

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II

des Universitätsklinikums Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

**Psychischer Stress nach allogener  
Blutstammzelltransplantation - eine Querschnittsanalyse zur  
Belastung durch Angst- und depressive Symptome**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Astrid Katharina Dannenmann

aus Göppingen

Würzburg, April 2018



**Referent:** Prof. Dr. med. Herbert Csef

**Koreferent:** Prof. Dr. med. Stephan Mielke

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 15.03.2019

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern.

## Inhaltsverzeichnis

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1      | Hämatologische Stammzelltransplantation  | 3         |
| 1.1.1    | Allogene Stammzelltransplantation  | 4         |
| 1.1.2    | Physische Folgen der Stammzelltransplantation  | 8         |
| 1.1.3    | Psychische Folgen der Stammzelltransplantation   | 11        |
| 1.2      | Depressive Erkrankungen  | 11        |
| 1.2.1    | Definition   | 11        |
| 1.2.2    | Abgrenzung zur Anpassungsstörung   | 13        |
| 1.2.3    | Epidemiologie  | 14        |
| 1.2.4    | Einfluss depressiver Erkrankungen auf den Verlauf von Tumorerkrankungen                  | 16        |
| 1.2.5    | Depressive Erkrankungen und Krebs  | 18        |
| 1.3      | Angsterkrankungen  | 20        |
| 1.3.1    | Begriff und Definition der Angst und der Angsterkrankungen                               | 20        |
| 1.3.2    | Generalisierte Angststörung  | 21        |
| 1.3.3    | Progredienzangst   | 23        |
| 1.4      | Fragestellung und Hypothesen   | 25        |
| <b>2</b> | <b>Patienten und Methoden</b>  | <b>27</b> |
| 2.1      | Studiendesign  | 27        |
| 2.2      | Ablauf der Datenerhebung   | 28        |
| 2.3      | Beschreibung der Stichprobenerhebung   | 28        |
| 2.3.1    | Einschlusskriterien  | 28        |
| 2.3.2    | Ausschlusskriterien  | 28        |
| 2.3.3    | Messzeitpunkt  | 29        |
| 2.4      | Untersuchungsinstrumente   | 29        |
| 2.4.1    | Modul für generalisierte Angststörungen (GAD-7) des Gesundheitsfragebogens für Patienten | 29        |
| 2.4.2    | Modul für depressive Erkrankungen (PHQ-9) des Gesundheitsfragebogens für Patienten       | 30        |
| 2.4.3    | Kurzform des Progredienzangst – Fragebogens (PA-F-KF)                                    | 31        |
| 2.4.4    | Soziodemographische Daten  | 32        |
| 2.5      | Medizinische Daten   | 32        |
| 2.6      | Statistische Auswertung  | 32        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse</b>  | <b>34</b> |
| 3.1      | Untersuchungsstichprobe  | 34        |
| 3.1.1    | Soziodemographische Charakterisierung  | 34        |
| 3.1.2    | Medizinische Charakterisierung   | 35        |
| 3.2      | Psychische Belastung der Patienten   | 38        |
| 3.3      | Psychische Belastung und fachspezifische Behandlung                                      | 40        |
| 3.4      | Psychische Belastung und Zusammenhänge mit Variablen                                     | 41        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion</b>  | <b>44</b> |
| 4.1      | Ausblick   | 49        |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung</b>   | <b>52</b> |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>  | <b>54</b> |
| <b>7</b> | <b>Anhang</b>  | <b>62</b> |
| 7.1      | Abkürzungsverzeichnis  | 62        |

|     |                             |    |
|-----|-----------------------------|----|
| 7.2 | Abbildungsverzeichnis ..... | 64 |
| 7.3 | Tabellenverzeichnis .....   | 65 |
| 7.4 | Fragebögen .....            | 66 |
| 7.5 | Danksagung .....            | 71 |

## 1 Einleitung

Die Relevanz von Tumorerkrankungen nimmt in einer alternden Gesellschaft durch deren steigende Inzidenz weiter zu [1]. Eine bewährte und potentiell kurative Form der Therapie für maligne hämatologische Erkrankungen ist die Blutstammzelltransplantation (oder kurz: Stammzelltransplantation). Die Diagnose einer Blutkrebserkrankung und die folgende Therapie mittels Stammzelltransplantation ist ein tiefgreifender Einschnitt in das Leben eines Menschen, welcher mit erheblicher psychischer Belastung einhergehen kann [2-8]. Europaweit wurden im Jahre 2014 40829 Stammzelltransplantationen durchgeführt, davon in Deutschland allein mehr als 6000 [9].

Die in den letzten Jahrzehnten entstandene Verbesserung der Erfolgsraten der Therapie und eine sich dadurch ergebende wachsende Anzahl von Langzeitüberlebenden vergrößern das Interesse an den Auswirkungen einer solchen Behandlung. Emotionale und psychologische Konsequenzen sind in den Fokus der Forschung getreten [10, 11].

Nach der klinischen Therapie haben Patienten noch oft mit den Folgen ihrer Erkrankung und den Konsequenzen der Behandlung zu kämpfen, da eine lebensbedrohliche Erkrankung, ihre invasive klinische Therapie und körperliche Nebenwirkungen sehr häufig zu erheblichen physischen und psychischen Auswirkungen führen. Die Stammzelltransplantation gilt als eine den Patienten am meisten belastende Form der Therapie von Krebserkrankungen und ist mit einer hohen Rate an langfristigen physischen, sozialen, körperlichen und emotionalen Auswirkungen assoziiert [5, 12]. Diese Therapieform ist so intensiv, da die Patienten einer extremen körperlichen Belastung ausgesetzt werden, Isolationsperioden während des Krankenhausaufenthalts durchleben und sich ständig in einem Zustand der Unsicherheit über den Verlauf ihrer Erkrankung befinden. Sie erfahren erhebliche Veränderungen des eigenen Körpers mit Auswirkungen auf ihr Selbsterleben und Selbstbewusstsein. Des Weiteren ist ihre Unabhängigkeit als Individuum beeinflusst und persönliche Lebenspläne sowie Ziele können nicht mehr in gleicher Weise verfolgt werden. Auch das Rollenbild

einer Person kann sich in einer solchen Lage verändern [12]. Wird ein Patient mit derartigen Faktoren konfrontiert, kann dies zu Belastungen durch Angst- und depressive Symptome führen [5, 6, 10, 13-16].

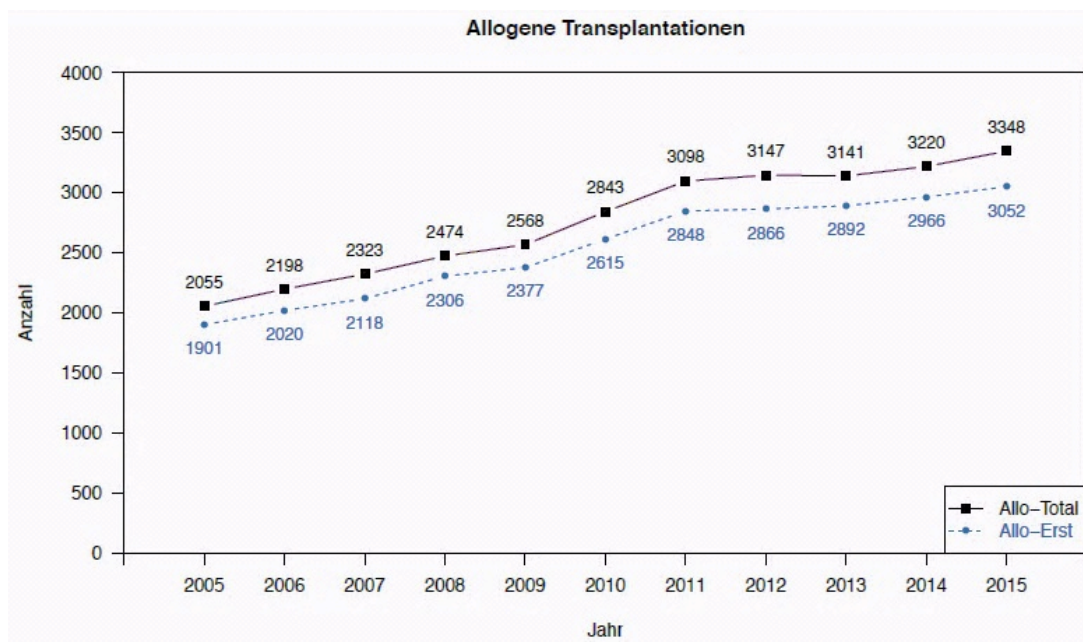
Im ärztlichen Setting werden die psychischen Folgen einer Krebserkrankung sowie ihrer herausfordernden und belastenden Therapie häufig nicht erkannt oder als natürliche Konsequenz akzeptiert oder therapeutisch vernachlässigt [16-23]. Jedoch wird der bedeutende Stellenwert der psychoonkologischen Komponente vor dem Hintergrund weitreichender Konsequenzen der psychischen Belastungen von onkologischen Patienten deutlich: Durch deren Einfluss auf die Lebensqualität, auf das Ergebnis der Therapie und eventuell auf die Mortalität [4, 6, 16, 24-32].

Die begrenzte Studienlage hinsichtlich der psychischen Belastung nach Stammzelltransplantation unterstreicht die Notwendigkeit für weitere Untersuchungen der Thematik. Eine umfassende Kenntnis der psychosozialen Belastung nach einer Stammzelltransplantation sowie der Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität eines Patienten kann genutzt werden, um die Optimierung der Behandlung und des Betreuungsangebots voran zu treiben.

## 1.1 Hämatologische Stammzelltransplantation

In Deutschland werden jährlich jeweils mehrere tausend allogene und autologe Transplantationen von hämatopoetischen Stammzellen durchgeführt. Bei der allogenen Transplantation werden Stammzellen eines Fremdspenders verpflanzt, bei der autologen Variante werden den Patienten körpereigene, zuvor entnommene, Stammzellen übertragen. Im Jahre 2015 waren es laut dem Jahresbericht des deutschen Registers für Stammzelltransplantation 3348 allogene Stammzelltransplantationen und 3399 autologe Ersttransplantationen [33].

Europaweit wurden im Jahre 2014 insgesamt 40 829 Stammzelltransplantation bei 36469 Patienten durchgeführt. Von diesen Patienten erhielten 15 765 (43%) eine allogene und 20 704 (57%) autologe Transplantationen. In den letzten Jahren ist die Zahl der durchgeführten Transplantationen stetig gestiegen [9, 34].



Entwicklung der Fallzahlen allogener Blutstammzelltransplantationen in Deutschland. Angegeben sind für jedes Transplantationsjahr die Zahl der Ersttransplantationen (Allo-Erst) und die Gesamtzahl aller Transplantationen (Allo-Total), d. h. die Summe von Erst- und Folge-Transplantationen.

**Abbildung 1: Entwicklung der Fallzahlen allogener Stammzelltransplantationen in Deutschland [33].**  
Abbildung mit schriftlicher Genehmigung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen.



Die allogene Stammzelltransplantation wird grundsätzlich in kurativer Intention durchgeführt. Stammzelltransplantationen resultieren häufiger in Remissionen und gelten als kurativer als alternative Therapieverfahren, weisen jedoch eine höhere Morbidität und Mortalität auf. Die durchschnittlichen Mortalitätsraten sind über die Jahrzehnte gesunken und liegen momentan für allogene Transplantationen bei etwa 10%, für autologe Transplantationen bei weniger als 2%. Der klinische Therapieerfolg einer Stammzelltransplantation ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Hierzu gehören Art und Stadium der ursächlichen Erkrankung sowie Alter und klinischer Zustand des Patienten. Ebenso spielen die Quelle der transplantierten Stammzellen und der Grad der HLA-Kompatibilität zwischen Stammzellspender und Empfänger eine Rolle [35].

Reife Blutzellen, also Erythrozyten, Thrombozyten, neutrophile Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten, entwickeln sich aus weniger differenzierten Vorläuferzellen. Diese entstehen aus primitiven Progenitorzellen, welche ihrerseits von den multipotenten hämatopoetischen Stammzellen abstammen [35, 36]. Die hämatopoetischen Stammzellen sind verantwortlich für die Neubildung, also Proliferation und Differenzierung, sämtlicher Zellen des Blutes und des Abwehrsystems.

Im Tierversuch konnte eine einzige dieser Zellen („mCD34(lo/-), c-Kit+, Sca-1(+) Lin(-) cells“) das gesamte lympho-hämatopoetische System wiederherstellen [37]. Der Ort der Hämatopoese, also der Reifung der Stammzellen, ist nach der Geburt das Knochenmark. Der Hauptteil des adulten Knochenmarkes befindet sich in Beckenkamm, Brustbein und Rippen. Reife Blutzellen gehen von hier in die Blutbahn über. Für Transplantationszwecke aus dem Blut gewonnene Spenderzellen wandern nach Infusion in die Blutbahn des Empfängers von selbst an den Ort der Hämatopoese um ein neues hämatopoetisches System auszubilden [36].

### **1.1.1 Allogene Stammzelltransplantation**

Die allogene Stammzelltransplantation nutzt Stammzellen eines kompatiblen Fremdspenders als Transplantat. Sie wurde nach der Entdeckung und Typisierung des Haupthistokompatibilitätskomplex, dem Humanen Leukozytenantigen-

Systems (HLA), in den frühen 1960er Jahren, durchführbar [35]. Bei der allogenen Transplantation tritt zusätzlich der gewünschte Graft-versus-Tumor-Effekt auf. Dieser beschreibt das Phänomen, dass die transplantierten Zellen des fremden Spenders sich gegen noch im Patientenkörper befindliche Tumorzellen wenden. Bei der allogenen Variante der Stammzelltransplantation werden zudem keine Tumorzellen mit dem Transplantat übertragen. Unter anderem deshalb gilt die allogene gegenüber der autologen Transplantation als kurativer [38, 39]. Eine schwere Nebenwirkung der allogenen Transplantation umfasst ein dem Graft-versus-Tumor-Effekt ähnliches Phänomen: Die transplantierten Zellen erkennen körpereigene Zellen als fremd und greifen diese an. Dies wird als Graft-versus-Host-Disease (GvHD) bezeichnet.

Laut Jahresbericht des deutschen Registers für Stammzelltransplantation 2015 bleibt die Zahl der Transplantationen mit Zellen unverwandter Spender und mit Blutstammzellen als Stammzellquelle kontinuierlich hoch. Der Einsatz von Nabelschnurblut als allogene Stammzellquelle ist in Deutschland laut dem Jahresbericht des deutschen Registers für Stammzelltransplantation 2015 mit einer Zahl von n= 17 im Jahre 2012 und n=0 im Jahre 2015 verschwindend gering mit sinkender Tendenz [33, 40].

Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation sind unter anderem verschiedene Formen der Leukämie, lymphoproliferative Erkrankungen, solide Tumore sowie nicht maligne – und Autoimmunerkrankungen. Leukämien und lymphoproliferative Erkrankungen, genauer die AML, CLL und das Myelom, bilden mit die häufigsten Ursachen für eine solche Therapie [40].

Allogene Transplantationen stellen bestimmte Voraussetzungen an passende Spender. Hierzu gehört die Histokompatibilität von Spender und Empfänger, welche durch Ermittlung der Humanen-Leukozytenantigene (HLA) bestimmt wird. Die Gewebemerkmale, sogenannte HLA-Merkmale, müssen weitgehend miteinander kompatibel sein. Die Humanen-Leukozytenantigene sind Produkte eines Genkomplexes, des sogenannten Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC). Die Humanen-Leukozytenantigene kommen auf fast allen Körperzellen vor. MHC-Klasse-I-Moleküle befinden sich auf allen kernhaltigen Zellen, einschließlich Thrombozyten (HLA-A, HLA-B, HLA-C). MHC-

Klasse-II-Moleküle werden von antigenpräsentierenden Zellen des Immunsystems, wie Makrophagen, B-Lymphozyten und aktivierten T-Lymphozyten, exprimiert (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ)[41]. Biochemisch handelt es sich um Glykoproteine, die Bestandteil der Plasmamembran der Zellen sind. Sie vermitteln die Wechselwirkung von T-Lymphozyten und Antigenpräsentierenden Zellen und spielen so eine zentrale Rolle in der Immunantwort [36]. Hier liegt auch die Schlüsselrolle des MHC in der Transplantatverträglichkeit. Die Gene der HLA sind auf dem Chromosom 6 lokalisiert und werden als Haplotypen vererbt. Jeder Mensch hat 3 primäre Paare von HLA-Antigenen.

