

Kein Einfluss der Psyche auf das Krebsrisiko

Große dänische Kohortenstudie widerlegt einen langlebigen Mythos

JC 472

Fragestellung

Ist eine depressive Erkrankung ein unabhängiger Risikofaktor für eine spätere Krebserkrankung?

Hintergrund

Die Hypothese, dass Depressionen und andere psychische Belastungen ursächlich zu Krebserkrankungen führen, ist in der Bevölkerung und bei Angehörigen der Gesundheitsberufe weit verbreitet. Die kausale Verbindung zwischen psychischen Erkrankungen und Krebs wird dabei im Immunsystem gesehen. Depressionen und Stress sollen zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems führen, die ihrerseits zu einer erhöhten Suszeptibilität gegenüber der Entstehung oder der Progression maligner Erkrankungen führt. Eine erhöhte Inzidenz für manche Neoplasien, insbesondere Non-Hodgkin-Lymphome, bei Patienten mit spezifischen Immundefizienzsyndromen scheint diesen Zusammenhang zu stützen. Bei depressiven Patienten wiederum wurde eine Reihe von immunologischen Auffälligkeiten beschrieben. Allerdings könnten Änderungen im Verhalten und in der Lebensführung, insbesondere Änderungen der Ernährungsgewohnheiten, Alkoholabusus und Rauchen, ebenso eine erhöhte Inzidenz von Neoplasien bei depressiven Patienten verursachen.

Um den Zusammenhang zwischen Depressionen und malignen Erkrankungen zu untersuchen, führten Dalton et al. eine große Kohortenstudie bei fast 90 000 dänischen Patienten durch, die im Zeitraum 1969–1993 wegen einer Depression stationär behandelt wurden. Dabei wurde das nationale Patientenidentifizierungssystem genutzt, in dem jeder Patient bei Geburt eine persönliche Identifikationsnummer erhält, die es ermöglicht, 95–100% aller Erkrankungsdaten der Bevölkerung durch Abgleich von Krankheitsregistern und anderen Datensystemen zu erfassen.

Patienten und Methodik

Im Zeitraum 1969–1993 wurden im Dänischen Psychiatrischen Zentralregister 95 144 Patienten mit 447 475 Krankenhausaufenthalten mit der Diagnose einer affektiven Störung identifiziert. Affektive Störungen umfassten die ICD-8-Diagnosen bipolare Erkrankung, unipolare Erkrankung, reaktive depressive Psychose und Dysthymie. 699 Patienten wurden wegen inkorrekt nationaler Identifikationsnummer, eines Alter < 15 Jahre oder Tod

während der ersten Krankenhausbehandlung von der Beobachtungsstudie ausgeschlossen. Weitere 1 662 Patienten wurden wegen einer bereits diagnostizierten Schizophrenie ausgeschlossen. Die Daten aus dem Psychiatrischen Zentralregister wurden mit dem nationalen Todesregister und dem Dänischen Krebsregister abgeglichen. 3 292 Patienten wurden wegen einer bei Beobachtungsbeginn bekannten Krebserkrankung von der Studie ausgeschlossen. Im weiteren Verlauf wurden 89 491 Patienten beobachtet. Der Untersuchungszeitraum begann mit dem ersten Krankenhausaufenthalt wegen einer affektiven Störung und endete mit der Diagnose einer malignen Erkrankung (n = 8 512), Tod (n = 29 208), Diagnose einer Schizophrenie (n = 1 948) oder dem Ende des Beobachtungszeitraums am 31.12.1995 (n = 49 823). Die Anzahl der beobachteten Krebsneuerkrankungen wurde mit den erwarteten alters-, geschlechts- und kalenderjahrspezifischen Inzidenzraten für primäre maligne Erkrankungen in Dänemark verglichen. Als Maß für das relative Risiko wurde die standardisierte Inzidenzratio gewählt – als Ratio der beobachteten Malignomneuerkrankungen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fälle. 95%-Konfidenzintervalle (95%-CI) wurden für eine Poisson-Verteilung berechnet. Die Daten für das 1. Jahr des Beobachtungszeitraums wurden getrennt untersucht, um Probleme bei der Beurteilung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Auftreten der Depression und der malignen Erkrankung zu vermeiden.

