



Technische Universität München

TUM School of Medicine and Health

PancStress: Korrelation der intratumoralen Mastzellmenge mit der
psychosozialen Belastung bei Pankreaskarzinom-Patienten

Alicia Teresa Sitte

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Priv.-Doz. Dr. Dr. Lucas Ritschl

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Dr. Ihsan Ekin Demir
2. Prof. Dr. Hana Algül

Die Dissertation wurde am 28.09.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 11.04.2024 angenommen.

Abstrakt

Einleitung: Im duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) infiltrieren Mastzellen unterschiedlich stark das erkrankte Gewebe und üben so einen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung aus. Gleichzeitig zählt das PDAC zu den wichtigsten Distress-assoziierten Malignomen und geht mit hohem emotionalen Leidensdruck einher. Bedeutsame Zusammenhänge zwischen Mastzellen und psychischen Komponenten wurden bereits in verschiedenen Geweben und Erkrankungen ermittelt. So korrelierten bei funktioneller Dyspepsie erhöhte Depressions- und Angstwerte mit der Mastzellaktivierung und -degranulation im Duodenum. Im Gegensatz dazu wurde die zerebrale Mastzelle im Tierversuch als positive Komponente in Bezug auf das Angstverhalten von Ratten identifiziert. Eine Beziehung zwischen den intratumoralen Mastzellen und der psychischen Konstitution bei PDAC wurde bislang noch nicht untersucht. Ziel der PancStress-Studie war es demnach, einen potentiellen Zusammenhang explorativ zu klären.

Methoden: Vier klinisch validierte Fragebögen - das Distressthermometer, der Hospital Anxiety and Depression Scale, der Perceived Stress Questionnaire 20 und der Short Form 36 Health Survey – dienten präoperativ zur Ermittlung der psychosozialen Belastung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Postoperativ erfolgte die immunhistochemische Mastzelltryptasefärbung des resezierten Tumorgewebes. Unter Verwendung des Programms QuPath (Version 0.2.3) wurden mit Spearman-Analyse die Mastzellen pro mm² Tumorphäche mit der psychosozialen Belastung in Korrelation gesetzt.

Ergebnisse: Unsere Analysen zeigten, dass eine erhöhte psychosoziale Belastung umgekehrt mit der Anzahl der Mastzellen bei PDAC-Patienten korrelierte. So waren mehr Mastzellen mit einer besseren und weniger Mastzellen mit einer schlechteren psychischen Verfassung verbunden. Neben dieser Hauptforschungsfrage wurde die Prävalenz an psychosozialen Störungen in der Kohorte ermittelt. Eine stark beeinträchtigte psychische Konstitution, einhergehend mit einer hohen Prävalenz an Distress (76,3 %), Depressionen (31,9 %), Ängsten (40,9 %) sowie einer verminderten Lebensqualität wurde nachgewiesen. Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie

besaßen präoperativ signifikant höhere Depressionswerte als Patienten mit primärer Resektion.

Fazit: Unsere Studie liefert die ersten Erkenntnisse über einen negativen Zusammenhang zwischen der intratumoralen Mastzellmenge und der psychosozialen Belastung bei PDAC-Patienten. Weitere Studien sind erforderlich, um die zu Grunde liegenden Mechanismen und biologischen Grundlagen zu klären. Eine Beziehung zwischen Mastzellen und den stimmungsbeflussenden Neurotransmittern Endorphin, Serotonin und Dopamin sollte hierbei vorrangig untersucht werden.

Abstract

Introduction: In ductal adenocarcinoma of the pancreas (PDAC), mast cells infiltrate diseased tissue to varying degrees, exerting an influence on the prognosis of the disease. At the same time, PDAC is one of the most important distress-associated malignancies and is associated with high emotional burden. Significant relationships between mast cells and psychological components have already been identified in various tissues and diseases. For example, in functional dyspepsia, increased depression and anxiety scores correlated with mast cell activation and degranulation in the duodenum. In contrast, cerebral mast cell was identified in animal studies as a positive component related to anxiety behavior in rats. A relationship between intratumoral mast cells and psychological constitution in PDAC has not yet been investigated. Therefore, the aim of the PancStress study was to exploratively clarify a potential relationship.

Methods: Four clinically validated questionnaires - the Distress Thermometer, the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Perceived Stress Questionnaire 20 and the Short Form 36 Health Survey - were used preoperatively to determine psychosocial stress and health-related quality of life. Postoperatively, mast cell tryptase staining of the resected tissue was performed. Using the program QuPath (version 0.2.3), Spearman analysis was used to correlate mast cells per mm² tumor tissue with psychosocial distress.

Results: Our analyses showed that increased psychosocial distress was inversely correlated with the number of mast cells in PDAC patients. Thus, more mast cells were associated with better mental health, and fewer mast cells with worse mental health. In addition to this main research question, the prevalence of psychosocial disorders in the PDAC study cohort was investigated. A severely impaired mental state, accompanied by a high prevalence of distress (76,3 %), depression (31,9 %), anxiety (40,9 %) and a decreased quality of life were demonstrated. On closer inspection, patients with resection after neoadjuvant chemotherapy had significantly higher scores for depression than patients with primary resection.

Conclusion: Our study provides the first insights into the relationship between intratumoral mast cell count and psychosocial distress in PDAC patients. Further studies are needed to elucidate the underlying mechanisms and the options for clinical targeting. A relationship between mast cells and the mood-influencing neurotransmitters endorphin, serotonin and dopamine in PDAC, is thus imaginable.

Inhaltsverzeichnis

ABSTRAKT	1
ABSTRACT	3
INHALTSVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1 EINLEITUNG	9
1.1 DAS PANKREASKARZINOM	9
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE	9
1.1.2 RISIKOFAKTOREN	10
1.1.3 KLINISCHES BILD	10
1.1.4 DIAGNOSTISCHES UND THERAPEUTISCHES MANAGEMENT NACH AKTUELLEN LEITLINIEN	11
1.2 MASTZELLEN	12
1.2.1 MASTZELLMEDIATOREN UND DEREN FREISETZUNG	12
1.2.2 DIE ROLLE VON MASTZELLEN BEI TUMORERKRANKUNGEN.....	14
1.2.3 MASTZELLEN BEIM PANKREASKARZINOM.....	15
1.3 DISTRESS, DEPRESSIONEN UND ANGST BEI PANKREASKARZINOMPATIENTEN	16
1.4 MASTZELLEN UND PSYCHE	17
2 ZIELSETZUNG	19
3 MATERIAL UND METHODEN	20
3.1 STUDIENDESIGN UND PATIENTENKOLLEKTIV	20
3.1.1 DEFINIERTE EINSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE	20
3.1.2 DEFINIERTE AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE	20
3.1.3 STUDIENABLAUF	21
3.2 FRAGEBÖGEN	22
3.2.1 DISTRESSTHERMOMETER.....	22
3.2.2 HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE	22
3.2.3 PERCEIVED STRESS QUESTIONNAIRE 20	23
3.2.4 SHORT FORM 36 HEALTH SURVEY	24
3.3 IMMUNHISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN	26
3.3.1 IMMUNHISTOLOGIE UND MASTZELLTRYPTASEFÄRBUNG.....	26
3.3.2 MATERIALIEN.....	29
3.3.3 AUSWERTUNG MITTELS QUPATH	32
3.4 STATISTIK.....	33
4 ERGEBNISSE	34
4.1 PATIENTENKOLLEKTIV	34
4.1.1 PATIENTENBEZOGENE EIGENSCHAFTEN	34

4.1.2 KLINISCHE EIGENSCHAFTEN	35
4.1.3 TUMORBEZOGENE CHARAKTERISTIKA	35
4.1.4 VERFÜGBARE FRAGEBÖGEN.....	37
4.2 ERGEBNISSE DES DISTRESSTHERMOMETERS.....	38
4.3 ERGEBNISSE DES HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE.....	40
4.3.1 DEPRESSION UND ANGST IN DER GESAMTSTUDIENPOPULATION	40
4.3.2 VERGLEICH VON DEPRESSION UND ANGST BEI PRIMÄR UND NACH NCTX RESEZIERTEN PATIENTEN	41
4.4 ERGEBNISSE DES PERCEIVED STRESS QUESTIONNAIRE 20.....	42
4.4.1 VERGLEICH DER PSQ-20 RESULTATE DES PDAC-KOLLEKTIVS MIT EINER GESUNDEN ERWACHSENENSTICHPROBE	42
4.4.2 VERGLEICH DER PSQ-20 ERGEBNISSE BEI PRIMÄR UND NACH NCTX RESEZIERTEN PATIENTEN	43
4.5 ERGEBNISSE DES SHORT FORM 36 HEALTH SURVEY.....	44
4.5.1 VERGLEICH DER GESUNDHEITSBEZOGENEN LEBENSQUALITÄT DES PDAC-KOLLEKTIVS MIT EINER DEUTSCHEN NORMSTICHPROBE	44
4.5.2 VERGLEICH DER LEBENSQUALITÄT VON PRIMÄR UND NACH NCTX RESEZIERTEN PATIENTEN	46
4.6 REGISTRIERTE MASTZELLANZAHL PRO MM ² IM TUMORSCHNITT.....	47
4.7 KORRELATIONSANALYSEN NACH SPEARMAN.....	48
4.7.1 KORRELATION DER INTRATUMORALEN MASTZELLANZAHL MIT DEM DISTRESSLEVEL.....	48
4.7.2 KORRELATION DER INTRATUMORALEN MASTZELLANZAHL MIT DEM DEPRESSIONSLEVEL UND ANGSTLEVEL.....	48
4.7.3 KORRELATION DER INTRATUMORALEN MASTZELLANZAHL MIT DEM MAß AN SORGEN, ANSPANNUNG, FREUDE, ANFORDERUNG UND DEM GESAMTSTRESSERLEBEN.....	49
4.7.4 KORRELATION DER INTRATUMORALEN MASTZELLANZAHL MIT DER GESUNDHEITSBEZOGENEN LEBENSQUALITÄT	51
5 DISKUSSION.....	53
5.1 DISTRESS, DEPRESSIONEN UND ANGST ALS HOCHPRÄVALENTE SYMPTOME BEI PDAC.....	53
5.2 GESAMTSTRESSERLEBEN BEI PDAC.....	56
5.3 BEEINTRÄCHTIGUNG DER LEBENSQUALITÄT BEI PDAC	57
5.4 PSYCHISCHE KONSTITUTION UND LEBENSQUALITÄT BEI RESEZIERTEN PATIENTEN MIT UND OHNE NCTX	58
5.5 INVERSE KORRELATION DER INTRATUMORALEN MASTZELLMENGE MIT DER PSYCHOSOZIALEN BELASTUNG	59
5.6 LIMITATIONEN PANCSTRESS-STUDIE	61
5.7 FAZIT UND AUSBLICK.....	62
6 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	64
7 TABELLENVERZEICHNIS.....	65
8 LITERATURVERZEICHNIS.....	67

9	ANHANG	85
9.1	PATIENTENAUFKLÄRUNG PANCSTRESS-STUDIE.....	85
9.2	DISTRESSTHERMOMETER.....	91
9.3	HUMAN ANXIETY AND DEPRESSION SCALE	92
9.4	PERCEIVED STRESS QUESTIONNAIRE 20.....	93
9.5	SHORT FORM 36 HEALTH SURVEY	94
10	DANKSAGUNG	101

Abkürzungsverzeichnis

AGES	<i>allgemeine Gesundheitswahrnehmung</i>
CT.....	<i>Computertomografie</i>
DAB	<i>3,3'-Diaminobenzidin-Chromogenlösung</i>
EMRO	<i>emotionale Rollenfunktion</i>
HADS.....	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
KÖFU	<i>körperliche Funktionsfähigkeit</i>
KÖRO	<i>körperliche Rollenfunktion</i>
nCTx.....	<i>neoadjuvante Chemotherapie</i>
PBS.....	<i>phosphatgepufferte Kochsalzlösung</i>
PDAC	<i>duktales Adenokarzinom des Pankreas</i>
PSQ-20	<i>Perceived Stress Questionnaire 20</i>
PSYC.....	<i>psychisches Wohlbefinden</i>
SCHM	<i>körperliche Schmerzen</i>
SF-36.....	<i>Short Form 36 Health Survey</i>
SOFU	<i>soziale Funktionsfähigkeit</i>
TBST-Puffer.....	<i>tris-gepufferte Kochsalzlösung mit Tween20</i>
VITA	<i>Vitalität</i>

1 Einleitung

1.1 Das Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom stellt einen aggressiven Tumor dar, welcher mit einer hohen Mortalitätsrate einhergeht. Anatomisch gesehen sind 60-70 % der Karzinome im Pankreaskopf und 20-25 % im Bereich des Pankreaskorpus und -appendix vorzufinden. Weitere 10-20 % der Tumore verteilen sich diffus über das gesamte Organ (Ducreux et al., 2015). Den histologisch häufigsten Typ (90 %) stellt das Adenokarzinom dar. Weitere Formen sind das Azinuszellkarzinom und das Pankreatoblastom. Die geringe Überlebensrate im Rahmen der Erkrankung ergibt sich aus der zumeist, bei Diagnosestellung, schon weit fortgeschrittenen Erkrankung mit bereits vorliegender Metastasierung (Cascinu et al., 2010). Ursächlich für diese späte Krankheitserkennung ist die Symptomarmut in der frühen Erkrankungsphase. Nur 15-20 % der Patienten können bei Diagnosestellung noch durch chirurgische Resektion in kurativer Intention behandelt werden. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt in diesem Fall bei 20 % (Ducreux et al., 2015).

1.1.1 Epidemiologie

Im Jahr 2018 hatte Deutschland nach Statistiken des Robert Koch-Instituts 19.000 Pankreaskarzinomneuerkrankungen zu verzeichnen, wovon 9.160 Erkrankungen das weibliche und 9.860 Erkrankungen das männliche Geschlecht betrafen. Für das Jahr 2022 wurden deutschlandweit 21.000 Neuerkrankungen prognostiziert. Die Neuerkrankungs- und Mortalitätsrate ist fast deckungsgleich und stellt bei beiden Geschlechtern die vierthäufigste Todesursache durch Krebserkrankung dar (Erdmann et al., 2021). Im Jahr 2030 wird ein Anstieg auf Platz 2 der krebsbedingten Todesursachen erwartet (Rahib et al., 2014). Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 11 % besitzt diese Erkrankung eine der schlechtesten Prognosen unter den Malignomen (Siegel et al., 2022). Seit Jahren ist eine kontinuierliche, geschlechtsunspezifische Zunahme der Neuerkrankungen zu verzeichnen. Frauen erkranken im Mittel mit 76 Jahren, Männer im Durchschnitt mit 72 Jahren (Erdmann et al., 2021).

1.1.2 Risikofaktoren

Als anerkannte Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom gelten Tabakkonsum, Alkoholabusus, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und die chronische Pankreatitis (Erdmann et al., 2021). Raucher haben ein mehr als doppelt so hohes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken als Nichtraucher, zudem besteht eine direkte Korrelation zwischen der Anzahl sowie der Dauer der konsumierten Zigaretten und dem Erkrankungsrisiko (Bosetti et al., 2012). Auch bakterielle und virale Infektionskrankheiten scheinen einen Einfluss auf die Entstehung dieser Erkrankung zu haben (Erdmann et al., 2021). Weitere Studien belegen zudem, dass die Exposition mit Umweltgiften wie Pestiziden, Asbesten und chlorierten Kohlenwasserstoffen mit dem Auftreten dieser Erkrankung assoziiert sind (Antwi et al., 2015). Darüber hinaus spielen genetischen Faktoren eine Rolle. In circa 9 % der Fälle ist von einem familiären, erblichen Zusammenhang auszugehen (Humphris et al., 2014). Die Gene BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, CDKN2A und TP53 werden am häufigsten mit pathogenen Veränderungen der Keimbahn assoziiert (Rainone et al., 2020). Im Zusammenhang mit Syndromen wie dem familiären malignen Melanom-Syndrom (Snoo et al., 2008), dem Peutz-Jeghers-Syndrom (Resta et al., 2013) und dem Lynch-Syndrom (Kastrinos et al., 2009) ist zusätzlich eine erhöhte Prävalenz an Pankreaskarzinomerkrankungen zu beobachten. Ein gesunder Lebensstil mit bewusster, gesunder Ernährung und körperlicher Aktivität kann nach neuen Studien das Risiko einer Erkrankung minimieren (Naudin et al., 2020).

1.1.3 Klinisches Bild

Häufige Symptome einer Pankreaskarzinomerkrankung stellen Appetitlosigkeit, Steatorrhoe, abdominelle Schmerzen und Ikterus dar (Holly et al., 2004). Auch zeigten Olson et al. (2016) in ihrer Studie, dass 42 % der Erkrankten vor Diagnosestellung mindestens 10 % an Gewicht verloren. 15 % der Untersuchten entwickelten zudem in den letzten drei Jahren und 13 % mehr als drei Jahre vor Diagnose einen Diabetes (Olson et al., 2016). Neben diesen körperlichen Symptomen äußert sich die Erkrankung auch psychisch, durch eine erhöhte negative Stressbelastung (Distress), Depressionen und Angst (Clark et al., 2010). In nahezu 50 % der Fälle treten emotionale Symptome vor Diagnosestellung auf (Fras et al., 1968).

1.1.4 Diagnostisches und therapeutisches Management nach aktuellen Leitlinien

Nach dem aktuellen Leitlinienprogramm Onkologie (2021) (S3-Leitlinie exokrines Pankreaskarzinom) sollte bei kombinierten Oberbauch- und Rückenschmerzen, schmerzlosem Ikterus, idiopathischer Pankreatitis und neu imponierenden Diabetes mellitus Typ 2 in weiterer Symptombegleitung der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom erweckt und diagnostische Maßnahmen veranlasst werden. An erster Stelle steht hierbei die Bildgebung im Sinne einer Oberbauchsonografie. Weitere Methoden stellen die Endosonographie, die Multidetektor-Computertomografie (-CT) und die Magnetresonanztomografie mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie dar. Wird eine verdächtige Raumforderung bestätigt, empfiehlt sich die Bestimmung des Tumormarkers Carbohydrate-Antigen 19-9. Zum Tumorstaging werden die Multidetektor-CT und Endosonographie zur Bestimmung der Größe und Resektabilität des Primärtumors und ein Lungen-, Abdomen- und Becken-CT zur Metastasierungsabklärung empfohlen. Therapeutisch stellt die Resektion im Gesunden die einzige Heilungschance dar. Kontraindiziert ist diese jedoch bei Fernmetastasierung und Gefäßinfiltration in den Truncus coeliacus, die Arteria mesenterica superior über 180° der Zirkumferenz, die Aorta oder Arteria hepatica communis (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF [Leitlinienprogramm Onkologie], 2021).

Werden Patienten im borderline-resektablem oder lokal fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert und disqualifizieren sich für eine primäre Resektion, besteht die therapeutische Option einer neoadjuvanten Chemotherapie (nCTx). Durch das Down-Staging des Tumors wird eine sekundäre Resektion angestrebt. Gleichzeitig wird eine frühe Behandlung von Mikrometastasen ermöglicht (Heinrich & Lang, 2017).

In Anbetracht der variierenden Tumorlokalisationen unterscheiden sich die Operationstechniken. Bei Pankreaskopfkarzinomen wird eine klassische (Kausch-Whipple) oder eine pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie (pp-Whipple) durchgeführt (Loos et al., 2009). Pankreasschwanzkarzinome werden durch eine Pankreaslinksresektion behandelt. Die Entfernung von im Korpus situierten Tumoren erfolgt durch subtotale Pankreaslinksresektion oder totale Duodenopankreatektomie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Das Leitlinienprogramm Onkologie (2021) empfiehlt zudem eine postoperative adjuvante Chemotherapie. Bei palliativer Behandlung von metastasiertem oder fortgeschrittenem Pankreaskarzinom sollte eine Chemotherapie zur Verbesserung der Lebensqualität und -verlängerung unmittelbar erfolgen. In besonderen Fällen wie Mismatch-Reparatur-Defizienz oder Mikrosatelliten-Instabilität können sich nach Expertenkonsens zudem Immuncheckpoint-Inhibitoren als effektiv erweisen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

1.2 Mastzellen

Mastzellen stellen bedeutende immunologische Zellen dar, die den hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks entstammen. Über die Blutbahn gelangen sie, als Vorläuferzellen, an ihren Zielort. Über spezifische lokale Mediatoren erfolgt anschließend eine kontrollierte Reifung zur differenzierten Zelle (Lichterman & Reddy, 2021). Physiologisch treten Mastzellen ubiquitär im Körper auf. Als zentraler Bestandteil der Immunabwehr sind sie jedoch besonders häufig an Grenzflächen der Haut, der Atemwege, des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts vorzufinden (Solimando et al., 2022). Durch diese Lage besteht eine direkte Verbindung zur äußeren Umgebung, eine schnelle inflammatorische Reaktion auf Pathogene wird ermöglicht (Köckritz-Blickwede et al., 2008). Zudem können Mastzellen so effizient weitere Aspekte der angeborenen und erworbenen Immunabwehr koordinieren (Lichterman & Reddy, 2021). Darüber hinaus befinden sich Mastzellen im Bindegewebe und stehen in enger Assoziation zu Blutgefäßen, Lymphgefäßen und Nerven (Solimando et al., 2022). Angesiedelt in dieser Umgebung spielen Mastzellen eine Schlüsselrolle im Rahmen des Gewebeumbaus, der Angiogenese und Wundheilung (Weller et al., 2006). Eine Beteiligung von Mastzellen an allergischen Reaktionen (Amin, 2012), Autoimmunerkrankungen (Rivellese et al., 2017), Infektionserkrankungen (Piliponsky & Romani, 2018), kardiovaskulären Erkrankungen (Shi et al., 2015), Immundefekten (Marone et al., 2016) und Krebserkrankungen (Varricchi et al., 2017) ist erwiesen.

1.2.1 Mastzellmediatoren und deren Freisetzung

Jede Mastzelle verfügt über eine Vielzahl an sekretorischen Granulae, in denen biologisch hochwirksame Substanzen enthalten sind (Wernersson & Pejler, 2014).

Freigesetzt entfalten diese Mediatoren vasoaktive, neurosensibilisierende und entzündungsfördernde Wirkungen (Theoharides, 2017). In Abhängigkeit von der Spezies und dem Organ variiert die Granulazusammensetzung erheblich (Akula et al., 2020). Zu den Mastzellmediatoren zählen unter anderem präformierte Substanzen wie Histamine, Proteasen, Heparine, Proteoglykane und Tumornekrosefaktoren, aber auch de-novo synthetisierte Lipidmediatoren wie Leukotriene und Prostaglandine. Eine wichtige Rolle spielen auch Zytokine und Chemokine (Solimando et al., 2022). Als immunendokrine Zellen können Mastzellen zudem Neurotransmitter wie β -Endorphin produzieren (Csaba & Pállinger, 2007; Theoharides, 2017) und freisetzen (Theoharides, 2017). Ebenso kann Serotonin in Mastzellen aufgenommen, gespeichert und abgegeben werden (Csaba et al., 2006; Ferjan & Erjavec, 1996).

Im Rahmen der Mastzellaktivierung unterscheidet man in IgE-abhängige oder IgE-unabhängige Mechanismen. Ersteres tritt primär bei allergischen Reaktionen auf (Amin, 2012). Eine IgE-unabhängige Stimulation der Mastzelle kann über multiple Triggerfaktoren wie virale, bakterielle und pilzliche Pathogene (Marshall et al., 2019), physikalische Reize (Boyden et al., 2016), Neurotransmitter, Neuropeptide, Hormone und Zytokine (Theoharides, 2017) induziert werden. Betrachtet man die Degranulation, kann diese schnell mit ausgeprägter Mediatorenfreisetzung erfolgen, aber auch langsam, kontinuierlich und spezifisch (Dvorak & Kissell, 1991). Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass bestimmte Mediatoren, wie Serotonin, auch durch degranulations-unabhängige Mechanismen selektiv abgesondert werden (Theoharides et al., 1982).

Insgesamt variieren Mastzellen in Abhängigkeit von der anatomischen Lage, dem Entwicklungsstadium und der Exposition gegenüber externen Mediatoren in ihrem Phänotyp und ihrer Funktion in verschiedenen pathophysiologischen Settings erheblich. Die Mastzelle repräsentiert somit eine äußerst heterogene Zellart (Lichterman & Reddy, 2021).

1.2.2 Die Rolle von Mastzellen bei Tumorerkrankungen

Mastzellen sind in multiplen Neoplasien vorzufinden und werden in diesem Kontext als tumorassoziierte Mastzellen bezeichnet. Ob eine pro-tumoraktive oder anti-tumoraktive Wirkung durch diese Zellen entsteht, ist abhängig von der Art und dem Stadium der Krebserkrankung, dem Mastzellaktivierungsstatus und der Position der Zellen innerhalb des Tumors (Varricchi et al., 2017). Im Magenkarzinom führte eine erhöhte intra- als auch peritumorale Mastzellenanreicherung über die Förderung der Angiogenese und Metastasierung zu einer schlechteren Prognose und einem verkürztem Überleben (Ammendola et al., 2016; Liu et al., 2014). Im Prostatakarzinom wurden Mastzellen mit intratumoraler Lokalisation als prognostisch positiv eingestuft, während peritumoral lokalisierte Mastzellen, über die Förderung des Tumorwachstums und der peritumoralen Angiogenese, als kritische Komponente identifiziert wurden (Johansson et al., 2010). Im Lungenkarzinom besaßen intratumoral situierte Mastzellen zugleich tumorfördernde (Ullah et al., 2012) als auch tumorhemmende (Shikotra et al., 2016) Eigenschaften.