Zwei Geschwister haben eine Wahrscheinlichkeit von 1: 4, HLA-identisch zu sein [35]. Identische Zwillinge sind komplett HLA-kompatibel [42]. Generell gilt: Je näher man verwandt ist, umso wahrscheinlicher sind die HLA-Merkmale kompatibel [42]. Demnach sind gewebekompatible Geschwister des Patienten als Stammzellspender gut geeignet. Doch nur weniger als 30 Prozent der potentiellen Empfänger einer Stammzellspende haben HLA-identische Geschwister, welche als Spender in Frage kommen [35, 42]. Die Kriterien für einen geeigneten Spender richten sie nach der Übereinstimmung von HLA sowie je nach Grunderkrankung.

Das Zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) ist ein wichtiges Instrument für die Suche nach geeigneten nicht-verwandten Blutstammzellspendern. Mit über 6 Millionen registrierten Spendern ist es das zweitgrößte Register der Welt [43]. Mittels Abgleich von DNA-Profilen zur Identifizierung von HLA-Allelen kann der am besten passenden Spender gefunden werden. Je besser die Gewebemerkmale von Spender und Empfänger zueinander passen, umso größer ist die Chance auf ein erfolgreiches Anwachsen der gespendeten Stammzellen. Das Risiko der GvHD wird durch optimierte Übereinstimmung der Gewebemerkmale reduziert [44].

Der erste Schritt im Rahmen der Therapie ist die Konditionierung. Vor Transplantation wird ein aggressives Verfahren durchgeführt, bestehend aus Hochdosischemotherapie und gegebenenfalls Bestrahlung, um entartete maligne Krebszellen zu vernichten. Die Konditionierung wirkt myeloablativ, das gesamte hämatopoetische System des Patienten wird zerstört. Durch eine anschließende Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen wird ein neues blutbildendes

System installiert [35]. Die aus der Konditionierung resultierende Ausschaltung des Immunsystems stellt eine wesentliche Voraussetzung für das Anwachsen der Blutstammzellen des Spenders im Knochenmark des Empfängers dar. Für dieses sogenannte „Engraftment“ ist eine Immunsuppression notwendig, um eine Transplantatabstoßung zu vermeiden [35, 45]. Die Zusammensetzung von Chemotherapie und Bestrahlung ist im Hinblick auf Art und Stadium der Erkrankung eine individuelle Abwägung und Entscheidung. Nach der Konditionierung werden die zu transplantierenden hämatopoetischen Stammzellen über einen Zentralen Venenkatheter in den Blutkreislauf des Empfängers transfundiert. Die Stammzellen siedeln sich von selbst in den Räumen des Knochenmarks des Patienten an. Hier wachsen sie an und bilden im Idealfall ein neues hämatopoetisches System aus. Bevor das neue System entwickelt ist, befindet sich der Patient in einer Phase der Aplasie. Da Leukozyten, im Gegensatz zu Erythrozyten und Thrombozyten, nicht gut transfundiert werden können, um die Zellarmut auszugleichen [44-46], herrscht über einige Zeit eine völlige Suppression des Immunsystems. Dies bedeutet eine hohe Vulnerabilität des Patienten im Hinblick auf Infektionen. Die meisten Komplikationen im Rahmen einer Stammzelltransplantation treten während der Aplasie-Phase auf [46].

Es existieren verschiedene Quellen hämatopoetischer Stammzellen, welche zur Transplantation genutzt werden können. Eine Möglichkeit besteht darin, die Zellen direkt in Form von Knochenmark zu entnehmen. Die Entnahme von peripheren Blutstammzellen ist eine weitere Option, welche mittlerweile am häufigsten genutzt wird. Multipotente hämatopoetische Stammzellen exprimieren das CD34-Antigen auf ihrer Oberfläche, welches als Adhäsionsmolekül fungiert. Mithilfe des Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktors (G-CSF), einem Zytokin, werden CD34-positive Zellen aus dem Knochenmark mobilisiert und in die periphere Blutzirkulation geschwemmt. Durch Leukapherese, einem speziellen Verfahren zur Abtrennung von Zellen, werden die CD34-positiven Stammzellen für das Transplantat im Spenderblut isoliert und gewonnen [33, 35].

Nach allogener Transplantation peripherer Blutstammzellen tritt eine akute oder chronische GvHD gemeinhin häufiger auf als nach Knochenmarkstransplantation. Dies hängt möglicherweise mit der größeren Menge an übertragenen Spender-T-

Zellen bei Verwendung von peripheren Blutstammzellen als Stammzellquelle und dem Vorhandensein immunmodulatorischer Stromazellen im Knochenmark zusammen [47]. Um den Graft-versus-Tumor-Effekt zu nutzen, werden periphere Blutstammzellen bei malignen Grunderkrankungen und vor allem in fortgeschrittenen Stadien gegenüber Knochenmark bis dato bevorzugt transplantiert. Bei gutartigen Grunderkrankungen gilt das Gegenteil und zur Risikoreduktion wird eher eine Knochenmarkstransplantation favorisiert [33]. Mittlerweile ist das Verfahren der T-Zell-Depletion etabliert, wobei Spender-T-Zellen aus dem Transplantat vor der Infusion herausisoliert werden. Ein Nachteil der T-Zell-Depletion ist der fehlende Graft-versus-Tumor-Effekt [48].

Eine weitere Quelle von hämatopoetischen Stammzellen ist Blut aus der Nabelschnur eines Neugeborenen. Direkt nach der Geburt kann Nabelschnurblut aus der Plazenta und Nabelschnur gewonnen werden. In einer Bank für Nabelschnurblut können diese Stammzellen dann bis zur Verwendung eingefroren und somit konserviert werden [35, 42]. Eine Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut birgt den Vorteil, dass ein weniger strenges HLA-Matching notwendig ist als bei Transplantation von adulten peripheren Blutstammzellen, da Stammzellen aus Nabelschnurblut bei HLA-Mismatch weniger häufig eine GvHD verursachen, dabei aber den Graft-versus-Tumor-Effekt behalten [35, 49]. In den letzten Jahren wurde diese Transplantationsform zunehmend von der haploidentischen Stammzelltransplantation abgelöst (Passweg et al. Bone Marrow Transplantation 2017), die ebenfalls die Transplantation über die bis dato bekannten HLA-Barrieren erlaubt und die Verwendung von „halbpasenden“ Familienspendern wie beispielsweise von Eltern und Kindern erlaubt.

### **1.1.2 Physische Folgen der Stammzelltransplantation**

Eine Stammzelltransplantation ist ein schwerwiegender Eingriff, welcher große Auswirkungen auf die physische Konstitution der Patienten haben kann.

Die toxischen Nebenwirkungen einer myeloablativen Allotransplantation erhöhen sich mit zunehmendem Alter, besonders nach dem fünfzigsten Lebensjahr [35]. Die „hämatologische Rekonstitution“, die Wiederherstellung der normalen Blutbildung im Knochenmark, erfolgt normalerweise innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach

Transplantation. Im Körper des Patienten entsteht ein Chimärismus. Der Körper enthält nun Zellen unterschiedlicher Genetik: Die eigenen Körperzellen und die blutbildenden Zellen des allogenen Transplantats [50].

Eine allogene Transplantation stellt eine große Belastung für verschiedene Organsysteme des Organismus dar. Eine Schädigung der Haut der Patienten, vor allem nach GvHD oder Bestrahlung, kann sich durch das vermehrte Auftreten von Teleangiektasien, Pigmentstörungen, Fibrosen und eine erhöhte Verletzlichkeit äußern[50]. Die oropharyngeale und intestinale Mukositis gilt als die häufigste Komplikation einer myeloablativen Therapie sowie einer Einnahme von Methotrexat [35]. Auch der Magen-Darm-Trakt kann beeinträchtigt sein. Durch Schleimhautschädigung und als Nebenwirkung von Medikamenten können Schmerzen, Durchfall, Verdauungsstörungen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Beeinträchtigungen des Skelettsystems der Patienten umfassen das Risiko einer Osteopenie bis hin zur Osteoporose. Eine avaskuläre Nekrose des Knochens, das heißt ein Untergang von Knochengewebe nicht-infektiöser Genese, tritt bei 4-10% der Patienten auf. Die Hauptlokalisation dieser Zerstörung von Knochensubstanz ist mit 80% der Hüftkopf. Bestrahlung und Cortison-Therapie gelten als Risikofaktoren[50]. Schließlich können schwerste neurologische Komplikationen wie die Leukenzephalopathie auftreten [51]. Auch die Keimdrüsen der Patienten werden durch Bestrahlung und Chemotherapie beeinträchtigt. Unfruchtbarkeit bei beiden Geschlechtern und eine menopausale Hormonlage bei Frauen können resultieren[35, 50]. Das Risiko eines Zweittumors ist nach Stammzelltransplantation um das etwa 2- bis 3-fache erhöht. Bedeutende Risikofaktoren dafür sind eine Ganzkörperbestrahlung, eine immunsuppressive Behandlung und eine chronische GvHD. Besonders bei Patienten jüngerer Alters ist das Lebenszeitrisko erhöht an einem Zweittumor zu erkranken [50, 52].

Die „Immunologische Rekonstitution“ nach der Stammzelltransplantation, das heißt die vollständige Wiederherstellung eines funktionierenden Immunsystems, kann bis zu 1 bis 2 Jahre nach Transplantation dauern. Die Untergruppen des weißen Blutsystems brauchen eine unterschiedlich lange Zeit um eine normale Anzahl und Funktionsfähigkeit zu erreichen. Granulozyten und Monozyten erreichen dieses Ziel etwa 3 bis 4 Monate nach Transplantation. Die Untergruppe

der Lymphozyten braucht für diesen Vorgang etwas länger: T-Helfer-Zellen können bis zu 5 Jahre nach Transplantation noch eine erniedrigte Zahl aufweisen. [50]. Das Immunsystem eines Patienten wird vor Stammzelltransplantation im Rahmen einer myeloablativen Konditionierungstherapie zerstört. Somit befindet sich der Patient bis zur vollen Funktionsfähigkeit des neuen Immunsystems in einem Zustand der fehlenden beziehungsweise geschwächten Immunlage. Das sogenannte „Immundefektsyndrom“ führt dazu, dass die Patienten sehr anfällig für Infektionen sind [35, 50]. Das erhöhte Risiko einer Infektion gilt für verschiedenste Keime wie Bakterien, Pilze, Viren, Einzeller oder Parasiten. Zu den häufigsten Krankheitserregern zählen das Cytomegalievirus (CMV), das Varizella-Zoster-Virus (VZV), das Herpes-simplex-Virus (HSV), die Pilze Aspergillus und Candida, sowie die Bakterien Pneumokokken, Meningokokken und Hämophilus influenza.

Als Graft-versus-Host-Disease (GvHD) wird die Abwehrreaktion der Transplantatzellen gegen den Organismus des Empfängers nach allogener Stammzelltransplantation bezeichnet [50]. Natürlicherweise ist dieser Mechanismus Teil der Funktion des Immunsystems, welches fremde Zellen wie beispielsweise Infektionserreger erkennt und diese angreift. Die GvHD gilt als die wichtigste Komplikation der allogenen Stammzelltransplantation [35]. Es wird unterschieden zwischen einer akuten und einer chronischen Form der GvHD.

Die akute GvHD beeinträchtigt die Organsysteme Haut, Darm und Leber. Es kann zu Rötungen bis hin zu schweren entzündlichen Veränderungen der Haut, zu Bauchschmerzen und Durchfällen, Erhöhung der Leberwerte und Ikterus kommen [50]. Die Peyer'schen Plaques im Gastrointestinaltrakt spielen eine zentrale Rolle in der Attraktion von Spender-T-Lymphozyten, was ein zusätzlicher Faktor in der Entwicklung einer GVHD sein kann [35]. Die chronische GvHD kann darüber hinaus zu einer stärkeren oder auch verminderten Hautpigmentierung, Sklerodermie, Wachstumsstörungen von Haaren und Nägeln, und Befall der Mundschleimhaut führen. Eine Keratokonjunktivitis sicca, Myositis, Leberbeteiligung, Durchfälle, und entzündliche Veränderungen des Lungengewebes und der Schleimhäute können ebenfalls als Teil der Symptomatik auftreten [35, 50]. Das Risiko für eine GvHD steigt mit dem Alter von Stammzellspender und Empfänger. Auch periphere Blutstammzellen als

Stammzellquelle und Transplantate von nicht-verwandten Spendern erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser schwerwiegenden Komplikation [35]. Um das Auftreten einer GvHD zu verhindern kann eine individuell angepasste Prophylaxe mit Substanzen wie unter anderem Cyclosporin A, Tacrolimus, Methotrexat, Mycophenolatmofetil, Thymoglobulin, mTOR-Inhibitoren oder Cyclophosphamid erfolgen [53]. Neue Therapieansätze wie beispielsweise der Einsatz von Everolimus zur Salvagetherapie bei einer refraktären chronischen GvHD sind der aktuellen Studienlage zu entnehmen und zeigen erste positive Ergebnisse [54].

### **1.1.3 Psychische Folgen der Stammzelltransplantation**

Als sehr invasive und nicht nur körperlich außerordentlich belastende Form der Therapie können sowohl autologe als allogene Stammzelltransplantationen enorme psychische Belastungen mit sich bringen. Das Posttransplantations-Screening einer Studie von Lee et al. 2005 wies mit 44% eine hohe Prozentzahl psychisch belasteter Patienten nach autologer und allogener Stammzelltransplantation auf [16]. Laut eines Reviews von Mosher et al. 2009 ergaben einige der untersuchten Studien, dass 26-36% der Patienten in der Zeit nach Stammzelltransplantation moderate bis schwere depressive Symptomatik und 18% moderate bis schwere Symptomatik einer Angststörung zeigten [10].

Vorfälle nach Transplantation, wie zum Beispiel GvHD, lange Hospitalisation und Infektionen scheinen in einem solchen Szenario die Belastung eher zu verschlimmern als sie zu initiieren [16].

Im Folgenden sollen die psychischen Belastungen in Form von Angst und depressiver Störung nach Stammzelltransplantation genauer dargelegt werden.

## **1.2 Depressive Erkrankungen**

### **1.2.1 Definition**

Depressive Erkrankungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen des Erwachsenenalters [55]. Der Begriff „Depression“ leitet sich vom lateinischen



„deprimere“ = niederdrücken ab. Dies verbildlicht den Grundzustand der Stimmung eines von diesem Krankheitsbild Betroffenen.

Depressive Erkrankungen äußern sich durch ein verändertes Erleben und Verhalten der Betroffenen sowie durch körperliche Symptome. Die Symptome aller drei Bereiche müssen für die klinische Diagnose einer Depressiven Erkrankung über einen bestimmten Zeitraum andauern. Die Betroffenen leiden unter anhaltenden Gefühlen von Freudlosigkeit (griechisch Anhedonie, Unmöglichkeit, Freude zu empfinden), Trauer, Angst, Hoffnungslosigkeit, Verzweiflung und Leere („Gefühl der Gefühllosigkeit“). Gedanken über den Tod und Suizidgedanken sind eine gefährliche Komponente. Eine pessimistische Einstellung und negative Denkmuster beeinflussen und dominieren den Betroffenen. Ein verändertes Verhalten kann sich durch eine Antriebsstörung oder Interessenverlust mit sozialem Rückzug und fehlender Freude an Dingen sowie durch Denk- und Konzentrationsstörungen äußern. Körperliche Symptome sind oft unspezifisch und werden häufig nicht mit einer zugrundeliegenden Depression in Verbindung gebracht. Eine Depressive Erkrankung kann sich physisch durch Schlaf- und Appetitstörungen, Müdigkeit und verminderte Libido äußern. Auch in Form von Schmerzen, Magen-Darm-Beschwerden und vegetativen Symptomen kann sich eine Depressive Erkrankung physisch manifestieren [55].

Zu den depressiven Störungen nach DSM-IV werden die Major Depression, die dysthyme Störung und die „nicht näher bezeichnete depressive Störung“ gezählt. Sie werden der Gruppe der affektiven Störungen zugeordnet [56]. „Die Nicht Näher Bezeichnete Depressive Störung ist zur Codierung solcher Störungen vorgesehen, die depressive Merkmale aufweisen, aber nicht die Kriterien einer Major Depression, Dysthymen Störung, Anpassungsstörung mit Depressiver Verstimmung oder Anpassungsstörung mit Gemischter Angst und depressiven Symptomen erfüllen (oder bei depressiven Symptomen, über die keine ausreichenden oder nur widersprüchliche Informationen vorliegen)“ [56].