Ergebnisse

Die 89 491 Patienten wurden für eine mittlere Dauer von 12,5 Jahren (Spanne: 0–26,7 Jahre) beobachtet. Dies entsprach 1 117 006 Personenjahren. Die meisten Patienten hatten eine unipolare Depression (n = 36 299), gefolgt von Dysthymien (n = 22 003), reaktiver Depression (n = 21 283) und bipolarer Depression (n = 9 876). Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten betrug 1,78 : 1. Das mittlere Alter während des ersten Krankenhausaufenthalts lag bei 48,7 Jahren.

Insgesamt wurden 9 922 maligne Neuerkrankungen in dieser Kohorte beobachtet. Erwartet wurden 9 434 Fälle. Die standardisierte Inzidenzratio (SIR) betrug somit 1,05 (95%-CI 1,03–1,07). Insgesamt war das relative Risiko einer Krebserkrankung während des 1. Beobachtungsjahrs am höchsten (SIR 1,19; 95%-CI 1,11–1,29). Ab dem

Dalton SO, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Depression and cancer risk: a register-based study of patients hospitalized with affective disorders, Denmark, 1969–1993. *Am J Epidemiol* 2002;155:1088–95.

2. bis zum 9. Beobachtungsjahr war es nahe 1,0, aber ab dem 10. Jahr signifikant leicht erhöht (SIR 1,07; 95%-CI 1,03–1,10).

Der Großteil des zusätzlichen Risikos („excess risk[∞]“) konnte einem erhöhten Risiko für tabakassoziierte Karzinome attribuiert werden: Im 1. Jahr betrug die SIR für diese Karzinome 1,37 (95%-CI 1,18–1,59), im 2.–9. Jahr 1,09 (95%-CI 1,03–1,16) und ab dem 10. Jahr 1,30 (95%-CI 1,23–1,37). Für nicht tabakassoziierte maligne Erkrankungen war das relative Risiko lediglich im 1. Jahr erhöht.

Patienten mit einer bipolaren oder unipolaren Erkrankung hatten kein erhöhtes Risiko einer Krebserkrankung. Patienten mit reaktiver Depression oder Dysthymie wiesen im 1. Jahr des Beobachtungszeitraums ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko einer malignen Neuerkrankung auf, und zwar sowohl für tabakassoziierte Karzinome als auch für andere Neoplasien. Ab dem 2. Jahr war die SIR bei diesen Patienten lediglich für tabakassoziierte Karzinome signifikant erhöht.

Eine Analyse nach der Art der Krebserkrankung ergab für alle vier Patientengruppen im 1. Jahr ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko eines malignen Hirntumors, mit SIR zwischen 2,05 für dysthyme Patienten und 4,5 für Patienten mit reaktiver Depression. Ab dem 2. Beobachtungsjahr hatte keine Patientengruppe ein erhöhtes Hirntumorrisiko. Tabakassoziierte Karzinome und Hirntumoren stellten 44 der 106 zusätzlichen

Krebserkrankungen im 1. Beobachtungsjahr dar. Für Rektumkarzinome ergab sich nach dem 1. Beobachtungsjahr ein um 17–21% reduziertes Risiko, für Zervixkarzinome ein um 19–30% reduziertes Risiko im Gesamtkollektiv. Für Patienten mit reaktiver Depression oder Dysthymie war das Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken, hingegen um 16% erhöht, ebenso das Risiko einer Nicht-Melanom-Hautkrebserkrankung (10%). Das Melanomrisiko war jedoch in diesen Patientengruppen signifikant erniedrigt (SIR 0,70; 95%-CI 0,54–0,89). Das Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome war weder im Gesamtkollektiv noch für einzelne Patientengruppen signifikant erhöht.

Schlussfolgerung

Diese Untersuchung konnte die Hypothese, dass Depressionen an sich das Risiko, an Krebs zu erkranken, erhöhen, nicht bestätigen. Der schädliche Einfluss von Depressionen auf die Lebensführung und, damit zusammenhängend, das erhöhte Risiko von tabakassoziierten Karzinomen wurde hingegen bestätigt. Das erhöhte Risiko für Hirntumoren im 1. Beobachtungsjahr beruht wahrscheinlich auf einer reversen Kausalität.