In Krebserkrankungen werden Mastzellen durch diverse Chemokine, wie zum Beispiel den Stammzellfaktor (Huang et al., 2008), den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Detoraki et al., 2009) oder Adrenomedullin (Zudaire et al., 2006), zum Zielort rekrutiert. Diese chemotaktische Faktoren entstammen Tumor- als auch Immunzellen in der Mikroumgebung und können neben der Mastzellenlockung und -akkumulation auch deren Aktivierung induzieren (Huang et al., 2008).

Angekommen im Tumorgeschehen entfalten tumorassoziierte Mastzellen ihre krebsfördernden als auch -hemmenden Wirkungen auf verschiedene Art und Weise. Durch die Freisetzung von klassischen proangiogenen Faktoren, wie den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Feoktistov et al., 2003; Wroblewski et al., 2017), den Fibroblastenwachstumsfaktor-2 (Wroblewski et al., 2017) oder Interleukin-8 (Feoktistov et al., 2003; Visciano et al., 2015), aber auch die Proteasen Tryptase (Ammendola et al., 2021; Blair et al., 1997) und Chymase (Laface et al., 2021) werden Neovaskularisation und Lymphangiogenese induziert. Darüber hinaus ist Tryptase in der Lage Matrix-Metalloproteinasen zu aktivieren, die den Abbau der extrazellulären Matrix und der peritumoralen Gewebe bedingen. Hierdurch wird das Tumorwachstum, die Angiogenese und die Metastasierung begünstigt (Blair et al., 1997).

Weiterhin können Mastzellen, als tumorinfiltrierende Immunzellen, neben den zytotoxischen T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen, fokale Schädigungen der Tumorkapsel auslösen. Diese Schäden werden mit der Proliferation von Tumorstammzellen und einer Tumorinvasion in Verbindung gebracht (Yuan et al., 2013). Auch über die Unterdrückung der Immunabwehr können Mastzellen krebsfördernd wirken (Jachetti et al., 2018; Yang et al., 2010). Die experimentelle Arbeit von Jachetti et al. (2018) zeigte hierzu, dass im Prostatakarzinom durch Cross-Talk zwischen Mastzellen und myeloiden Suppressorzellen Antitumor-T-Zell-Reaktionen unterdrückt wurden.

Wie erwähnt, verfügen Mastzellen neben all diesen prokanzerogenen Mechanismen auch über protektive Fähigkeiten (Varricchi et al., 2017). Sie sind zum Beispiel in der Lage durch indirekte Mechanismen, unter Beteiligung von Heparin und Fibroblasten, das Tumorwachstum zu unterdrücken (Samoszuk et al., 2005). Zudem können sie direkt oder indirekt die Apoptose einleiten (Sinnamon et al., 2008). Eine zytotoxische Wirkung auf maligne Zellen kann hierbei durch die Freisetzung von Zytokinen wie Interleukin-4 (Gooch et al., 1998) und den Tumornekrosefaktor alpha (Wang & Lin, 2008), aber auch durch weitere Substanzen wie reaktive Peroxide (Henderson et al., 1981) vermittelt werden.

1.2.3 Mastzellen beim Pankreaskarzinom

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) ist durch eine erhöhte Mastzellinfiltration im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe gekennzeichnet (Ammendola et al., 2017; Esposito et al., 2004; Karamitopoulou et al., 2014; Strouch et al., 2010). Dennoch ist der Einfluss dieser Infiltration auf die Erkrankung bis heute nicht abschließend geklärt. Im Rahmen von früheren Untersuchungen konnten Mastzellen positive, negative als auch neutrale prognostische Eigenschaften zugewiesen werden. So zeigten Wang et al. (2016) einen günstigen Einfluss von CD117+ Mastzellen auf den Erkrankungsverlauf. Hart et al. (2016) dagegen konnten keinen Effekt der intratumoralen Mastzellmenge auf das Gesamtüberleben ermitteln. Im Gegensatz hierzu wurden Mastzellen bei Esposito et al. (2004), Strouch et al. (2010) und Ma et al. (2013) als kritische Komponente beim PDAC identifiziert. Bei Esposito et al. (2004) korrelierte die Mastzellanzahl mit der Mikrogefäßdichte und der Lymphknotenmetastasierung. Des Weiteren fanden Strouch et al. (2010) und Ma et al.

(2013) heraus, dass eine erhöhte Mastzellakkumulation eine schlechtere Tumordifferenzierung, eine verringerte rezidivfreie Phase und ein reduziertes Gesamtüberleben implizierte. Im Rahmen der PDAC-Erkrankung scheint die zonale Mastzellverteilung eine entscheidende Rolle zu spielen. Cai et al. (2011) wiesen hierzu nach, dass hohe Zellzahlen in der intratumoralen Grenzzone mit einer erhöhten lymphatischen und mikrovaskulären Invasion, einer gesteigerten Lymphknotenmetastasierung und einem fortgeschritteneren TNM-Stadium einhergingen. In der intratumoralen Zentrumszone und den peritumoralen Bereichen wurden keine Beziehungen zwischen den Mastzellen und der Anzahl der Mikrogefäße sowie dem Gesamtüberleben ermittelt (Cai et al., 2011). Auch die Menge an Mastzellen in den verschiedenen Kompartimenten konnte als variierend innerhalb des Tumorgeschehens festgestellt werden. Karamitopoulou et al. (2014) zeigten so, dass die Mastzellakkumulation in der invasiven Randzone am stärksten ausgeprägt war. Bei genauerer Betrachtung der Mastzellen identifizierten Karamitopoulou et al. (2014) darüber hinaus ausschließlich intakte Mastzellen im PDAC, während bei akuter Pankreatitis eine ausgeprägte Degranulation vorlag. Dies legt eine selektive Mediatorenfreisetzung beim PDAC nahe (Karamitopoulou et al., 2014).

1.3 Distress, Depressionen und Angst bei Pankreaskarzinompatienten

Psychologischer Distress gehört zu den wichtigsten Komorbiditäten beim Pankreaskarzinom (Clark et al., 2010). Nach den Guidelines des „National Comprehensive Cancer Network“ ist Distress als ein multifaktorielles, unangenehmes Erleben definiert, welches psychologischen, sozialen, spirituellen und körperlichen Ursprungs sein kann. Das Erscheinungsbild ist sehr vielfältig und reicht von Verletzlichkeit, Traurigkeit und Ängsten bis hin zu Depressionen, Angstzuständen, Panikattacken, sozialer Isolation und existenziellen sowie spirituellen Krisen. Betroffene stehen unter erheblichem Leidensdruck. Zudem wird die Krankheitsbewältigung maßgeblich beeinträchtigt (Riba et al., 2019).

Diese Erkenntnis reicht weit in die Vergangenheit zurück. So beschrieb Yaskin im Jahr 1931, dass Depressionen und Angstzustände neben Schlaflosigkeit und Gewichtsreduktion als primäre Symptome der Pankreaskarzinomerkrankung auftraten. Olson et al. (2016) registrierten in ihrer Studie darüber hinaus, dass Betroffene schon im Jahr vor der Diagnosestellung häufiger über Depressionen und

Traurigkeit berichteten. Auch Frascarelli et al. (1968) ermittelten, dass psychische Symptome in 50 % der Fälle den körperlichen Symptomen, als Erstmanifestation der Erkrankung, vorausgingen.

In Gegenüberstellung zu anderen Tumorerkrankungen wurden bei PDAC die höchsten Prävalenzen an Distress, Depression und Angst nachgewiesen (Mehnert et al., 2018; Zabora et al., 2001). So fanden Mehnert et al. (2018) die größte Distressbelastung bei Malignomen des Pankreas und der weiblichen Geschlechtsorgane. Zabora et al. (2001) wiesen zudem nach, dass Depressions- und Angstsymptomatik verglichen zu Kolon-, Leber-, Prostata-, Lungen- und Mammakarzinom, als auch hämatologischen und lymphatischen Neoplasien am höchsten ausfielen. Übereinstimmende Ergebnisse im Bereich Depressionen fanden Hartung et al. (2017). Auch in Bezug auf die „Depressionsschwere“ hob sich das Pankreaskarzinom gegenüber anderen gastrointestinalen Krebserkrankungen bedeutsam ab (Jia et al., 2010).

Synchron vorliegende psychologische Defizite wie Depressionen vermindern die Lebensqualität (Jia et al., 2010). Darüber hinaus steht der Einfluss auf die Überlebensrate und die Therapiebereitschaft in Diskussion. Seoud et al. (2020) belegten, dass Patienten, die nach PDAC-Diagnose eine Depression entwickelten, geringere Überlebensraten als psychisch gesunde Patienten besaßen. Analog dazu zeigten Boyd et al. (2012) eine reduzierte 2-Jahresüberlebensrate bei PDAC-Patienten im lokoregionalem Stadium der Erkrankung, die mit einer Depression vordiagnostiziert waren. Diese Assoziation wurde in 27 % der Patientenfälle durch eine verminderte Therapiebereitschaft erklärt (Boyd et al., 2012). Im Widerspruch dazu, konnten Sheibani-Rad und Velanovich (2006) keine Zusammenhänge zwischen Depressionen, der Ablehnung von Therapiemaßnahmen und einer verkürzten Überlebensrate feststellen.

1.4 Mastzellen und Psyche

Wechselwirkungen zwischen Mastzellen, Distress und weiteren psychischen Komponenten wie Depressionen und Angst wurden in der Vergangenheit schon mehrfach untersucht. In atopischen Erkrankungen wie Asthma, der atopischen Dermatitis und Mastozytose wurde so nachgewiesen, dass emotionaler Stress, über die Freisetzung von Neuropeptiden wie das Cortico-Releasing-Hormon, Neurotensin und

Substanz P, Mastzellen aktivierte und zur Mediatorenfreisetzung veranlasste. Durch die abgegebenen Zytokine und Chemokine wurden folglich Inflammationsreaktionen und der Krankheitsverlauf verstärkt (Theoharides, 2020). Einen ähnlichen Zusammenhang ermittelten Santos et al. (2001) im Rahmen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Unter chronischen Stress versetzte Ratten besaßen eine verstärkte Mastzellaktivierung, welche weiterführend eine Permeabilitätserhöhung der Kolonmukosa induzierte (Santos et al., 2001). Eine Assoziation zwischen Depressionen und Angst mit der Mastzellansammlung, -aktivierung und -degranulation wird zudem diskutiert. Bei funktioneller Dyspepsie korrelierten so erhöhte Depressions- und Angstwerte mit der Mastzellaktivierung und -degranulation (Yuan et al., 2015). Auch bei Mastozytose wurde eine Beziehung zwischen Depressionen und der Ansammlung und Aktivierung von Mastzellen hergestellt (Georgin-Lavialle et al., 2016; Moura et al., 2011). Im Gegensatz dazu, existieren jedoch auch Studien, die keine oder entgegengesetzte Korrelationen belegen. So konnten Park et al. (2006) bei Reizdarmpatienten keine signifikante Beziehung zwischen der registrierten Mastzellanzahl im terminalen Ileum, Colon ascendens und Rektum und prävalenten Depressionen und Ängsten zeigen. Ebenso ergaben die Ergebnisse der Studie von Cetin et al. (2009) keine Assoziation zwischen psychologischem Distress und der Mastzellichte bei der dermatologischen Erkrankung Alopecia areata. Lee et al. (2019) identifizierten die zerebrale Mastzelle darüber hinaus sogar als positiven Faktor, welcher Angstreaktionen bei sozial induzierten Stress linderte. In Übereinstimmung dazu fanden Nautiyal et al. (2008) höheres Angstverhalten und Tanioka et al. (2021) eine geringere Sozialfähigkeit in mastzelldefizienten Mäusen.

Es zeigt sich, dass keine allgemeingültigen und einheitlichen Interaktionen zwischen Mastzellen und psychischen Komponenten definiert werden können. Diese variieren je nach Organ und Erkrankung deutlich. Eine Beziehung zwischen der psychosozialen Belastung und der Mastzellakkumulation und -aktivierung wurde bei PDAC-Patienten bislang noch nicht untersucht. Dies stellt die zentrale Forschungsfrage dieser Promotionsarbeit dar.

2 Zielsetzung

Das PDAC zählt zu den tödlichsten Tumorerkrankungen mit jährlich steigender Inzidenz (Erdmann et al., 2021). Die schlechte Prognose der Erkrankung resultiert aus der Komplexität von Prävention, Früherkennung und wirksamer Behandlung, als auch aus Verständnisdefiziten in der Krankheitsentstehung und der spezifischen krebsfördernden Mechanismen. Nach aktuellem Wissenstand infiltrieren Mastzellen erkranktes Gewebe und tragen so prognostische Bedeutung (Hart et al., 2016; Strouch et al., 2010; Wang et al., 2016). Daneben ist bei Betroffenen eine bedeutsam erhöhte Prävalenz an Distress, Depressionen und Ängsten zu verzeichnen (Mehnert et al., 2018; Zabora et al., 2001). Ein Zusammenhang zwischen der Mastzellakkumulation und -aktivierung und der psychosozialen Belastung wurde bis zum heutigen Zeitpunkt bei PDAC nicht untersucht, während in anderen Erkrankungen schon wichtige bidirektionale Interaktionen nachgewiesen wurden. Als Hauptziel der PancStress-Studie wurde somit die Beleuchtung dieses pathologischen Zusammenhangs definiert. Darüber hinaus wurden einzelne psychische Komponenten und die gesundheitsbezogene Lebensqualität in verschiedenen Behandlungssettings (Gruppe 1: vor primärer Resektion, Gruppe 2: vor Resektion nach nCTx) analysiert und vergleichend gegenübergestellt.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der PancStress-Studie handelt es sich um eine prospektiv explorative Studie. Die Patientenrekrutierung erfolgte von November 2018 bis Oktober 2022. Insgesamt konnten 40 Patienten eingeschlossen werden. Die Daten wurden in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München erhoben. Alle Studienteilnehmer wiesen die Verdachtsdiagnose eines PDAC mit operativer Indikation auf. Noch vor Aufnahme der Datenerhebung lag eine Genehmigung durch die Ethikkommission der Technischen Universität München vor (Ethikreferenznummer: 2018-333-S-KK).

3.1.1 Definierte Einschlusskriterien der Studie

- Alter > 18 Jahre
- radiologische, klinische und/oder serologische Verdachtsdiagnose eines PDAC
- schriftliche Einwilligung nach Aufklärung

3.1.2 Definierte Ausschlusskriterien der Studie

- bekannte mastzell-assoziierte Erkrankungen
- bekannte synchrone oder metachrone Zweitkarzinome fünf Jahre vor der Verdachtsdiagnose
- immunsupprimierte oder immunkompromittierte Patienten
- Einnahme von immunmodulierenden Medikamenten
- Patienten mit angeborenen oder erworbenen Erkrankungen des Immunsystems
- psychische Erkrankungen wie Depressionen
- Patienten mit floriden oder chronischen Entzündungen
- keine Einwilligungsfähigkeit
- stattgefundene oder simultan stattfindende psychologische, psychiatrische oder psychosomatische Therapie im Rahmen der Krebserkrankung
- keine selbstständige Bearbeitung der Fragebögen
- schwangere und stillende Frauen

3.1.3 Studienablauf

Nach Einsicht in die Krankenakte durch den Studienarzt und sorgfältiger Prüfung der in 3.1.1 und 3.1.2 definierten Einschluss- und Ausschlusskriterien, wurden die geeigneten Patienten ausführlich mündlich als auch schriftlich aufgeklärt. Nach schriftlicher Einverständniserklärung erfolgte der Einschluss in die Studie. Im Falle eines Widerrufs seitens des Patienten oder bei feingeweblicher Diagnostik einer anderweitigen Pankreaserkrankung, wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen und die erhobenen Patientendaten gelöscht.

Präoperativ wurden den Patienten zur Erfassung der psychosozialen Belastung vier validierte und standardisierte Fragebögen zur schriftlichen Beantwortung ausgehändigt:

- das Distressthermometer
- der Hospital Anxiety und Depression Scale (HADS)
- der Perceived Stress Questionnaire 20 (PSQ-20)
- der Short Form 36 Health Survey (SF-36)

Postoperativ erfolgte die histologische Diagnosesicherung durch das Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Technischen Universität München. Ein geringer Anteil des im Rahmen der therapeutischen Tumorresektion entfernten Gewebes wurde anschließend dem Studienzweck zur Verfügung gestellt. Das entnommene Pankreasgewebe wurde unmittelbar nach Entnahme in 4%igem Paraformaldehyd fixiert und in Paraffin eingebettet. Anschließend erfolgte die Auswertung der Fragebögen (3.2) und die Färbung der Gewebsschnitte (3.3.1). Zur histologischen Auswertung wurde die Software QuPath (Version 0.2.3) verwendet (3.3.3). Die Korrelationsanalyse wurde, wie in 3.4 beschrieben, mittels Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten durchgeführt. Patientenbezogene Daten wurden dem SAP-System des Klinikums, das die Gesamtheit der Patientenakten digitalisiert beinhaltet, entnommen.

3.2 Fragebögen

3.2.1 Distressthermometer

Das Distressthermometer (vgl. Anhang 9.2) stellt einen vom National Comprehensive Cancer Network in den USA entworfenen Fragebogen dar, der als Kontrollinstrument für onkologische Patienten dient. Durch das Screening kann psychosoziale Belastung schnell und effizient festgestellt werden und anschließend eine Betreuung und Behandlung durch eine zusätzliche Fachdisziplin (Sozialdienst, psychologische Facheinrichtung, Seelsorge, onkologische Einrichtungen) eingeleitet werden. Die Bearbeitung des Fragebogens nimmt ein bis zwei Minuten in Anspruch. Der Fragebogen gliedert sich in zwei Teile. Das Distressthermometer besteht aus einer elfstufigen Likert-Skala und bezieht sich auf die vergangene Woche, einschließlich dem vorliegenden Tag. Es werden Punktwerte von „0 bis 10“ vergeben. Die Problemliste greift familiäre, gefühlsbezogene, religiöse und physische Gründe auf, welche zu einer erhöhten Belastung führen können. Die Beantwortung erfolgt mit „Ja“ oder „Nein“. Hierdurch soll eine Spezifikation der Gründe erreicht werden. Als Cut-Off Wert des Distressthermometers ist ≥ 5 definiert (Mehnert et al., 2006).

3.2.2 Hospital Anxiety and Depression Scale

Der HADS (vgl. Anhang 9.3) ist ein etablierter Fragebogen zur Eigenbewertung von Angst und Depressivität bei Personen ab 15 Jahren. Dieser Fragebogen ermöglicht im klinischen Alltag ein schnelles Screening auf psychische Defizite im Zusammenhang mit körperlichen Leiden. Die Bearbeitung nimmt circa fünf Minuten in Anspruch. Im Fragebogen befinden sich jeweils sieben Fragen zum Angstempfinden und sieben Fragen zu depressiven Verhaltensweisen. In Summe beinhaltet der Fragebogen 14 Items. Der Patient beantwortet im Wechsel Items der beiden Subskalen. Die Fragen beziehen sich auf die letzten sieben Tage. Es stehen immer vier ausgeschriebene Antwortmöglichkeiten zur Verfügung (Petermann, 2011).

Bei der Auswertung erfolgte zunächst, wie von Petermann (2011) beschrieben, die Umkodierung der vierstufigen Antwortalternativen in Punktwerte zwischen 0-3. Durch Addition wurden anschließend die Rohwerte der Subskala Angst und Depressivität gebildet. Es konnten Summenwerte zwischen 0 und 21 erreicht werden.

Ein fehlendes Item pro Subskala konnte toleriert werden, ansonsten musste dieses als fehlend gewertet werden (Petermann, 2011).

Die Interpretation der Subskalenwerte erfolgte in Bezug auf definierte Cut-Off Werte. Werte ≤ 7 wurden als unauffällig, Werte zwischen 8-10 als grenzwertig und Werte ≥ 11 als auffällig angesehen (Zigmond & Snaith, 1983).

3.2.3 Perceived Stress Questionnaire 20

Der ab dem Erwachsenenalter anwendbare Perceived Stress Questionnaire wurde für die psychosomatische Forschung von Stress entwickelt. Als Ziel wurde die Erfassung und Quantifizierung des subjektiven Stresserlebens definiert (Levenstein et al., 1993).

Die überarbeitete, in deutscher Sprache verfügbare Version des PSQ-20 (vgl. Anhang 9.4) wird in durchschnittlich fünf Minuten beantwortet. Durch leichte Verständlichkeit, hohe Verlässlichkeit und allgemeine Formulierung der Stressfaktoren wird ein klinischer Routineeinsatz in diversen Settings ermöglicht. Der PSQ-20 besteht aus 20 Items. Jeweils fünf Items werden den einzelnen Faktoren Sorgen, Anspannung, Freude und Anforderungen zugeordnet. Die ersten drei erwähnten Faktoren konzentrieren sich auf interne Stressreaktionen. Die Skala Anforderungen bezieht sich auf Umweltstressoren. Bei der Vergabe von Punktwerten wird folgendes Schema „1 = fast nie, 2 = manchmal, 3 = häufig, 4 = meistens“ verfolgt. Der zeitliche Fokus liegt auf den letzten vier Wochen. Während sich die Sorgenskala mit Verzweiflungsgefühlen und Zukunftsängsten befasst, werden in der Anspannungsskala Erschöpfung, Entspannungsprobleme, psychische und körperliche Anspannung aufgegriffen. Energie, positive Herausforderungen und das Gefühl von Sicherheit stellen zentrale Bestandteile der Freudenskala dar. Durch die positive Formulierung unterscheidet sich diese Skala von den übrigen Skalen. Die Anforderungsskala greift darüber hinaus Überforderung und Überbelastung, Zeitstress und Zeitmangel auf (Fliege et al., 2005).

Die Items der einzelnen Skalen wurden, wie von Fliege et al. (2005) beschrieben, addiert und anschließend durch die Itemanzahl dividiert. Die anschließende Subtraktion um den Faktor 1 und folgende Division durch 3 lieferte Skalenwerte zwischen 0 und 1. Durch die Multiplikation mit dem Faktor 100 wurden Werte

zwischen 0 und 100 erzielt. Hohe Einzelskalenwerte standen für große Sorgen (Skala 1), große Anspannung (Skala 2), hohe Anforderungen (Skala 4) und große Freude (Skala 3). Das Gesamtstresserleben wurde anschließend aus der Gesamtheit aller Itemwerte berechnet und setzte sich somit aus den vier Einzelskalen zusammen. Die Freudenskala musste hierfür zunächst umkodiert werden und erhielt Punktwerte von 4 für „fast nie“ bis 1 für „meistens“. Hohe Gesamtscore-Endwerte wurden als ein erhöhtes Gesamtstresserleben interpretiert, während niedrige Werte auf eine geringe Ausprägung hindeuteten (Fliege et al., 2005).

Im Rahmen der Analysen wurde zusätzlich ein Vergleich zwischen den von uns ermittelten Werten und denen einer gesunden Erwachsenenstichprobe gezogen. Als Referenzwerte für das gesunde Vergleichskollektiv dienten die Erhebungsergebnisse von Fliege et al. (2005).

3.2.4 Short Form 36 Health Survey

Der SF-36 (vgl. Anhang 9.5) dient als krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der Gesundheit aus Patientenperspektive und ist ab 14 Jahren validiert. Er entspricht einer individuellen Selbstauskunft über die empfundene persönliche Lebensqualität, unabhängig vom Lebensalter und dem objektiven vorliegenden Gesundheitszustand. Das Ausfüllen nimmt zehn Minuten in Anspruch. Der Fragenkatalog besteht aus 36 Items. Diese Items können acht verschiedenen Dimensionen zugeteilt werden, welche die körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU), die körperliche Rollenfunktion (KÖRO), körperliche Schmerzen (SCHM), die allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES), die Vitalität (VITA), die soziale Funktionsfähigkeit (SOFU), die emotionale Rollenfunktion (EMRO), das psychische Wohlbefinden (PSYC) und die Veränderung der Gesundheit umfassen. Einzelne Skalen können aus mehreren Items gebildet werden oder auch nur durch eine Frage definiert werden. Alle Fragen beziehen sich auf die vergangenen vier Wochen. Im Rahmen der Beantwortung trifft der Befragte auf „ja-nein“-Fragen, aber auch auf sechsstufige Likert-Skalen (Bullinger & Kirchberger, 1998).

Die Auswertung wurde händisch durchgeführt und die Handanweisung von Bullinger und Kirchberger (1998) verwendet. Zunächst wurden die Rohwerte von zehn Items abgeändert. Sieben Items sind in der Rohform negativ gescort und mussten invertiert

werden. Drei weitere Items erforderten eine Rekalibrierung. Anschließend wurden die Items der jeweiligen Skala aufsummiert. Falls eine Frage nicht beantwortet wurde, konnte der fehlende Wert durch Mittelwertberechnung ergänzt werden. Voraussetzung hierfür war, dass in jeder Skala bei gerader Itemanzahl mindestens 50 % und bei ungerader Itemanzahl mindestens die Hälfte der Fragen plus eine Frage beantwortet wurde. Die Skalenrohwerte wurden anschließend durch die im Handbuch angegebene Formel in Werte zwischen 0 und 100 konvertiert, wobei hohe Werte für eine erhöhte und niedrige Werte für eine verminderte Lebensqualität aus Sicht des Befragten standen. Die Werte wurden im Anschluss mit denen der gesamtdeutschen Normstichprobe verglichen (Bullinger & Kirchberger, 1998).