Die Gruppe der affektiven Störungen nach ICD-10 enthält neben den verschiedenen Schweregraden der depressiven Episode (F32) auch die rezidivierende depressive Störung (F33) mit ihren Schweregraden. Unter den anhaltenden affektiven Störungen (F34) werden Stimmungsstörungen

beschrieben, deren Intensität nicht in vollem Umfang an die einer depressiven Episode heranreicht. Hierunter fällt unter anderem die „Dysthymia“ beziehungsweise die „Dysthyme Störung“ nach DSM-IV.

Sie wird laut DSM-IV folgendermaßen definiert: „Die Dysthyme Störung ist definiert durch eine depressive Verstimmung, die mindestens zwei Jahre lang mehr als die Hälfte der Zeit angehalten hat und mit zusätzlichen depressiven Symptomen einhergeht, die nicht die Kriterien für eine Episode einer Major Depression erfüllen“ [56].

Abgegrenzt werden muss eine klinisch diagnostizierte Depression von natürlich vorkommenden Stimmungsschwankungen und von Phasen der Trauer oder Verstimmung. Hierfür können die diagnostischen Kriterien für eine Major Depression beziehungsweise depressive Episode des DSM-IV oder ICD-10 angewandt werden.

Laut DSM-IV-TR ist „Die Major Depression (ist) durch eine oder mehrere Episoden einer Major Depression (d.h. mindestens zwei Wochen mit depressiver Verstimmung oder Interessenverlust sowie zusätzlich mindestens vier Symptome der Major Depression) gekennzeichnet“ [56]. Die Kriterien für eine Episode einer umfassen unter anderem depressive Verstimmung, vermindertes Interesse oder weniger Freude an Tätigkeiten des täglichen Lebens, verminderter oder gesteigerter Appetit, Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Müdigkeit oder Energieverlust, Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuldgefühle, verminderte Denk-, Konzentrations- oder Entscheidungsfähigkeit, wiederkehrende Gedanken an den Tod oder Suizidvorstellungen [56].

Im Weiteren wird der Begriff Depressive Erkrankung beziehungsweise depressive Störung im Sinne der „Major Depression“ nach DSM-IV verwendet.

### **1.2.2 Abgrenzung zur Anpassungsstörung**

Eine Anpassungsstörung (F43.2) nach ICD-10 ist eine Reaktion auf ein belastendes Lebensereignis. Eine emotionale Komponente kann hier in Form von depressiver Stimmung, Angst und Sorge sowie einer möglichen Störung des Sozialverhaltens auftreten. Die Anpassungsstörung wird nach ICD-10 zu den Neurotischen,

Belastungs- und Somatoformen Störungen gezählt. Die Abgrenzung zu den affektiven Störungen, wie einer Major Depression, besteht in der Symptomatik, dem Verlauf und ursächlichen Faktoren, wie hier dem vorausgehenden belastenden Lebensereignis. Anpassungsstörungen zählen zu den häufigsten Diagnosen in der Psychoonkologie, wegen ihrer weniger belastenden Natur wurden sie in dieser Arbeit aber nicht untersucht.

### **1.2.3 Epidemiologie**

Die Major Depression hat laut Studienlage eine relativ hohe Prävalenz in der Bevölkerung. Eine Metaanalyse von Wittchen et al. von 2005 über 27 Studien ergab eine 12-Monats-Prävalenz der Major Depression in den Ländern der Europäischen Union von 11.2% unter Frauen und 5.5% unter Männern. Die geschätzte Anzahl an unter einer Major Depression leidenden Menschen in der Europäischen Union lag bei 18.4 Millionen Menschen [19].

Andere Studien wie die German Health Interview and Examination Survey (GHS) von Jacobi et al. aus dem Jahre 2004, kamen zu ähnlichen Ergebnissen von einer 12-Monats-Prävalenz einer unipolaren Depression in Deutschland von 10.7%, davon 14% betroffene Frauen und 7.5% Männer. Das Lebenszeitrisiko an einer Depressiven Erkrankung zu erkranken wird hier mit 17.1% (Frauen 23.3%, Männer 11.1%) angegeben [57]. Die ESMed Studie, welche in den Jahren 2001 bis 2003 in Ländern der Europäischen Union durchgeführt wurde, gibt für das Lebenszeitrisiko, an einer Depressiven Störung zu erkranken, eine Zahl von 12.8% an [58]. Eine Studie des Robert-Koch-Instituts zur Prävalenz von Depressiven Erkrankungen in Deutschland im Jahre 2012 unter 7807 Befragten ergab einen Anteil von Menschen mit depressiver Symptomatik von 8.1%. 10.2% der Frauen und 6.1% der Männer waren betroffen. Der Anteil Betroffener jüngeren Alters (18 bis 29 Jahre) war mit 9.9% höher als der Betroffenen über 65 Jahre mit 6.1% [59]. In welchem Zusammenhang das Auftreten einer Depressiven Erkrankung mit verschiedenen soziodemographischen Variablen wie dem Alter, Geschlecht sowie dem soziökonomischen Status steht, soll im Weiteren erörtert werden.

Bukberg et al. fanden keine signifikante Beziehung zwischen der Diagnose einer Major Depression und dem Alter in einem Setting von 62 onkologischen Patienten [60]. Eine Studie von DeMarinis et al. fand keine Assoziation zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten einer depressiven Erkrankung nach Stammzelltransplantation [61].

Laut Chang et al. und DSM-IV haben Frauen gegenüber Männern ein zweifach erhöhtes Lebenszeitrisko an einer depressiven Episode zu erkranken [56, 62]. Paykel et al. sprechen von einem Verhältnis von 2:1 mit einem höheren Anteil von weiblichen Betroffenen [63]. Fryers et al. bestätigt 2004 diese 2:1 Ratio [64].

Eine Metaanalyse von Wittchen et al. ergab eine 12-Monats-Prävalenz der Major Depression in den Ländern der Europäischen Union von 11.2% unter Frauen und 5.5% unter Männern [19]. Die German Health Interview and Examination Survey (GHS) von Jacobi et al. 2004 ergab eine 12-Monats-Prävalenz einer unipolaren Depression in Deutschland von 14% betroffenen Frauen und 7.5% betroffenen Männern. Das Lebenszeitrisko an einer Depression zu erkranken wurde in dieser Studie mit 23.3% für Frauen und 11.1% für Männer angegeben [57]. Laut Kessler et al. haben Frauen ein 1.7fach höheres Lebenszeitrisko als Männer für eine Major Depression. Auch die 12-Monats-Prävalenz ist hier bei Frauen höher [65].

De Marinis et al. untersuchten 2009 die Prävalenz von depressiven Erkrankungen nach Stammzelltransplantation. Laut dieser Studie waren Patienten weiblichen Geschlechts häufiger davon betroffen [61]. Bukberg et al. fanden keine signifikante Beziehung zwischen der Diagnose einer Major Depression und dem Geschlecht in einem Setting von 62 onkologischen Patienten [60]. Die erwähnte Studienlage zeigt größtenteils einen Geschlechterunterschied, wobei das weibliche Geschlecht mit einem höheren Risiko für die Ausprägung depressiver Symptomatik belastet zu sein scheint. Mögliche Erklärungswege für dieses Geschlechterverhältnis sind laut Paykel et al. die unterschiedliche Verarbeitung von psychischer Belastung und deren Ausdruck bei Männern und Frauen, die soziale Situation und möglicherweise auch biologische Mechanismen durch hormonelle Auswirkungen auf das Gehirn [63].

Ein niedriger sozioökonomischer Status (SES) scheint mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Depressiven Erkrankung vergesellschaftet zu sein [59, 66-68].

#### *1.2.4 Einfluss depressiver Erkrankungen auf den Verlauf von Tumorerkrankungen*

Nach einer prospektiven Studie mit 193 stammzelltransplantierten Patienten von Loberiza et al. ist die beobachtete Lebensqualität der Patientengruppe mit Depression 24 Monate nach Stammzelltransplantation global schlechter als die der nicht betroffenen Patienten [6]. Auch Andorsky et al. fanden in einer Studie mit stammzelltransplantierten Patienten im Jahre 2006 heraus, dass die gesundheitliche Lage vor Transplantation sowie die mentale Gesundheit unabhängige Prädiktoren für die Lebensqualität nach 6 Monaten sind [69]. El-Jawahri et al. publizierten 2017 in „Cancer“ eine Datenanalyse, die darauf schließen lässt, dass Patienten mit vorbestehender depressiver Erkrankung zur Risikopopulation für Komplikationen nach Stammzelltransplantation gehören [70]. De Marinis et al. zeigten, dass Patienten, deren Depression behandelt wird, eine ähnlich Lebensqualität und ähnliche Ergebnisse der Therapie wie nicht von Depression betroffene Patienten haben [61].

Auch der Erfolg einer Tumorbehandlung kann durch psychosoziale Faktoren beeinflusst werden. Laut Studienlage ist es wahrscheinlich, dass eine chronische Depressive Erkrankung für ein schlechteres Behandlungsergebnis einer Krebserkrankung mitverantwortlich sein kann, wohingegen eine akute depressive Phase kein größeres Risiko beinhaltet. Psychosoziale Belastungen in der Vorgeschichte gelten als Risikofaktor [24]. Watson et. al machten deutlich, dass frühe postdiagnostische und zeitabhängige depressive Symptomatik Prädiktoren der Überlebenszeit sind [25]. Auch Brown et. al zeigten den Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und verringertem Überleben von onkologischen Patienten: Laut einer 10-Jahres Follow-Up-Studie mit Krebspatienten war depressive Symptomatik der beständigste Prädiktor einer verkürzten Überlebenszeit [26].

Krebspatienten, die an depressiver Symptomatik oder an einer Major Depression leiden, halten ihre Therapie schlechter ein [71]. Zu dem gleiche Ergebnis kommt

eine Metaanalyse von DiMatteo et al., welche zeigt, dass die Noncompliance in ihrer Therapie von an depressiver Symptomatik leidenden Patienten um den Faktor 3 erhöht ist [72]. Eine mangelhafte Compliance kann negative Auswirkungen auf den Verlauf einer Erkrankung nach sich ziehen, da die Therapie derselben nicht eingehalten wird. So kann daraus möglicherweise ein verlängerter Krankheitsverlauf und ein schlechteres Therapieergebnis resultieren.

Viele depressive Patienten zeigen ein ausgeprägteres Risikoverhalten. Hierzu gehören beispielsweise der Nikotinabusus, eine ungesunde Ernährungsweise und ein inaktiver Lebensstil mit Bewegungsarmut [71, 73, 74]. Eine Studie von Goodman et al. zeigt einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Adipositas und einer depressiven Symptomatik in der Jugend [75]. Menschen, welche an einer depressiven Erkrankung leiden, sind nicht nur durch die direkten negativen Auswirkungen dieser Erkrankung auf Körper und Geist betroffen - die psychische Erkrankung zieht weitere Komplikationen nach sich. Eine Assoziation zwischen Depression und erhöhter Mortalität finden verschiedenen Studien. Dies gilt sowohl für die Normalbevölkerung als auch für verschiedene medizinische Konditionen [6, 16, 24-27, 29, 76-78]. Costanzo et al. resümieren laut Studienlage Depressive Erkrankungen als signifikanten psychosozialen Risikofaktor, welcher einen Einfluss auf den klinischen Erfolg der Therapie eines stammzelltranstransplantierten Patienten haben kann. Sie unterstreichen den Bedarf an neuen Studien, welche diejenigen behavioralen Konstrukte und psychosozialen Einflussgrößen aufzeigen, die einen relevanten klinischen Einfluss auf das Therapieergebnis solcher Patienten haben können [27].

Es bleibt jedoch kontrovers diskutiert, ob die Depressive Erkrankung der Auslöser für ein vermindertes Überleben bei gleichzeitiger bestehender chronischer Erkrankung ist oder ob sie nur eine Begleiterscheinung der zugrundeliegenden chronischen Erkrankung darstellt [6]. Eine weitere mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen reduzierter Überlebenszeit und depressiver Symptomatik sind endokrinologische und immunologische Wege [79-81]. Es wird angenommen, dass eine depressive Symptomatik Einfluss auf das Immunsystem haben kann. Eine Dämpfung immunologischer Prozesse kann einen negativen Einfluss auf die körperliche Konstitution eines Patienten haben, den

Heilungsprozess behindern und den Erfolg einer Therapie verringern [27]. Nach einer Studie von Loberiza et al. haben depressive Patienten in einer multivariablen Modellbildung gegenüber nicht-depressiven Patienten ein dreifach erhöhtes Risiko zu sterben. Dies gilt für den Zeitraum von 6-12 Monate nach Stammzelltransplantation nach Abgleichung anderer prognostischer Faktoren [6]. Zudem ist die Suizidrate unter depressiven Patienten erhöht [82].

#### **1.2.5 Depressive Erkrankungen und Krebs**

Die Major Depression gilt als multifaktoriell bedingte Erkrankung. Risikofaktoren für die Erkrankung an einer Depression sind unter anderem chronische Belastungen und kritische Lebensereignisse, die auf einen Menschen einwirken. Zudem können organisch-körperliche Einflüsse wie Schmerzen, die Einnahme von Medikamenten und Nebenwirkungen einer Therapie zu deren Entstehung beitragen. Neurobiologische Faktoren und Genetik können ebenfalls eine Rolle spielen [83, 84]. Die Diagnose einer Krebserkrankung bringt viele der oben genannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depressiven Erkrankung mit sich. Sie ist ein einschneidendes Lebensereignis, das oft mit einer chronischen Belastung einhergehen kann. Patienten mit einer Krebserkrankung müssen sich zudem mit tiefgreifenden emotionalen Belastungen auseinandersetzen. Die Diagnose zieht eine Veränderung des eigenen Körpers und des gewohnten Lebensstils nach sich. Dazu kommen physische und psychische Nebenwirkungen der Therapie und die Konfrontation mit der Angst vor dem Tod [85].

Unterschieden werden muss zwischen einer natürlichen vorübergehenden Phase der Trauer und Niedergeschlagenheit im Rahmen des Bewältigungsprozesses nach Diagnose einer Krebserkrankung und dem Entwickeln einer komorbiden Major Depression.

Eine zeitlich begrenzte depressive Verstimmung, im Sinne einer Trauerreaktion, nach der Diagnose einer lebensbedrohlichen Erkrankung ist ein häufiger Befund und wird in der Praxis meist unter einer Anpassungsstörung subsumiert [60, 86, 87]. In manchen Fällen jedoch kann eine Trauerreaktion oder Anpassungsstörung in eine Major Depression übergehen.

Laut Studienlage haben Patienten nach Diagnose einer Krebserkrankung ein signifikant höheres Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung, an einer Depressiven Störung zu erkranken [71, 86, 88, 89]. Die biologischen, psychologischen und sozialen Auswirkungen einer Krebserkrankung können Faktoren dieses erhöhten Risikos für das Auftreten einer komorbiden Depressiven Erkrankung sein [71]. Des Weiteren erhöht sich dieses Risiko sowohl durch einen höheren Schweregrad der Tumorerkrankung als auch durch Symptome wie Schmerzen und Leistungsabfall [28, 87]. Das erhöhte Risiko scheint mehrerer Jahre nach Diagnose weiter zu persistieren. Einer Studie von Dalton et al. zufolge werden Überlebende einer Krebserkrankung im Vergleich häufiger erstmals aufgrund von Depressiven Erkrankungen im Krankenhaus aufgenommen, als die nicht an Krebs erkrankte Bevölkerung [86]. Die Prävalenz Depressiver Störungen bei Patienten mit Krebserkrankung liegt nach einer Metaanalyse von Massie et al. bei bis zu 38% für eine Major Depression und bis zu 58% für eine depressive Symptomatik. Die in den einzelnen Studien gefundene Spannbreite der Ergebnisse ist durch die unterschiedlichen diagnostischen Messinstrumente begründet [90].

Mosher et al. evaluierten 2009 in einem Review 22 Studien, welche jeweils mindestens 20 Patienten nach Stammzelltransplantation hinsichtlich deren Lebensqualität untersuchten. Einige der untersuchten Studien ergaben, dass 26-36% der Patienten in der Zeit nach Stammzelltransplantation eine moderate bis schwere depressive Symptomatik und 18% moderate bis schwere Angstsymptomatik zeigten. Andere Studien fanden keine erhöhte Prävalenz von Symptomatik von Depressiven Erkrankungen und Angststörungen nach Stammzelltransplantation im Vergleich zur Normalbevölkerung. Mosher et al. bezeichnen einen Anteil von 5 bis über 40% der untersuchten Patienten als eine „signifikante Minderheit“, die in der Zeit vor, während und nach Stammzelltransplantation hohe Level an depressiver Symptomatik oder Symptome einer Angsterkrankungen zeigt [10].