Korrespondenzadresse

Dr. Susanne Oksbjerg Dalton, Danish Cancer Society, Institute of Cancer Epidemiology, Strandboulevarden 49, 2100 Kopenhagen, Dänemark. E-Mail: sanne@cancer.dk

Referat und Kommentar >>

Die weit verbreitete Vorstellung, dass Depressionen und andere psychische Belastungen ursächlich zu Krebserkrankungen führen, passt sehr gut zu holistischen Ansätzen in der Medizin und zum Gedankengut der Psychosomatik. Damit geht auch die Vorstellung einher, dass die richtige psychische Haltung maßgeblich zur Heilung beiträgt. Diese Einstellung auf Seiten der Angehörigen, aber auch auf Seiten der behandelnden Ärzte, Krankenschwestern und Psychotherapeuten kann bei den Patienten, die ihrer Erkrankung nicht „optimistisch“ oder mit „Kampfgeist“ gegenüberstehen, Schuldgefühle auslösen. Auch wurde Patienten mit malignen Erkrankungen von manchen Autoren eine „Krebspersönlichkeit“ zugeschrieben. Diese Studie ist deshalb auch von praktischer Bedeutung für die Therapie krebserkrankter Patienten. Seit den 80er Jahren wurde eine Reihe longitudinaler epidemiologischer Untersuchungen zur Frage der Assoziation von Depressionen und malignen Erkrankungen durchgeführt – mit

kontroversen Ergebnissen (Übersicht bei [1]). Einige Autoren beschrieben eine erhöhte Inzidenz von Krebserkrankungen bei depressiven Patienten. Andere konnten keine Assoziation feststellen. Die Evidenz aus diesen Studien ist allerdings nur schwer zu beurteilen, da verschiedene psychometrische Skalen zur Definition der depressiven Erkrankung benutzt wurden und nur wenige Studien groß genug waren, um das Risiko von organspezifischen Neoplasien zu evaluieren.

Die hier referierte Arbeit von Dalton et al. ist die bisher größte epidemiologische Untersuchung zur Frage einer Assoziation von psychischen und malignen Erkrankungen. Die Autoren benutzten hierzu das hervorragende Routine-Gesundheitsdatensystem in Dänemark, das eine nahezu vollständige individuelle Abbildung des Krankheitsverlaufs in verschiedenen Sektoren des Gesundheitssystems erlaubt. Dabei verglichen sie Daten aus drei verschiedenen Quellen: dem nationalen Todesregister, dem

Dänischen Psychiatrischen Zentralregister und dem Dänischen Krebsregister. Die Autoren analysierten die Daten von knapp 90 000 Patienten über einen Zeitraum von 25 Jahren, von 1969 bis 1993. Dies entsprach einem Gesamtbeobachtungszeitraum von > 1 Mio. Personenjahren. Die Studie zeigte überzeugend, dass Depressionen kein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer malignen Erkrankung sind. Keine der vorhergehenden epidemiologischen Untersuchungen, die eine positive Assoziation zwischen depressiven und malignen Erkrankungen beschrieben, reicht an die Größe und Datenqualität der referierten Studie heran. Außerdem beruhte der Großteil der bisherigen Arbeiten, die eine positive Assoziation beschrieben, teilweise auf Daten aus Patientenbefragungen. Diese beinhalten den Hauptnachteil eines Erinnerungsbias, der umso größer ist, je weiter eine Vorstellung von vermeintlich kausalen Zusammenhängen im befragten Kollektiv verbreitet ist.

Andere Beobachtungsstudien zum Zusammenhang zwischen psychischen Belastungen und malignen Erkrankungen unterstützen das Ergebnis der referierten Arbeit. In einer gerade publizierten Studie derselben Arbeitsgruppe zum Krebsrisiko von Eltern schizophrener Patienten mit ähnlicher Methodik konnte an einem Kollektiv von knapp 20 000 Elternteilen schizophrener Patienten und einem Beobachtungszeitraum von knapp 28 Jahren gezeigt werden, dass diese trotz der massiven psychischen Belastung kein erhöhtes Risiko einer Krebserkrankung hatten [3].

Da experimentelle Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen psychischen und malignen Erkrankungen nicht möglich sind, stellen prospektive Kohortenstudien die höchstmögliche Evidenzhierarchie für Einzelstudien dar. Ein Nachteil der hier referierten historischen Kohortenstudie ist, dass im Gegensatz zu prospektiven Untersuchungen interessante intervenierende Variablen nicht gemessen werden konnten, z.B. Tabakkonsum, Alkoholabusus oder Ernährungsgewohnheiten. Wegen der starken Kausalität zwischen Tabakkonsum und einigen organspezifischen Karzinomen, vor allem Bronchialkarzinomen, konnten die Autoren dieses Problem jedoch in einer Analyse der organspezifischen malignen Erkrankungen wenigstens teilweise ausgleichen. In der Tat sind tabakassoziierte Karzinome für den Großteil der – zusätzlich zu den statistisch erwarteten – beobachteten Neoplasien ab dem 2. Beobachtungsjahr verantwortlich. Am Rauchverhalten könnte eine effektive Präventi-