Formel zur Berechnung der Subskalenwerte nach Bullinger und Kirchberger (1998):

$$\text{Transformierte Skala} = \frac{[(\text{tatsächlicher Rohwert} - \text{niedrigst möglicher Rohwert})]}{\text{mögliche Spannweite des Rohwertes}} \times 100$$

Zusätzlich wurden z-Werte berechnet, welche einen weiteren Vergleich der Mittelwerte der Subskalen der PDAC-Population mit denen der deutschen Normpopulation ermöglichten. Positive z-Werte stellten eine höhere Lebensqualität der untersuchten Population im Vergleich zur deutschen Normpopulation dar, negative z-Werte zeigten demgegenüber das Gegenteil an (Bullinger & Kirchberger, 1998).

Folgend die verwendete Formel zur Ermittlung der z-Werte (Bullinger & Kirchberger, 1998):

$$z - \text{Wert} = \frac{\text{arithm. Mittel der untersuchten Population} - \text{arithm. Mittel der deutschen Normpopulation}}{\text{Standardabweichung der deutschen Normpopulation}}$$

3.3 Immunhistochemische Untersuchungen

3.3.1 Immunhistologie und Mastzelltryptasefärbung

Zur immunhistochemischen Identifikation der Mastzellen wurde die Mastzelltryptasefärbung durchgeführt.

Die Gewebeschnitte wurden zunächst mit Xylol-Ersatzmedium Roticlear für jeweils 3x10 Minuten entparaffiniert. Anschließend fand eine Rehydrierung mit Ethanol in absteigender Alkoholreihe statt.

- 100 % Ethanol für 3x3 Minuten
- 95 % Ethanol für 1x3 Minuten
- 70 % Ethanol für 1x3 Minuten
- 50 % Ethanol für 1x3 Minuten

Im nächsten Schritt wurden die Präparate zunächst in destilliertem Wasser für jeweils 2x5 Minuten und anschließend in tris-gepufferter Kochsalzlösung mit Tween20 (TBST-Puffer) für fünf Minuten gewaschen.

Folgend wurden die Gewebepräparate drei Minuten bei einer Temperatur von 600°C und anschließend weitere zehn Minuten bei einer Temperatur von 90°C in Zitratpuffer (pH-Wert 6,0) gekocht. Danach erfolgte für 20 Minuten die Abkühlung bei Raumtemperatur und anschließend eine erneute fünfminütige Reinigung im TBST-Puffer.

Im Anschluss wurden die Gewebeproben mit 0,5 % Triton X-100 phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) und mit 3 % Wasserstoffperoxid für jeweils zehn Minuten in der Feuchtkammer inkubiert. Zwischen diesen beiden Schritten erfolgte eine fünfminütige TBST-Puffer Waschung. Nach der Wasserstoffperoxid-Inkubation, zur Blockade der endogenen Peroxidase-Aktivität, fand eine erneute Reinigung mit destilliertem Wasser für fünf Minuten statt.

Das „Protein Block Serum-Free Ready-To-Use“ der Firma DAKO wurde schließlich zur Inhibition anderer Antigenproteine aufgebracht und die Schnitte bei Raumtemperatur in der Feuchtkammer für zehn Minuten gelagert. Anschließend wurde der primäre Antikörper (monoklonaler Antikörper gegen Mastzelltryptase Verdünnung 1:10 000 (1µl AK: 10 000 µl TBST), s.u. Tabelle 3) aufgebracht und eine Inkubation über Nacht im Kühlschrank bei 4°C durchgeführt.

Nach 3x10-minütiger Reinigung mit TBST-Puffer am folgenden Tag, wurde der sekundäre Antikörper (EnVision + System-HRP Labelled Polymer Anti-mouse) auf die Objektträger zur Detektion der primären Antikörper aufgebracht. Die Einwirkzeit in der Feuchtkammer bei Raumtemperatur belief sich auf eine Stunde.

Nach der Inkubationszeit erfolgte eine erneute 3x10-minütige TBST-Waschung der Gewebeschnitte und anschließend die Färbung mit 3,3'-Diaminobenzidin-Chromogenlösung (DAB) unter dem Mikroskop. Als optimale Einwirkzeit der DAB wurden 15 Sekunden pro Slide festgelegt.

Abschließend wurden die Schnitte in destilliertem Wasser für fünf Minuten gewaschen und noch eine Gegenfärbung mit Haemalaun (sieben Sekunden pro Slide) durchgeführt.

Als weiterer Schritt erfolgte die Dehydration in aufsteigender Alkoholreihe.

- Ethanol 50 % für 1x3 Minuten
- Ethanol 70 % für 1x3 Minuten
- Ethanol 95 % für 1x3 Minuten
- Ethanol 100 % für 3x3 Minuten

Final wurden die Schnitte mit Roticlear (3x5 Minuten) gereinigt und abschließend Menzel Deckgläser (24x32 mm, 24x50 mm) mit „Vecta Mount permanent Mounting Medium“ auf den Präparaten befestigt.

Tabelle 1: verwendete Pufferlösungen

Puffer	Herstellung
TBS (10x)	24,2 g Tris + 85 g NaCl Hinzufügen von destilliertem Wasser bis 1 Liter erreicht ist und Korrektur des pH-Wertes mit 5M HCl auf 7,4
TBST (1x)	100 ml TBS (10x) + 900 ml destilliertes Wasser + 1 ml Tween20
PBS	9,55 g PBS + 1000 ml destilliertes Wasser
Zitratpuffer (20x)	21 g Zitratsäure + 400 ml destilliertes Wasser Korrektur des pH-Wertes mit 3M NaOH auf 6,0 und Hinzufügen von destilliertem Wasser auf 500 ml Gesamtmenge
Zitratpuffer (1x)	25 ml Zitratpuffer (20x) + 475 ml destilliertes Wasser

3.3.2 Materialien

Tabelle 2: Labor-Verbrauchsmittel

Name	Hersteller	Land
Destilliertes Wasser (ELGA PURELAB Ultra Genetic-Wasserdestillierapparat)	ELGA LabWater	Celle, Deutschland
Vectamount Permanent Mounting Medium	Vector laboratories	Newark, USA
Objekträger Superfrost	VWR	Radnor, USA
Epredia Coverslips (Größe 24x32 mm und 24x50 mm)	ThermoFisher Scientific	Waltham, Massachusetts
Pipettenspitzen 10µl-1000µl	Star Lab GmbH	Hamburg, Deutschland
Pipetten	Eppendorf–Merck KGaA	Darmstadt, Deutschland
Falcon Zentrifugenröhrchen 15 ml	ThermoFisher Scientific	Waltham, Massachusetts
Reaktionsgefäße 1,5 ml (Safe-Lock Tubes)	Eppendorf–Merck KGaA	Darmstadt, Deutschland
Dako Pen	Kisker-Biotech	Steinfurt, Deutschland

Tabelle 3: primäre und sekundäre Antikörper

Produkt	Identifikationsnummer	Hersteller	Land
Anti-Mast Cell Tryptase Antibody	Ab 2378, mouse monoclonal [AA1] to Mast Cell Tryptase	Abcam	Cambridge, England
Dako EnVision + System-HRP Labelled Polymer Anti-Mouse		Dako GmbH	Jena, Deutschland

Tabelle 4: Reagenzien

Name	Hersteller	Land
Liquid DAB + Substrate Chromogen System	Dako GmbH	Jena, Deutschland
Tris	VWR	Radnor, USA
Tween20	Sigma-Aldrich – Merck KGaA	Darmstadt, Deutschland
Hämalaunlösung sauer nach Mayer	Carl Roth GmbH	Karlsruhe, Deutschland
Ethanol 100 %	Otto Fischar GmbH	Saarbrücken, Deutschland
Ethanol 90 %	Otto Fischar GmbH	Saarbrücken, Deutschland
Ethanol 50 %	Otto Fischar GmbH	Saarbrücken, Deutschland
Methanol 99,8 %	Sigma-Aldrich–Merck KGaA	Darmstadt, Deutschland
Roticlear	Carl Roth GmbH	Karlsruhe, Deutschland
NaCl	Carl Roth GmbH	Karlsruhe, Deutschland
PBS – Dulbeccos Phosphate Buffered Saline	SAFC–Merck KGaA	Darmstadt, Deutschland
Protein Block Serum-Free Ready-To-Use	Dako GmbH	Jena, Deutschland
Wasserstoffperoxid 30 %	Carl Roth GmbH	Karlsruhe, Deutschland
Triton	Carl Roth GmbH	Karlsruhe, Deutschland
Citric Acid (Monohydrate)	Carl Roth GmbH	Karlsruhe, Deutschland
NaOH 5M	ThermoFisher Scientific	Waltham, Massachusetts
HCl 3M	ThermoFisher Scientific	Waltham, Massachusetts

Tabelle 5: Geräte

Name	Hersteller	Land
Leica RM2235 Rotationsmikrotom	Leica Microsystems	Wetzlar, Deutschland
Kühlplatte COP 30	Medite Medizintechnik	Burgdorf, Deutschland
Paraffin-Streckbad (Wasserbad)	GFL	Burgwedel, Deutschland
Olympus CX 23 (Mikroskop)	Olympus	Tokio, Japan
Vortexer	NeoLab	Heidelberg, Deutschland
pH-Meter	VWR Radnor, United States	Radnor, USA
Axio Scan.Z1	ZEISS	Deutschland
Schüttler Plattform MTS4	IKA	Staufen, Deutschland

Tabelle 6: Software und PC-Programme

Name	Hersteller	Land
QuPath (Version 0.2.3)	Queens's University of Belfast https://qupath.github.io/ (Bankhead et al., 2017)	Belfast, Nordirland
ZEN 3.5 (blue edition) (Version 3.5)	ZEISS	Deutschland
Case Viewer (Version 2.4)	3DHISTECH	Budapest, Ungarn
GraphPad Prism 9 (Version 9.4.1)	GraphPad Software	San Diego, USA
IBM SPSS Statistics 29.0	IBM	Armonk, USA
Microsoft Office Professional Plus 2016 (Word, Excel und Powerpoint)	Microsoft	Redmond, USA

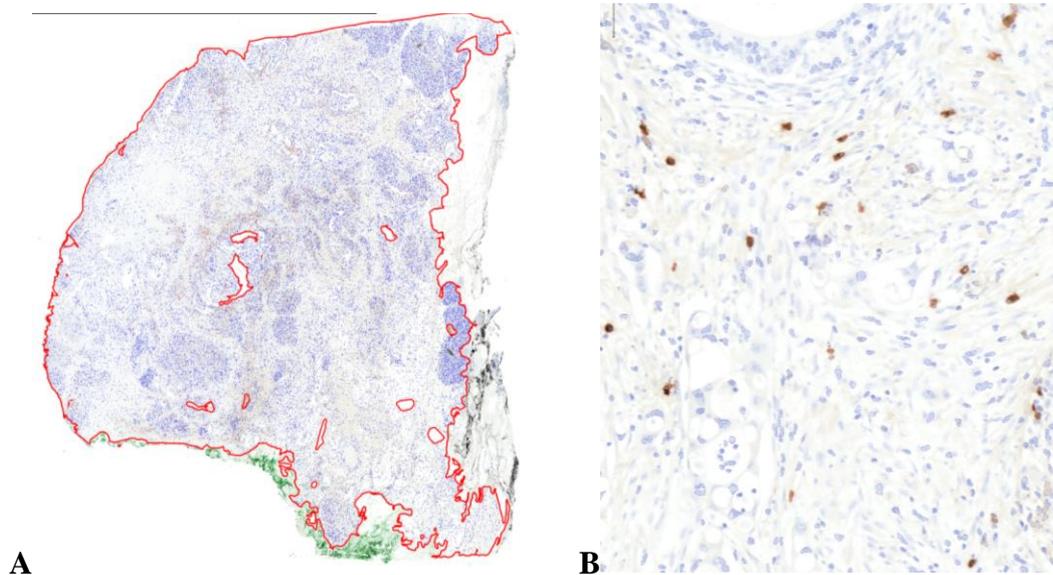
3.3.3 Auswertung mittels QuPath

Nach immunhistochemischer Färbung wurden die Präparate mittels AxioScan.Z1 von der Firma Zeiss eingescannt und somit digital verfügbar gemacht. Zur Auswertung wurde die Software QuPath (Version 0.2.3) hinzugezogen.

Das Vorgehen der Auswertung verlief wie folgt:

1. Einspielen des jeweiligen gescannten Präparates in QuPath
2. manuelle Markierung des gesamten Tumorparenchyms
3. Erfassung einer repräsentativen Stelle im markierten Tumorpräparat zur Einstellung der spezifischen Analyseparameter
4. Mastzellerfassung im Gesamtpräparat
5. händische Überarbeitung der detektierten Mastzellen
6. Übertragung „Anzahl der positiven Mastzellen pro mm²“ in Microsoft Excel und später in GraphPad Prism 9

Abbildung 1: Mastzellanalyse im PDAC-Präparat mit QuPath (Version 0.2.3)



A: gesamtes markiertes Tumorpräparat, **B:** Zoom in das Präparat mit braun markierten Mastzellen

3.4 Statistik

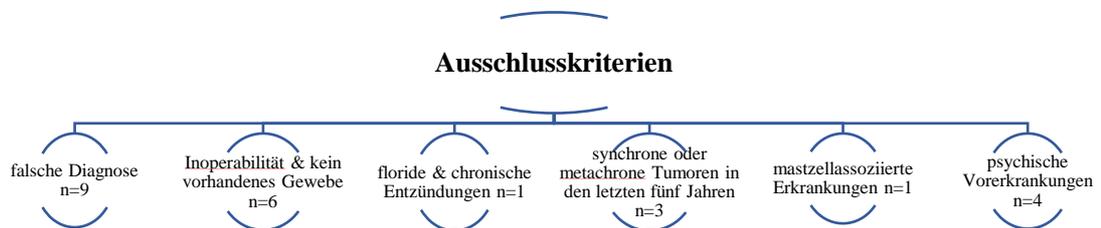
Zur Datenerfassung, der statistischen Auswertung und Erstellung von Graphen wurden Microsoft Excel (Version 2301), GraphPad Prism 9 (Version 9.4.1) und IBM SPSS Statistics (Version 29.0) eingesetzt. Die Prüfung auf Normalverteilung der erhobenen Daten erfolgte mit D'Agostino & Pearson Test. Zum Vergleich der Datensätze diente bei vorliegender Gaußscher Normalverteilung der t-Test für unabhängige Stichproben. War dies nicht gewährleistet, fand der Mann Whitney Test Anwendung. Für die Hauptforschungsfrage kam der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient zum Einsatz. Die Anzahl der positiven Mastzellen pro mm² wurde hierbei mit den Einzelscores des SF-36 und des PSQ-20, mit dem Gesamtindexwert des PSQ-20 und den Punktwerten des Distressthermometers und der beiden Subskalen des HADS in Beziehung gesetzt. Da es sich bei der PancStress-Studie, um eine explorative Studie handelte, wurde der resultierende Korrelationskoeffizient, wie von Haller et al. (2017) angeraten, stets nur als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorisch betrachtet. Als Statistikprogramm diente überwiegend GraphPad Prism 9. IBM SPSS 29.0 wurde nur für die Mittelwertvergleiche der PDAC-Gruppe zur „gesamtdeutschen Normstichprobe“ (bei SF-36) und zur Gruppe „gesunder Erwachsener“ (PSQ-20) herangezogen. Im Rahmen dieser Analysen wurde die SPSS-Sonderfunktion der Zusammenfassung für t-Test bei unabhängigen Stichproben verwendet. Diese Funktion ermöglichte einen Vergleich von inkompletten Datensätzen, welche nur Angaben zu Mittelwerten, Standardabweichungen und Populationsgröße enthielten. Alle Ergebnisse wurden mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ analysiert und angegeben. Ein Wert von $p < 0,01$ galt als hochsignifikantes Ergebnis. Das Konfidenzintervall betrug 95 %.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von November 2018 bis Oktober 2022 wurden in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München 64 Patienten, mit der Verdachtsdiagnose eines PDAC, in die PancStress-Studie aufgenommen. 40 Patienten davon erfüllten die Auswahlkriterien und wurden in die Analysen einbezogen. Durch den Ausschluss (Abbildung 2) von 24 Patienten ergab sich ein Drop-out von 37,5 %.

Abbildung 2: Aufschlüsselung nach Ausschlusskriterien mit jeweiliger Patientenanzahl



4.1.1 Patientenbezogene Eigenschaften

Bei den 40 Studienteilnehmern handelte es sich um 23 Frauen und 17 Männer. Das Alter zum Operationszeitpunkt betrug durchschnittlich 67,2 Jahre. Der jüngste Patient war 41 Jahre alt, der Älteste 87 Jahre. (Tabelle 7)

Tabelle 7: Alters- und Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs

	n (Anzahl)	%
Gesamtanzahl der Patienten	40	100
Geschlecht		
· weiblich	23	57,5
· männlich	17	42,5
Alter Gesamtkollektiv (in Jahren)	Mittelwert 67,2 Median 67 Jahre Minimum 41 Jahre Maximum 87 Jahre	

4.1.2 Klinische Eigenschaften

Alle Probanden erhielten eine operative Resektion des Tumors. 29 Patienten wurden hierbei primär reseziert. Bei elf Patienten ging der chirurgischen Entfernung eine nCTx voraus. Anatomisch gesehen befanden sich 80 % der Tumoren im Pankreaskopf, 10 % im Korpus und 5 % im Pankreasschwanz. Weitere 5 % der Tumoren waren in Pankreaskorpus und -schwanz zugleich lokalisiert. Als Operationsmethode wurde in 60 % der Fälle die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (pp-Whipple), in 20 % die totale Pankreatektomie und in weiteren 20 % die Pankreaslinksresektion gewählt. Eine Kausch-Whipple Operation wurde im Probandenkollektiv nicht durchgeführt. (Tabelle 8)

Tabelle 8: tabellarische Darstellung der klinischen Eigenschaften

	n (Anzahl)	%
Zeitpunkt der Operation		
· primäre Resektion	29	72,5
· Resektion nach nCTx	11	27,5
Tumorlokalisation		
· Kopf	32	80
· Korpus	4	10
· Schwanz	2	5
· Pankreaskorpus und -schwanz	2	5
Art der Operation		
· pp-Whipple	24	60
· Kausch-Whipple	0	0
· Totale Pankreatektomie	8	20
· Pankreaslinksresektion	8	20

4.1.3 Tumorbezogene Charakteristika

Bei allen Patienten wurde histopathologisch die Diagnose eines PDAC gesichert. Zur Einteilung der Tumoren wurden die UICC-Kriterien von 2017 (8. Auflage) verwendet. Die Tumorgröße wurde mit der T-Klassifikation kategorisiert. Ein Patient wies das

pT1-Stadium, 28 Patienten das pT2-Stadium, zehn Patienten das pT3-Stadium und ein Patient das pT4-Stadium auf. Bei 70 % der Patienten lagen Lymphknotenmetastasen vor, in den restlichen 30 % der Fälle war der Lymphknotenstatus negativ. Bei einem Studienteilnehmer bestand Fernmetastasierung zum Operationszeitpunkt, der Primärtumor wurde in diesem Fall trotzdem reseziert. Basierend auf den TNM-Merkmalen wurde ein Patient UICC-Stadium 1a, sieben Patienten UICC-Stadium 1b, vier Patienten UICC-Stadium 2a, 15 Patienten UICC-Stadium 2b, 12 Patienten UICC-Stadium 3 und ein Patient UICC-Stadium 4 zugeordnet. (Tabelle 9)

Tabelle 9: TNM-Klassifikation (UICC 2017, 8. Auflage)

	n (Anzahl)	%
pT-Stadium		
· 1	1	2,5
· 2	28	70,0
· 3	10	25,0
· 4	1	2,5
pN-Stadium		
· 0	12	30,0
· 1	16	40,0
· 2	12	30,0
M-Stadium		
· 0	39	97,5
· 1	1	2,5
UICC-Klassifikation (8. Auflage)		
· 1a	1	2,5
· 1b	7	17,5
· 2a	4	10,0
· 2b	15	37,5
· 3	12	30,0
· 4	1	2,5

Im Rahmen der histologischen Aufarbeitung wurde zusätzlich der Differenzierungsgrad der Tumorzellen in vier Stadien (G1-4) nach den Kriterien der WHO-Klassifikation eingeteilt (Bosman et al., 2010). Mit 65,5 % wiesen die meisten Tumoren Stadium G2 auf. Grading 4 lag in keinem Fall vor. Aufgrund der nCTx wurde bei elf Patienten kein Grading angegeben. (Tabelle 10)

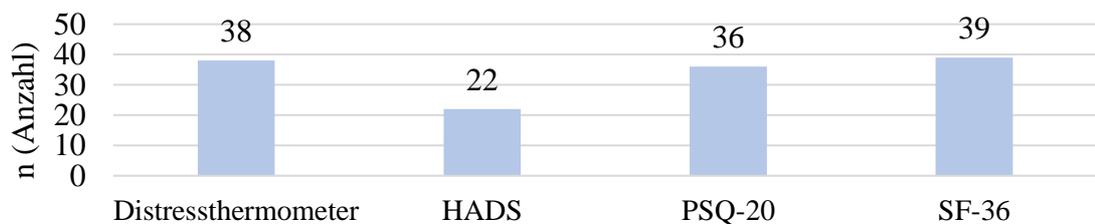
Tabelle 10: Grading

Grading	n (Anzahl)	
	n	%
· 1	1	3,5
· 1-2	1	3,5
· 2	19	65,5
· 2-3	2	6,9
· 3	6	20,7
· 4	0	0,0

4.1.4 Verfügbare Fragebögen

Zur Erfassung der psychosozialen Belastung dienten, wie in Kapitel 3.2. erläutert, das Distressthermometer, der HADS, der PSQ-20 und der SF-36. Graphik 3 gibt einen Überblick über die Anzahl der verfügbaren Fragebögen. Die variierende Anzahl der Fragebögen entstand durch die unvollständige Beantwortung einzelner Fragen, aber auch durch die Nichtbeantwortung gesamter Fragebögen. Mit nur 22 vollständig ausgefüllten Fragebögen wurde der HADS am häufigsten nicht beantwortet.

Abbildung 3: Anzahl der beantworteten Fragebögen



4.2 Ergebnisse des Distressthermometers

In Bezug auf den von Mehnert et al. (2006) definierten Cut-Off Wert von ≥ 5 wurde Abbildung 4 erstellt. Bei Betrachtung der Gesamtkohorte, zusammengesetzt aus primär und nach nCTx resezierten Patienten, lagen 76,3 % der Patienten über dem Schwellenwert und waren somit präoperativ auffällig emotional belastet. Im Vergleich der Distresslevelwerte der beiden Untergruppen im ungepaarten t-Test, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 11).