Müdigkeit, Gewichtsverlust, Schlaflosigkeit und reduzierte körperliche Funktionsfähigkeit als Nebenerscheinungen einer Krebserkrankung können auch Ausdruck einer Depressiven Erkrankung sein und die Diagnose erschweren [14,



87]. Im onkologischen sowie im allgemeinen ärztlichen Setting wird eine vorhandene Depressive Erkrankung meist zu selten diagnostiziert und unzureichend beziehungsweise gar nicht behandelt [18-22].

## 1.3 Angsterkrankungen

### 1.3.1 Begriff und Definition der Angst und der Angsterkrankungen

Dem Pschyrembel (Klinisches Wörterbuch 2002) zufolge ist die Angst ein „unangenehm empfundener, eine Bedrohung oder Gefahr signalisierender emotionaler Gefühlszustand“, welcher sich symptomatisch durch „Unsicherheit, Unruhe, Erregung (evtl. Panik), Bewusstseins-, Denk- oder Wahrnehmungsstörungen, Anstieg von Atem- und Pulsfrequenz, verstärkte Darm- und Blasentätigkeit, Übelkeit, Zittern, Schweißausbruch“ äußern kann [91]. Zur Abgrenzung der physiologischen Form der Angst von einer pathologischen Angststörung können für letztere diagnostische Kriterien nach DSM IV oder ICD-10 angelegt werden.

Patienten mit chronischer Erkrankung, zum Beispiel einer Tumorerkrankung, leiden oftmals an verschiedenen Formen oder Ausprägungen einer Angststörung [92, 93].

Angst, die in einem bestimmten Ausmaß ihren Nutzen und die Verhältnismäßigkeit verliert, wird pathologisch und behandlungsbedürftig. Unter psychiatrische Diagnosen fallen verschiedene Formen von Angststörungen, wie zum Beispiel die generalisierte Angststörung.

Eine andere Manifestationsform von Angst ist die sogenannte Progredienzangst. Sie fällt nicht unter die psychiatrischen Diagnosen, da sie bis zu einem bestimmten Ausmaß nicht unangemessen ist und auf einem realen Gegenstand, wie dem Fortschreiten einer chronischen Erkrankung, basiert [92].

In der englischsprachigen Literatur wird oft der Begriff der „Anxiety“ verwendet, was mit Angst, Sorge oder Ängstlichkeit übersetzt werden kann. Häufig wird „Anxiety“ im Sinne von „Anxiety disorder“ (Angststörung) als Überbegriff

verwendet und nicht ein definierter diagnostischer Begriff nach psychiatrischen Kriterien, wie die generalisierte Angststörung, erwähnt.

Um die Ergebnisse vergleichbarer zu machen, wurde Angst in der vorliegenden Studie in Form von Symptomatik einer generalisierten Angststörung mittels des Moduls für generalisierten Angststörungen des Gesundheitsfragebogen für Patienten und der Progredienzangst mittels der kurzen Version des Progredienzangst-Fragebogens erfasst.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche zeigen je nach Kollektiv unterschiedlich hohe Prävalenzen von „Angst nach nicht diagnostischen Kriterien“. Im onkologischen Setting fand eine Metaanalyse von van't Spijker et al. von 58 Studien eine Prävalenz der Angst zwischen 0,9 – 49% [94]. Zur Prävalenz der Angst speziell unter stammzelltransplantierten Patienten sind einige Daten vorhanden: In einer prospektiven Studie von Syrjala et al. mit 67 allogenen transplantierten Patienten, gaben vor Transplantation 41 % eine erhöhte Angst an. Während des ersten Jahres nach Transplantation änderten sich die Mittelwerte der Angst nicht [95]. Laut einer prospektiven Studie von Meyers et al. mit 61 stammzelltransplantierten Patienten zeigten vor Transplantation 40% und danach 33% der Patienten signifikante Werte von Angst [96]. Ähnliche Werte zeigte eine Studie von Broers et al.. Hier wurden vor Transplantation bei 43,9% und im Laufe von 3 Jahren danach bei zwischen 20-35% der 125 stammzelltransplantierten Patienten hohe oder sehr hohe Werte der Angst gemessen [97].

Die generalisierten Angststörung und die Progredienzangst sollen im Weiteren ausführlicher behandelt werden, da sie explizit Teil der diagnostischen Erhebungen der vorliegenden Studie waren.

### **1.3.2 Generalisierte Angststörung**

#### **1.3.2.1 Definition**

Eine generalisierte Angststörung ist in einigen Punkten von physiologischen Ausprägungen der Angst zu differenzieren. Laut der Kriterien ihrer Definition durch das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen (DSM-IV)

bestehen bei der Generalisierten Angststörung unter anderem Angst und Sorge in übermäßigem Ausmaß über einen längeren Zeitraum, sind schwer kontrollierbar, verursachen bedeutende Beeinträchtigungen und Einschränkungen in verschiedenen Lebensbereichen, gehen mit Symptomatik wie Ruhelosigkeit, leichter Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Reizbarkeit, Muskelspannung und Schlafstörungen einher [56].

Angststörungen werden nach dem Klassifikationssystem ICD-10 unter „Neurotischen, Belastungs- und somatoforme Störungen (F40-F48)“ gelistet.

Hier werden unter „Andere Angststörungen (F41.-)“ unter anderem Formen wie „Panikstörung (F41.0)“, „generalisierte Angststörung (F41.1)“, „Angst und depressive Störung, gemischt (F41.2)“ und „Andere gemischte Angststörungen (F41.3)“ aufgeführt. ICD-10 definiert die generalisierte Angststörung (F41.1) wie folgt: „Die Angst (ist) generalisiert und anhaltend. Sie ist nicht auf bestimmte Umgebungsbedingungen beschränkt, oder auch nur besonders betont in solchen Situationen, sie ist vielmehr "frei flottierend". Die wesentlichen Symptome sind variabel, Beschwerden wie ständige Nervosität, Zittern, Muskelspannung, Schwitzen, Benommenheit, Herzklopfen, Schwindelgefühle oder Oberbauchbeschwerden gehören zu diesem Bild. Häufig wird die Befürchtung geäußert, der Patient selbst oder ein Angehöriger könnten demnächst erkranken oder einen Unfall haben“ [98]. Zur generalisierten Angststörung dazugehörige Begriffe sind die Angstneurose, Angstreaktion und der Angstzustand [98].

#### **1.3.2.2 Epidemiologie**

Das gemeinsame Auftreten einer generalisierten Angststörung und einer affektiven Störung, wie beispielsweise einer Major Depression, ist sehr häufig zu beobachten [56]. Trotz häufiger Komorbidität der Major Depression und der generalisierten Angststörung und einigen Überschneidungen in der diagnostischen Symptomatik handelt es sich um zwei voneinander zu trennende und unterschiedliche Erkrankungen mit jeweils eigenen Strukturen sowie verschiedenen klinischen Manifestationen [99].

Die generalisierte Angststörung zeigt in der Allgemeinbevölkerung eine Lebenszeitprävalenz von 5% und eine 1-Jahres-Prävalenz von 3% [56]. Frauen

scheinen häufiger von einer generalisierten Angststörung betroffen zu sein als Männer [56, 100].

Laut Studienlage ist die Prävalenz von Angsterkrankungen im onkologischen Setting höher als in der Allgemeinbevölkerung: Eine Studie mit 809 Krebspatienten erfasste eine Prävalenz von Angststörungen (mithilfe der HADS basierend auf DSM-III Kriterien) in dieser Kohorte von 17.7% [101].

Laut einer Studie aus 2002 von Prieto et al. mit 220 Patienten, die aufgrund einer Stammzelltransplantation hospitalisiert waren, wiesen hier 8.2% der Patienten eine Angststörung auf. Die Diagnose erfolgte durch psychiatrische Interviews basierend auf DSM-IV Kriterien [102].

### **1.3.3 Progredienzangst**

Bei chronischen Erkrankungen ist die Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung und den daraus entstehenden Konsequenzen eine zentrale Form der Angst der betroffenen Patienten.

Sie wird als Progredienzangst bezeichnet und gilt als eine der häufigsten und stärksten Ursachen für eine psychische Belastung von Patienten mit chronischen Erkrankungen. Diese Form der Angst ist begründet und hat einen realen Gegenstand wie das Sterben, die Unvorhersehbarkeit des Krankheitsverlaufs, den Tod. Daher ist sie von irrationalen oder psychiatrischen Ängsten zu differenzieren [92, 93].

Herschbach et al. definieren die Progredienzangst als „eine reaktive, bewusst wahrgenommene Furcht, die aus der realen Erfahrung einer schweren, potentiell lebensbedrohlichen oder zur Behinderung führenden Erkrankung und ihrer Behandlung entsteht.“ Behandlungsbedürftig wird sie, wenn sie ein dysfunktionales Ausmaß annimmt und so die Lebensqualität des Patienten negativ und nachhaltig beeinflusst [103]. Laut einer Studie von Herschbach et al. zur psychischen Belastung von Krebspatienten mit 1721 Probanden mit unterschiedlicher Tumorentität ist die Angst vor der Progredienz der Erkrankung sogar der wichtigste Teil der Belastung der Patienten [93]. Eine Querschnittsstudie von Mehnert et al. mit 1083 Brustkrebspatientinnen zeigte durchschnittlich 47 Monate nach Diagnose bei 23.6% der Patientinnen eine moderate bis hohe

Progredienzangst. Die Progredienzangst war hier signifikant assoziiert unter anderem mit jüngerem Alter, dem Krankheitsprogress, der physischen und mentalen Lebensqualität und dem Coping-Style, also der Art und Weise der Krankheitsbewältigung. Keine Assoziation mit der Progredienzangst zeigte die Variable der Zeit nach Diagnose [104]. Eine Studie von Mehnert et al. mit 1281 Krebspatienten während und nach der Rehabilitation ergab ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten 18.1% der Patienten einen hohen und 66.6% einen moderaten Grad an Progredienzangst. Trotz einem über die Zeit abnehmenden Grad der Progredienzangst war diese zum Zeitpunkt des Follow-Ups mit 17.2% hohem und 67.6% moderatem Niveau erhöht vorhanden. Prädiktoren für eine erhöhte Progredienzangst ein Jahr nach Rehabilitation waren unter anderem sozialer Status, hämatologische Malignitäten, Schmerzen, eine große Anzahl physischer Symptome und Depression. Das Alter der Patienten wies hier keine Korrelation mit Grad der Progredienzangst auf [105]. Eine aktuelle Metaanalyse von 17 publizierten Studien zeigt auf, dass Krebspatienten noch Jahre nach der Diagnose an Progredienzangst leiden, wobei die meisten Studien einen moderaten bis hohen Intensitätsgrad feststellen konnten. Eine signifikante Entwicklung über die Zeit war hier nicht zu erkennen, auch Langzeitüberlebende waren noch signifikant betroffen. Ein erhöhter Grad an Progredienzangst wurde festgestellt in Verbindung mit niedrigerer Bildung, weniger Optimismus oder der Ethnizität. Eine Assoziation wurde gefunden zwischen vorhandener Progredienzangst und einer niedrigeren Lebensqualität sowie psychologischem Wohlbefinden [106].

Der Einfluss des Alters auf den Grad der Progredienzangst ist laut bestehender Studienlage nicht ganz geklärt, es existieren hier widersprüchliche Ergebnisse.

Laut einer Metaanalyse von Koch et al. wurde in nur 2 von 7 Studien eine signifikante Assoziation gefunden. Die Patientenkohorte bestand hier beide Male aus Brustkrebspatientinnen. Jüngerer Alter war hier mit höheren Werten assoziiert. Die restlichen fünf Studien fanden keine Assoziation zwischen Alter und Progredienzangst [106]. Laut einer Studie von Berg et al. mit 863 chronisch kranken Patienten bestand ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Höhe der Progredienzangst. Patienten jüngerer Alters waren stärker von Progredienzangst betroffen. Weitere Prädiktoren waren weibliches Geschlecht

sowie eine ungünstige wirtschaftliche und berufliche Situation [107]. Eine Studie von Mehnert et al. 2013 fand keine Assoziation zwischen der Progredienzangst und dem Alter [105].

#### 1.4 Fragestellung und Hypothesen

Zentraler Gegenstand der Datenerhebung war die Frage, wie hoch die Prävalenz von psychischer Belastung im Sinne von Angst und Depression bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation ist. Wir nahmen an, dass eine erhebliche Anzahl von Patienten nach allogener Stammzelltransplantation unter Symptomen der psychischen Belastung (Angst und depressive Erkrankung) leidet.

Des Weiteren sollte untersucht werden, welche Anzahl an Patienten mit psychosozialer Belastung adäquat fachspezifisch behandelt wird, wobei wir davon ausgingen, dass die Mehrheit der von psychischer Belastung betroffenen Patienten nicht adäquat diagnostiziert und behandelt ist.

Ein weiterer Untersuchungsgegenstand war der Zusammenhang zwischen der psychischen Belastung mit soziodemographischen und medizinischen Variablen.

Hier haben wir haben angenommen, dass nicht-verheiratete Patienten, weibliche Patienten und ältere Patienten in höherem Grad psychisch belastet sind und dass medizinische Komplikationen wie eine akute GvHD Grad II-IV, eine chronische GvHD, eine CMV-Reaktivierung oder eine Notfalleinweisung nach Transplantation zu einer höheren psychischen Belastung der Patienten führen. Ebenfalls nahmen wir an, dass ein Stammzelltransplantat eines HLA-kompatiblen verwandten Spenders im Vergleich zu einem Transplantat eines HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spenders aufgrund eines geringeren Risikos für Komplikationen zu einer niedrigeren psychischen Belastung führt.

Im Hinblick auf diese Zusammenhänge hat die Medizinische Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg eine prospektiv geplante Querschnittsanalyse zur Untersuchung der psychischen Auswirkungen einer allogenen Stammzelltransplantation durchgeführt. Trotz der begrenzten Kohorte sollte uns die Studie erlauben einen ersten Überblick, mit Hilfe einer Bestandsaufnahme mittels einer deskriptiven Statistik, über die Thematik zu gewinnen und wenn

möglich Gruppen anhand soziodemographischer und durch die Transplantation bestimmte Merkmale zu vergleichen.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die Daten der vorliegenden Studie wurden in der Ambulanz für Knochenmarktransplantation des Zentrums für Blutstammzelltransplantation der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg erhoben. Es handelt sich um eine prospektiv geplante, nicht-interventionelle Querschnittsstudie. Das übergreifende Ziel der Untersuchung war es, die Prävalenz von psychischer Belastung in Form von Angst- und depressiver Symptomatik sowie von posttraumatischen Belastungsstörungen nach allogener Stammzelltransplantation zu ermitteln, der Frage nach adäquater Diagnostik und Behandlung betroffener Patienten nachzugehen sowie den Zusammenhang des Grades der psychischen Belastung mit soziodemographischen und medizinischen Variablen zu testen.

Insgesamt sollten 25 auswertbare Befragungen vorliegen. Um für nicht auswertbare Fragebögen zu korrigieren, sollten bis zu 50 Patienten eingeschlossen werden.

Diese Dissertationsschrift beschäftigt sich ausschließlich mit „Distress“, was depressive- und Angsterkrankungen beinhaltet. Die Durchführung der Studie als prospektiv geplante Fragebogenanalyse wurde vor Studienbeginn durch die zuständige Ethikkommission genehmigt (Aktenzeichen des Ethikantrags 186/11). Alle Patienten sollten vor der Studie umfassend aufgeklärt werden und schriftlich in die Studienteilnahme einwilligen.



## **2.2 Ablauf der Datenerhebung**

Die Teilnehmer der Studie wurden zwischen dem 19. Juli und 12. August 2011 in der Ambulanz für Knochenmarktransplantation des Zentrums für Blutstammzelltransplantation der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg mobilisiert. Der Fallzahlplanung entsprechend wurden 50 Patienten, welche mittels allogener Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Würzburg behandelt worden waren und die Nachsorge in der Ambulanz für Knochenmarktransplantation des Zentrums für Blutstammzelltransplantation der Medizinischen Klinik und Poliklinik II wahrnahmen, konsekutiv erfasst und willigten in die Studienteilnahme ein.