on von Krebserkrankungen bei depressiven und anderen psychischen Erkrankungen ansetzen, die überdies auch eine Reduktion der kardiovaskulären Erkrankungen zur Folge hätte. Das erhöhte Risiko für Hirntumoren im 1. Beobachtungsjahr bei Patienten mit reaktiven Depressionen und Dysthymien beruht höchstwahrscheinlich auf einer reversen Kausalität, d.h., die diagnostizierte depressive Verstimmung ist ein sekundäres Symptom eines bereits bestehenden, aber noch nicht erkannten Hirntumors. Diese Beobachtung unterstreicht die Notwendigkeit einer neurologischen Anamnese und Untersuchung von Patienten mit depressiver Symptomatik zur Früherkennung von Hirntumoren im evtl. noch therapierbaren Zeitfenster. In einer großen pathologischen Fallreihe von intrakraniellen Tumoren waren psychische Veränderungen in 13,4% der Fälle das einzige Symptom, das der akuten Klinik eines Hirndrucks vorausging [5]. Besonders verdächtig sind ungewöhnliche Anamnesen der depressiven Symptomatik und fokale neurologische Symptome oder Defizite [4].

Eine ältere Metaanalyse von Beobachtungsstudien fand im Einklang mit den Ergebnissen der referierten Studie einen geringen, grenzwertig statistisch signifikanten Anstieg des relativen Risikos von Krebserkrankungen bei depressiven Patienten, wobei der Anteil der tabakassoziierten Karzinome an diesem zusätzlichen Risiko nicht gesondert untersucht wurde [6].

Zusammenfassend gibt es keine Evidenz aus prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien, in denen die Inzidenz von Krebserkrankungen unabhängig von den psychologischen Variablen gemessen wurde, dass Depressionen oder schwerwiegende Lebensereignisse zu einem erhöhten Krebsrisiko führen [2]. Onkologen könnten und sollten eine Schlüsselrolle in der Aufklärung der Ärzteschaft, der Psychotherapeuten und der Patienten sowie deren Angehöriger spielen, damit Krebspatienten nicht mehr zur „richtigen“ Einstellung gegenüber ihrer Krankheit gedrängt und womöglich noch „Denk positiv!“-Psychotherapien unterzogen werden. Damit könnten sie dazu beitragen, dass der schwere Leidensweg vieler Patienten nicht noch durch ungerechtfertigten moralischen Druck und daraus resultierende Schuldgefühle verschlimmert wird. Andererseits sollten depressive Symptome bei Krebspatienten genauso ernst genommen werden wie bei anderen depressiven Patienten und – unabhängig von der Prognose der Grunderkrankung – adäquat mit Antidepressiva und begleitender Psychotherapie behandelt werden.



Christian Gericke
Lehrstuhl für Management
im Gesundheitswesen,
Technische Universität
Berlin
E-Mail: christian.gericke@
tu-berlin.de

bitte Bild
mit Auflö-
sung
300 dpi
nachrei-
chen

Reinhard Busse
Lehrstuhl für Management
im Gesundheitswesen,
Technische Universität
Berlin
E-Mail: rbusse@
tu-berlin.de

Literatur (■1)

1. Croyle RT. Depression as a risk factor for cancer: renewing a debate on the psychobiology of disease. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1856–7.
2. Dalton SO, Boesen EH, Ross L, et al. Mind and cancer. Do psychological factors cause cancer? *Eur J Cancer* 2002;38:1313–23.
3. Dalton SO, Laursen TM, Mellemkjaer L, et al. Risk for cancer in parents of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:903–8.
4. Galasko D, Kwo-On-Yuen PF, Thal L. Intracranial mass lesions associated with late-onset psychosis and depression. *Psychiatr Clin North Am* 1988;11:151–66.
5. Gunzel H, Tennstedt A. Psychische Störungen und Hirntumorwachstum. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)* 1983;35:334–40.
6. McGee R, Williams S, Elwood M. Depression and the development of cancer: a meta-analysis. *Soc Sci Med* 1994;38:187–92.

Schlüsselwörter: Depression, psychische Belastung, Krebserkrankung, Epidemiologie, Risiko

((Anmerkung des Lektorats:

■1: Das Zitat Dalton et al. aus *Am J Epidemiol* wurde im Literaturverzeichnis gestrichen, da es sich um die besprochene Arbeit handelt. Die erforderlichen Änderungen der Literaturziffern im Text wurden berücksichtigt))