Abbildung 4: präoperative Distressbelastung im Gesamtkollektiv (n=38) in Bezug auf den Cut-Off Wert von 5

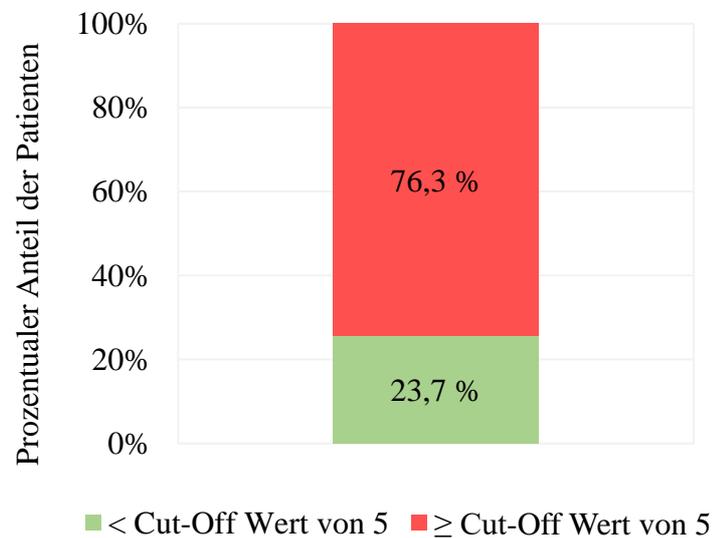


Tabelle 11: Vergleich der präoperativen Distressbelastung von primär und nach nCTx resezierten Patienten

	n (Anzahl)	MW & SD	p-Wert	statistisches Verfahren
Distresslevel				
primäre Resektion	27	6,4 ± 2,8		
Resektion nach nCTx	11	5,0 ± 2,3		
			0,1843	ungepaarter t-Test

In der Problemliste, welche aus Sicht des Betroffenen die Gründe für die erhöhte Distressbelastung spezifiziert, wurden emotionale Probleme mit 39,9 % als wichtigster Faktor angegeben. Besonders prävalent waren Ängste (58,3 %) und Sorgen (54,1 %), gefolgt von Nervosität (38,9 %), Traurigkeit (37,8 %) und Verlust des Interesses an alltäglichen Aktivitäten (25,0 %). 16,7 % der Betroffenen gaben an, an einer Depression zu leiden. (Tabelle 12)

Tabelle 12: Problemkategorisierung anhand der Problemliste des Distressthermometers

<u>praktische Probleme</u>	
Wohnsituation	2,9 % (1/35)
Versicherung	5,7 % (2/35)
Arbeit/Schule	12,1 % (4/33)
Beförderung	11,4 % (4/35)
Kinderbetreuung	0 % (0/33)
finanzielle Sorgen	11,4 % (4/35)
Betreuung/ Pflege Angehöriger	12,5 % (4/32)
Insgesamt	8,0 % (19/238)
<u>familiäre Probleme</u>	
im Umgang mit dem Partner	0 % (0/34)
im Umgang mit den Kindern	0 % (0/34)
Insgesamt	0 % (0/68)
<u>emotionale Probleme</u>	
Sorgen	54,1 % (20/37)
Ängste	58,3 % (21/36)
Traurigkeit	37,8 % (14/37)
Depression	16,7 % (6/36)
Nervosität	38,9 % (14/36)
Verlust des Interesses an alltäglichen Aktivitäten	25,0 % (9/36)
<u>Insgesamt</u>	<u>39,9 % (87/218)</u>
<u>spirituelle religiöse Probleme</u>	
in Bezug auf Gott	5,9 % (2/34)
Verlust des Glaubens	5,9 % (2/34)
Insgesamt	5,9 % (4/68)
<u>körperliche Probleme</u>	
Schmerzen	44,4 % (16/36)
Übelkeit	22,2 % (8/36)
Erschöpfung	45,9 % (17/37)
Schlaf	48,6 % (17/35)
Bewegung/Mobilität	31,4 % (11/35)
Waschen/ Ankleiden	5,7 % (2/35)
äußeres Erscheinungsbild	8,8 % (3/34)
Atmung	11,4 % (4/35)

Entzündungen im Mundbereich	8,3 % (3/36)
Essen/ Ernährung	23,5 % (8/34)
Verdauungsstörungen	51,4 % (19/37)
Verstopfung	25 % (9/36)
Durchfall	48,6 % (18/37)
Veränderungen beim Wasser lassen	22,9 % (8/35)
Fieber	8,6 % (3/35)
trockene/juckende Haut	37,1 % (13/35)
trockene/ verstopfte Nase	19,4 % (7/36)
Kribbeln in den Händen/ Füßen	35,1 % (13/37)
angeschwollen/aufgedunsen fühlen	13,9 % (5/36)
Hitzewallungen/Schweißausbrüche	25,0 % (9/36)
Schwindel	11,1 % (4/36)
Gedächtnis/Konzentration	25,0 % (9/36)
sexuelle Probleme	0 % (0/34)
Insgesamt	25,2 % (206/819)

4.3 Ergebnisse des Hospital Anxiety and Depression Scale

4.3.1 Depression und Angst in der Gesamtstudienpopulation

Von 22 Pankreaskarzinompatienten wiesen 31,9 % präoperativ erhöhte Werte auf der Depressionsskala auf, wovon 27,3 % grenzwertig und 4,6 % auffällig depressiv waren (Abbildung 5). Unter Angstsymptomatik litten 40,9 % der 22 Patienten vor Operation, 22,7 % besaßen grenzwertige und 18,2 % auffällige Angstwerte (Abbildung 6).

Abbildung 5: prozentualer Anteil der Patienten mit präoperativer Depression in der Gesamtkohorte (n=22) bezogen auf die definierten Cut-Off Werte

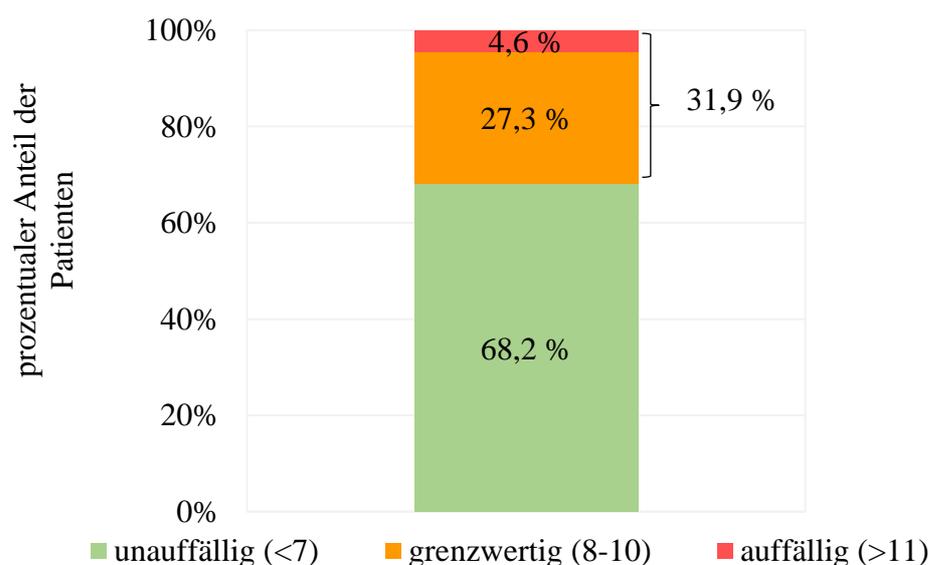
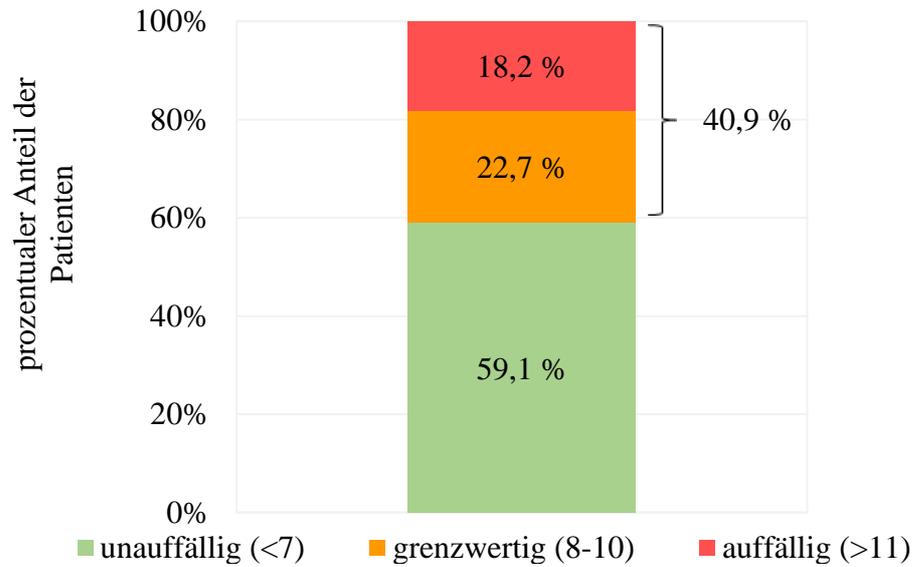


Abbildung 6: prozentualer Anteil der Patienten mit präoperativer Angst in der Gesamtkohorte (n=22) bezogen auf die definierten Cut-Off Werte



4.3.2 Vergleich von Depression und Angst bei primär und nach nCTx resezierten Patienten

Wie Tabelle 13 zu entnehmen ist, wiesen Patienten, die eine nCTx erhalten hatten, präoperativ signifikant höhere Werte ($p=0,0196$) auf der Depressionsskala auf als die primär resezierten Patienten. Im Bereich Angst lag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen vor.

Tabelle 13: Vergleich präoperativer Depression und Angst von primär und nach nCTx resezierten Patienten

	n (Anzahl)	MW & SD	p-Wert	statistisches Verfahren
HADS-A(ngst)				
primäre Resektion	16	5,9 ± 3,7		
Resektion nach nCTx	6	8,8 ± 2,6		
			0,1083	Mann Whitney Test
HADS-D(epression)				
primäre Resektion	16	3,5 ± 3,1		
Resektion nach nCTx	6	8,0 ± 3,4		
			0,0196	Mann Whitney Test

4.4 Ergebnisse des Perceived Stress Questionnaire 20

4.4.1 Vergleich der PSQ-20 Resultate des PDAC-Kollektivs mit einer gesunden Erwachsenenstichprobe

Wie Abbildung 7 und Tabelle 14 zeigen, wichen die Skalenwerte zwischen den beiden Stichproben nur geringfügig voneinander ab. Höhere Werte lagen bei PDAC-Patienten, verglichen zur gesunden Erwachsenenpopulation nach Fliege et al. (2005), in den Bereichen Anspannung und Sorgen vor, ein niedrigerer Wert im Bereich Freude. Die Unterschiede waren nicht von statistischer Signifikanz.

In der Kategorie „Anforderungen“ war in der gesunden Erwachsenenstichprobe ein statistisch hochsignifikant höheres Ergebnis zu verzeichnen, das auch zu einem in dieser Gruppe etwas erhöhten Gesamtstresserleben führte. Dieses war jedoch nicht statistisch signifikant.

Abbildung 7: graphische Darstellung der PSQ-20 Subskalenresultate von PDAC-Patienten und einer gesunden Erwachsenenstichprobe

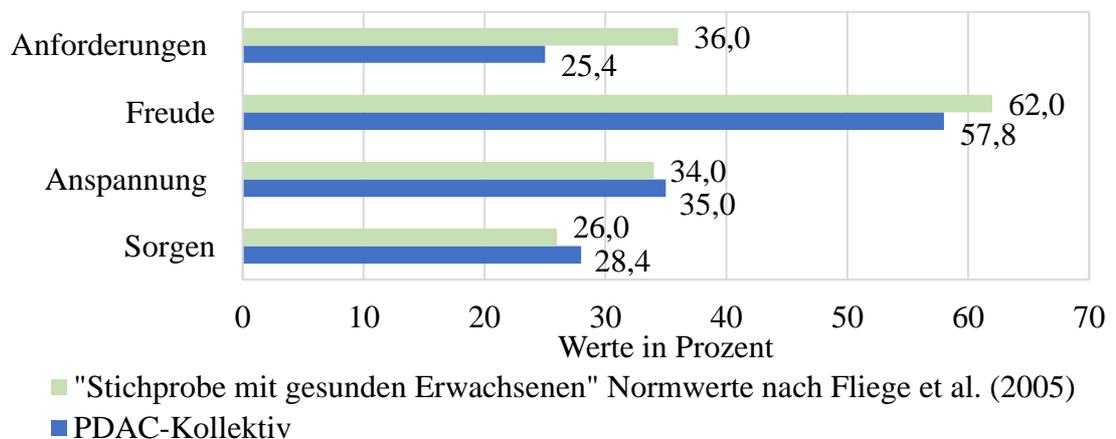


Tabelle 14: PSQ-20 Ergebnisvergleich von PDAC-Patienten mit einer gesunden Erwachsenenstichprobe unter Verwendung der Funktion der Zusammenfassung für t-Test bei unabhängigen Stichproben

PSQ-20	PDAC-Patienten			Stichprobe gesunder Erwachsener			p-Wert
	n (Anzahl)	MW	SD	n (Anzahl)	MW	SD	
Sorgen	35	28,4	21,9	334	26,0	20,0	0,538
Anspannung	36	35,0	22,7	334	34,0	21,0	0,802
Freude	36	57,8	24,5	334	62,0	21,0	0,328
Anforderungen	36	25,4	20,1	334	36,0	21,0	0,005
Gesamtstresserleben	35	32,0	17,8	334	33,0	17,0	0,752

4.4.2 Vergleich der PSQ-20 Ergebnisse bei primär und nach nCTx resezierten Patienten

Wie in Tabelle 15 sichtbar, bestanden präoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen. In der Kategorie „Freude“ lag der Skalenwert der nach nCTx resezierten Patienten jedoch um mehr als $\frac{1}{4}$ unterhalb des Wertes der primär resezierten Patienten. Eine Tendenz zur Signifikanz lag vor ($p = 0,0788$).

Tabelle 15: Vergleich der präoperativen PSQ-20 Ergebnisse von primär und nach nCTx resezierten Patienten

	n (Anzahl)	MW und SD	p-Wert	statistisches Verfahren
Sorgen				
primäre Resektion	26	27,4 ± 23,2		
Resektion nach nCTx	9	31,1 ± 17,5		
			0,6758	ungepaarter t-Test
Anspannung				
primäre Resektion	27	34,6 ± 23,2		
Resektion nach nCTx	9	36,3 ± 21,3		
			0,8489	ungepaarter t-Test
Freude				
primäre Resektion	27	62,0 ± 23,7		
Resektion nach nCTx	9	45,2 ± 22,4		
			<u>0,0788</u>	ungepaarter t-Test
Anforderungen				
primäre Resektion	27	24,9 ± 22,8		
Resektion nach nCTx	9	26,7 ± 7,0		
			0,8289	ungepaarter t-Test
Gesamtstresserleben				
primäre Resektion	26	30,1 ± 18,5		
Resektion nach nCTx	9	37,2 ± 14,3	0,4257	ungepaarter t-Test

4.5 Ergebnisse des Short Form 36 Health Survey

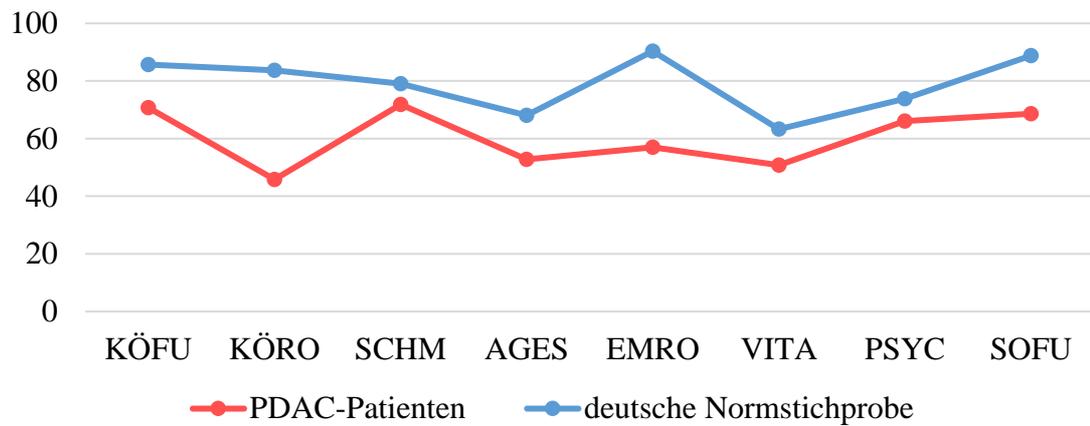
4.5.1 Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des PDAC-Kollektivs mit einer deutschen Normstichprobe

Bei Betrachtung der in Tabelle 16 aufgelisteten Subskalenwerte der beiden Vergleichsgruppen ist erkennbar, dass PDAC-Patienten ihren Gesundheitszustand in allen Lebensbereichen als schlechter beurteilten. Hochsignifikant geringere Werte lagen in den Kategorien körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU), körperliche Rollenfunktion (KÖRO), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES), Vitalität (VITA), soziale Funktionsfähigkeit (SOFU) und emotionale Rollenfunktion (EMRO) vor. In der Kategorie psychisches Wohlbefinden (PSYC) war das Ergebnis mit einem Wert von $p=0,013$ zudem signifikant erniedrigt. Im Bereich Schmerz (SCHM) konnte kein signifikanter Unterschied zur deutschen Normstichprobe festgestellt werden. Die Werte für die deutsche Normstichprobe entstammen der Handanweisung von Bullinger und Kirchberger (1998).

Tabelle 16: Vergleich der SF-36 Subskalen von PDAC-Patienten mit einer deutschen Normstichprobe unter Verwendung der Funktion der Zusammenfassung für t-Test bei unabhängigen Stichproben

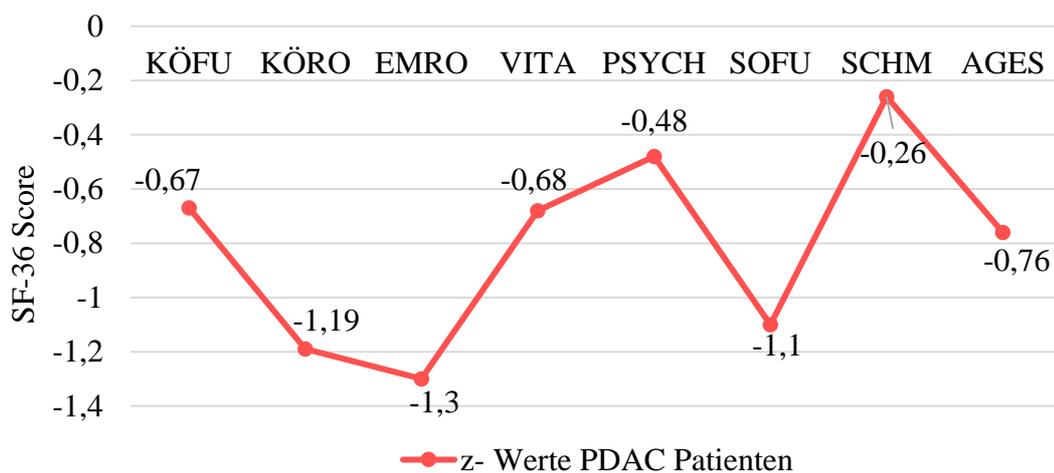
SF-36	PDAC-Patienten			deutsche Normstichprobe			
	n (Anzahl)	MW	SD	n (Anzahl)	MW	SD	p-Wert
KÖFU	38	70,8	30,3	2886	85,7	22,1	0,005
KÖRO	36	45,8	45,5	2856	83,7	31,7	<0,001
SCHM	39	71,9	28,0	2905	79,1	27,4	0,119
AGES	38	52,8	17,5	2859	68,1	20,2	<0,001
EMRO	38	57,0	45,2	2855	90,4	25,6	<0,001
VITA	39	50,8	20,4	2876	63,3	18,5	<0,001
PSYC	39	66,1	18,6	2871	73,9	16,4	0,013
SOFU	39	68,6	31,8	2911	88,8	18,4	<0,001

Abbildung 8: graphische Darstellung der Lebensqualität von PDAC-Patienten und einer deutschen Normstichprobe



Zum genaueren Vergleich wurden die z-Werte berechnet. Die größten Abweichungen zur deutschen Normstichprobe waren im Bereich der körperlichen Rollenfunktion (-1,19), der emotionalen Rollenfunktion (-1,3) und der sozialen Funktionsfähigkeit (-1,1) zu verzeichnen (Abbildung 9). Da es sich bei den z-Werten um eine rechnerische Umformung der Subskalen in Bezug auf die Normpopulation handelt, ähneln sich die Abbildungen 8 und 9.

Abbildung 9: Darstellung der Subskalen der PDAC-Patienten im Vergleich zur deutschen Normbevölkerung anhand der z-Werte



4.5.2 Vergleich der Lebensqualität von primär und nach nCTx resezierten Patienten

In der nachfolgenden Tabelle 17 sind die erhobenen Mittelwerte und Standardabweichungen der acht Subskalen bei primär und nach nCTx resezierten PDAC-Patienten dargestellt. In keiner Subskala konnte hier ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 17: Vergleich der präoperativen Lebensqualität von primär und nach nCTx resezierten PDAC-Patienten

	MW & SD primär resezierte Patienten (n = Anzahl)	MW & SD nach nCTx resezierte Patienten (n = Anzahl)	p-Wert	statistisches Verfahren
KÖFU	69,5 ± 32,5 (n=28)	74,2 ± 22,9 (n=10)	0,9016	Mann Whitney Test
KÖRO	51,0 ± 44,7 (n=26)	32,5 ± 44,8 (n=10)	0,2552	Mann Whitney Test
EMRO	58,3 ± 45,1 (n=28)	53,3 ± 45,2 (n=10)	0,7052	Mann Whitney Test
VITA	50,2 ± 21,3 (n=29)	52,5 ± 17,2 (n=10)	0,7445	Mann Whitney Test
PSYC	67,2 ± 18,9 (n=29)	62,8 ± 17,4 (n=10)	0,5403	Mann Whitney Test
SOFU	68,5 ± 33,4 (n=29)	68,8 ± 26,4 (n=10)	0,7663	Mann Whitney Test
SCHM	70,3 ± 29,8 (n=29)	76,3 ± 21,3 (n=10)	0,6400	Mann Whitney Test
AGES	53,7 ± 17,6 (n=28)	50,5 ± 16,9 (n=10)	0,4967	Mann Whitney Test
Gesundheits- vergleich zum Vorjahr	25,0 ± 24,5 (n=28)	12,5 ± 20,2 (n=10)	0,1469	Mann Whitney Test

4.6 Registrierte Mastzellanzahl pro mm² im Tumorschnitt

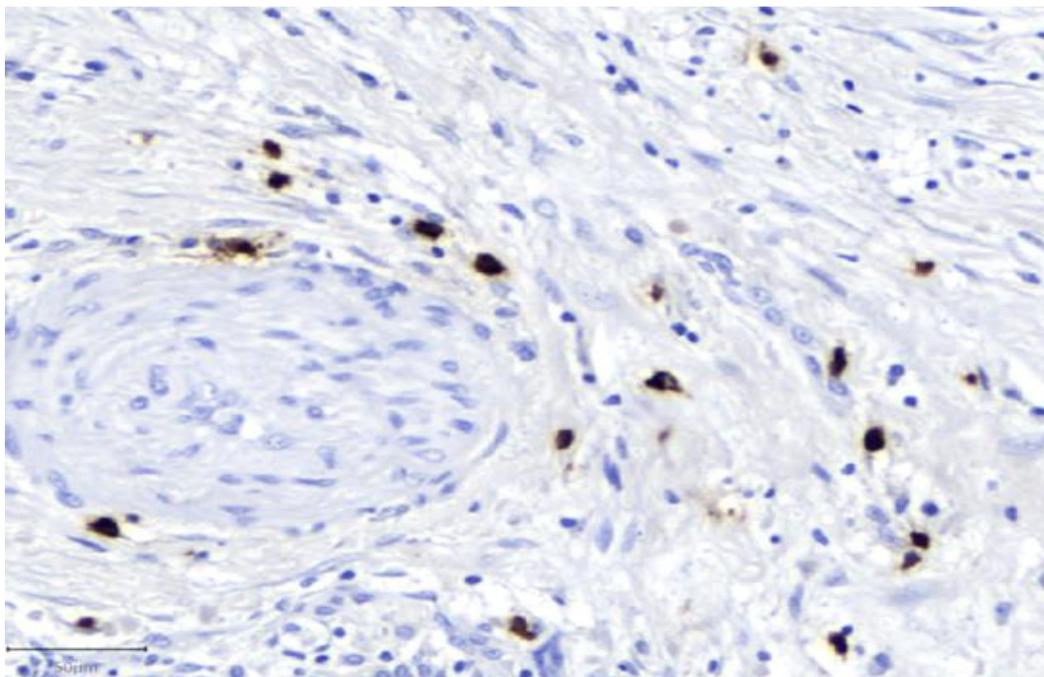
In die Analysen wurden insgesamt 58 Tumorschnitte miteinbezogen. Bei 18 Patienten wurden jeweils zwei Tumorschnitte ausgewertet, bei 22 Patienten, aufgrund der limitierten Gewebeverfügbarkeit, nur ein Tumorschnitt.

Bei primärer Resektion lagen $50,51 \pm 36,10$ Mastzellen pro mm² im Tumorschnitt vor, bei den nCTx Patienten $47,71 \pm 21,66$ (Tabelle 18). Im Mann Whitney Test konnte mit einem p-Wert von 0,905 kein bedeutender Unterschied in der Mastzellanzahl zwischen den beiden Vergleichsgruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 18: Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum der gezählten Mastzellen pro mm² im Tumorschnitt

	Gesamtkohorte (n=40)	primäre Resektion (n=29)	Resektion nach nCTx (n=11)
Mastzellen pro mm²			
· MW & SD	49,74 ± 32,52	50,51 ± 36,10	47,71 ± 21,66
· Minimum	10,69	10,69	23,27
· Maximum	210,50	210,50	95,47

Abbildung 10: Immunhistochemische Darstellung von Mastzellen im humanem Pankreaskarzinom



4.7 Korrelationsanalysen nach Spearman

4.7.1 Korrelation der intratumoralen Mastzellanzahl mit dem Distresslevel

In der Gesamtkohorte wurde eine moderate inverse Korrelation ($r=-0,3303$) mit statistischer Signifikanz (0,043) nachgewiesen. Eine steigende Mastzellanzahl pro mm^2 ging somit mit einem Sinken des Levels an Distress einher. Auch bei Einzelbetrachtung der beiden Subgruppen (primäre Resektion und nach nCTx resezierte Patienten) konnte dieser umgekehrte Zusammenhang mit leichter bis mittlerer Stärke gezeigt werden. Dieser war jedoch jeweils nicht von statistischer Signifikanz. (Tabelle 19)

Tabelle 19: Korrelation des Distresslevels mit der Anzahl der Mastzellen pro mm^2 im Tumorpräparat

	Spearman-Rho (r)	p-Wert
Distress		
Gesamtkohorte (n=38)	-0,3303	0,043
primäre Resektion (n=27)	-0,2755	0,164
Resektion nach nCTx (n=11)	-0,3797	0,251

4.7.2 Korrelation der intratumoralen Mastzellanzahl mit dem Depressionslevel und Angstlevel

Mit einer Signifikanz von 0,028 und einem Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient von -0,8986 war bei der Subkohorte mit nCTx ein stark negativer Zusammenhang zu erkennen. Stieg das Depressionslevel, fiel die Mastzellanzahl. In der Gesamtstudienpopulation und bei den primär resezierten Patienten wurde kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang ermittelt. (Tabelle 20)

Tabelle 20: Korrelation des Depressionslevel mit der Mastzellen pro mm² im Tumorpräparat

	Spearman-Rho (r)	p-Wert
Depression		
Gesamtkohorte (n=22)	0,09611	0,671
primäre Resektion (n=16)	0,2206	0,409
Resektion nach nCTx (n=6)	-0,8986	0,028

Auch beim Angstlevel lag bei den nCTx Patienten eine stark inverse Korrelation mit $r=-0,8827$ ($p=0,044$) vor. In der Gesamtkohorte und bei den primär resezierten Patienten konnte die Nullhypothese nicht verworfen werden. (Tabelle 21)

Tabelle 21: Korrelation des Angstlevel mit der Mastzellen pro mm² im Tumorpräparat

	Spearman-Rho (r)	p-Wert
Angst		
Gesamtkohorte (n=22)	-0,1884	0,401
primäre Resektion (n=16)	-0,1616	0,547
Resektion nach nCTx (n=6)	-0,8827	0,044

4.7.3 Korrelation der intratumoralen Mastzellanzahl mit dem Maß an Sorgen, Anspannung, Freude, Anforderung und dem Gesamtstresserleben
Wie aus Tabelle 22 zu entnehmen ist, bestand im Bereich Sorgen eine moderate negative Korrelation zwischen der Mastzellanzahl und dem Sorgenlevel. Ein höheres Ausmaß an subjektiv empfundenen Sorgen verhielt sich in umgekehrter Relation zur Mastzellmenge. Dieser Zusammenhang war in der Gesamtkohorte ($p=0,024$) und in der Subgruppe mit primärer Resektion ($p=0,037$) statistisch signifikant.