Zu Beginn ihres ambulanten Termins wurden die Patienten ausführlich über den Nutzen und mögliche Risiken dieser Studie aufgeklärt. Alle Teilnehmer konnten dann ihr schriftliches Einverständnis erklären. Diese wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg zugelassen. Die Teilnehmer wurden gebeten, einen Fragebogenkatalog, bestehend aus mehreren etablierten Fragebögen, auszufüllen. Alle Patienten wurden bei dieser Gelegenheit und unabhängig von der Studie auf die Möglichkeit zur Nutzung des psychoonkologischen Angebots der Medizinischen Klinik II hingewiesen.

## **2.3 Beschreibung der Stichprobenerhebung**

### **2.3.1 Einschlusskriterien**

Einschlusskriterien zur Teilnahme an unserer Studie umfassten die Erkrankung an hämatologische Malignitäten welche mit allogener Stammzelltransplantation therapiert wurden, ein Alter > 18 Jahre und gute Deutschkenntnisse.

### **2.3.2 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien implizierten kognitive Einschränkungen oder eine instabile medizinische Kondition mit daraus folgender stationärer Aufnahme.

### **2.3.3 Messzeitpunkt**

Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Phase nach der Therapie mittels Stammzelltransplantation. Der Zeitraum nach erfolgter Stammzelltransplantation konnte individuell unterschiedlich sein.

## **2.4 Untersuchungsinstrumente**

Erfasst wurde für diese Arbeit der Grad der Belastung durch Angst- und Depressive Symptome. Die Teilnehmer füllten das Modul für generalisierte Angststörungen (GAD-7), das Modul für depressive Erkrankungen (PHQ-9) des Gesundheitsfragebogens für Patienten und die kurze Version des Progredienzangst-Fragebogens (PA-F-KF) aus.

### **2.4.1 Modul für generalisierte Angststörungen (GAD-7) des Gesundheitsfragebogens für Patienten**

Um mögliche Fälle einer generalisierten Angststörung zu erfassen, wurde das 7 Items umfassende Modul für generalisierten Angststörungen (GAD-7) des Gesundheitsfragebogen für Patienten [108] verwendet.

Der GAD-7 ist ein Selbstbeurteilungsbogen, welcher nicht nur als Werkzeug des Screenings für die generalisierte Angststörung verwendbar ist, sondern auch fast ebenso gut Panikstörungen, Posttraumatische Belastungsstörung und soziale Angststörungen detektieren kann [109]. Die Patienten beantworten mittels des GAD-7 sieben Fragen, welche auf die Symptomatik (nach DSM IV-Kriterien) einer generalisierten Angststörung bezogen sind. Die DSM IV-Kriterien für eine generalisierte Angststörung sind übermäßige Angst und Sorge beziehungsweise furchtsame Erwartung bezüglich mehrerer Ereignisse oder Tätigkeiten sowie Schwierigkeiten, diese zu kontrollieren. Hinzu kommen Symptome wie Ruhelosigkeit, leichte Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Reizbarkeit, Muskelspannung und Schlafstörungen. Die Patienten geben an, inwieweit sie diese Symptome in den letzten zwei Wochen beeinträchtigt haben. Dafür kann zwischen den Antwortmöglichkeiten „Überhaupt nicht“, „An einzelnen Tagen“, „An mehr als der Hälfte der Tage“ und „Beinahe jeden Tag“ gewählt werden, welche jeweils mit

0, 1, 2 oder 3 Punkten berechnet werden. Die Gesamtpunktzahl des GAD-7 bewegt sich von 0 bis 21 Punkten. Punktzahlen von 5, 10 oder 15 verweisen jeweils auf eine milde, moderate oder schwere Ausprägung von Symptomen einer generalisierten Angststörung. Die ersten beiden Elemente des GAD-7 bilden als GAD-2 eine Teilwertigkeit der Skala. Sie repräsentieren Kernsymptome der generalisierten Angststörung, Punktzahlen bewegen sich hier zwischen 0 und 6 Punkten [109]. Die ersten drei Items des GAD-7 enthalten zwei Kernsymptome (A und B) der Definition der generalisierten Angststörung nach DSM IV-Kriterien [108]. Der GAD-7 weist nach Spitzer et al. eine gute Reliabilität, sowie Kriteriums-, Konstrukt-, Einfluss-, und Verfahrensvalidität auf [108]. Er wurde in einer Studie mit über 5000 Probanden von Löwe et al. 2006 als reliabler und valider Selbstbeurteilungs-Fragebogen bestätigt [110]. Die innere Konsistenz des GAD-7 wird als hervorragend bezeichnet (Cronbach  $\alpha = .92$ )[108]. Spitzer et al. geben die Sensitivität mit 89% und die Spezifität mit 82% bei einem Cut-off Wert > 10 an [108]. In der vorliegenden Studie wurde dieser Cut-Off-Wert benutzt, um die Patienten als psychisch belastet zu definieren. Diese Werte wurden durch eine 965 Patienten umfassenden Studie aus dem Jahr 2007 von Kroenke et al. bestätigt. Hier waren bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 10$  die Sensitivität ebenso 89% und die Spezifität 82% für die Diagnose einer generalisierten Angststörung [109].

#### **2.4.2 Modul für depressive Erkrankungen (PHQ-9) des Gesundheitsfragebogens für Patienten**

Das Modul für depressive Erkrankungen (PHQ-9) des Gesundheitsfragebogens für Patienten ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, der als Screeningmethode für Depressivität eingesetzt wird. Er diagnostiziert depressive Störungen auf Grundlage von DSM-IV Kriterien und gilt als reliable und valide Methode zur Erfassung des Schweregrads einer Depression [111].

Der PHQ-9 beinhaltet 9 Elemente, welche mit den 9 DSM-IV Kriterien für Depressivität korrelieren [111]. Diese sind depressive Verstimmung, vermindertes Interesse oder weniger Freude an Tätigkeiten des täglichen Lebens, verminderter oder gesteigerter Appetit, Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Müdigkeit oder Energieverlust,

Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuldgefühle, verminderte Denk-, Konzentrations- oder Entscheidungsfähigkeit, wiederkehrende Gedanken an den Tod oder Suizidvorstellungen. Die Patienten bewerten mittels der 9 Elemente des PHQ-9, inwieweit sie in den letzten zwei Wochen durch Symptome der Major Depression beeinträchtigt waren. Hierfür stehen ihnen, wie beim GAD-7, die Antwortmöglichkeiten „Überhaupt nicht“, „An einzelnen Tagen“, „An mehr als der Hälfte der Tage“ und „Beinahe jeden Tag“ zur Verfügung, welche jeweils mit 0, 1, 2 oder 3 Punkten berechnet werden. Die Gesamtpunktzahl des PHQ-9 bewegt sich von 0 bis 27 Punkten. Punktzahlen von 5, 10, 15 oder 20 verweisen jeweils auf eine milde, moderate, moderat schwere oder schwere Ausprägung depressiver Symptomatik [111]. Laut einer 6000 Patienten umfassenden Studie von Kroenke et al. im Jahr 2001 diagnostiziert ein PHQ-9-Wert  $\geq 10$  eine Major Depression mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 88% [111].

Wir haben diesen Cut-off-Wert von 10 verwendet, um die Patienten als psychisch belastet zu definieren.

In einer Studie von aus dem Jahr 2001 von Kroenke wurde die interne Reliabilität mit einem Cronbach  $\alpha = 0.89$  beziehungsweise 0.86 als exzellent beschrieben. Die Studie bestätigt ebenso die Kriteriums- / Konstrukt- und externe Validität. Der positiv prädiktive Wert des PHQ-9 wird hier mit 31% - 51%, je nach Cut-off und die „Area under the curve (AUC)“ wird für den PHQ-9 mit 0.95 für die Major Depression angegeben [111]. Die diagnostischen Eigenschaften des PHQ-9 im Hinblick auf die Major Depression wurden in einer Metaanalyse von Gilbody et al. 2007 als gut bezeichnet. Des Weiteren wurde hier bestätigt, dass der PHQ-9 sich in einem breiten Spektrum von Kulturen und Übersetzungen gut behaupten kann [112].

#### **2.4.3 Kurzform des Progredienzangst – Fragebogens (PA-F-KF)**

Die Kurzform des Progredienzangst-Fragebogens (PA-F-KF) ist ein 12 Items beinhaltendes Instrument, welches zur Messung der Progredienzangst bei chronisch erkrankten Patienten eingesetzt werden kann. Sie ist die kurze Version des Progredienzangst-Fragebogens (PA-F) von Herrschbach et al. [92], welche von Mehnert et al. in einer Studie 2006 mit Brustkrebspatientinnen validiert wurde

[113]. Der PA-F-KF wurde hier als valider und reliabler Fragebogen bestätigt [113]. Jedes der zwölf Items des PA-F-KF wird auf einer 5 Punkte Likert-Skala mit einem Punktwert von 1 („niemals“) bis 5 („sehr oft“) bewertet. Dabei deuten höhere Werte jeweils auf einen höheren Grad der Angst hin [104]. Der PA-F-KF hat einen maximalen Gesamtpunktwert von 60. Er kann so als kontinuierliche Messeinheit oder mit einem cut-off Wert  $\geq 34$ , wie in unserer Studie, benutzt werden um Angst vor einer Progredienz anzuzeigen [104]. Die innere Konsistenz des PA-F-KF ist mit einem Cronbach  $\alpha = 0.87$  als sehr hoch einzustufen [113].

#### **2.4.4 Soziodemographische Daten**

Die soziodemographischen Daten wurden mit einem eigenen Fragebogen erhoben, der nach Deck et al. modifiziert wurde [114]. Elemente des Fragebogens sind unter anderem Alter, Geschlecht, Staatsangehörigkeit, Familienstand, Partnerschaftsverhältnis, Bildungsabschluss, Ausbildungsabschluss und Erwerbsstatus.

#### **2.5 Medizinische Daten**

Aus den Patientenakten der Teilnehmer wurden die relevanten medizinischen Daten entnommen. Hierzu zählen das Auftreten von Komplikationen wie die akute oder chronische GvHD oder eine CMV-Reaktivierung, die zugrundeliegende hämatologische Malignität, die Stammzellquelle, die Art der allogenen Stammzelltransplantation und die Zahl der Notfallaufnahmen seit der Transplantation.

#### **2.6 Statistische Auswertung**

In dieser Querschnittsstudie werden die Stichprobenmerkmale als Prozentangaben, Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Da die Daten normalverteilt gewesen sind, wurde der t-Test als Test auf Mittelwertsunterschiede in zwei unabhängigen Stichproben (eine Gruppe ordinale

Daten, eine Gruppe metrische Daten) gewählt. Mittels Levene-Test wurden die Daten auf Varianzgleichheit geprüft. Der Leven-Test lieferte in allen Fällen nicht signifikante Ergebnisse. Ein p-Wert von  $< 0.05$  wurde als statistische signifikant angesehen. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der IBM SPSS Statistics 19 Software.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Untersuchungsstichprobe

Der Fallzahlplanung entsprechend willigten 50 Patienten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich in die Studienteilnahme ein. Insgesamt mussten 9 Patienten (18%) aufgrund von nicht zurückgegebenen Fragebögen von der Endanalyse ausgeschlossen werden. Somit ergab sich eine Zahl von 41 auswertbaren Patienten (82%). Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Teilnahmestatistik

Tabelle kopiert und ins Deutsche übersetzt. Genehmigung des Verlages zur Verwendung vorliegend. Quelle: Hefner, J., Kapp, M., Drebingen, K., Dannenmann, A., Einsele, H., Grigoleit, G-U., Faller, H., Csef, H., Mielke, S., *High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age*. Bone Marrow Transplant, 2014. **49**(4): p. 581-4. n: Anzahl.

|   | n (%)     |
|---|-----------|
| Totale Anzahl der Teilnehmer  | 50 (100%) |
| Aus der Untersuchung ausgeschlossene Teilnehmer<br>(durch fehlende Rückgabe der Fragebögen) | 9 (18%)   |
| In die Analyse eingeschlossene Teilnehmer   | 41 (82%)  |

#### 3.1.1 Soziodemographische Charakterisierung

Unsere untersuchte Stichprobe (n=41) setzte sich zusammen aus 28 (68%) Männern und 13 (32%) Frauen. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer betrug 53.4 ( $\pm$  12.15) Jahre mit einer Spannweite von 21 - 74 Jahren. 35 (85%) Patienten waren verheiratet. 34 (83%) lebten zum Zeitpunkt der Untersuchung zusammen mit einem Partner. Der Hauptteil der Teilnehmer hatte als höchsten schulischen

Abschluss die Haupt-/Volksschule absolviert (19 Teilnehmer, 46%). 8 (20%) Teilnehmer hatten das Abitur / Allgemeine Hochschulreife (Tabelle 2).

Tabelle 2: Soziodemographische Daten der Stichprobe (n=41)

Tabelle kopiert und ins Deutsche übersetzt. Genehmigung des Verlages zur Verwendung vorliegend. Quelle: Hefner, J., Kapp, M., Drebinger, K., Dannenmann, A., Einsele, H., Grigoleit, G-U., Faller, H., Csef, H., Mielke, S., *High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age*. Bone Marrow Transplant, 2014. 49(4): p. 581-4. M: Mittelwert; n: Anzahl; SD: Standardabweichung; yrs: Jahre.

|                                    | n (%)              |
|------------------------------------|--------------------|
| <b>Alter (M±SD)</b>                | 53.37 ± 12.15 yrs. |
| <b>Geschlecht (n)</b>              |                    |
| Männlich                           | 28 (68%)           |
| Weiblich                           | 13 (32%)           |
| <b>Familienstand (n)</b>           |                    |
| Verheiratet                        | 35 (85%)           |
| Nicht verheiratet                  | 6 (15%)            |
| Zusammenleben mit Partner          |                    |
| Ja                                 | 34 (83%)           |
| Nein                               | 4 (10%)            |
| Fehlende Angabe                    | 3 (7%)             |
| <b>Schulbildung (n)</b>            |                    |
| Hauptschule/Volksschule            | 19 (46%)           |
| Realschule / Mittlere Reife        | 11 (27%)           |
| Fachhochschule                     | 3 (7%)             |
| Abitur / Allgemeine Hochschulreife | 8 (20%)            |

### 3.1.2 Medizinische Charakterisierung

Tabelle 3 zeigt die medizinische Charakterisierung der untersuchten Stichprobe.



Sie gibt unter anderem eine Übersicht über den prozentualen Anteil der medizinischen Komplikationen der Stammzelltransplantation, welche bei den Teilnehmern unserer Studie auftraten.

Die Mehrzahl der Patienten, nämlich 24 (59%), litt an einer chronischen Graft-versus-Host-Reaktion. 9 (22%) der Patienten hatten eine akute Graft-versus-Host-Reaktion durchgemacht. Eine CMV-Reaktivierung war bei 22 (54%) der Teilnehmer aufgetreten. Die hämatologischen Malignitäten, die der Therapie der Stammzelltransplantation zugrunde lagen, waren bei 22 (54%) der Teilnehmer myeloischer und bei 19 (46%) der Teilnehmer lymphatischer Ursache. Als Quelle der Stammzellen hatte bei 39 (95%) Patienten peripheres Blut gedient. Bei nur jeweils einem (2%) der Patienten wurde Knochenmark oder Nabelschnurblut verwendet. Bei den Teilnehmern der Studie wurden unterschiedliche Arten der allogenen Stammzelltransplantation durchgeführt. Bei 21 (51%) Teilnehmern und damit der Mehrzahl, war ein passender nicht-verwandter Spender der Donor, bei 9 (22%) Teilnehmern war es ein passender verwandter Spender. Bei 11 (27%) Teilnehmern wurden Transplantate mit HLA-Unterschieden (Mismatch, Haploidentität oder Nabelschnurblut.) transplantiert.

