18. Wenn Sie persönlich irgendeins der oben aufgelisteten Ereignisse miterlebt haben,

- a) haben Sie während des Ereignisses intensive Furcht, Hilflosigkeit oder Entsetzen erlebt?
Wenn ja, bitte geben Sie an, auf welche Frage/n Sie sich beziehen.
Frage/n Nr.
- b) sind Sie bei einem/mehreren dieser Ereignisse schwer verletzt worden?
Wenn ja, bitte geben Sie an, auf welche Frage/n Sie sich beziehen.
Frage/n Nr.
- c) sind diese Ereignisse / ist eines dieser Ereignisse
in den letzten 2 Monaten passiert? ja / nein
in den letzten 12 Monaten passiert? ja / nein.

19. Welches (nur eins) der Ereignisse (die Ihnen selbst passiert sind) war für Sie am schlimmsten/hat Sie am stärksten belastet?

Bitte geben Sie an, auf welche Frage Sie sich beziehen. Frage Nr.

Wie alt waren Sie, als dies das erste Mal passierte? Alter

(Keines der Ereignisse war belastend.)

Raucherstatus:

Rauchen Sie? Ja Nein

Wenn Ja, wieviel pro Tag (Stückzahl)? _____

Seit wie vielen Jahren? _____

Ex-Raucher? Ja Nein

Wann haben Sie aufgehört? _____

Wieviel pro Tag (Stückzahl)? _____

Über wie viele Jahre? _____

Danksagung

Im Rahmen aller Beteiligten möchte ich mich herzlich für die Mitarbeit an der Studie bedanken.

Zunächst danke ich meiner Doktormutter Fr. Prof. Dr. med. Andrea Koch für die Unterstützung dieses Forschungsvorhaben durchführen zu können.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. David Jungk für die Anleitung, die Geduld und das sehr gute Betreuungsverhältnis.

Insbesondere möchte ich auch dem Team der pulmo- und kardiologischen Station des Bergmannsheils Bochum danken. Darunter Frau Claudia Kaselko, Hr. Eike Bülthoff, Hr. Paul Bürger, sowie Prof. Dr. med. Mügge und Prof. Dr. Nikolas.

Weiterhin bedanke ich mich bei Dr. agr. Henrik Rudolf von der Ruhr-Universität Bochum für die statistische Beratung.

Lebenslauf

Persönliche Daten:	
Name	Michael Bloch
Geburtsdatum	8. September 1973
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig
Religion	römisch-katholisch
Berufserfahrung:	
Seit 01/2017	Assistenzarzt Innere Medizin Marienhospital Dortmund
11/2015 – 10/2016	Praktisches Jahr, 1. Tertial Innere Medizin Knappschaftskrankenhaus Bochum Langendreer, 2. Tertial Allgemeinmedizin, Dortmund Hörde 3. Tertial Chirurgie Knappschaftskrankenhaus Bochum Langendreer
Seit 01/2015	Klinische Untersuchung psychosozialer Risikofaktoren zur Entstehung des Bronchialkarzinoms, Bochum Bergmannsheil
02/2011 – 12/2016	EDV-Administrator am Lehrstuhl für Biochemie, Ruhr-Universität
02/2013 – 02/2016	Tutor für körperliche Untersuchungstechniken am Zentrum für medizinische Lehre, Ruhr-Universität Bochum
01/2008 – 08/2010	Softwareentwicklung (SE) und Beratung, adesso AG, Dortmund
05/2007 – 07/2009	Klinische Studie zum Monitoring von COPD-Patienten, Klinik Ambrock, Hagen, Kooperation mit Siemens AG, Berlin
03/2004 – 12/2007	Testingenieur, CETECOM GmbH, Essen
08/2005 – 09/2006	Projekt eCloud, Stadtwerke Hamm (SE)
10/2002 – 12/2003	wissen. Mitarbeiter, Projekt AMIMASK, Klinik Ambrock, Hagen (SE)
02/2001 – 07/2001	Projekt TECHNIS, Elisabeth-Krankenhaus Recklinghausen (SE)
01/2001 – 03/2001	EDV und Polysomnografie, Klinik Ambrock, Hagen (SE)
05/1998 – 06/1998	Betriebspraktikum, STEAG AG, Kraftwerk Lünen
07/1994 – 09/1995	Zivildienst Altenwohnheim St. Josef, Selm

Aus- und Weiterbildung:	
Seit 02/2017	Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin Marienhospital Dortmund, Nachweis über die Sachkunde im Strahlenschutz nach Röntgenschutzverordnung
Seit 01/2015	Promotion (Dr. med.), Ruhr-Universität Bochum
10/2010 - 11/2016	Studium der Humanmedizin, Approbation seit 23.12.2016
03/2007 - 07/2009	Promotion (Dr. rer. medic.), Universität Witten-Herdecke
04/2008 - 02/2010	Weiterbildungen in verschiedenen Softwarearchitekturen
02/2004 - 02/2007	Master of Science (M. Sc.) in Medical Informatics, FH-Dortmund
01/2004 - 06/2006	Weiterbildungen in Nachrichtentechnik, CETECOM GmbH, Essen
10/2002 - 12/2003	Bachelor of Science (B. Sc.) in Medical Informatics, FH-Dortmund
09/1999 - 10/2002	Studium der Informatik, Fachrichtung Medizin, FH-Dortmund
08/1997 - 08/1999	Ausbildung zum ITA, Freiherr v. Stein Berufskolleg, Werne
02/1996 - 06/1997	Studienvorbereitende Fachausbildung, Musikschule Lüdinghausen
08/1984 - 06/1994	Gymnasium Alt-Lünen