In der Subskala Anspannung war diese Wechselwirkung auch erkennbar, wenn auch nur in schwächerer Ausprägung und mit einer Tendenz in Richtung des festgelegten Signifikanzniveaus (Gesamtkohorte $p=0,079$).

Freude korrelierte positiv mit der Mastzellmenge im PDAC. Ein höheres Freudenlevel ging mit mehr Mastzellen einher. Die Ausprägung befand sich im mittleren Bereich. In der Gesamtkohorte und bei primärer Resektion war diese Beziehung von statistischer Signifikanz (Gesamtkohorte $p=0,032$; primäre Resektion $p=0,046$).

Im Bereich Anforderungen konnten keine Zusammenhänge von signifikanter Relevanz belegt werden.

Tabelle 22: Korrelation der vier PSQ-20 Subskalen mit der Mastzellanzahl pro mm² im Tumorpräparat

	Spearman-Rho (r)	p-Wert
Sorgen		
Gesamtkohorte (n=35)	-0,3808	0,024
primäre Resektion (n=26)	-0,4113	0,037
Resektion nach nCTx (n=9)	-0,3096	0,415
Anspannung		
Gesamtkohorte (n=36)	-0,2963	<u>0,079</u>
primäre Resektion (n=27)	-0,2556	0,198
Resektion nach nCTx (n=9)	-0,1604	0,680
Freude		
Gesamtkohorte (n=36)	0,3584	0,032
primäre Resektion (n=27)	0,3876	0,046
Resektion nach nCTx (n=9)	0,3766	0,317
Anforderung		
Gesamtkohorte (n=36)	-0,0797	0,644
primäre Resektion (n=27)	-0,1213	0,547
Resektion nach nCTx (n=9)	0,1826	0,656

Tabelle 23 stellt die Korrelation zwischen dem Gesamtstresserleben, das sich aus den vier Subskalen Sorgen, Anspannung, Freude und Anforderung zusammensetzt, und der Mastzellanzahl dar. Mit einem Wert von $r=-0,3595$ und einem p-Wert von 0,034 existierte im Gesamtkollektiv eine entgegengesetzte moderate Korrelation. Mehr Gesamtstresserfahrung ging Hand in Hand mit weniger intratumoralen Mastzellen. Die gleiche Beziehung wurde in der Subgruppe mit primärer Resektion mit tendenzieller Signifikanz nachgewiesen ($p=0,065$).

Tabelle 23: Korrelation des PSQ-20 Gesamtstresserlebens mit der Mastzellanzahl pro mm² im Tumorpräparat

	Spearman-Rho (r)	p-Wert
Gesamtstresserleben		
Gesamtkohorte (n=35)	-0,3595	0,034
primäre Resektion (n=26)	-0,3672	<u>0,065</u>
Resektion nach nCTx (n=9)	-0,1765	0,647

4.7.4 Korrelation der intratumoralen Mastzellanzahl mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Wie Tabelle 24 darstellt, existierten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Mastzellmenge und den einzelnen Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, Vitalität, psychisches Wohlbefinden, soziale Funktionsfähigkeit, Schmerz und allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Anzumerken ist jedoch, dass in der Kategorie psychisches Wohlbefinden eine positive Beziehung ($r=0,2841$) mit Tendenz zur Signifikanz ($p=0,08$) ersichtlich war.

Tabelle 24: Korrelation der intratumoralen Mastzellmenge mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

	Spearman-Rho (r)	p-Wert
KOFU		
Gesamtkohorte (n=38)	0,07842	0,640
primäre Resektion (n=28)	0,09099	0,645
Resektion nach nCTx (n=10)	-0,01841	0,973
KÖRO		
Gesamtkohorte (n=36)	0,1932	0,259
primäre Resektion (n=26)	0,2371	0,243
Resektion nach nCTx (n=10)	-0,104	0,779
EMRO		
Gesamtkohorte (n=38)	0,1347	0,42
primäre Resektion (n=28)	0,1092	0,58
Resektion nach nCTx (n=10)	0,000	>0,999

VITA		
Gesamtkohorte (n=39)	0,2167	0,185
primäre Resektion (n=29)	0,2366	0,217
Resektion nach nCTx (n=10)	0,04878	0,897
PSYC		
Gesamtkohorte (n=39)	0,2841	<u>0,08</u>
primäre Resektion (n=29)	0,2697	0,157
Resektion nach nCTx (n=10)	0,1885	0,6
SOFU		
Gesamtkohorte (n=39)	0,1744	0,288
primäre Resektion (n=29)	0,2478	0,195
Resektion nach nCTx (n=10)	-0,1595	0,658
SCHM		
Gesamtkohorte (n=39)	-0,02303	0,889
primäre Resektion (n=29)	-0,04074	0,834
Resektion nach nCTx (n=10)	0,01882	0,964
AGES		
Gesamtkohorte (n=38)	0,1396	0,403
primäre Resektion (n=28)	0,2431	0,212
Resektion nach nCTx (n=10)	0,006098	0,993

5 Diskussion

Mit der PancStress-Studie wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen der psychosozialen Belastung und der intratumoralen Mastzellinfiltration im PDAC untersucht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine gesteigerte Mastzellanzahl mit einer besseren psychischen Konstitution, weniger Distress und einem reduzierten Gesamtstresserleben in Beziehung standen. Neben dieser Hauptidee wiesen wir eine erhöhte emotionale Belastung und eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität im PDAC-Kollektiv nach. Dies steht im Einklang mit vergangenen Studien. Neue Erkenntnisse gewannen wir außerdem im Vergleich einzelner psychischer Faktoren bei primär und nach nCTx resezierten Patienten. Signifikant höhere Depressionswerte wurden hierbei präoperativ in der nCTx-Gruppe identifiziert.

5.1 Distress, Depressionen und Angst als hochprävalente Symptome bei PDAC

76,3 % der Patienten unserer Untersuchung gaben auffällige Distresswerte an, was einen sehr hohen Wert darstellt. Nur 23,7 % der Studienteilnehmer fühlten sich demnach in der Woche vor der Fragebogenerhebung, einschließlich dem Befragungstag, unbelastet. Anhand der Problemliste wurden Ängste und Sorgen, mit Prävalenzen von 58,3 % und 54,1 %, als hauptverursachende Probleme identifiziert. Eine hohe Distressbelastung bei PDAC-Patienten wiesen auch vergangene Studien nach (Carlson et al., 2019; Clark et al., 2010; Mehnert et al., 2018; Zabora et al., 2001). Mehnert et al. (2018) ermittelten in ihrer prospektiven Studie bei 58,4 % der Patienten eine auffällige emotionale Belastung. Das Probandenkollektiv umfasste eine deutsche Stichprobe an Pankreaskarzinompatienten in diversen Tumor- und Behandlungsstadien. Der Einschluss erfolgte ambulant und stationär im Rahmen von kurativen, palliativen und rehabilitierenden Behandlungsmaßnahmen. In Analogie zu unserer Untersuchung wurde als Messinstrument das Distressthermometer verwendet (Mehnert et al., 2018). Mit fast 18 % lag der von uns ermittelte Wert an Distress deutlich höher als bei Mehnert und Kollegen. Erklären lässt sich diese Diskrepanz anhand der abweichenden Rekrutierungszeitpunkte. PancStress-Patienten wurden ausschließlich wenige Tage vor kurativer Resektion inkludiert, die Studienteilnehmer bei Mehnert et al. (2018) demgegenüber in diversen Settings und im Rahmen von multiplen Therapieregimes.

Aus vergangenen Untersuchungen wird deutlich, dass emotionale Belastungen, wie Ängste, im direkten Zusammenhang mit einer bevorstehenden Operation in Tumorpatienten intensiviert werden (Jin et al., 2019; Mielcarek et al., 2016; Oh et al., 2007; Pringle et al., 1999). Begründet wird diese veränderte emotionale Verfassung durch die Ungewissheit hinsichtlich des Operationserfolgs, durch Ängste in Bezug auf resultierende körperliche Probleme wie Schmerzen, Funktionsverluste und Deformitäten, aber auch durch die allgemeine Furcht vor dem Tod (Oh et al., 2007). Als drei zentrale Pfeiler der „präoperativen Angst“ wurden so von Kindler et al. (2000) die Angst vor dem Unbekannten, die Angst vor dem „Kranksein“ und die Angst um das eigene Leben definiert.

Um Ängste und Depressionen im Probandenkollektiv noch verlässlicher und genauer zu erfassen, wurde ergänzend der HADS verwendet. Zwar lieferte das Distressthermometer Angaben über den Anteil der Patienten mit Angst (58,3 %) und Depression (16,7 %). Eine Graduierung der Schwere wurde dabei jedoch nicht ermittelt. Der HADS identifizierte so in 31,9 % der Patientenfälle Symptome einer Depression. Dieser Wert ist doppelt so hoch, wie im Distressthermometer (16,7 %). Die unterschiedlichen Ergebnisse resultieren aus den verschiedenen Ermittlungsmethoden. Während beim Distressthermometer direkt nach einer Depression gefragt wurde, ergab sich eine Depressionsproblematik beim HADS erst durch das Zusammenspiel von sieben Fragen. Das Wort Depression wurde hierbei nie explizit erwähnt. Da Depressionen gesellschaftlich immer noch stigmatisiert sind (Tanriverdi et al., 2020), ist zu vermuten, dass beim Distressthermometer nicht in allen Fällen eine Depression als Problem angegeben wurde. Auffällig ist auch, dass Traurigkeit (37,8 %) und der Verlust des Interesses an alltäglichen Aktivitäten (25 %) vergleichsweise häufig als Probleme im Distressthermometer beschrieben wurden. Diese beiden Symptome stehen oftmals im Kontext mit einer Depression (Nair et al., 1999).

Aufgrund der, nach unserer Meinung, höheren Aussagekraft wurden folglich die Ergebnisse des HADS in den fachliterarischen Kontext eingeordnet. Unter Verwendung des gleichen Messinstruments fanden Janda et al. (2017) in 32 % der PDAC-Patienten eine nahezu identische Prävalenz an Depressionen. Ähnlich fielen zudem die Ergebnisse der Studien von Kelsen et al. (1995) mit 38 % und Clark et al. (2010) mit 28,8 % aus. Bei genauerer Betrachtung der Schwere der

Depressionssymptomatik, zeigten in unserer Untersuchung 27,3 % der Patienten grenzwertige und 4,6 % auffällige Ergebnisse. Bei Janda und Kollegen wiesen im Gegensatz dazu 17 % der Befragten grenzwertige und 15 % auffällige Werte auf.

Dass Probanden unserer Studie in geringerer Anzahl auffällige Depressionswerte besaßen als die Studienteilnehmer bei Janda et al. (2017), kann als Resultat der besseren Prognose angenommen werden. Alle Patienten der PancStress-Studie hatten sich zuvor für eine kurative Therapie, im Sinne einer Resektion, qualifiziert. Demgegenüber wurden bei Janda et al. (2017) 31 % der teilnehmenden Probanden, aufgrund von Metastasierung bei Diagnosestellung, in palliativer Absicht behandelt. Zusätzlich hatten 78 % der Patienten bereits eine Chemotherapie erhalten (Janda et al., 2017), was auf eine schon länger bestehende Krankheit mit einhergehender Symptomlast hinweist. In unserer Studie erhielten nur 27,5 % der Patienten eine nCTx. Bei den restlichen Probanden wurde kurz vor der Operation erst die Verdachtsdiagnose eines PDAC gestellt.

Betrachtet man die mit dem HADS ermittelte Angstsymptomatik, wurde eine Prävalenz von 40,9 % im PDAC-Kollektiv festgestellt. Auch hier weichen die registrierten Angstwerte wieder von denen des Distressthermometers (58,3 %) ab. Anhand dieser Resultate wird erneut deutlich, dass unterschiedliche Messinstrumente zu abweichenden Ergebnissen in einer identischen Kohorte führen können. Ein direkter Vergleich wird dadurch erheblich erschwert. Eine gemeinsame Aussage lässt sich jedoch trotzdem treffen, Ängste dominierten in unserer Kohorte sehr stark. Aufgegliedert konnten so bei 22,7 % der Patienten grenzwertige und bei 18,2 % auffällige Angstwerte mit dem HADS verzeichnet werden. Im Vergleich dazu, ermittelten Janda et al. (2017) nur bei 28 % der Probanden eine klinisch relevante Angstproblematik. 13 % der PDAC-Patienten waren hierbei grenzwertig und 15 % auffällig belastet (Janda et al., 2017). Übereinstimmende Ergebnisse zu Janda und Kollegen ermittelte Clark et al. (2010) im BSI-Fragebogen mit einem Wert von 29,1 %. Die erhöhten Angstwerte in unserer Probandengruppe stehen im Einklang mit der schon zuvor erwähnten „präoperativen Angst“ und werden unserer Meinung nach auch hierdurch begründet. Neben Ängsten, induziert durch die fatale (Verdachts-)Diagnose eines PDAC, treten kurz vor Operation Angstgefühle in Bezug auf den anstehenden chirurgischen Eingriff hinzu (Matsushita et al., 2005). Bei Patienten mit Rektumkarzinom wurden so präoperativ um 25 % höhere Angstwerte als postoperativ

festgestellt (Jin et al., 2019). Auch beim Ovarialkarzinom wurden im Zeitraum vor dem Eingriff die höchsten Werte im Bereich Angst registriert (Mielcarek et al., 2016).

Unsere Ergebnisse belegen somit frühere Studienresultate. Distress, Depressionen und Angst stellen hochprävalente und ernstzunehmende Symptome einer PDAC-Erkrankung dar. Im Bereich Distress und Angst ist zudem im präoperativen Setting eine besonders hohe Belastung zu verzeichnen.

5.2 Gesamtstresserleben bei PDAC

Da es beim PSQ-20 keine definierten Cut-Off Werte gibt, wurden zum Vergleich die Werte der gesunden Erwachsenenstichprobe von Fliege et al. (2005) verwendet. Unserer Erkenntnis nach bestehen bislang noch keine publizierten Daten von PDAC-Patienten unter Verwendung des PSQ-20, welcher subjektiv empfundenen Stress untersucht (Levenstein et al., 1993). Interpretiert man die vorliegenden Daten, ergaben sich nur geringfügige Diskrepanzen zwischen den Skalenwerten der PDAC-Gruppe und den gesunden Erwachsenen. Als Grund hierfür, kann die Verbesserung von Bewältigungsstrategien mit steigendem Alter angenommen werden (Ewert et al., 2021). Das durchschnittliche Alter unserer Patienten lag bei 67,2 Jahren, das Alter der Vergleichsgruppe bei 45,3 Jahren. Zwar waren PDAC-Patienten stärker von internen Stressoren wie Sorgen und Anspannung betroffen und empfanden weniger Freude, dies war jedoch nicht signifikant. Bei der Untersuchung des externen Stressfaktors Anforderungen wurde in unserer Stichprobe ein bedeutsam geringeres Ergebnis ermittelt. Im Gesamtstresserleben wiesen PDAC-Patienten keine relevanten Unterschiede zur gesunden Erwachsenenkohorte auf. Ein Großteil der PancStress-Patienten befand sich vermutlich schon im Rentenalter. Berufliche Stressoren wie Überlastung, Überforderung und Zeitstress fielen folglich als äußere Anforderungen weg. Im Distressthermometer äußerten demnach nur 12,1 % der Patienten Probleme in der Arbeit. Auch Probleme mit der Kinder- (0 %) und Angehörigenbetreuung (12,5 %) stellten nur gering bestehende Anforderungen dar.

Schlechtere Werte im Bereich Sorgen, Anspannung und Freude im Vergleich zur gesunden Erwachsenenstichprobe erscheinen bei der infausten Prognose eines PDAC nachvollziehbar. Grundsätzlich entsprechen auch diese Ergebnisse den schon zuvor ermittelten Resultaten zur psychischen Verfassung bei PDAC. So wurden Sorgen

anhand des Distressthermometers bei knapp über der Hälfte der Patienten identifiziert. Auch im PSQ-20 konnte ein erhöhter Grad an Sorgen ermittelt werden. Die reduzierte Freude im PSQ-20 steht zudem im Einklang mit der registrierten Traurigkeit, Depression und dem alltäglichen Interessensverlust (vgl. Distressthermometer). Die erhöhte emotionale Anspannung korrespondiert mit der gesteigerten Prävalenz an Sorgen, Ängsten und Nervosität im Distressthermometer. Variierende Erfassungszeiträume der Fragebögen begründen mit großer Wahrscheinlichkeit die Abweichungen im Stresserleben. Während sich der PSQ-20 auf die vergangenen vier Wochen bezog, registrierten das Distressthermometer und der HADS die letzte Woche vor dem chirurgischen Eingriff. 72,5 % der Patienten erhielten ihre Verdachtsdiagnose erst kurz präoperativ. Anzunehmen ist demnach, dass sich die seelische Belastung im zeitlichen Verlauf der vergangenen Wochen zuspitzte und erst unmittelbar vor der Operation maximal ausgeprägt war.

5.3 Beeinträchtigung der Lebensqualität bei PDAC

Patienten unserer Kohorte beurteilten in Gegenüberstellung zur deutschen Normpopulation nach Bullinger und Kirchberger (1998) ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität in allen Bereichen als signifikant schlechter. Ausgenommen hiervon war die Kategorie Schmerz. Zwar wiesen unsere Patienten vermehrt Schmerzen auf, eine statistische Bedeutsamkeit konnte jedoch nicht eruiert werden. Die stärksten Abweichungen zur Norm bestanden in den Kategorien emotionale und körperliche Rollenfunktion sowie soziale Funktionsfähigkeit. Da unser Untersuchungszeitraum zum Großteil in die Zeit der Coronapandemie fiel, muss davon ausgegangen werden, dass diese verringerten Werte auch den äußeren Umständen geschuldet sind. Alexander et al. (2022) fanden heraus, dass Pankreaskarzinompatienten mit Beginn von COVID-19, über eine Verschlechterung der sozialen Funktionsfähigkeit verfügten. Auch die emotionale und körperliche Rollenfunktion wurde reduziert (Alexander et al., 2022).

Integriert man unsere Resultate in die bestehende Literatur, stößt man auf vergleichbare Studienergebnisse. Velanovich (2011) ermittelte im präoperativen Setting übereinstimmend, dass Patienten mit bösartigen Läsionen des Pankreas in allen Bereichen des SF-36 verminderte Werte besaßen. Nur in den Bereichen psychisches Wohlbefinden und Schmerz lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Zum Vergleich dienten Patienten mit benignen Pankreasneoplasien (Velanovich, 2011). Therapeutisch betrachtet konnten bei Velanovich nur 62 % der 210 Malignomkranken kurativ chirurgisch behandelt werden. In unserer Studie erhielten 100 % der PDAC-Patienten eine kurative Resektion. Zudem ist zu erwähnen, dass zwar ein Hauptteil der Malignome im Pankreas erfahrungsgemäß PDAC sind, jedoch bei Velanovich nicht klar definiert wird zu welchem Anteil. Somit liefert unsere Studie präzisere Werte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim PDAC mit kurativer Behandlungsintention. Betrachtet man weitere Untersuchungen, wie die von Belyaev et al. (2013), wird das Vorliegen einer verringerten Lebensqualität weiter bekräftigt. Bei der präoperativen Befragung von 105 Pankreaskarzinompatienten mit SF-36 wurde auch hier eine deutliche Beeinträchtigung der körperlichen und psychischen Lebensqualität im Vergleich zur deutschen Normbevölkerung belegt (Belyaev et al., 2013). Daneben unterstreichen diverse weitere Erhebungen, welche jedoch andere Messinstrumente zur Evaluierung verwendeten, den Zusammenhang einer eingeschränkten Lebensqualität bei Pankreaskarzinom (Müller-Nordhorn et al., 2006; Pezzilli et al., 2011).

5.4 Psychische Konstitution und Lebensqualität bei resezierten Patienten mit und ohne nCTx

Patienten mit nCTx besaßen präoperativ signifikant höhere Depressionswerte als Patienten ohne Vorbehandlung ($p=0,0196$). Passend zu diesem Befund, wurde auch ein geringeres Maß an Freude in der nCTx-Gruppe nachgewiesen ($p=0,0788$). In den Kategorien Distress, Angst, Sorgen, Anspannung, Anforderungen und dem Gesamtstresserleben konnten keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Subgruppen ermittelt werden. Dies ist höchstwahrscheinlich der geringen Fallzahl zuzuschreiben. Nach unserem Wissensstand bestehen bis dato keine Studien, die präoperativ Depression, Angst und Distress bei PDAC-Patienten mit und ohne nCTx gegenüberstellend untersuchen. Vergangene Studien in der Brustkrebsforschung beschäftigten sich jedoch schon mit dem Einfluss von nCTx auf psychische Komponenten. Nakamura et al. (2021) bestimmten, dass sich die Depressions- und Angstwerte im Verlauf der nCTx nahezu verdoppelten. Zusätzlich entwickelten 16 % der Patientinnen mit anfänglich keiner oder nur geringer Symptomlast im Laufe der Therapie mittelschwere bis sehr schwere Depressionen (Nakamura et al., 2021).

Übereinstimmend fanden auch Nie et al. (2022) und Lee et al. (2022) im Verlauf der nCTx einen Anstieg an Depressionen. Diese Untersuchungen veranschaulichen, dass die Schwere von Depressionen in Assoziation mit der nCTx bei Brustkrebs steht. Bezieht man diese Erkenntnisse auf unsere Studie, scheint auch dieser Zusammenhang die erhöhten Depressionswerte unserer nCTx-Gruppe zu erklären. Nicht zu vergessen ist dennoch, dass es sich um eine differente onkologische Erkrankung handelt. Unsere Arbeit liefert somit zum ersten Mal Daten zu diesem Sachverhalt bei PDAC. Da unsere Teilnehmerzahl allerdings auf wenige Fälle beschränkt war und somit nicht in jeder Kategorie aussagekräftige Ergebnisse liefern konnte, empfehlen wir weitere Studien unter Einbeziehung höherer Probandenzahlen.

In Analogie zu den beschriebenen Analysen, wurde zusätzlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den beiden Subgruppen untersucht und statistisch miteinander verglichen. Es resultierten keine signifikanten Unterschiede zwischen PDAC-Patienten mit und ohne nCTx. Dies deckt sich mit dem Ergebnis von Sato et al. (2019). Im Kontext dazu, wurde in weiteren Untersuchungen belegt, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Verlauf der nCTx bei PDAC nicht bedeutsam veränderte. Zwar variierten im Verlauf einzelne Subskalenwerte, jedoch ohne Einfluss auf die gesundheitsbezogene Gesamtlebensqualität (Heinrich et al., 2008; Sato et al., 2019; Serrano et al., 2014). Da unsere Fragebogenerhebung nur zu einem Zeitpunkt stattfand, kann nicht bestimmt werden inwieweit sich einzelne Werte während der nCTx veränderten. Trotzdem belegt unsere Studie, konform gehend mit bestehender Literatur, dass keine bedeutenden Differenzen in der präoperativen Lebensqualität bei nach nCTx und bei primär resezierten Patienten bestanden.

5.5 Inverse Korrelation der intratumoralen Mastzellmenge mit der psychosozialen Belastung

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Anzahl der intratumoralen Mastzellen umgekehrt mit der psychosozialen Belastung in PDAC-Patienten korrelierte. Je höher die registrierten Werte an Distress, Sorgen und empfundenen Gesamtstress in der Gesamtkohorte ausfielen, desto weniger Mastzellen waren nachweisbar. Umgekehrt gingen gesteigerte Werte im Bereich Freude mit mehr detektierten Mastzellen einher. Bedingt durch die geringe Fallzahl wurden in den Kategorien psychisches Wohlbefinden ($r=0,2841$, $p=0,08$) und Anspannung ($r=-0,2963$, $p=0,079$) keine

signifikanten Werte ermittelt. Es war dennoch eine klare Tendenz ersichtlich, welche die oben genannten Beziehungen unterstreicht. Nahezu alle Korrelationen des PDAC-Gesamtkollektivs fielen hierbei moderat aus. Neben dieser Gesamtkohorten-Analyse wurden die Beziehungen in den einzelnen Subgruppen noch genauer untersucht. In primär resezierten PDAC-Patienten korrelierte die Mastzellanzahl moderat positiv mit dem Freudelevel und moderat negativ mit den empfundenen Sorgen. Im Gesamtstresserleben konnte mit einem p-Wert von 0,065 zudem eine negative Beziehung angenommen werden. In nCTX-Patienten wurde ein stark inverser Zusammenhang im Bereich Angst und Depression zur Mastzellmenge nachgewiesen.