Tabelle 3 Medizinische Charakterisierung der Stichprobe (n=41)

Tabelle kopiert und ins Deutsche übersetzt. Genehmigung des Verlages zur Verwendung vorliegend. Quelle: Hefner, J., Kapp, M., Drebing, K., Dannenmann, A., Einsele, H., Grigoleit, G-U., Faller, H., Csef, H., Mielke, S., *High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age*. Bone Marrow Transplant, 2014. 49(4): p. 581-4. CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Graft versus Host Disease; M: Mittelwert; n: Anzahl; SD: Standardabweichung.

|   | n (%)    | M± SD     | min-max |
|---|----------|-----------|---------|
| <i>Ausgewählte Komplikationen</i>                                 |          |           |         |
| Akute GvHD II-IV insgesamt  | 9 (22%)  |           |         |
| Chronische GvHD (lokalisiert und extensiv)                        | 24(59%)  |           |         |
| CMV-Reaktivierung   | 22 (54%) |           |         |
| <i>Zugrundeliegende hämatologische</i>                            |          |           |         |
| <i>Malignität</i>   |          |           |         |
| Myeloisch   | 22 (54%) |           |         |
| Lymphatisch   | 19 (46%) |           |         |
| <i>Stammzellenquelle</i>  |          |           |         |
| Peripheres Blut   | 39 (95%) |           |         |
| Knochenmark   | 1 (2%)   |           |         |
| Nabelschnurblut   | 1 (2%)   |           |         |
| <i>Art der allogene Stammzelltransplantation</i>                  |          |           |         |
| Passender verwandter Spender                                      | 9 (22%)  |           |         |
| Passender nicht-verwandter Spender                                | 21 (51%) |           |         |
| Mismatch, haploidentisch, Nabelschnurblut                         | 11 (27%) |           |         |
| Zahl der Notfallaufnahmen seit allogener Stammzelltransplantation |          | 1.69±2.38 | 0-12    |

Wie in Tabelle 4 dargestellt, betrug der Mittelwert der Zeit zwischen Diagnose und allogener Stammzelltransplantation 837 Tage (SD=1608). Der Mittelwert der Zeit zwischen allogener Stammzelltransplantation und der Studie betrug 611 Tage (SD=614). Die Zahl der Notfallaufnahmen seit allogener Stammzelltransplantation war durchschnittlich 1.69 (SD=2.38).

Tabelle 4 : Relevante Zeitpunkte im Krankheits- und Untersuchungsverlauf

Tabelle kopiert und ins Deutsche übersetzt. Genehmigung des Verlages zur Verwendung vorliegend. Quelle: Hefner, J., Kapp, M., Drebinger, K., Dannenmann, A., Einsele, H., Grigoleit, G-U., Faller, H., Csef, H., Mielke, S., *High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age*. Bone Marrow Transplant, 2014. 49(4): p. 581-4. M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

| Anzahl der Tage zwischen                                | M ± SD   | min - max |
|---|----------|-----------|
| Diagnose und allogener Stammzelltransplantation         | 837±1608 | 60-9720   |
| allogener Stammzelltransplantation und Studienteilnahme | 611±614  | 25-2070   |

### 3.2 Psychische Belastung der Patienten

Tabelle 5 veranschaulicht die psychische Belastung der Patienten. Der Mittelwert für den GAD-7 lag bei  $6.2 \pm 5.1$  (SD). 11 (27%) Patienten erzielten einen Punktwert oberhalb des Cut-off-Wertes für die generalisierte Angststörung. Davon waren bei 8 (20%) Patienten eine moderate und bei 3 (7%) Patienten eine schwere Ausprägung der Symptomatik laut Punktwert zu beobachten.

Der Mittelwert für den PHQ-9 war  $7.5 \pm 4.5$  (SD). 11 (27%) Patienten erzielten einen Punktwert oberhalb des Cut-off-Wertes für erhöhte depressive Symptomatik. Davon waren bei 8 (20%) Patienten eine moderate, bei 2 (5%) Patienten eine moderat schwere und bei 1 (2%) Patienten eine schwere Ausprägung der depressiven Symptomatik zu beobachten.

Der Mittelwert für den FoP-Q-SF lag bei  $29.1 \pm 9.6$  (SD). 12 (29%) der Patienten erreichten einen Punktwert oberhalb des Cut-off-Wertes für Progredienzangst.

7 (17%) Patienten zeigten ein positives Ergebnis auf Angststörungen bei beiden Screening-Methoden, GAD-7 und FoP-Q-SF.

Insgesamt 16 (39%) Patienten nach den genannten Definitionen psychisch belastet und haben Punktwerte oberhalb des Cut-off-Wertes in mindestens einem Test erreicht.

Tabelle 5: Psychische Belastung der allo-Stx Patienten durch Angst- und Depressive Symptome (n=41)

Tabelle kopiert und ins Deutsche übersetzt. Genehmigung des Verlages zur Verwendung vorliegend. Quelle: Hefner, J., Kapp, M., Drebinger, K., Dannenmann, A., Einsele, H., Grigoleit, G-U., Faller, H., Csef, H., Mielke, S., *High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age*. Bone Marrow Transplant, 2014. 49(4): p. 581-4. GAD-7: Generalized Anxiety Disorder 7-item scale; n: Anzahl; PA-F-KF: Kurzform des Progredienzangst-Fragebogens; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9-item Depression Scale; SD: Standardabweichung.

| Art der psychischen Belastung<br>(Untersuchungsinstrument)      | Score [mean ± SD] | Anzahl an Patienten mit psychischer Belastung   |
|---|-------------------|---|
| Generalisierte Angststörung<br>(GAD-7)                          | 6.2 ± 5.1         | n=11 (27%)<br>[mittelgradig n=8 (20%);<br>schwer n=3 (7%)]                                  |
| Depression<br>(PHQ-9)   | 7.5 ± 4.5         | n=11 (27%)<br>[mittelgradig n=8 (20%);<br>mittelgradig schwer n=2<br>(5%); schwer n=1 (2%)] |
| Progredienzangst<br>(PA-F-KF)                                   | 29.1±9.6          | n=12 (29%)  |
| Distress durch mindestens ein Konstrukt (GAD-7, PHQ-9, PA-F-KF) |                   | n=16 (39%)  |

### 3.3 Psychische Belastung und fachspezifische Behandlung

Bei 16 (39%) Patienten war das Screening für mindesten eine psychische Erkrankung positiv. Von diesen 16 Patienten gaben 7 (44%) die Einnahme von Psychopharmaka an. In drei Fällen waren diese von einem Psychiater verschrieben worden. Nur diese 3 (19%) Patienten gaben auch Termine mit psychiatrischen Fachärzten an. Nur ein (6%) weiterer Patient befand sich in laufender Psychotherapie. Ein Patient, der laut unseren Kriterien nicht als psychisch belastet galt, nahm ein Psychopharmakon ein (Tabelle 6).

Tabelle 6: Fachspezifische Behandlung der allo-Stx Patienten mit psychischer Belastung

Tabelle kopiert und ins Deutsche übersetzt. Genehmigung des Verlages zur Verwendung vorliegend. Quelle: Hefner, J., Kapp, M., Drebinger, K., Dannenmann, A., Einsele, H., Grigoleit, G-U., Faller, H., Csef, H., Mielke, S., *High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age.* Bone Marrow Transplant, 2014. 49(4): p. 581-4. n: Anzahl.

|                               | Patienten mit psychischer Belastung<br>(n=18=100%)<br>n (%) |
|-------------------------------|---|
| Einnahme von Psychopharmaka   | 7 (44%)   |
| In psychiatrischer Behandlung | 3 (19%)   |
| Psychotherapie                | 1 (6%)  |

### 3.4 Psychische Belastung und Zusammenhänge mit Variablen

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Familienstand und der Ausprägung der individuellen psychischen Belastung. Ein jüngeres Alter stand signifikant im Zusammenhang mit einer höheren Progredienzangst ( $p=0.004$ , Tabelle 7 ). Zwischen CMV-Reaktivierung, akuter oder chronischer GvHD, Zahl der Notaufnahmen seit Transplantation und Quelle der Stammzellen konnten keine signifikanten Zusammenhänge beobachtet werden. Ebenso wurde keine Korrelation zwischen der Größe der Zeitspanne und dem Ausmaß psychischer Belastung nach allogener Transplantation gefunden (Tabelle 8).

**Tabelle 7 Psychische Belastung und Zusammenhänge mit soziodemographischen Daten (Werte der Untersuchung angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; n=41)**

Tabelle kopiert und ins Deutsche übersetzt. Genehmigung des Verlages zur Verwendung vorliegend. Quelle: Héfner, J., Kapp, M., Drebinger, K., Dannemann, A., Einsele, H., Grigoletti, G-U, Faller, H., Csef, H., Mielke, S., *High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age*. Bone Marrow Transplant, 2014. 49(4): p. 581-4. GAD-7: Generalized Anxiety Disorder 7-item; n: Anzahl; p: p-Wert/ probability value; PA-F-KF: Kurzform des Progredienzangst-Fragebogens; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9-Item Depression Scale; SD: Standardabweichung.

| Art der psychischen Belastung<br>(Untersuchungsinstrument) | Alter               |                    | Geschlecht       |                  | Familienstand         |                          |
|--|---------------------|--------------------|------------------|------------------|-----------------------|--------------------------|
|  | < 55 Jahre<br>n=21  | > 55 Jahre<br>n=20 | Männlich<br>n=28 | Weiblich<br>n=13 | Verheiratet<br>n=35   | Nicht verheiratet<br>n=6 |
| Generalisierte Angststörung<br>(GAD-7)                     | 7.6±4.4             | 4.9±5.5            | 6.4±5.4          | 6.0±4.4          | 6.6±5.2               | 4.3±3.9                  |
| Depression<br>(PHQ-9)                                      | 8.3±3.9             | 6.7±5.0            | 7.5±5.0          | 7.5±3.3          | 7.7±4.8               | 6.5±2.42                 |
| Progredienzangst<br>(PA-F-KF)                              | 33.1±8.0<br>p<0.004 |                    | 29.0±9.6         |                  | 29.0±10.1<br>30.2±5.7 |                          |

**Tabelle 8: Psychische Belastung und Zusammenhänge mit somatischen Variablen (Werte der Untersuchung angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; n=41)**

Tabelle kopiert und ins Deutsche übersetzt. Genehmigung des Verlages zur Verwendung vorliegend. Quelle: Helmer, J., Kapp, M., Drebinger, K., Dannemann, A., Einsele, H., Grigoletti, G-U, Faller, H., Csef, H., Mielke, S., *High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age*. Bone Marrow Transplant, 2014; 49(4): p. 581-4.  
 CMV: Cytomegalievirus; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder 7-Item; GVHD: Graft versus Host Disease; n: Anzahl; PA-F-KfF: Kurzform des Progredienzanst-Fragebogens; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9-Item Depression Scale; Tx: Transplantation.

| Art der psychischen Belastung<br>(Untersuchungsinstrument) | CMV – Reaktivierung |              | Akute GVHD II-IV |              | Chronische GVHD |              | Tage nach Tx (d) |               | Notfallaufnahmen nach Tx |            |
|--|---------------------|--------------|------------------|--------------|-----------------|--------------|------------------|---------------|--------------------------|------------|
|  | Ja<br>n=22          | Nein<br>n=19 | Ja<br>n=9        | Nein<br>n=32 | Ja<br>n=24      | Nein<br>n=17 | <360d<br>n=18    | ≥360d<br>n=23 | Keine<br>n=18            | ≥1<br>n=29 |
| Generalisierte Angststörung (GAD-7)                        | 7.2±5.5             | 5.2±4.3      | 5.7±6.6          | 6.4±4.6      | 6.5±4.8         | 5.8±5.5      | 4.7±5.2          | 7.6±4.8       | 6.5±4.6                  | 5.9±5.5    |
| Depression (PHQ-9)   | 8.6±4.6             | 6.4±4.1      | 7.8±5.2          | 7.5±4.4      | 7.5±4.7         | 7.6±4.3      | 6.8±4.2          | 8.1±4.9       | 6.7±4.0                  | 8.3±5.0    |
| Progredienzanst (PA-F-KfF)                                 | 29.6±10.2           | 28.5±9.0     | 23.8±11.7        | 29.3±9.2     | 29.8±8.7        | 28.2±10.9    | 26.6±10.5        | 31.1±8.6      | 30.11±9.5                | 28.09±9.9  |



## 4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Überblick über die Belastungssituation nach allogener Stammzelltransplantation zu gewinnen. Dazu wurde eine prospektiv angelegte Querschnittanalyse in der Ambulanz für Knochenmarktransplantation des Zentrums für Blutstammzelltransplantation der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt.

Die erhobenen Daten der vorliegenden Arbeit ergaben, dass 39% der 41 auswertbaren Patienten als psychisch belastet im Sinne der zuvor gestellten Definitionen gelten. Somit reflektiert die erhobene Stichprobe nur einen Teil der Grundgesamtheit, darf aber in Hinblick auf die hohe Prävalenz psychischer Belastungen als repräsentativ angesehen werden. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit den Ergebnissen anderen Studien. Das Posttransplantations-Screening einer Studie von Lee et al. 2005 wies mit 44% eine sehr ähnliche Prozentzahl psychisch belasteter Patienten nach Stammzelltransplantation auf [16]. Auch Symptomatik von Angst- und depressiven Erkrankungen waren hier Forschungsgegenstand. Eine prospektive Arbeit von Prieto et al. 2002 mit Stx-Patienten nennt eine Prävalenz von psychischen Erkrankungen von 44.1% [102]. Mosher et al. zeigen in ihrem Review auf, dass mit 5 bis über 40% insgesamt eine signifikante Minderheit von Patienten einen hohen Grad von Angst – und/oder depressiver Symptomatik vor, während und nach Stammzelltransplantation aufweisen [10].

Hinsichtlich der genaueren Betrachtung der Subgruppen in Form von Angst- und depressiver Symptomatik zeigten in der vorliegenden Studie 27% des untersuchten Patientenkollektivs durch Werte über dem Cut-Off Symptomatik einer generalisierten Angststörung. Durch Progredienzangst belastet waren 29% der Patienten und 17% zeigten Symptomatik in beiden Angst-Screeninguntersuchungen. Syrjala et al. sprechen von 41% der Patienten mit Symptomatik von Angsterkrankungen [95]. Mehnert et al. erfassten in einer Studie mit Brustkrebspatientinnen eine Zahl von 23.6% der Patientinnen mit moderaten bis hohen Level der Progredienzangst [104]. Dass Patienten im onkologischen

Setting häufiger von Symptomatik der Angst belastet sind als die Allgemeinbevölkerung zeigt die Studienlage [101, 102]. Die Angstsymptomatik kann jedoch in Form einer Angststörung neben der onkologischen Grunderkrankung eine eigene Krankheitsentität darstellen und die Patienten nachhaltig belasten und beeinflussen. Für den behandelnden Arzt gilt es dies zu differenzieren, pathologische Formen der Angst zu erkennen und den betroffenen Patienten gezielt fachspezifische Unterstützung zukommen zu lassen.

Das Screening auf depressive Symptomatik ergab in vorliegender Studie eine Anzahl betroffener Patienten von 27%. Auch hier finden sich ähnliche Zahlen in der Literatur. In einer Studie von Loberiza et al. 2002 zeigten sich bei 35% der Patienten 6 Monate nach Stammzelltransplantation charakteristische Symptome einer Depression [6]. Die Arbeit von Syrjala et al. 2004 in Form einer longitudinalen Studie, welche stammzelltransplantierte Patienten auf depressive Symptomatik untersuchte, ergab eine Anzahl von 22% der Patienten mit Symptomen einer klinischen Depression und 31% mit milder depressiver Symptomatik [13]. Jenks et al. nennen mit 27.6% der Patienten nach Stammzelltransplantation mit Kriterien einer klinischen Depression ein Jahr nach Stammzelltransplantation eine ähnliche Zahl [15]. Vor dem Hintergrund der Assoziation zwischen Depression und einer erhöhten Mortalität [6, 16, 24-27, 29, 76, 77] sowie der depressiven Erkrankung als Risikofaktor mit Einfluss auf den klinischen Erfolg der Therapie eines stammzelltransplantierten Patienten [6] unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Notwendigkeit die betroffenen Patienten zu identifizieren und ihnen gezielte Unterstützung zukommen zu lassen. Im onkologischen Setting sollte eine Abgrenzung zur Anpassungsstörung, als Reaktion auf ein derart belastendes Lebensereignis, gezogen und somit verhindert werden, dass psychische Belastung in Form einer depressiven Symptomatik als natürliche Konsequenz einer Krebserkrankung akzeptiert und nicht adäquat behandelt wird. Die vorliegende Datenerhebung sollte ferner auch eine Orientierung vorgeben, inwiefern die von psychischer Belastung betroffenen Patienten tatsächlich eine fachspezifische Behandlung erhalten. Unter der Annahme, dass diejenigen Patienten, welche laut dem Screening dieser Studie als belastet gelten, professionelle Hilfe eines Spezialisten benötigen, kann die Aussage getroffen

werden, dass die Patienten dieses Studienkollektivs psychisch nicht adäquat diagnostiziert und nicht ihren Ansprüchen gerecht behandelt werden. Bei 16 Patienten (39%) fiel das Screening positiv auf mindestens eine psychologische Störung aus. 7 (39%) dieser Patienten berichteten von der Einnahme von Psychopharmaka, welche in 3 Fällen von Psychiatern verschrieben waren. Nur diese 3 Patienten (19%) befanden sich dementsprechend in psychiatrischer Behandlung und nur ein Patient (6%) befand sich in laufender Psychotherapie. Diese deutliche Differenz zwischen tatsächlicher vorhandener und benötigter fachspezifischer Versorgung spiegelt sich auch in der Literaturrecherche wieder, da hier deutlich wurde, dass die Diagnose einer Depression zu selten gestellt und nicht ausreichend beziehungsweise gar nicht behandelt wird [18-22]. Holland et al. erfassten im Jahr 1999, dass weniger als 10% der onkologischen Patienten eine psychosoziale Betreuung erhalten [17]. Wittchen und Jacobi et al. zeigten, dass nur 26% der von depressiven Erkrankungen Betroffenen europaweit professionelle Hilfe durch das Gesundheitssystem erhalten [19]. Dass psychologische Interventionen im onkologischen Setting positive Auswirkungen haben, zeigen Meyer und Mark et al. 1995 [115].

Der Vergleich der psychischen Belastung mit soziodemographischen Daten ergab in vorliegender Studie keine Korrelation des Familienstandes mit der Höhe der psychischen Belastung. Wittenberg et al. und Giese-Davis et al. dagegen fanden, dass verheiratete onkologische Patienten durch eine weniger ausgeprägte Belastung durchaus einen Vorteil gegenüber nicht-verheirateten Patienten haben [116, 117]. Auch laut Mehnert et al. sind unverheiratete Patienten tendenziell emotional belasteter [118]. Des Weiteren konnte in unserer Analyse das weibliche Geschlecht nicht als Risikofaktor für eine erhöhte Belastung identifiziert werden. Andere Autoren haben diesen Aspekt gezielter untersucht. Bukberg et al. fanden keine Korrelation zwischen der Diagnose einer Major Depression und dem Geschlecht im onkologischen Setting [60]. Marinis et al. dagegen kamen zu dem Ergebnis, dass nach Stammzelltransplantation das weibliche Geschlecht häufiger durch Depressivität belastet ist [61]. Die Literaturrecherche ergab insgesamt größtenteils einen Geschlechterunterschied im Sinne eines erhöhten Risiko beim weiblichen Geschlecht für die Ausprägung depressiver Symptomatik [19, 56, 62-

64]. Paykel et al. erklärt die Disposition des weiblichen Geschlechts mit einer differierenden Verarbeitung von psychischer Belastung und deren Ausdruck. Auch die soziale Situation und möglicherweise auch biologische Mechanismen durch hormonelle Auswirkungen auf das Gehirn werden hier angeführt [63]. Höheres Alter korrelierte in der vorliegenden, sicherlich in der Fallzahl limitierten, Stichprobe nicht mit erhöhter psychischer Belastung. Jedoch zeigten die Ergebnisse auf, dass hier ein jüngeres Alter signifikant assoziiert mit höheren Werten der Progredienzangst war. Auch Mehnert et al. kommen zu dem Ergebnis, dass eine Assoziation zwischen erhöhter Progredienzangst und jüngeren Alter besteht [104]. Berg et al. verweisen ebenfalls auf diese Korrelation [107]. Dennoch herrscht in bestehender Literatur zu diesem Thema Uneinigkeit, einige Studien fanden nur teilweise oder keine bestehende Korrelation [105, 106]. Das Vorkommen einer erhöhten Progredienzangst bei Patienten jüngeren Alters kann nachvollziehbar erscheinen, wenn die Progredienzangst ein zukunftsorientiertes Denken einschließt. Menschen, die zu einem frühen Zeitpunkt des Lebens mit einem Ereignis wie einer Krebsdiagnose und konsekutiver Stammzelltransplantation konfrontiert werden, können sich durch eine Erkrankung in der Verfolgung ihres Lebensentwurfes in größerem Umfang bedroht sehen als ältere Menschen. Berg et al. sprechen in diesem Zusammenhang davon, dass sich die Progredienzangst nicht nur durch die medizinische, sondern auch durch die sozioökonomische Gesamtsituation der Patienten erklären lässt [107]. Das Wissen um eine bestehende Korrelation des Alters mit dieser Art der psychischen Belastung könnte dazu beitragen, jüngere Menschen als relevante Zielgruppe nicht zu vernachlässigen. Im Hinblick auf die Korrelation mit medizinischen Variablen ergab diese Studie keine signifikanten Assoziationen zwischen einer akuten oder chronischen GvHD, einer CMV-Reaktivierung, der Anzahl an Notfalleinweisungen seit allogener Stammzelltransplantation oder der Stammzellquelle und dem Grad der psychischen Belastung. Auch zwischen der Zeit seit allogener Stammzelltransplantation und der psychischen Belastung wurde keine signifikante Assoziation gefunden. Andere Autoren konnten hier divergierende Ergebnisse zeigen. Einen Zusammenhang einer chronischer GvHD mit erhöhter psychischer Belastung fanden Syrjala et al [13]. Lee et al. und auch

Andorsky et al. sprechen von einem Zusammenhang des Auftretens einer GvHD mit einer schlechteren Lebensqualität [69, 119]. Sun et al. beschreiben sogar ein zweifach erhöhtes Risiko für somatische psychische Belastung bei aktiver chronischer GvHD in einer Gruppe von über tausend Langzeitüberlebenden nach Stammzelltransplantation [8]. Das konsekutiv erfasste Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit war bezüglich der medizinischen Charakterisierung der Stichprobe relativ heterogen. Möglicherweise würde eine größere Untersuchung mit einer homogeneren Patientengruppe hier andere Ergebnisse zeigen [120]. Laut Flomenberg et al. hatte HLA-A, -B, -C, und -DRB1 high-resolution-Mismatch jeweils ähnliche nachteilige Auswirkungen auf die Mortalität. Allein HLA-A Mismatch zeigte signifikant schädliche Auswirkung im Zusammenhang mit dem Vorkommen einer GvHD. Flomenberg et al. empfehlen im Hinblick auf diese Ergebnisse, wenn es die klinischen Umstände erlauben, eine High-Resolution Klasse I Typisierung um die Spender-Selektion zu optimieren und das Outcome zu verbessern [44].

## 4.1 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eine hohe Prävalenz komorbider psychischer Erkrankungen nach einer stattgehabten allogenen Stammzelltransplantation auf, was durchaus therapeutische Konsequenzen hat. Dies unterstreicht den Bedarf einer Ergänzung des Betreuungsangebots, im Sinne einer fachspezifischen Behandlung, nach Stammzelltransplantation. Die aus der vorliegenden Studie hervorgegangenen Daten hinsichtlich der unzureichenden psychologischen Unterstützung verdeutlichen dies. Eine Therapie mittels Stammzelltransplantation bringt es mit sich, dass Patienten regelmäßig erneut hospitalisiert werden oder sich aufgrund ambulanter Nachkontrollen in der Klinik befinden. Hier ergibt sich großes Potential, ein gleichzeitiges Screening oder Interventionen bezüglich psychischer Belastung praktikabel in den Bereich des klinischen Alltag oder der ambulanten Nachbetreuung zu implementieren [16]. Der Grad der psychischen Belastung vor Transplantation scheint einen hohen prognostischen Wert für den Grad der psychischen Belastung nach Transplantation zu haben [14, 16, 24, 69, 96, 121]. Wenn die psychische Belastung vor Transplantation als Prädiktor für das Ausmaß der Belastung nach Transplantation angesehen werden kann, könnte man folgern, dass Patienten, welche sich vor Transplantation befinden, eine lohnende Zielgruppe für ein psychosoziales Screening und Interventionen sind [16]. Der Wert der psychischen Belastung vor Transplantation könnte also durch seine prognostische Funktion als aussagekräftiger Marker fungieren, anhand dessen ein Screening auf potentielle Risikopatienten mit hoher Belastung möglich wäre. Diesen Risikopatienten könnten konsekutiv Programme zur Intervention zur Verfügung gestellt werden [16, 69]. Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigten eine Korrelation von jüngerem Alter mit höheren Werten der Progredienzangst. Durch weitere Forschung zur Identifikation von Subgruppen könnte man diese gezielter mit individuellen Betreuungsangeboten unterstützen.

Durch die frühe Erkennung einer depressiven Erkrankung in der initialen Phase und einer adäquaten Behandlung könnte möglicherweise das Behandlungsergebnis der Erkrankung beeinflusst werden. Patienten, die an einer komorbiden depressiven Symptomatik leiden, weisen eine höhere Rate an gesundheitlichen Risikofaktoren in ihrem Verhalten auf und sind häufiger non-compliant in ihrer Therapie [72-75]. Durch eine Depressive Erkrankung und deren Symptomatik bedingte stationäre Krankenhausaufnahmen könnten möglicherweise verhindert werden [86]. So wäre es möglich, an komorbider psychischer Belastung erkrankten Patienten Leiden zu ersparen und deren Lebensqualität zu verbessern.

Für die medizinische Entwicklung der Zukunft ist es wünschenswert, dass die Komponente der psychischen Belastung von stammzelltransplantierten Patienten in geeignetem Maße in den Fokus der ärztlichen Aufmerksamkeit und Therapie gerückt wird. Dass dies momentan noch nicht übergreifend der Fall ist, zeigen die Daten der vorliegenden Arbeit. Für die Zeit vor und nach Stammzelltransplantation wäre es erstrebenswert, ein Netz der umfassenden Patientenbetreuung zu erstellen. Neue Studien geben Hinweise, dass der Einsatz von Antidepressiva wie Sertralin, ein Medikament aus der Gruppe der Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, einen positiven Einfluss auf die Dauer des Anwachsens des Transplantats („Engraftment time“), die stationäre Wiederaufnahme in ein Krankenhaus sowie die Mortalität nach Stammzelltransplantation haben kann [122]. Auch der Einsatz von mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus und Everolimus im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation eröffnet neue Möglichkeiten [123]. Neben der medikamentöser Therapie gehört hierzu auch die psychosoziale Betreuung im Rahmen der Psychoonkologie [124, 125]. Ein Beispiel für einen auf die kognitive Verhaltenstherapie gestützten spezifischen Ansatz der Behandlung von Progredienzangst bei chronisch erkrankten Patientin ist die Progredienzangsttherapie (PaThe)[126]. Des Weiteren zeigen Untersuchungen, dass bereits einfache therapeutische Ansätze, wie entspannende Atemübungen oder Kunsttherapie, eine positive Auswirkung mit Reduktion der Angstsymptomatik bei stammzelltransplantierten Patienten zeigen können [127, 128].

Obwohl die Diagnose und Behandlung einer Krebserkrankung oft mit einem hohen Grad an psychischer Belastung vergesellschaftet sind, wird diesem Thema im Alltag der onkologischen Betreuung selten nachgegangen [16, 129, 130]. Die emotionale Komponente wird hier oft vernachlässigt und psychische Belastung häufig als unvermeidbare Konsequenz einer Krebserkrankung akzeptiert. Um das Problem transparenter zu machen, soll diese Studie Zahlen dazu vorlegen, in welcher Größenordnung Patienten tatsächlich betroffen sind. Das Wissen um eine hohe Zahl Betroffener kann verwendet werden, um die Notwendigkeit für ein Screening zu unterstreichen, welches psychisch belastete Patienten effizient erkennt. Laut Studienlage können psychosoziale Interventionen eine günstige Auswirkung auf das Überleben von Krebspatienten haben [131-133] sowie dazu beitragen, deren Art der Krankheitsbewältigung und Lebensqualität zu verbessern [115, 134, 135]. Vor diesem Hintergrund wird deutlich wie wichtig es in Zukunft sein wird, diese Zusammenhänge genauer zu erforschen, Programme für ein psychologisches Screening aufzubauen und Interventionsmöglichkeiten zur Unterstützung der Betroffenen zu gestalten um einen Weg für eine optimale Genesung von Körper und Geist in wechselseitiger Beziehung zu schaffen.



## 5 Zusammenfassung

Die Diagnose einer Krebserkrankung und die folgende Therapie mittels Stammzelltransplantation sind ein tiefgreifender Einschnitt in das Leben eines Menschen und können mit erheblicher psychischer Belastung einhergehen, jedoch wird im onkologischen Setting der Frage nach psychischer Belastung oft nur unzureichend nachgegangen. Vor dem Hintergrund der weitreichenden Konsequenzen psychischer Erkrankungen soll diese Studie Zahlen vorlegen, welche dieses Problem verdeutlichen.

Die vornehmliche Intention dieser Arbeit war es, die Prävalenz von psychischer Belastung in Form von Angst- und depressiver Symptomatik sowie von posttraumatischen Belastungsstörungen nach allogener Stammzelltransplantation zu ermitteln, zu evaluieren inwiefern die Betroffenen eine adäquate Diagnostik und Behandlung erhalten sowie ferner eine Assoziation des Grades der psychischen Belastung mit soziodemographischen und medizinischen Variablen zu prüfen.

Die Datenerhebung erfolgte in Form einer prospektiv geplanten, non-interventionellen Querschnittsstudie. Die Durchführung der Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission genehmigt. Der Fallzahlplanung entsprechend wurden konsekutiv 50 Patienten erfasst, welche sich in der ambulanten Nachbetreuung in der Ambulanz für Knochenmarktransplantation des Zentrums für Blutstammzelltransplantation der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg befanden. 41 Patienten füllten den Fragebogenkatalog, bestehend aus mehreren etablierten Fragebögen, aus. Die Ausprägung der Symptomatik von Angst und Depression wurde anhand verschiedener Selbstbeurteilungs-Fragebögen bewertet. Hierzu dienten das Modul für generalisierte Angststörungen (GAD-7) und für depressive Erkrankungen (PHQ-9) des Gesundheitsfragebogens für Patienten und die kurze Version des Progredienzangst-Fragebogens (PA-F -KF).

Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer betrug 53 Jahre (21-74 Jahre). Der Mittelwert der Zeit zwischen allogener Stammzelltransplantation und der Studie

betrug 614 Tage. Insgesamt 16 (39%) Patienten galten nach den genannten Definitionen als psychisch belastet. 11 dieser Patienten zeigten Symptome einer generalisierten Angststörung, 12 davon litten unter Progredienzangst und 11 Patienten zeigten Symptomatik einer Depression. Jüngerer Alter unter 55 Jahren war signifikant assoziiert mit erhöhter Progredienzangst. Nur wenige der als psychisch belastet definierten Patientin befanden sich in fachspezifischer Betreuung.