Die PancStress-Studie erforscht diese Korrelation zum ersten Mal explorativ, somit liegen keine Referenzdaten vor. Betrachtet man jedoch die Vielzahl an Mediatoren und Botenstoffen, die von Mastzellen aufgenommen, synthetisiert, gespeichert und freigesetzt werden können, erscheint die Gruppe der Neurotransmitter/Neurohormone von Bedeutung zu sein. Hierzu gehören unter anderem Serotonin, Endorphin und Dopamin, welche im engen Zusammenhang mit der emotionalen Verfassung stehen (Mitchell & Phillips, 2007). Wichtige Assoziationen von positivem Affekt, psychischem Wohlbefinden, als auch Depressionen mit dem vorliegenden Hormonspiegel an Serotonin (Rao et al., 1998; Trujillo-Hernández et al., 2021; Williams et al., 2006) und Endorphin (Djurović et al., 1999; Harte et al., 1995; Mitchell & Phillips, 2007) wurden in vergangenen Studien dargelegt. Bei Williams et al. (2006) korrelierten demnach erhöhte Serotoninkonzentrationen im Vollblut mit positivem Affekt. Weitere Studien wiesen erniedrigte Blutserotoninkonzentrationen im Zusammenhang mit Depressionen (Trujillo-Hernández et al., 2021) und einer erhöhten Suizidalität nach (Rao et al., 1998). Djurović et al. (1999) und Roschina et al. (2021) ermittelten darüber hinaus, dass bei depressiven Patienten niedrigere Endorphinspiegel im Serum vorlagen als bei gesunden Probanden. Auch besteht die Annahme, dass in Zeiten des positiven Affekts die Dopaminausschüttung hochreguliert wird (Ashby et al., 1999).

Mastzellen können Serotonin aufnehmen, speichern und freisetzen (Csaba et al., 2006; Ferjan & Erjavec, 1996). Ebenso kann β -Endorphin von Mastzellen zellintern produziert (Csaba & Pállinger, 2007; Theoharides, 2017) und abgegeben (Theoharides, 2017) werden. Darüber hinaus sind β -Endorphine in der Lage von extern

auf Mastzellen zu wirken und die Ausschüttung von verschiedenen Biomolekülen aus der Mastzelle zu induzieren (Sydbom, 1988; Theoharides, 2017). So führte eine β -Endorphinbehandlung zu einer Mastzellproliferation und -degranulation im testikulärem Interstitium von Ratten (Tunçel et al., 1996).

Im Gegensatz dazu ist Dopamin nicht natürlicherweise in der Mastzelle enthalten (Rundquist et al., 1982). Rundquist et al. (1982) wiesen jedoch experimentell nach, dass Dopamin von Mastzellen aufgenommen und in den Granulae gespeichert werden konnte. Weitergehend zeigten Mori et al. (2013), dass Dopamin in der Lage war die Mastzelldegranulation zu induzieren.

Bezieht man diese Informationen auf unsere Ergebnisse, kann folgende Hypothese aufgestellt werden. Endorphin und Dopamin haben einen stimulierenden Effekt auf Mastzellen und können somit zu deren Aktivierung und Degranulation führen. Somit erscheint eine erhöhte Mastzellakkumulation und -aktivierung bei einer besseren psychischen Konstitution, bedingt durch die vermehrte Zirkulation dieser Neurotransmitter, plausibel. Gleichzeitig können Mastzellen stimmungsbeeinflussende Neurotransmitter wie β -Endorphin und Serotonin in die Blutbahn freisetzen und so potentiell Einfluss auf die psychische Verfassung nehmen. Bedingt durch den explorativen Charakter der PancStress-Studie, können von uns dennoch nur Annahmen formuliert werden. Weitere wissenschaftliche Studien sind obligatorisch, um diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen.

5.6 Limitationen PancStress-Studie

Als zentrale Limitation der Studie ist die geringe Probandenzahl ($n=40$) zu nennen, welche die statistische Auswertbarkeit und die klinische Aussagekraft einschränkte. Die ursprünglich angesetzte Rekrutierungsanzahl von 100 Patienten in einem Jahr konnte, trotz Ausweitung des Beobachtungszeitraums auf vier Jahre, nicht erreicht werden. Der Drop-Out von 37,5 % lag deutlich über dem Erwartungswert von 23,1 %. Als einer der Gründe für den verminderten Patienteneinschluss ist die Coronapandemie zu nennen. Ab dem Jahr 2020 wurden zeitweise weniger Pankreasresektionen durchgeführt. Zusätzlich sank die Teilnahmebereitschaft aufgrund der Infektionsangst. Neben diesen unbeeinflussbaren äußeren Umständen führte die Fragebogenanzahl und der zeitliche Aufwand (25-30 Minuten) zu einer unvollständigen Bearbeitung oder gar Teilnahmeablehnung. Ähnliche Fragestellungen

erzeugten in Patienten das Gefühl von Redundanz. Um das Teilnahmeinteresse als auch die Motivation während des Ausfüllens zu erhöhen, sollten sich zukünftige Untersuchungen auf weniger Fragebögen beschränken. Denkbar wäre auch die Verwendung von gekürzten Fragebogenversionen (z.B. SF-12 Fragebogen).

Bedingt durch die begrenzte Gewebeverfügbarkeit wurden insgesamt nur ein bis zwei Schnitte pro Studienteilnehmer auf das Mastzellvorkommen untersucht. Unsere Ergebnisse beziehen sich somit nur auf einen kleinen Ausschnitt des Gesamttumors. In Anbetracht der variierenden Mastzellanzahlen innerhalb des PDAC (Tumorzentrum, Tumorränder, invasive Front) wird somit die Aussagekraft eingeschränkt (Karamitopoulou et al., 2014). Betrachtet man zusätzlich die Tumorlokalisation unserer Patienten, waren 80 % der Tumoren im Bereich des Pankreaskopfs und 20 % im Korpus oder Schwanz situiert. Mota Reyes et al. (2020) konnten hierzu nachweisen, dass sich die Immunzellverteilung innerhalb des Organs deutlich unterschied. Zwar wurden in dieser Studie keine Mastzellen speziell untersucht, bestehende Differenzen in der Mastzellverteilung müssen dennoch angenommen werden.

5.7 Fazit und Ausblick

Im Einklang mit vergangenen Publikationen konnten auch wir PDAC-Erkrankte als äußerst belastete Patientengruppe mit einem hohen Ausmaß an Distress, Depressionen, Ängsten und einer bedeutsam reduzierten Lebensqualität identifizieren. Zusätzlich erwiesen sich Patienten mit nCTx vor Operation als entscheidend depressiver als Patienten mit primärer Resektion. Neue Erkenntnisse lieferte unsere Studie darüber hinaus mit dem Nachweis eines negativen Zusammenhangs der intratumoralen Mastzellenanreicherung und der psychosozialen Belastung bei PDAC. Wechselwirkungen zwischen Mastzellen und psychologischen Faktoren wurden bis dato noch nicht im PDAC untersucht und stellen demnach unsere zentrale Forschungsfrage dar. Die PancStress-Studie gewährte so einen wichtigen neuen Einblick. Um die biologischen Mechanismen dieses Zusammenhangs zu klären, sind jedoch Folgestudien notwendig. Als ersten Schritt erscheint eine Tumorgewebe- und Serumanalyse der PancStress-Studienpatienten auf die Neurotransmitter Serotonin, Endorphin und Dopamin als sinnvoll. Ziel der Untersuchung sollte es sein, herauszufinden, ob und in welchem Ausmaß diese in den PDAC-Mastzellen nachweisbar sind und ob hierbei eine erhöhte Neurotransmittermenge in Beziehung

mit einer besseren psychischen Verfassung steht. Zudem sollten die Blutproben der Probanden auf β -Endorphin-, Serotonin- und Dopaminkonzentrationen analysiert werden. Falls hierbei ebenso höhere Konzentrationen, korrelierend mit positiveren Emotionen, registriert werden, würde dies unsere Hypothese einer potenziellen Interaktion zwischen Mastzellen und Neurotransmittern bestärken.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mastzellanalyse im PDAC-Präparat mit QuPath (Version 0.2.3).....	32
Abbildung 2: Aufschlüsselung nach Ausschlusskriterien mit jeweiliger Patientenanzahl	34
Abbildung 3: Anzahl der beantworteten Fragebögen	37
Abbildung 4: präoperative Distressbelastung im Gesamtkollektiv (n=38) in Bezug auf den Cut-Off Wert von 5	38
Abbildung 5: prozentualer Anteil der Patienten mit präoperativer Depression in der Gesamtkohorte (n=22) bezogen auf die definierten Cut-Off Werte	40
Abbildung 6: prozentualer Anteil der Patienten mit präoperativer Angst in der Gesamtkohorte (n=22) bezogen auf die definierten Cut-Off Werte	41
Abbildung 7: graphische Darstellung der PSQ-20 Subskalenresultate von PDAC- Patienten und einer gesunden Erwachsenenstichprobe.....	42
Abbildung 8: graphische Darstellung der Lebensqualität von PDAC-Patienten und einer deutschen Normstichprobe.....	45
Abbildung 9: Darstellung der Subskalen der PDAC-Patienten im Vergleich zur deutschen Normbevölkerung anhand der z-Werte.....	45
Abbildung 10: Immunhistochemische Darstellung von Mastzellen im humanem Pankreaskarzinom	47

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: verwendete Pufferlösungen.....	28
Tabelle 2: Labor-Verbrauchsmittel.....	29
Tabelle 3: primäre und sekundäre Antikörper	29
Tabelle 4: Reagenzien.....	30
Tabelle 5: Geräte.....	31
Tabelle 6: Software und PC-Programme	31
Tabelle 7: Alters- und Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs	34
Tabelle 8: tabellarische Darstellung der klinischen Eigenschaften.....	35
Tabelle 9: TNM-Klassifikation (UICC 2017, 8. Auflage).....	36
Tabelle 10: Grading.....	37
Tabelle 11: Vergleich der präoperativen Distressbelastung von primär und nach nCTx resezierten Patienten.....	38
Tabelle 12: Problemkategorisierung anhand der Problemliste des Distressthermometers.....	39
Tabelle 13: Vergleich präoperativer Depression und Angst von primär und nach nCTx resezierten Patienten.....	41
Tabelle 14: PSQ-20 Ergebnisvergleich von PDAC-Patienten mit einer gesunden Erwachsenenstichprobe unter Verwendung der Funktion der Zusammenfassung für t-Test bei unabhängigen Stichproben	42
Tabelle 15: Vergleich der präoperativen PSQ-20 Ergebnisse von primär und nach nCTx resezierten Patienten	43
Tabelle 16: Vergleich der SF-36 Subskalen von PDAC-Patienten mit einer deutschen Normstichprobe unter Verwendung der Funktion der Zusammenfassung für t-Test bei unabhängigen Stichproben.....	44
Tabelle 17: Vergleich der präoperativen Lebensqualität von primär und nach nCTx resezierten PDAC-Patienten.....	46
Tabelle 18: Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum der gezählten Mastzellen pro mm ² im Tumorschnitt	47
Tabelle 19: Korrelation des Distresslevels mit der Anzahl der Mastzellen pro mm ² im Tumorpräparat.....	48
Tabelle 20: Korrelation des Depressionslevel mit der Mastzellen pro mm ² im Tumorpräparat.....	49

Tabelle 21: Korrelation des Angstlevel mit der Mastzellen pro mm ² im Tumorpräparat	49
Tabelle 22: Korrelation der vier PSQ-20 Subskalen mit der Mastzellanzahl pro mm ² im Tumorpräparat.....	50
Tabelle 23: Korrelation des PSQ-20 Gesamtstresserlebens mit der Mastzellanzahl pro mm ² im Tumorpräparat	51
Tabelle 24: Korrelation der intratumoralen Mastzellmenge mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	51

8 Literaturverzeichnis

- Akula, S., Paivandy, A., Fu, Z., Thorpe, M., Pejler, G. & Hellman, L. (2020). Quantitative In-Depth Analysis of the Mouse Mast Cell Transcriptome Reveals Organ-Specific Mast Cell Heterogeneity. *Cells*, 9(1).
<https://doi.org/10.3390/cells9010211>
- Alexander, A., Fung, S., Eichler, M., Lehwald-Tywuschik, N., Uthayakumar, V., Safi, S.-A., Vay, C., Ashmawy, H., Kalmuk, S., Rehders, A., Vaghiri, S. & Knoefel, W. T. (2022). Quality of Life in Patients with Pancreatic Cancer before and during the COVID-19 Pandemic. *International journal of environmental research and public health*, 19(6).
<https://doi.org/10.3390/ijerph19063731>
- Amin, K. (2012). The role of mast cells in allergic inflammation. *Respiratory medicine*, 106(1), 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.09.007>
- Ammendola, M., Currò, G., Laface, C., Zuccalà, V., Memeo, R., Luposella, F., Laforgia, M., Zizzo, N., Zito, A., Loisi, D., Patruno, R., Milella, L., Ugenti, I., Porcelli, M., Navarra, G., Gadaleta, C. D. & Ranieri, G. (2021). Mast Cells Positive for c-Kit Receptor and Tryptase Correlate with Angiogenesis in Cancerous and Adjacent Normal Pancreatic Tissue. *Cells*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/cells10020444>
- Ammendola, M., Gadaleta, C. D., Frampton, A. E., Piardi, T., Memeo, R., Zuccalà, V., Luposella, M., Patruno, R., Zizzo, N., Gadaleta, P., Pessaux, P., Sacco, R., Sammarco, G. & Ranieri, G. (2017). The density of mast cells c-Kit⁺ and tryptase⁺ correlates with each other and with angiogenesis in pancreatic cancer patients. *Oncotarget*, 8(41), 70463–70471.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.19716>
- Ammendola, M., Sacco, R., Zuccalà, V., Luposella, M., Patruno, R., Gadaleta, P., Zizzo, N., Gadaleta, C. D., Sarro, G. de, Sammarco, G., Oltean, M. & Ranieri, G. (2016). Mast Cells Density Positive to Tryptase Correlate with Microvascular Density in both Primary Gastric Cancer Tissue and Loco-Regional Lymph Node Metastases from Patients That Have Undergone Radical Surgery. *International journal of molecular sciences*, 17(11).
<https://doi.org/10.3390/ijms17111905>

- Antwi, S. O., Eckert, E. C., Sabaque, C. V., Leof, E. R., Hawthorne, K. M., Bamlet, W. R., Chaffee, K. G., Oberg, A. L. & Petersen, G. M. (2015). Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. *Cancer causes & control : CCC*, 26(11), 1583–1591. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0652-y>
- Ashby, F. G., Isen, A. M. & Turken, A. U. (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychological review*, 106(3), 529–550. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.106.3.529>
- Bankhead, P., Loughrey, M. B., Fernández, J. A., Dombrowski, Y., McArt, D. G., Dunne, P. D., McQuaid, S., Gray, R. T., Murray, L. J., Coleman, H. G., James, J. A., Salto-Tellez, M. & Hamilton, P. W. (2017). QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Scientific reports*, 7, 16878. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>
- Belyaev, O., Herzog, T., Chromik, A. M., Meurer, K. & Uhl, W. (2013). Early and late postoperative changes in the quality of life after pancreatic surgery. *Langenbeck's archives of surgery*, 398(4), 547–555. <https://doi.org/10.1007/s00423-013-1076-3>
- Blair, R. J., Meng, H., Marchese, M. J., Ren, S., Schwartz, L. B., Tonnesen, M. G. & Gruber, B. L. (1997). Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *The Journal of clinical investigation*, 99(11), 2691–2700. <https://doi.org/10.1172/JCI119458>
- Bosetti, C., Lucenteforte, E., Silverman, D. T., Petersen, G., Bracci, P. M., Ji, B. T., Negri, E., Li, D [Dong], Risch, H. A., Olson, S. H., Gallinger, S., Miller, A. B., Bueno-de-Mesquita, H. B., Talamini, R., Polesel, J., Ghadirian, P., Baghurst, P. A., Zatonski, W., Fontham, E., . . . La Vecchia, C. (2012). Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 23(7), 1880–1888. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr541>
- Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H. & Theise, N. D. (2010). *WHO classification of tumours of the digestive system* (4. ed., 1. print run).
- Boyd, C. A., Benarroch-Gampel, J., Sheffield, K. M., Han, Y., Kuo, Y.-F. & Riall, T. S. (2012). The effect of depression on stage at diagnosis, treatment,

- and survival in pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*, 152(3), 403–413.
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.06.010>
- Boyden, S. E., Desai, A., Cruse, G., Young, M. L., Bolan, H. C., Scott, L. M., Eisch, A. R., Long, R. D., Lee, C.-C. R., Satorius, C. L., Pakstis, A. J., Olivera, A., Mullikin, J. C., Chouery, E., Mégarbané, A., Medlej-Hashim, M., Kidd, K. K., Kastner, D. L., Metcalfe, D. D. & Komarow, H. D. (2016). Vibratory Urticaria Associated with a Missense Variant in ADGRE2. *The New England journal of medicine*, 374(7), 656–663.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500611>
- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand*. Handanweisung. Hogrefe-Verlag.
- Cai, S.-W., Yang, S.-Z., Gao, J., Pan, K., Chen, J.-Y., Wang, Y.-L., Wei, L.-X. & Dong, J.-H. (2011). Prognostic significance of mast cell count following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery*, 149(4), 576–584. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.009>
- Carlson, L. E., Zelinski, E. L., Toivonen, K. I., Sundstrom, L., Jobin, C. T., Damaskos, P. & Zebrack, B. (2019). Prevalence of psychosocial distress in cancer patients across 55 North American cancer centers. *Journal of psychosocial oncology*, 37(1), 5–21.
<https://doi.org/10.1080/07347332.2018.1521490>
- Cascinu, S., Falconi, M., Valentini, V. & Jelic, S. (2010). Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 21 Suppl 5, 55-58. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq165>
- Cetin, E. D., Savk, E., Uslu, M., Eskin, M. & Karul, A. (2009). Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata. *The American Journal of dermatopathology*, 31(1), 53–60.
<https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e318185a66e>
- Clark, K. L., Loscalzo, M., Trask, P. C., Zabora, J. & Philip, E. J. (2010). Psychological distress in patients with pancreatic cancer-an understudied group. *Psycho-oncology*, 19(12), 1313–1320.
<https://doi.org/10.1002/pon.1697>
- Csaba, G., Kovács, P. & Pállinger, E. (2006). Hormones in the nucleus. Immunologically demonstrable biogenic amines (serotonin, histamine) in the

- nucleus of rat peritoneal mast cells. *Life sciences*, 78(16), 1871–1877.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.08.044>
- Csaba, G. & Pállinger, E. (2007). In vitro effect of hormones on the hormone content of rat peritoneal and thymic cells. Is there an endocrine network inside the immune system? *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society*, 56(11), 447–451.
<https://doi.org/10.1007/s00011-007-7021-6>
- Detoraki, A., Staiano, R. I., Granata, F., Giannattasio, G., Prevete, N., Paulis, A. de, Ribatti, D., Genovese, A., Triggiani, M. & Marone, G [Gianni] (2009). Vascular endothelial growth factors synthesized by human lung mast cells exert angiogenic effects. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 123(5), 1142-9, 1149.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.01.044>
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Hrsg.). (2021). *Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.0*. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>
- Djurović, D., Milić-Askrabić, J. & Majkić-Singh, N. (1999). Serum beta-endorphin level in patients with depression on fluvoxamine. *Farmaco (Societa chimica italiana : 1989)*, 54(3), 130–133. [https://doi.org/10.1016/s0014-827x\(99\)00005-1](https://doi.org/10.1016/s0014-827x(99)00005-1)
- Ducreux, M., Cuhna, A. S., Caramella, C., Hollebecque, A., Burtin, P., Goéré, D., Seufferlein, T., Haustermans, K., van Laethem, J. L., Conroy, T. & Arnold, D. (2015). Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26 Suppl 5, 56-68. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295>
- Dvorak, A. M. & Kissell, S. (1991). Granule changes of human skin mast cells characteristic of piecemeal degranulation and associated with recovery during wound healing in situ. *Journal of leukocyte biology*, 49(2), 197–210.
<https://doi.org/10.1002/jlb.49.2.197>
- Erdmann, F., Spix, C., Katalinic, A., Christ, M., Folkerts, J., Hansmann, J., Kranzhöfer, K., Kunz, B., Manegold, K., Penzkofer, A., Treml, K., Vollmer, G., Weg-Remers, S., Barnes, B., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Fiebig, J., Franke, M., Gurung-Schönfeld, I., . . . Wienecke, A.

- (2021). *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. Berlin.
<https://doi.org/10.25646/8353>
- Esposito, I., Menicagli, M., Funel, N., Bergmann, F., Boggi, U., Mosca, F., Bevilacqua, G. & Campani, D. (2004). Inflammatory cells contribute to the generation of an angiogenic phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of clinical pathology*, 57(6), 630–636.
<https://doi.org/10.1136/jcp.2003.014498>
- Ewert, C., Vater, A. & Schröder-Abé, M. (2021). Self-Compassion and Coping: a Meta-Analysis. *Mindfulness*, 12(5), 1063–1077.
<https://doi.org/10.1007/s12671-020-01563-8>
- Feoktistov, I., Ryzhov, S., Goldstein, A. E. & Biaggioni, I. (2003). Mast cell-mediated stimulation of angiogenesis: cooperative interaction between A2B and A3 adenosine receptors. *Circulation research*, 92(5), 485–492.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000061572.10929.2D>
- Ferjan, I. & Erjavec, F. (1996). Changes in histamine and serotonin secretion from rat peritoneal mast cells caused by antidepressants. *Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society*, 45(3), 141–144.
<https://doi.org/10.1007/BF02265168>
- Fliege, H., Rose, M., Arck, P., Walter, O. B., Kocalevent, R.-D., Weber, C. & Klapp, B. F. (2005). The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) reconsidered: validation and reference values from different clinical and healthy adult samples. *Psychosomatic Medicine*, 67(1), 78–88.
<https://doi.org/10.1097/01.psy.0000151491.80178.78>
- Fras, I., Litin, E. M. & Bartholomew, L. G. (1968). Mental symptoms as an aid in the early diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology*, 55(2), 191–198.
- Georgin-Lavialle, S., Moura, D. S., Salvador, A., Chauvet-Gelinier, J.-C., Launay, J.-M., Damaj, G., Côté, F., Soucié, E., Chandesris, M.-O., Barète, S., Grandpeix-Guyodo, C., Bachmeyer, C., Alyanakian, M.-A., Aouba, A., Lortholary, O., Dubreuil, P., Teyssier, J.-R., Trojak, B., Haffen, E., . . . Gaillard, R. (2016). Mast cells' involvement in inflammation pathways linked to depression: evidence in mastocytosis. *Molecular psychiatry*, 21(11), 1511–1516. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.216>

- Gooch, J. L., Lee, A. V. & Yee, D. (1998). Interleukin 4 inhibits growth and induces apoptosis in human breast cancer cells. *Cancer Research*, 58(18), 4199–4205.
- Haller, B., Hapfelmeier, A., Ott, A. & Waschulzik, B. (2017). *Basiskurs Statistik und SPSS für Mediziner* [Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) TU München].
http://www2.imse.med.tum.de/downloads/kolloquium/Skript_SPSS.pdf
- Hart, P. A., Smyrk, T. C., Bamlet, W. R. & Chari, S. T. (2016). Impact of Intratumoral Inflammation on Survival After Pancreatic Cancer Resection. *Pancreas*, 45(1), 123–126. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000423>
- Harte, J. L., Eifert, G. H. & Smith, R. (1995). The effects of running and meditation on beta-endorphin, corticotropin-releasing hormone and cortisol in plasma, and on mood. *Biological psychology*, 40(3), 251–265.
[https://doi.org/10.1016/0301-0511\(95\)05118-t](https://doi.org/10.1016/0301-0511(95)05118-t)
- Hartung, T. J., Brähler, E., Faller, H., Härter, M., Hinz, A., Johansen, C., Keller, M., Koch, U., Schulz, H., Weis, J. & Mehnert, A. (2017). The risk of being depressed is significantly higher in cancer patients than in the general population: Prevalence and severity of depressive symptoms across major cancer types. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 72, 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.11.017>
- Heinrich, S. & Lang, H. (2017). Neoadjuvant Therapy of Pancreatic Cancer: Definitions and Benefits. *International journal of molecular sciences*, 18(8). <https://doi.org/10.3390/ijms18081622>
- Heinrich, S., Pestalozzi, B. C., Schäfer, M., Weber, A., Bauerfeind, P., Knuth, A. & Clavien, P.-A. (2008). Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(15), 2526–2531.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5556>
- Henderson, W. R., Chi, E. Y., Jong, E. C. & Klebanoff, S. J. (1981). Mast cell-mediated tumor-cell cytotoxicity. Role of the peroxidase system. *The Journal of experimental medicine*, 153(3), 520–533.
<https://doi.org/10.1084/jem.153.3.520>
- Holly, E. A., Chaliha, I., Bracci, P. M. & Gautam, M. (2004). Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco

- Bay area. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2(6), 510–517.
[https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(04\)00171-5](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00171-5)
- Huang, B., Lei, Z., Zhang, G.-M., Li, D [Dong], Song, C., Li, B., Liu, Y., Yuan, Y., Unkeless, J., Xiong, H. & Feng, Z.-H. (2008). SCF-mediated mast cell infiltration and activation exacerbate the inflammation and immunosuppression in tumor microenvironment. *Blood*, 112(4), 1269–1279.
<https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-147033>
- Humphris, J. L., Johns, A. L., Simpson, S. H., Cowley, M. J., Pajic, M., Chang, D. K., Nagrial, A. M., Chin, V. T., Chantrill, L. A., Pinese, M., Mead, R. S., Gill, A. J., Samra, J. S., Kench, J. G., Musgrove, E. A., Tucker, K. M., Spigelman, A. D., Waddell, N., Grimmond, S. M. & Biankin, A. V. (2014). Clinical and pathologic features of familial pancreatic cancer. *Cancer*, 120(23), 3669–3675. <https://doi.org/10.1002/cncr.28863>
- Jachetti, E., Cancila, V., Rigoni, A., Bongiovanni, L., Cappetti, B., Belmonte, B., Enriquez, C., Casalini, P., Ostano, P., Frossi, B., Sangaletti, S., Chiodoni, C., Chiorino, G., Pucillo, C. E., Tripodo, C. & Colombo, M. P. (2018). Cross-Talk between Myeloid-Derived Suppressor Cells and Mast Cells Mediates Tumor-Specific Immunosuppression in Prostate Cancer. *Cancer immunology research*, 6(5), 552–565. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0385>
- Janda, M., Neale, R. E., Klein, K., O'Connell, D. L., Gooden, H., Goldstein, D., Merrett, N. D., Wyld, D. K., Rowlands, I. J. & Beesley, V. L. (2017). Anxiety, depression and quality of life in people with pancreatic cancer and their carers. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, 17(2), 321–327.
<https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.008>
- Jia, L., Jiang, S.-M., Shang, Y.-Y., Huang, Y.-X., Li, Y.-J., Xie, D.-R., Huang, K.-H. & Zhi, F.-C. (2010). Investigation of the incidence of pancreatic cancer-related depression and its relationship with the quality of life of patients. *Digestion*, 82(1), 4–9. <https://doi.org/10.1159/000253864>
- Jin, Y., Zhang, J., Zheng, M.-C., Bu, X.-Q. & Zhang, J.-E. (2019). Psychosocial behaviour reactions, psychosocial needs, anxiety and depression among patients with rectal cancer before and after colostomy surgery: A longitudinal study. *Journal of clinical nursing*, 28(19-20), 3547–3555.
<https://doi.org/10.1111/jocn.14946>

- Johansson, A., Rudolfsson, S., Hammarsten, P., Halin, S., Pietras, K., Jones, J., Stattin, P., Egevad, L., Granfors, T., Wikström, P. & Bergh, A. (2010). Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy. *The American journal of pathology*, *177*(2), 1031–1041. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100070>
- Karamitopoulou, E., Shoni, M. & Theoharides, T. C. (2014). Increased number of non-degranulated mast cells in pancreatic ductal adenocarcinoma but not in acute pancreatitis. *International journal of immunopathology and pharmacology*, *27*(2), 213–220. <https://doi.org/10.1177/039463201402700208>
- Kastrinos, F., Mukherjee, B., Tayob, N., Wang, F., Sparr, J., Raymond, V. M., Bandipalliam, P., Stoffel, E. M., Gruber, S. B. & Syngal, S. (2009). Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA*, *302*(16), 1790–1795. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1529>
- Kelsen, D. P., Portenoy, R. K., Thaler, H. T., Niedzwiecki, D., Passik, S. D., Tao, Y., Banks, W., Brennan, M. F. & Foley, K. M. (1995). Pain and depression in patients with newly diagnosed pancreas cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *13*(3), 748–755. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.3.748>
- Kindler, C. H., Harms, C., Amsler, F., Ihde-Scholl, T. & Scheidegger, D. (2000). The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesthesia and analgesia*, *90*(3), 706–712. <https://doi.org/10.1097/00000539-200003000-00036>
- Köckritz-Blickwede, M. von, Goldmann, O., Thulin, P., Heinemann, K., Norrby-Teglund, A., Rohde, M. & Medina, E. (2008). Phagocytosis-independent antimicrobial activity of mast cells by means of extracellular trap formation. *Blood*, *111*(6), 3070–3080. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-104018>
- Laface, C., Laforgia, M., Zito, A. F., Loisi, D., Zizzo, N., Tamma, R., Gadaleta, C. D., Porcelli, M., Currò, G., Ammendola, M. & Ranieri, G. (2021). Chymase-positive Mast cells correlate with tumor angiogenesis: first report in pancreatic cancer patients. *European review for medical and pharmacological sciences*, *25*(22), 6862–6873. https://doi.org/10.26355/eurrev_202111_27234

- Lee, H., Jung, T., Kim, W. & Noh, J. (2019). The link between social context-dependent anxious behavior and habenular mast cells in fear-conditioned rats. *Behavioural brain research*, 359, 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.11.007>
- Lee, S., Jung, S [Saim], Jung, S [Sanghyup], Moon, J. Y., Oh, G. H., Yeom, C.-W., Son, K.-L., Lee, K.-M., Kim, W.-H., Jung, D., Kim, T.-Y., Im, S.-A., Lee, K.-H., Shim, E.-J. & Hahm, B.-J. (2022). Psychiatric symptoms mediate the effect of resilience on health-related quality of life in patients with breast cancer: Longitudinal examination. *Psycho-oncology*, 31(3), 470–477. <https://doi.org/10.1002/pon.5829>
- Levenstein, S., Prantera, C., Varvo, V., Scribano, M. L., Berto, E., Luzi, C. & Andreoli, A. (1993). Development of the perceived stress questionnaire: A new tool for psychosomatic research. *Journal of Psychosomatic Research*, 37(1), 19–32. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90120-5](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90120-5)
- Lichterman, J. N. & Reddy, S. M. (2021). Mast Cells: A New Frontier for Cancer Immunotherapy. *Cells*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/cells10061270>
- Liu, X., Jin, H., Zhang, G., Lin, X., Chen, C., Sun, J., Zhang, Y [Yu], Zhang, Q. & Yu, J. (2014). Intratumor IL-17-positive mast cells are the major source of the IL-17 that is predictive of survival in gastric cancer patients. *PloS one*, 9(9), e106834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106834>
- Loos, M., Kleeff, J. & Friess, H. (2009). Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms. *Gastroenterologie up2date*, 5(01), 55–66. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1119660>
- Ma, Y., Hwang, R. F., Logsdon, C. D. & Ullrich, S. E. (2013). Dynamic mast cell-stromal cell interactions promote growth of pancreatic cancer. *Cancer research*, 73(13), 3927–3937. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-4479>
- Marone, G [Gianni], Varricchi, G., Loffredo, S., Galdiero, M. R., Rivellesse, F. & Paulis, A. de (2016). Are Basophils and Mast Cells Masters in HIV Infection? *International archives of allergy and immunology*, 171(3-4), 158–165. <https://doi.org/10.1159/000452889>
- Marshall, J. S., Portales-Cervantes, L. & Leong, E. (2019). Mast Cell Responses to Viruses and Pathogen Products. *International journal of molecular sciences*, 20(17). <https://doi.org/10.3390/ijms20174241>

- Matsushita, T., Matsushima, E. & Maruyama, M. (2005). Anxiety and depression of patients with digestive cancer. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 59(5), 576–583. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01417.x>
- Mehnert, A., Hartung, T. J., Friedrich, M., Vehling, S., Brähler, E., Härter, M., Keller, M., Schulz, H., Wegscheider, K., Weis, J., Koch, U. & Faller, H. (2018). One in two cancer patients is significantly distressed: Prevalence and indicators of distress. *Psycho-oncology*, 27(1), 75–82. <https://doi.org/10.1002/pon.4464>
- Mehnert, A., Müller, D., Lehmann, C. & Koch, U. (2006). Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers: Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 54(3), 213–223. <https://doi.org/10.1024/1661-4747.54.3.213>
- Mielcarek, P., Nowicka-Sauer, K. & Kozaka, J. (2016). Anxiety and depression in patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*, 37(2), 57–67. <https://doi.org/10.3109/0167482X.2016.1141891>
- Mitchell, R. L. C. & Phillips, L. H. (2007). The psychological, neurochemical and functional neuroanatomical mediators of the effects of positive and negative mood on executive functions. *Neuropsychologia*, 45(4), 617–629. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.030>
- Mori, T., Kabashima, K., Fukamachi, S., Kuroda, E., Sakabe, J., Kobayashi, M., Nakajima, S., Nakano, K., Tanaka, Y., Matsushita, S., Nakamura, M. & Tokura, Y. (2013). D1-like dopamine receptors antagonist inhibits cutaneous immune reactions mediated by Th2 and mast cells. *Journal of dermatological science*, 71(1), 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.03.008>
- Mota Reyes, C., Teller, S., Muckenhuber, A., Konukiewicz, B., Safak, O., Weichert, W., Friess, H., Ceyhan, G. O. & Demir, I. E. (2020). Neoadjuvant Therapy Remodels the Pancreatic Cancer Microenvironment via Depletion of Protumorigenic Immune Cells. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 26(1), 220–231. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1864>
- Moura, D. S., Sultan, S., Georgin-Lavialle, S., Pillet, N., Montestruc, F., Gineste, P., Barete, S., Damaj, G., Moussy, A., Lortholary, O. & Hermine, O. (2011).

- Depression in patients with mastocytosis: prevalence, features and effects of masitinib therapy. *PloS one*, 6(10), e26375.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026375>
- Müller-Nordhorn, J., Roll, S., Böhmig, M., Nocon, M., Reich, A., Braun, C., Noesselt, L., Wiedenmann, B., Willich, S. N. & Brügggenjürgen, B. (2006). Health-related quality of life in patients with pancreatic cancer. *Digestion*, 74(2), 118–125. <https://doi.org/10.1159/000098177>
- Nair, J., Nair, S. S., Kashani, J. H., Reid, J. C., Mistry, S. I. & Vargas, V. G. (1999). Analysis of the symptoms of depression--a neural network approach. *Psychiatry research*, 87(2-3), 193–201. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(99\)00054-2](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(99)00054-2)
- Nakamura, Z. M., Deal, A. M., Nyrop, K. A., Chen, Y. T., Quillen, L. J., Brenizer, T. & Muss, H. B. (2021). Serial Assessment of Depression and Anxiety by Patients and Providers in Women Receiving Chemotherapy for Early Breast Cancer. *The Oncologist*, 26(2), 147–156. <https://doi.org/10.1002/onco.13528>
- Naudin, S., Viallon, V., Hashim, D., Freisling, H., Jenab, M., Weiderpass, E., Perrier, F., McKenzie, F., Bueno-de-Mesquita, H. B., Olsen, A., Tjønneland, A., Dahm, C. C., Overvad, K., Mancini, F. R., Rebours, V., Boutron-Ruault, M.-C., Katzke, V., Kaaks, R., Bergmann, M., . . . Ferrari, P. (2020). Healthy lifestyle and the risk of pancreatic cancer in the EPIC study. *European journal of epidemiology*, 35(10), 975–986.
<https://doi.org/10.1007/s10654-019-00559-6>
- Nautiyal, K. M., Ribeiro, A. C., Pfaff, D. W. & Silver, R. (2008). Brain mast cells link the immune system to anxiety-like behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(46), 18053–18057.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0809479105>
- Nie, Y., He, Y., Wang, J [Jianzhi], Zhang, H. & Su, J [Junpeng] (2022). MRI Images-Based Evaluation of Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer and Its Effect on Depression and Immune Function of Patients. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2022, 8685680.
<https://doi.org/10.1155/2022/8685680>
- Oh, S., Miyamoto, H., Yamazaki, A., Fukai, R., Shiomi, K., Sonobe, S., Saito, Y., Sakuraba, M., Futagawa, T. & Sakao, Y. (2007). Prospective analysis of depression and psychological distress before and after surgical resection of

- lung cancer. *General thoracic and cardiovascular surgery*, 55(3), 119–124.
<https://doi.org/10.1007/s11748-006-0084-4>
- Olson, S. H., Xu, Y., Herzog, K., Saldia, A., DeFilippis, E. M., Li, P., Allen, P. J., O'Reilly, E. M. & Kurtz, R. C [Robert C.] (2016). Weight Loss, Diabetes, Fatigue, and Depression Preceding Pancreatic Cancer. *Pancreas*, 45(7), 986–991. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000590>
- Park, J. H., Rhee, P.-L., Kim, H. S., Lee, J. H., Kim, Y.-H., Kim, J. J. & Rhee, J. C. (2006). Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 21(1 Pt 1), 71–78.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.04143.x>
- Petermann, F. (2011). Hospital Anxiety and Depression Scale, Deutsche Version (HADS-D). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 59(3), 251–253. <https://doi.org/10.1024/1661-4747/a000077>
- Pezzilli, R., Falconi, M., Zerbi, A., Casadei, R., Valli, L., Varale, R., Armatura, G., Felicani, C. & Morselli-Labate, A. M. (2011). Clinical and patient-reported outcomes after pancreatoduodenectomy for different diseases: a follow-up study. *Pancreas*, 40(6), 938–945.
<https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318216f693>
- Piliponsky, A. M. & Romani, L. (2018). The contribution of mast cells to bacterial and fungal infection immunity. *Immunological reviews*, 282(1), 188–197.
<https://doi.org/10.1111/imr.12623>
- Pringle, A. M., Taylor, R. & Whittle, I. R. (1999). Anxiety and depression in patients with an intracranial neoplasm before and after tumour surgery. *British journal of neurosurgery*, 13(1), 46–51.
<https://doi.org/10.1080/02688699944177>
- Rahib, L., Smith, B. D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A. B., Fleshman, J. M. & Matrisian, L. M. (2014). Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer research*, 74(11), 2913–2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
- Rainone, M., Singh, I., Salo-Mullen, E. E., Stadler, Z. K. & O'Reilly, E. M. (2020). An Emerging Paradigm for Germline Testing in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Immediate Implications for Clinical Practice: A

- Review. *JAMA oncology*, 6(5), 764–771.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5963>
- Rao, M. L., Hawellek, B., Papassotiropoulos, A., Deister, A. & Frahnert, C. (1998). Upregulation of the platelet Serotonin2A receptor and low blood serotonin in suicidal psychiatric patients. *Neuropsychobiology*, 38(2), 84–89.
<https://doi.org/10.1159/000026522>
- Resta, N., Pierannunzio, D., Lenato, G. M., Stella, A., Capocaccia, R., Bagnulo, R., Lastella, P., Susca, F. C., Bozzao, C., Loconte, D. C., Sabbà, C., Urso, E., Sala, P., Fornasarig, M., Grammatico, P., Piepoli, A., Host, C., Turchetti, D., Viel, A., . . . Ponz de Leon, M. (2013). Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 45(7), 606–611. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.12.018>
- Riba, M. B., Donovan, K. A., Andersen, B., Braun, I., Breitbart, W. S., Brewer, B. W., Buchmann, L. O., Clark, M. M., Collins, M., Corbett, C., Fleishman, S., Garcia, S., Greenberg, D. B., Handzo, R. G. F., Hoofring, L., Huang, C.-H., Lally, R., Martin, S., McGuffey, L., . . . Darlow, S. D. (2019). Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 17(10), 1229–1249. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0048>
- Rivellese, F., Nerviani, A., Rossi, F. W., Marone, G [Gianni], Matucci-Cerinic, M., Paulis, A. de & Pitzalis, C. (2017). Mast cells in rheumatoid arthritis: friends or foes? *Autoimmunity reviews*, 16(6), 557–563.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.001>
- Roschina, O. V., Levchuk, L. A., Boiko, A. S., Michalitskaya, E. V., Epimakhova, E. V., Losenkov, I. S., Simutkin, G. G., Loonen, A. J. M., Bokhan, N. A. & Ivanova, S. A. (2021). Beta-Endorphin and Oxytocin in Patients with Alcohol Use Disorder and Comorbid Depression. *Journal of clinical medicine*, 10(23). <https://doi.org/10.3390/jcm10235696>
- Rundquist, I., Allenmark, S. & Enerbäck, L. (1982). Uptake and turnover of dopamine in rat mast cells studied by cytofluorometry and high performance liquid chromatography. *The Histochemical journal*, 14(3), 429–443.
<https://doi.org/10.1007/BF01011855>

- Samoszuk, M., Kanakubo, E. & Chan, J. K. (2005). Degranulating mast cells in fibrotic regions of human tumors and evidence that mast cell heparin interferes with the growth of tumor cells through a mechanism involving fibroblasts. *BMC cancer*, 5, 121. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-121>
- Santos, J., Yang, P. C., Söderholm, J. D., Benjamin, M. & Perdue, M. H. (2001). Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut*, 48(5), 630–636. <https://doi.org/10.1136/gut.48.5.630>
- Sato, N., Motoi, F., Iseki, M., Kawaguchi, K., Sato, F., Katayose, Y. & Unno, M. (2019). Effect of neoadjuvant chemotherapy using gemcitabine and S1 before surgery for pancreatic cancer on quality of life. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(15_suppl), e15719-e15719. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e15719
- Seoud, T., Syed, A., Carleton, N., Rossi, C., Kenner, B., Quershi, H., Anand, M., Thakkar, P. & Thakkar, S. (2020). Depression Before and After a Diagnosis of Pancreatic Cancer: Results From a National, Population-Based Study. *Pancreas*, 49(8), 1117–1122. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001635>
- Serrano, P. E., Herman, J. M., Griffith, K. A., Zalupski, M. M., Kim, E. J., Bekaii-Saab, T. S., Ben-Josef, E., Dawson, L. A., Ringash, J. & Wei, A. C. (2014). Quality of life in a prospective, multicenter phase 2 trial of neoadjuvant full-dose gemcitabine, oxaliplatin, and radiation in patients with resectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 90(2), 270–277. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.053>
- Sheibani-Rad, S. & Velanovich, V. (2006). Effects of depression on the survival of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*, 32(1), 58–61. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000191643.17173.d3>
- Shi, G.-P., Bot, I. & Kovanen, P. T. (2015). Mast cells in human and experimental cardiometabolic diseases. *Nature reviews. Cardiology*, 12(11), 643–658. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.117>
- Shikotra, A., Ohri, C. M., Green, R. H., Waller, D. A. & Bradding, P. (2016). Mast cell phenotype, TNF α expression and degranulation status in non-small cell lung cancer. *Scientific reports*, 6, 38352. <https://doi.org/10.1038/srep38352>

- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*, 72(1), 7–33.
<https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- Sinnamon, M. J., Carter, K. J., Sims, L. P., Lafleur, B., Fingleton, B. & Matrisian, L. M. (2008). A protective role of mast cells in intestinal tumorigenesis. *Carcinogenesis*, 29(4), 880–886.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgn040>
- Snoo, F. A. de, Bishop, D. T., Bergman, W., van Leeuwen, I., van der Drift, C., van Nieuwpoort, F. A., Out-Luiting, C. J., Vasen, H. F., Huurne, J. A. C. ter, Frants, R. R., Willemze, R., Breuning, M. H. & Gruis, N. A. (2008). Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 14(21), 7151–7157. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0403>
- Solimando, A. G., Desantis, V. & Ribatti, D. (2022). Mast Cells and Interleukins. *International journal of molecular sciences*, 23(22).
<https://doi.org/10.3390/ijms232214004>
- Strouch, M. J., Cheon, E. C., Salabat, M. R., Krantz, S. B., Gounaris, E., Melstrom, L. G., Dangi-Garimella, S., Wang, E., Munshi, H. G., Khazaie, K. & Bentrem, D. J. (2010). Crosstalk between mast cells and pancreatic cancer cells contributes to pancreatic tumor progression. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 16(8), 2257–2265. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1230>
- Sydbom, A. (1988). Effects of beta-endorphin on rat mast cells. *Agents and actions*, 23(3-4), 204–206. <https://doi.org/10.1007/BF02142541>
- Tanioka, D., Chikahisa, S., Shimizu, N., Shiuchi, T., Sakai, N., Nishino, S. & Séi, H. (2021). Intracranial mast cells contribute to the control of social behavior in male mice. *Behavioural brain research*, 403, 113143.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113143>
- Tanriverdi, D., Kaplan, V., Bilgin, S. & Demir, H. (2020). The comparison of internalized stigmatization levels of patients with different mental disorders. *Journal of Substance Use*, 25(3), 251–257.
<https://doi.org/10.1080/14659891.2019.1675790>

- Theoharides, T. C. (2017). Neuroendocrinology of mast cells: Challenges and controversies. *Experimental dermatology*, 26(9), 751–759.
<https://doi.org/10.1111/exd.13288>
- Theoharides, T. C. (2020). The impact of psychological stress on mast cells. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 125(4), 388–392.
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.07.007>
- Theoharides, T. C., Bondy, P. K., Tsakalos, N. D. & Askenase, P. W. (1982). Differential release of serotonin and histamine from mast cells. *Nature*, 297(5863), 229–231. <https://doi.org/10.1038/297229a0>
- Trujillo-Hernández, P. E., Sáenz-Galindo, A., Saucedo-Cárdenas, O., Villarreal-Reyna, M. d. L. Á., Salinas-Santander, M. A., Carrillo-Cervantes, A. L., Torres-Obregón, R. & Esparza-González, S. C. (2021). Depressive Symptoms are Associated with low Serotonin Levels in Plasma but are not 5-HTTLPR Genotype Dependent in Older Adults. *The Spanish journal of psychology*, 24. <https://doi.org/10.1017/SJP.2021.20>
- Tunçel, N., Güreer, F., Aral, E., Uzuner, K., Aydin, Y. & Bayçu, C. (1996). The effect of vasoactive intestinal peptide (VIP) on mast cell invasion/degranulation in testicular interstitium of immobilized + cold stressed and beta-endorphin-treated rats. *Peptides*, 17(5), 817–824.
- Ullah, E., Nagi, A. H. & Lail, R. A. (2012). Angiogenesis and mast cell density in invasive pulmonary adenocarcinoma. *Journal of cancer research and therapeutics*, 8(4), 537–541. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.106530>
- Varricchi, G., Galdiero, M. R., Loffredo, S., Marone, G [Giancarlo], Iannone, R., Marone, G [Gianni] & Granata, F. (2017). Are Mast Cells MASTers in Cancer? *Frontiers in immunology*, 8, 424.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00424>
- Velanovich, V. (2011). The association of quality-of-life measures with malignancy and survival in patients with pancreatic pathology. *Pancreas*, 40(7), 1063–1069. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31821ad8eb>
- Visciano, C., Liotti, F., Prevete, N., Cali', G., Franco, R., Collina, F., Paulis, A. de, Marone, G [Gianni], Santoro, M. & Melillo, R. M. (2015). Mast cells induce epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell features in human thyroid

- cancer cells through an IL-8-Akt-Slug pathway. *Oncogene*, 34(40), 5175–5186. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.441>
- Wang, W.-Q., Liu, L., Xu, H.-X., Wu, C.-T., Xiang, J.-F., Xu, J., Liu, C., Long, J., Ni, Q.-X. & Yu, X.-J. (2016). Infiltrating immune cells and gene mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. *The British journal of surgery*, 103(9), 1189–1199. <https://doi.org/10.1002/bjs.10187>
- Wang, X. & Lin, Y. (2008). Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta pharmacologica Sinica*, 29(11), 1275–1288. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00889.x>
- Weller, K., Foitzik, K., Paus, R., Syska, W. & Maurer, M. (2006). Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 20(13), 2366–2368. <https://doi.org/10.1096/fj.06-5837fje>
- Wernersson, S. & Pejler, G. (2014). Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nature reviews. Immunology*, 14(7), 478–494. <https://doi.org/10.1038/nri3690>
- Williams, E., Stewart-Knox, B., Helander, A., McConville, C., Bradbury, I. & Rowland, I. (2006). Associations between whole-blood serotonin and subjective mood in healthy male volunteers. *Biological psychology*, 71(2), 171–174. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.03.002>
- Wroblewski, M., Bauer, R., Cubas Córdova, M., Udonta, F., Ben-Batalla, I., Legler, K., Hauser, C., Egberts, J., Janning, M., Velthaus, J., Schulze, C., Pantel, K., Bokemeyer, C. & Loges, S. (2017). Mast cells decrease efficacy of anti-angiogenic therapy by secreting matrix-degrading granzyme B. *Nature communications*, 8(1), 269. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00327-8>
- Yang, Z., Zhang, B., Li, D [Dapeng], Lv, M., Huang, C., Shen, G.-X. & Huang, B. (2010). Mast cells mobilize myeloid-derived suppressor cells and Treg cells in tumor microenvironment via IL-17 pathway in murine hepatocarcinoma model. *PloS one*, 5(1), e8922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008922>
- Yaskin, J. C. (1931). NERVOUS SYMPTOMS AS EARLIEST MANIFESTATIONS OF CARCINOMA OF THE PANCREAS. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 96(20), 1664–1668. <https://doi.org/10.1001/jama.1931.02720460010003>

- Yuan, H.-P., Li, Z., Zhang, Y [Youcan], Li, X.-P., Li, F.-K. & Li, Y.-Q. (2015). Anxiety and depression are associated with increased counts and degranulation of duodenal mast cells in functional dyspepsia. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(5), 8010–8014.
- Yuan, H., Hsiao, Y.-H., Zhang, Y [Yiyu], Wang, J [Jinlian], Yin, C., Shen, R. & Su, Y. (2013). Destructive impact of T-lymphocytes, NK and Mast cells on basal cell layers: implications for tumor invasion. *BMC cancer*, 13, 258. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-258>
- Zabora, J., BrintzenhofeSzoc, K., Curbow, B., Hooker, C. & Piantadosi, S. (2001). The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psycho-oncology*, 10(1), 19–28. [https://doi.org/10.1002/1099-1611\(200101/02\)10:1<19::AID-PON501>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1099-1611(200101/02)10:1<19::AID-PON501>3.0.CO;2-6)
- Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
- Zudaire, E., Martínez, A., Garayoa, M., Pío, R., Kaur, G., Woolhiser, M. R., Metcalfe, D. D., Hook, W. A., Siraganian, R. P., Guise, T. A., Chirgwin, J. M. & Cuttitta, F. (2006). Adrenomedullin is a cross-talk molecule that regulates tumor and mast cell function during human carcinogenesis. *The American journal of pathology*, 168(1), 280–291. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050291>

9 Anhang

9.1 Patientenaufklärung PancStress-Studie



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

Patienteninformation und Einwilligung PANCSTRESS

Sehr geehrte Patientin/Sehr geehrter Patient,

Ihr Arzt stellt Ihnen heute eine klinische Studie vor, welche die Aktivierung von sogenannten Mastzellen in Abhängigkeit vom Stress-Niveau und der Schmerzen des Patienten im Bauchspeicheldrüsenkrebs untersuchen soll.

Wir möchten Sie um Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der PANCSTRESS-Studie bitten. Sie erhalten im Folgendem Informationen zum Ablauf dieser Studie.

Bevor Sie entscheiden, ob Sie an dieser Studie teilnehmen möchten, ist es uns wichtig, dass Sie verstehen wie und warum diese Studie durchgeführt wird. Wir bitten Sie die folgenden Abschnitte aufmerksam durchzulesen.

Selbstverständlich können Sie den Studienarzt jederzeit ansprechen, falls sich etwaige Fragen ergeben oder Sie weitere Informationen erwünschen.

Indem Sie dieses Formular unterzeichnen, bestätigen Sie uns, dass Sie freiwillig an diesem Forschungsprojekt teilnehmen.

Klinische Forschung ist notwendig, um die Behandlung von Krankheiten stetig zu verbessern. Sie darf nur unter strenger nationaler und internationaler Gesetze und Richtlinien, sowie nach zustimmender Bewertung durch eine unabhängige Ethikkommission durchgeführt werden. Klinische Studien sind eine Voraussetzung dafür, dass Krankheiten umfassender verstanden und neue Behandlungskonzepte erforscht und entwickelt werden können.

1. Allgemeine Informationen zur Studie

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Soweit Sie sich nicht beteiligen möchten oder Ihre Einwilligung später widerrufen, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile, sowohl im Hinblick auf Ihre Behandlung als auch auf Ihr Verhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden. Beim Widerruf Ihrer Einwilligung kann auf Wunsch bereits gewonnenes Daten-/ Probenmaterial vernichtet werden.

Eine der Voraussetzungen für die Durchführung dieser Studie ist die Gewinnung von Biomaterial Ihres erkrankten Organs, welches Ihnen im Rahmen der Behandlung entnommen wird. Insbesondere bei einer Tumoroperation müssen neben dem erkranktem Anteil auch stets normale Gewebeanteile entfernt werden, um ausreichende Sicherheitsabstände zwischen krankem und gesundem Gewebe einhalten zu können. Ihr behandelnder Arzt trifft diese Entscheidung **ausschließlich im Interesse Ihrer Behandlung** und je nach der vorliegenden Situation im Operationsgebiet. Kleine Anteile der Organstücke werden anschließend für die mikroskopische Untersuchung bzw. weitere Analysen verwendet. Der Rest wird in der Regel nach abschließender feingeweblicher Begutachtung entsorgt.

Die beschriebene Sammlung, Lagerung und Nutzung von Biomaterialien für wissenschaftliche Zwecke hat keinerlei Einfluss auf Ihre Behandlung oder Nachbehandlung. Dabei wird lediglich Biomaterial gesammelt, welches im Rahmen Ihrer Operation planmäßig entfernt werden sollte.

2. Bedeutung der Studie, möglicher Nutzen

Diese klinische Studie soll durchgeführt werden um erstmals die Aktivierung von Mastzellen bei Patienten sowohl mit Behandlungs- und Krankheitsassoziierten Stress (Distress) als auch mit Schmerzen aufgrund eines Bauchspeicheldrüsenkrebses zu untersuchen.

Mastzellen sind Zellen unseres körpereigenen Abwehrsystems, welche u.a. die Botenstoffe Histamin und Heparin speichern und somit eine wichtige Rolle bei der allergischen Sofortreaktion spielen (Weitstellung von Gefäßen und das Einlagern von Flüssigkeit). Im erkranktem Gewebe wurden Mastzellen vermehrt vorgefunden, jedoch ist nicht eindeutig geklärt warum diese sich dort vermehren.

Wir wollen im Rahmen dieser Studie zwei Kenngrößen zu Ihrer Lebensqualität untersuchen. Zum einen den behandlungs- und krankheitsassoziierten Stress (sog. Distress) und die Schmerzen aufgrund Ihrer Erkrankung. Es ist zu klären ob diese zwei Faktoren sich auf die Mastzellen im Tumormikromilieu auswirken um so in Zukunft gezielter diese Erkrankung behandeln zu können.

3. Bisheriger Wissenstand

Bei Ihnen wurde ein bösartiger Tumor der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) festgestellt. Die Operation bietet als einzige Möglichkeit eine Heilung. Für diese werden Sie durch Ihren behandelnden Arzt aufgeklärt. Im Anschluss an die Operation untersucht der Pathologe oder die Pathologin mit dem Mikroskop das Gewebe genau um den Tumor zu Kategorisieren und um so später die weitere Therapie genau planen zu können.

Es hat sich in bereits erfolgten Studien gezeigt, dass bei Tumoren, welche eine schlechtere Prognose für den Patienten hatten, vermehrt Mastzellen innerhalb des Tumors befanden. Diese vermehrte Anhäufung der Mastzellen war auch mit einem erhöhtem Schmerzempfinden der Patienten vergesellschaftet. Gleichzeitig ist bekannt, dass sich psychologischer Stress negativ auf die Tumorbiologie auswirken kann.

Bis zum aktuellen Zeitpunkt konnte jedoch noch nicht gezeigt werden, ob dieser psychologische Stress mit der Aktivierung dieser Mastzellen im Tumor

vergesellschaftet ist. Aus diesem Grund wollen wir, mit Ihrer Hilfe, Genaueres erfahren im Bezug auf die Wechselwirkungen, welche zur möglichen Aktivierung der Mastzellen führen können.

Ablauf der klinischen Studie:

Was passiert mit mir, wenn ich an dieser Studie teilnehme?

Wenn Sie sich entscheiden an dieser Studie teilzunehmen bitten wir Sie um ca. 30 Minuten Ihrer Zeit. Sie werden 4 Fragebögen von uns ausgehändigt bekommen, welche Ihren krankheits- und behandlungsassoziierten Stress-Level erfassen sollen. Diesen bitten wir Sie Ihrem behandelnden Arzt ausgefüllt zurückzugeben. Weiterhin sollen Ihre aktuellen Schmerzen erfasst werden. Hierfür bitten wir Sie, auf einer Skala von 0 bis 10, Ihre Schmerzen **ohne Behandlung** einzuordnen und uns mitzuteilen.

Zum geplanten Zeitpunkt erfolgt bei Ihnen danach planungsmäßig die vorgesehene OP.

Wie oben beschrieben wird Ihnen das erkrankte Gewebe im Rahmen Ihrer Therapie entnommen und wir analysieren das Gewebe, zusätzlich zum Pathologen, auf das Vorhandensein von Mastzellen und ihren Aktivierungsstatus. Hierfür wird Ihre Probe sicher in ein Partnerinstitut nach Barcelona in Spanien geschickt, welche auf die sog. Elektronenmikroskopie spezialisiert sind. Hierbei handelt es sich um eine sehr feine und genaue Analyse des Gewebes mit besonderem Augenmerk auf die Mastzellen.

Was erhofft man sich aus diesem Projekt?

Bei dieser Studie handelt es sich um eine sogenannte beobachtende Studie, bei welcher Ihnen **keine** neuartige Therapie angeboten werden kann. Sie dient dem weiteren Verständnis Ihrer Erkrankung. Wir richten hierbei unser Fokus auf die krankheitsassoziierten Belastungen. Dabei erhoffen wir uns am Ende unserer Beobachtungen gezielter auf diese Art von Stress und auf die Mastzellen Einfluss nehmen zu können, um damit zukünftig besser den Patienten helfen.

Hat die Studie Nebenwirkungen für mich?

Es entstehen für Sie keinerlei Nebenwirkungen, da wir Sie lediglich bitten 4 Fragebögen auszufüllen. Dies sollte ca. 30 Minuten Ihrer Zeit in Anspruch nehmen.

Was passiert nach dem Aufenthalt im Krankenhaus?

Nachdem Sie operiert wurden liegt die Priorität voll und ganz auf Ihrer Genesung.

Im Hinblick auf die Studie würden wir Sie gerne alle 6 Monate anrufen um uns nach Ihrem Wohlbefinden zu erkunden. Auch dieser Teil der Studie ist für Sie freiwillig und wenn Sie nicht angerufen werden wollen, bitten wir Sie es uns mitzuteilen. Andernfalls bitten wir Sie uns eine Telefonnummer zu nennen unter welcher Sie tagsüber unter der Woche erreichbar wären.

Hinweise im Rahmen der EU-Datenschutzgrundverordnung

In dieser Studie ist PD Dr. I. E. Demir, Klinik für Chirurgie, Klinikum rechts der Isar für die Datenverarbeitung verantwortlich.

Ihre Daten werden ausschließlich im Rahmen dieser Studie verwendet. Dazu gehören personenidentifizierende Daten wie Name, Anschrift und sensible personenbezogene Gesundheitsdaten-

Alle unmittelbar Ihre Person identifizierenden Daten wie Ihr Name, und Geburtsdatum werden durch einen Identifizierungscode ersetzt (pseudonymisiert). Dies schließt eine Identifizierung Ihrer Person durch Unbefugte weitgehend aus.

Ihre Daten werden in der Klinik für Chirurgie am Klinikum rechts der Isar gespeichert. Durch den Prüfarzt wird sichergestellt, dass die Teilnahme des Patienten an der Studie in der Patientenakte dokumentiert wird. Des Weiteren wird, sobald Patientenproben das Klinikum rechts der Isar verlassen sollten, eine separate, der aktuellsten EU-Richtlinie konforme, pseudonymisierte Patientenidentifikationsliste geführt, um die Zuordnung der Ergebnisse der Probenanalysen zu den entsprechenden Patientendaten zu gewährleisten ohne die Sicherheit der Patienten zu gefährden. Nach Abschluss der Datenerhebung und Komplettierung der Datenbank wird diese irreversibel anonymisiert, um die Sicherheit der Patientendaten zu gewährleisten. Ergänzungen und Korrekturen dürfen nur durch den Prüfarzt und eigens für die Studie qualifiziertes und eingewiesenes Personal vor Abschluss der Datenerhebung durchgeführt werden.

Sämtliche Vorschriften zur ärztlichen Schweigepflicht und zum Datenschutzgesetz werden eingehalten. Alle Daten werden streng vertraulich behandelt, auch im Falle von Veröffentlichungen.

Patienteninformationen, gesammeltes Gewebe und Befunde werden in pseudonymisierter Form weitergegeben. Der Zugang zu den Originaldaten der Patienten ist auf das Studienpersonal beschränkt. Die im Rahmen der Studie anfallenden Daten und Dokumente werden separat von der Krankenakte im Studienbüro der Klinik für Chirurgie gelagert werden.

Sie werden nach Ablauf von 10 Jahren gelöscht.

Die Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer Daten ist freiwillig, Sie können jederzeit die Einwilligung ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Sie widerrufen.

Sie haben das Recht, Auskunft über die Sie betreffenden Daten zu erhalten, auch in Form einer unentgeltlichen Kopie. Darüber hinaus können Sie die Berichtigung oder Löschung Ihrer Daten verlangen. Wenden Sie sich in diesen Fällen an den verantwortlicher Studienarzt PD Dr. I. E. Demir. Klinik für Chirurgie, Klinikum rechts der Isar.

Im Falle einer Beschwerde wenden Sie sich an:

Behördlicher Datenschutzbeauftragter

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Ismaninger Str. 22
81675 München
E-Mail: datenschutz@mri.tum.de

oder an:

Bayerischer Landesbeauftragten für den Datenschutz
Postanschrift: Postfach 22 12 19, 80502 München
Hausanschrift: Wagnmüllerstr. 1, 80538 München
E-Mail: poststelle@datenschutz-bayern.de.

Datenschutzbeauftragte der TU München
E-Mail: beauftragter@datenschutz.tum.de
Technische Universität München
Arcisstr. 21
80333 München

Landesamt für Datenschutzaufsicht
Promenade 27
91522 Ansbach
Tel.: 0981/53-1300
Fax: 0981/53-981300
E-Mail: poststelle@lda.bayern.de

PANCSTRESS-Studie

Einwilligungserklärung

Ich erkläre mich freiwillig bereit, an der o.g. Studie teilzunehmen.

Name des Probanden: _____

Geburtsdatum: _____

Ich bin in einem persönlichem Gespräch durch

(Aufklärender Arzt)

...ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden.

Ich habe darüber hinaus den Text der Probanden-/Patienteninformation sowie der hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden.

Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden verständlich und voll umfänglich beantwortet.

Ich habe das Recht, jederzeit mündlich oder schriftlich und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückzuziehen, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Zudem werden auf meinen Wunsch Probenmaterial und Daten vernichtet.

Ich bin von meinem Studienarzt über möglichen Risiken für meine Gesundheit aufgeklärt worden.

Erklärung zum Datenschutz:

Ich bin damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Studie erhobenen Daten, insbesondere Krankheitsdaten aufgezeichnet, in Computern gespeichert, verarbeitet und zu wissenschaftlichen Zwecken veröffentlicht werden, jeweils in pseudonymisierter Form. Ferner erkläre ich mein Einverständnis, dass an der Studie beteiligte Personen in die mit meinen Personalien versehene Krankenakte Einsicht nehmen dürfen, soweit dies zur Prüfung der vollständigen und korrekten Übertragung sowie der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist.

Datum, Unterschrift des Probanden: _____

Datum, Unterschrift des aufklärenden Arztes: _____

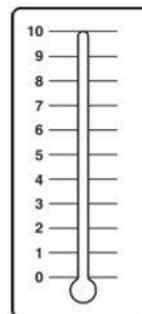
(Der Studienteilnehmer erhält die Patienteninformation incl. einer Kopie der Einwilligungserklärung)

9.2 Distressthermometer

1. Distress-Thermometer

Anleitung:

ERSTENS: Bitte kreisen Sie am Thermometer! rechts! die Zahl ein (0 - 10) die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich in der letzten Woche einschließlich heute gefühlt haben.



Extrem belastet

Gar nicht belastet

ZWEITENS: Bitte geben Sie an, ob Sie in einem der nachfolgenden Bereiche in der letzten Woche einschließlich heute Probleme hatten. Kreuzen Sie für jeden Bereich JA oder NEIN an.

JA	NEIN		JA	NEIN	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Praktische Probleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Körperliche Probleme
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Wohnsituation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Schmerzen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Versicherung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Übelkeit
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Arbeit/Schule	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Erschöpfung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Beförderung (Transport)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Schlaf
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Kinderbetreuung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Bewegung/Mobilität
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Finanzielle Sorgen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Waschen, Ankleiden
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Betreuung/Pflege Angehöriger	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Äußeres Erscheinungsbild
		Familiäre Probleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Atmung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Im Umgang mit dem Partner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Entzündungen im Mundbereich
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Im Umgang mit den Kindern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Essen/Ernährung
		Emotionale Probleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verdauungsstörungen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sorgen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verstopfung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Ängste	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Durchfall
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Traurigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Veränderungen beim Wasser lassen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Depression	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Fieber
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Nervosität	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Trockene/juckende Haut
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verlust des Interesses an alltäglichen Aktivitäten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Trockene/verstopfte Nase
		Spirituelle/religiöse Belange	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Kribbeln in Händen/Füßen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	In Bezug auf Gott	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Angeschwollen/aufgedunsen fühlen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verlust des Glaubens	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Hitzewallungen/Schweißausbrüche
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Schwindel
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Gedächtnis/Konzentration
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sexuelle Probleme

Sonstige Probleme: _____

NCCN 1.2005 Distress Management Guideline. © National Comprehensive Cancer Network. Alle Rechte vorbehalten. Deutsche Version: Mehnert, A., Müller, D., Lehmann, C., Koch, U. (2006) Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers - Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie, 54 (3), 213-223.

9.3 Human Anxiety and Depression Scale

HADS-D

Name, Vorname:

Datum:

Geburtsdatum:

Code-Nummer:

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung.

Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt.

- meistens
 oft
 von Zeit zu Zeit/gelegentlich
 überhaupt nicht

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.

- fast immer
 sehr oft
 manchmal
 überhaupt nicht

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.

- ganz genau so
 nicht ganz so sehr
 nur noch ein wenig
 kaum oder gar nicht

Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.

- überhaupt nicht
 gelegentlich
 ziemlich oft
 sehr oft

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.

- ja, sehr stark
 ja, aber nicht allzu stark
 etwas, aber es macht mir keine Sorgen
 überhaupt nicht

Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren.

- ja, stimmt genau
 ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
 möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
 ich kümmere mich so viel darum wie immer

Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.

- ja, so viel wie immer
 nicht mehr ganz so viel
 inzwischen viel weniger
 überhaupt nicht

Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.

- ja, tatsächlich sehr
 ziemlich
 nicht sehr
 überhaupt nicht

Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.

- einen Großteil der Zeit
 verhältnismäßig oft
 von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
 nur gelegentlich/nie

Ich blicke mit Freude in die Zukunft.

- ja, sehr
 eher weniger als früher
 viel weniger als früher
 kaum bis gar nicht

Ich fühle mich glücklich.

- überhaupt nicht
 selten
 manchmal
 meistens

Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.

- ja, tatsächlich sehr oft
 ziemlich oft
 nicht sehr oft
 überhaupt nicht

Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen.

- ja, natürlich
 gewöhnlich schon
 nicht oft
 überhaupt nicht

Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen.

- oft
 manchmal
 eher selten
 sehr selten

HUBER  Bestellnummer 03 069 03

© 1995/2012 Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern.
 © 1994 für die englische Originalausgabe nferNelson, Windsor.

9.4 Perceived Stress Questionnaire 20

PSQ20 W4¹

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Feststellungen. Bitte lesen Sie jede durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie häufig die Feststellung auf Ihr Leben **in den letzten 4 Wochen** zutrifft. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung das Feld unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und lassen Sie keine Frage aus.

		fast nie	manchmal	häufig	meistens
01. Sie fühlen sich ausgeruht.	PSQ01	1	2	3	4
02. Sie haben das Gefühl, dass zu viele Forderungen an Sie gestellt werden.	PSQ02	1	2	3	4
03. Sie haben zuviel zu tun.	PSQ04	1	2	3	4
04. Sie haben das Gefühl, Dinge zu tun, die Sie wirklich mögen.	PSQ07	1	2	3	4
05. Sie fürchten, Ihre Ziele nicht erreichen zu können.	PSQ09	1	2	3	4
06. Sie fühlen sich ruhig.	PSQ10	1	2	3	4
07. Sie fühlen sich frustriert.	PSQ12	1	2	3	4
08. Sie sind voller Energie.	PSQ13	1	2	3	4
09. Sie fühlen sich angespannt.	PSQ14	1	2	3	4
10. Ihre Probleme scheinen sich aufzutürmen.	PSQ15	1	2	3	4
11. Sie fühlen sich gehetzt.	PSQ16	1	2	3	4
12. Sie fühlen sich sicher und geschützt.	PSQ17	1	2	3	4
13. Sie haben viele Sorgen.	PSQ18	1	2	3	4
14. Sie haben Spaß.	PSQ21	1	2	3	4
15. Sie haben Angst vor der Zukunft.	PSQ22	1	2	3	4
16. Sie sind leichten Herzens.	PSQ25	1	2	3	4
17. Sie fühlen sich mental erschöpft.	PSQ26	1	2	3	4
18. Sie haben Probleme, sich zu entspannen.	PSQ27	1	2	3	4
19. Sie haben genug Zeit für sich.	PSQ29	1	2	3	4
20. Sie fühlen sich unter Termindruck.	PSQ30	1	2	3	4

¹ Fliege, H., Rose, M., Arck, P., Levenstein, S. & Klapp, B. F. (2001). Validierung des "Perceived Stress Questionnaire" (PSQ) an einer deutschen Stichprobe. *Diagnostica*, 47, 142-152.

9.5 Short Form 36 Health Survey

Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ausgezeichnet..... 1
Sehr gut..... 2
Gut..... 3
Weniger gut..... 4
Schlecht..... 5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr..... 1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr..... 2
Etwa so wie vor einem Jahr..... 3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr..... 4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr..... 5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN

3

a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
 Etwas..... 2
 Mäßig..... 3
 Ziemlich..... 4
 Sehr..... 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen..... 1
- Sehr leicht 2
- Leicht..... 3
- Mäßig..... 4
- Stark..... 5
- Sehr stark..... 6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
- Ein bißchen..... 2
- Mäßig..... 3
- Ziemlich..... 4
- Sehr..... 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manch-Mal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung	1	2	3	4	5	6
b. ...sehr nervös	1	2	3	4	5	6
c. ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte ?	1	2	3	4	5	6
d. ...ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
e. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ...entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6
g. ...erschöpft	1	2	3	4	5	6
h. ... glücklich	1	2	3	4	5	6
i. ...müde	1	2	3	4	5	6

9. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer..... 1
 Meistens..... 2
 Manchmal..... 3
 Selten..... 4
 Nie..... 5

10. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

11. Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

sehr gut gut mittelmäßig schlecht sehr schlecht

12. Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen. Bitte Kreuzen (X) Sie in jeder Reihe an, ob diese für Sie zutrifft oder nicht.

	JA	NEIN
Ich bin andauernd müde.....	0	0
Ich habe nachts Schmerzen.....	0	0
Ich fühle mich niedergeschlagen.....	0	0
Ich habe unerträgliche Schmerzen.....	0	0
Ich nehme Tabletten, um schlafen zu können.....	0	0
Ich habe vergessen, wie es ist Freude zu empfinden.....	0	0

Ich fühle mich gereizt.....	0	0
Ich finde es schmerzhaft, meine Körperposition zu verändern.....	0	0
Ich fühle mich einsam	0	0
Ich kann mich nur innerhalb des Hauses bewegen.....	0	0
Es fällt mir schwer mich zu bücken	0	0
Alles strengt mich an.....	0	0
Ich wache in den frühen Morgenstunden auf.....	0	0
Ich kann überhaupt nicht gehen	0	0
Es fällt mir schwer, zu anderen Menschen Kontakt aufzunehmen.....	0	0
Die Tage ziehen sich.....	0	0
Ich habe Schwierigkeiten Treppen hinauf- und hinunterzugehen.....	0	0
Es fällt mir schwer nach Gegenständen zu greifen.....	0	0
Ich habe Schmerzen beim Gehen.....	0	0
Mir reißt derzeit oft der Geduldsfaden.....	0	0
Ich fühle, daß ich niemanden nahestehe.....	0	0
Ich liege nachts die meiste Zeit wach.....	0	0
Ich habe das Gefühl, die Kontrolle zu verlieren.....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich stehe	0	0
Es fällt mir schwer mich selbst anzuziehen.....	0	0
Meine Energie läßt schnell nach.....	0	0
Es fällt mir schwer lange zu stehen (z.B. am Spülbecken, an der Bushaltestelle)	0	0
Ich habe andauernd Schmerzen.....	0	0
Ich brauche lange zum Einschlafen.....	0	0
Ich habe das Gefühl für andere Menschen eine Last zu sein.....	0	0
Sorgen halten mich nachts wach.....	0	0
Ich fühle, daß das Leben nicht lebenswert ist.....	0	0
Ich schlafe nachts schlecht.....	0	0
Es fällt mir schwer mit anderen Menschen auszukommen.....	0	0
Ich brauche Hilfe, wenn ich mich außer Haus bewegen will (Stock oder jemand, der mich stützt).....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich Treppen hinauf- und hinuntergehe.....	0	0
Ich wache deprimiert auf.....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich sitze.....	0	0

10 Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlichst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Ekin Demir für die Vergabe dieses interessanten Forschungsthemas und für seine engagierte Betreuung während der gesamten Projektdurchführung bedanken. Seine große Begeisterung an der Wissenschaft war eine große Inspiration und Motivation für mich. Ich bin stolz und glücklich ein Teil seiner Arbeitsgemeinschaft gewesen zu sein.

Besonderen Dank widme ich auch Herrn Prof. Dr. Helmut Friess als leitenden Chefarzt für die Möglichkeit zur Verfassung meiner Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Chirurgie im Klinikum rechts der Isar.

Gebührender Dank gilt zudem Kaan Cifcibasi, Phillip Gärtner, Jasmin Reich, Maximilian Kiessler, Rüdiger Göss, Carmen Mota Reyes und allen weiteren involvierten Stationsärzten, die mich bei der experimentellen als auch klinischen Durchführung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Abschließend möchte ich mich noch von ganzem Herzen bei meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Freund für ihre große Unterstützung, ihre allwährende Motivation und ihren Rückhalt während meiner gesamten Promotion bedanken.