Die vorliegende Arbeit zeigt auf, dass Patienten nach allogener Stammzelltransplantation häufig von psychischer Belastung betroffen sind und nur selten professionelle fachspezifische Unterstützung erhalten. Die Erfassung der psychosozialen Belastung nach einer allogenen Stammzelltransplantation sowie die Kenntnis der Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität eines Patienten kann genutzt werden für eine Integration der psychoonkologischen Therapie (Screening-Programme und psychologische Interventionen) als Säule einer ganzheitlichen Behandlung im Rahmen der Stammzelltransplantation vor dem Hintergrund der Gewährleistung einer medizinisch sowie ökonomisch und menschlich optimierten Patientenversorgung.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden international in Bone Marrow Transplant im Jahre 2014 publiziert (Hefner, J., Kapp, M., Drebing, K., Dannenmann, A., Einsele, H., Grigoleit, G-U., Faller, H., Csef, H., Mielke, S. *High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age.* Bone Marrow Transplant, 2014. 49(4): p. 581-4.) und auf der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Wien im Oktober 2013 präsentiert. Die Publikation enthält auch Resultate der Dissertation von Katharina Drebing.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland*. 2016.
2. VanDusen, H., et al., *Quality of life and depression during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation to predict quality of life and post-traumatic stress disorder symptoms at 6 months post-transplant*. J Clin Oncol, 2015. **33**(29\_suppl): p. 215.
3. Oguz, G., S. Akin, and Z. Durna, *Symptoms after hospital discharge following hematopoietic stem cell transplantation*. Indian J Palliat Care, 2014. **20**(1): p. 41-9.
4. Prieto, J.M., et al., *Role of depression as a predictor of mortality among cancer patients after stem-cell transplantation*. J Clin Oncol, 2005. **23**(25): p. 6063-71.
5. Rusiewicz, A., et al., *Psychological distress in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation*. Psychooncology, 2008. **17**(4): p. 329-37.
6. Loberiza, F.R., Jr., et al., *Association of depressive syndrome and early deaths among patients after stem-cell transplantation for malignant diseases*. J Clin Oncol, 2002. **20**(8): p. 2118-26.
7. Mosher, C.E., et al., *Quality of life concerns and depression among hematopoietic stem cell transplant survivors*. Support Care Cancer, 2011. **19**(9): p. 1357-65.
8. Sun, C.L., et al., *Adverse psychological outcomes in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS)*. Blood, 2011. **118**(17): p. 4723-31.
9. Passweg, J.R., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually*. Bone Marrow Transplant, 2016. **51**(6): p. 786-92.
10. Mosher, C.E., et al., *Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature*. Psychooncology, 2009. **18**(2): p. 113-27.
11. Hilgendorf I, G.H., Halter JP, Lawitschka A, Bert H, Wolff D, *Long-term follow-up after allogeneic stem cell transplantation*. Dtsch Arztebl (Int 2015): p. 112, 51-8.
12. Fife, B.L., et al., *Longitudinal study of adaptation to the stress of bone marrow transplantation*. J Clin Oncol, 2000. **18**(7): p. 1539-49.
13. Syrjala, K.L., et al., *Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma*. JAMA, 2004. **291**(19): p. 2335-43.
14. Jim, H.S., K.L. Syrjala, and D. Rizzo, *Supportive care of hematopoietic cell transplant patients*. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. **18**(1 Suppl): p. S12-6.
15. Jenks Kettmann, J.D. and E.M. Altmaier, *Social support and depression among bone marrow transplant patients*. J Health Psychol, 2008. **13**(1): p. 39-46.

16. Lee, S.J., et al., *Routine screening for psychosocial distress following hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2005. **35**(1): p. 77-83.
17. Holland, J.C., *NCCN practice guidelines for the management of psychosocial distress*. National Comprehensive Cancer Network. Oncology (Williston Park), 1999. **13**(5A): p. 113-47.
18. Passik, S.D., et al., *Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer*. J Clin Oncol, 1998. **16**(4): p. 1594-600.
19. Wittchen, H.U. and F. Jacobi, *Size and burden of mental disorders in Europe-- a critical review and appraisal of 27 studies*. Eur Neuropsychopharmacol, 2005. **15**(4): p. 357-76.
20. Fallowfield, L., et al., *Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer*. Br J Cancer, 2001. **84**(8): p. 1011-5.
21. Sharpe, M., et al., *Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs*. Br J Cancer, 2004. **90**(2): p. 314-20.
22. Perez-Stable, E.J., et al., *Depression in medical outpatients. Underrecognition and misdiagnosis*. Arch Intern Med, 1990. **150**(5): p. 1083-8.
23. Ormel, J., et al., *Recognition, management, and course of anxiety and depression in general practice*. Arch Gen Psychiatry, 1991. **48**(8): p. 700-6.
24. Stommel, M., B.A. Given, and C.W. Given, *Depression and functional status as predictors of death among cancer patients*. Cancer, 2002. **94**(10): p. 2719-27.
25. Watson, M., et al., *Influence of psychological response on survival in breast cancer: a population-based cohort study*. Lancet, 1999. **354**(9187): p. 1331-6.
26. Brown, K.W., et al., *Psychological distress and cancer survival: a follow-up 10 years after diagnosis*. Psychosom Med, 2003. **65**(4): p. 636-43.
27. Costanzo, E.S., M.B. Juckett, and C.L. Coe, *Biobehavioral influences on recovery following hematopoietic stem cell transplantation*. Brain Behav Immun, 2012.
28. Spiegel, D. and J. Giese-Davis, *Depression and cancer: mechanisms and disease progression*. Biol Psychiatry, 2003. **54**(3): p. 269-82.
29. Colon, E.A., et al., *Depressed mood and other variables related to bone marrow transplantation survival in acute leukemia*. Psychosomatics, 1991. **32**(4): p. 420-5.
30. Park, J.E., et al., *Psychological distress as a negative survival factor for patients with hematologic malignancies who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Pharmacotherapy, 2010. **30**(12): p. 1239-46.
31. Hoodin, F., et al., *Do negative or positive emotions differentially impact mortality after adult stem cell transplant?* Bone Marrow Transplant, 2006. **38**(4): p. 255-64.
32. McGregor, B.A., et al., *The effect of pre-transplant distress on immune reconstitution among adult autologous hematopoietic cell transplantation patients*. Brain Behav Immun, 2013. **30 Suppl**: p. S142-8.

33. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, D., *Jahresbericht 2015*. 2016: p. S.11 ,S. 17, S.19.
34. Passweg, J.R., et al., *Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011*. Bone Marrow Transplant, 2013.
35. Copelan, E.A., *Hematopoietic stem-cell transplantation*. N Engl J Med, 2006. **354**(17): p. 1813-26.
36. Lüllmann-Rauch, R., *Taschenlehrbuch Histologie*. 2. ed2006, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
37. Osawa, M., et al., *Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell*. Science, 1996. **273**(5272): p. 242-5.
38. Stewart, A.K., et al., *Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial*. J Clin Oncol, 2001. **19**(17): p. 3771-9.
39. Brenner, M.K., et al., *Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation*. Lancet, 1993. **341**(8837): p. 85-6.
40. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, D., *Jahresbericht 2012*, 2013.
41. Rassow, J.H., Karin; Netzker, Roland; Deutzmann, Rainer, *Duale Reihe Biochemie*. Vol. 13. 2012: Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio.
42. *Bone marrow transplant: despite recruitment successes, national programs may be underutilized.*, 2002: Washington, D.C.: General Accounting Office.
43. [http://zkrd.de/de/ueber\\_das\\_zkrd/das\\_zentrale\\_knochenmarkspender\\_register\\_deutschland.php](http://zkrd.de/de/ueber_das_zkrd/das_zentrale_knochenmarkspender_register_deutschland.php). Stand 01/2016
44. Flomenberg, N., et al., *Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome*. Blood, 2004. **104**(7): p. 1923-30.
45. Lake, R.A. and B.W. Robinson, *Immunotherapy and chemotherapy--a practical partnership*. Nat Rev Cancer, 2005. **5**(5): p. 397-405.
46. A Bondong, M.K., U Hegenbart, AD Ho, P Dreger, *Heidelberger Patientenguide*, M.K. Abteilung Innere Medizin V, Editor 01/2007.
47. Cutler, C., et al., *Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2001. **19**(16): p. 3685-91.
48. Chaleff, S., et al., *A large-scale method for the selective depletion of alphabeta T lymphocytes from PBSC for allogeneic transplantation*. Cytotherapy, 2007. **9**(8): p. 746-54.
49. Wagner, J.E., et al., *Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival*. Blood, 2002. **100**(5): p. 1611-8.
50. Mumm, A.W., J.; Birmele M.; Poppelreuter M.; et al., *Ratgeber für Patienten nach allogener Knochenmark- und Stammzelltransplantation*2008, Bonn: Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe.

51. Mielke, S., et al., *Fatal leukoencephalopathy after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation*. *Onkologie*, 2007. **30**(1-2): p. 49-52.
52. Curtis, R.E., et al., *Solid cancers after bone marrow transplantation*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(13): p. 897-904.
53. Zeiser R, D.P., Finke J, Greinix H, Holler E, Luft T, Mielke S, Scheid C, Wolff D., *Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)*. 2016. **Version 2**(9. GVHD-Prophylaxe und Therapie).
54. Mielke, S., et al., *Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: a dual center retrospective analysis*. *Bone Marrow Transplant*, 2014. **49**(11): p. 1412-8.
55. Depressionshilfe, S.D. <http://www.deutsche-depressionshilfe.de/stiftung/9565.php>. 2013 [cited 2013 16.04.2013].
56. Saß, H., et al., *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - Textrevision - DSM - IV - TR2003*, Göttingen - Bern - Toronto - Seattle: Hogrefe.
57. Jacobi, F., et al., *Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS)*. *Psychol Med*, 2004. **34**(4): p. 597-611.
58. Alonso, J., et al., *Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project*. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2004(420): p. 21-7.
59. Busch, M.A., et al., *[Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(5-6): p. 733-9.
60. Bukberg, J., D. Penman, and J.C. Holland, *Depression in hospitalized cancer patients*. *Psychosom Med*, 1984. **46**(3): p. 199-212.
61. DeMarinis, V., et al., *Health psychology and distress after haematopoietic stem cell transplantation*. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2009. **18**(1): p. 57-63.
62. Chang, G., et al., *Psychosocial function after hematopoietic stem cell transplantation*. *Psychosomatics*, 2005. **46**(1): p. 34-40.
63. Paykel, E.S., *Depression in women*. *Br J Psychiatry Suppl*, 1991(10): p. 22-9.
64. Fryers, T., et al., *Prevalence of psychiatric disorder in Europe: the potential and reality of meta-analysis*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2004. **39**(11): p. 899-905.
65. Kessler, R.C., et al., *Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence*. *J Affect Disord*, 1993. **29**(2-3): p. 85-96.
66. *Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology*. *Bull World Health Organ*, 2000. **78**(4): p. 413-26.
67. Lorant, V., et al., *Depression and socio-economic risk factors: 7-year longitudinal population study*. *Br J Psychiatry*, 2007. **190**: p. 293-8.
68. Lorant, V., et al., *Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis*. *Am J Epidemiol*, 2003. **157**(2): p. 98-112.

69. Andorsky, D.J., F.R. Loberiza, and S.J. Lee, *Pre-transplantation physical and mental functioning is strongly associated with self-reported recovery from stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2006. **37**(9): p. 889-95.
70. El-Jawahri, A., et al., *Impact of pre-transplant depression on outcomes of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation*. Cancer, 2017. **123**(10): p. 1828-1838.
71. Polsky, D., et al., *Long-term risk for depressive symptoms after a medical diagnosis*. Arch Intern Med, 2005. **165**(11): p. 1260-6.
72. DiMatteo, M.R., H.S. Lepper, and T.W. Croghan, *Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence*. Arch Intern Med, 2000. **160**(14): p. 2101-7.
73. Breslau, N., M.M. Kilbey, and P. Andreski, *Nicotine dependence and major depression. New evidence from a prospective investigation*. Arch Gen Psychiatry, 1993. **50**(1): p. 31-5.
74. Rosal, M.C., et al., *Behavioral risk factors among members of a health maintenance organization*. Prev Med, 2001. **33**(6): p. 586-94.
75. Goodman, E. and R.C. Whitaker, *A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity*. Pediatrics, 2002. **110**(3): p. 497-504.
76. Kaplan, G.A. and P. Reynolds, *Depression and cancer mortality and morbidity: prospective evidence from the Alameda County study*. J Behav Med, 1988. **11**(1): p. 1-13.
77. Murberg, T.A., et al., *Depressed mood and subjective health symptoms as predictors of mortality in patients with congestive heart failure: a two-years follow-up study*. Int J Psychiatry Med, 1999. **29**(3): p. 311-26.
78. Harris, E.C. and B. Barraclough, *Excess mortality of mental disorder*. Br J Psychiatry, 1998. **173**: p. 11-53.
79. McDaniel, J.S., et al., *Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment*. Arch Gen Psychiatry, 1995. **52**(2): p. 89-99.
80. Spiegel, D., *Cancer and depression*. Br J Psychiatry Suppl, 1996(30): p. 109-16.
81. Allen-Mersh, T.G., et al., *Relation between depression and circulating immune products in patients with advanced colorectal cancer*. J R Soc Med, 1998. **91**(8): p. 408-13.
82. Simon, G.E. and M. VonKorff, *Suicide mortality among patients treated for depression in an insured population*. Am J Epidemiol, 1998. **147**(2): p. 155-60.
83. Doris, A., K. Ebmeier, and P. Shajahan, *Depressive illness*. Lancet, 1999. **354**(9187): p. 1369-75.
84. Kendler, K.S., et al., *The prediction of major depression in women: toward an integrated etiologic model*. Am J Psychiatry, 1993. **150**(8): p. 1139-48.
85. Pasquini, M. and M. Biondi, *Depression in cancer patients: a critical review*. Clin Pract Epidemiol Ment Health, 2007. **3**: p. 2.
86. Dalton, S.O., et al., *Risk for hospitalization with depression after a cancer diagnosis: a nationwide, population-based study of cancer patients in Denmark from 1973 to 2003*. J Clin Oncol, 2009. **27**(9): p. 1440-5.

87. Massie, M.J., P. Gagnon, and J.C. Holland, *Depression and suicide in patients with cancer*. J Pain Symptom Manage, 1994. **9**(5): p. 325-40.
88. Burgess, C., et al., *Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study*. BMJ, 2005. **330**(7493): p. 702.
89. Honda, K. and R.D. Goodwin, *Cancer and mental disorders in a national community sample: findings from the national comorbidity survey*. Psychother Psychosom, 2004. **73**(4): p. 235-42.
90. Massie, M.J., *Prevalence of depression in patients with cancer*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2004(32): p. 57-71.
91. PSCHYREMBEL, W., *Psychyrembel, Klinisches Wörterbuch (2002)*. Vol. 259., neu bearbeitete Auflage. 2002, Berlin. New York: Walter de Gruyter.
92. Herschbach, P., et al., *Fear of progression in chronic diseases: psychometric properties of the Fear of Progression Questionnaire*. J Psychosom Res, 2005. **58**(6): p. 505-11.
93. Herschbach, P., et al., *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire*. Br J Cancer, 2004. **91**(3): p. 504-11.
94. van't Spijker, A., R.W. Trijsburg, and H.J. Duivenvoorden, *Psychological sequelae of cancer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980*. Psychosom Med, 1997. **59**(3): p. 280-93.
95. Syrjala, K.L., et al., *Recovery after allogeneic marrow transplantation: prospective study of predictors of long-term physical and psychosocial functioning*. Bone Marrow Transplant, 1993. **11**(4): p. 319-27.
96. Meyers, C.A., et al., *Evaluation of the neurobehavioral functioning of patients before, during, and after bone marrow transplantation*. J Clin Oncol, 1994. **12**(4): p. 820-6.
97. Broers, S., et al., *Psychological functioning and quality of life following bone marrow transplantation: a 3-year follow-up study*. J Psychosom Res, 2000. **48**(1): p. 11-21.
98. Graubner, B., *ICD-10-GM Version 2013 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*. Vol. 10. Revision - German Modification -. 2013: Deutscher Ärzteverlag.
99. Blanco, C., et al., *THE LATENT STRUCTURE AND COMORBIDITY PATTERNS OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER AND MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A NATIONAL STUDY*. *Depress Anxiety*, 2013.
100. Aass, N., et al., *Prevalence of anxiety and depression in cancer patients seen at the Norwegian Radium Hospital*. Eur J Cancer, 1997. **33**(10): p. 1597-604.
101. Carroll, B.T., et al., *Screening for depression and anxiety in cancer patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale*. Gen Hosp Psychiatry, 1993. **15**(2): p. 69-74.
102. Prieto, J.M., et al., *Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation*. J Clin Oncol, 2002. **20**(7): p. 1907-17.
103. Herschbach, P., Duran, G., Engst-Hastreiter, U., Waadt, S., & Berg, P. , *Gruppentherapeutische Behandlung von Progredienzangst bei*



- Krebspatienten. Verhaltenstherapie & Verhaltensmedizin* 27, 2006: p. 298-309.
104. Mehnert, A., et al., *Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors*. *Psychooncology*, 2009. **18**(12): p. 1273-80.
  105. Mehnert, A., et al., *Predictors of fear of recurrence in patients one year after cancer rehabilitation: A prospective study*. *Acta Oncol*, 2013.
  106. Koch, L., et al., *Fear of recurrence and disease progression in long-term (>= 5 years) cancer survivors--a systematic review of quantitative studies*. *Psychooncology*, 2013. **22**(1): p. 1-11.
  107. Berg, P., et al., [*Fear of progression in chronic diseases*]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2011. **61**(1): p. 32-7.
  108. Spitzer, R.L., et al., *A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(10): p. 1092-7.
  109. Kroenke, K., et al., *Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection*. *Ann Intern Med*, 2007. **146**(5): p. 317-25.
  110. Lowe, B., et al., *Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population*. *Med Care*, 2008. **46**(3): p. 266-74.
  111. Kroenke, K., R.L. Spitzer, and J.B. Williams, *The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure*. *J Gen Intern Med*, 2001. **16**(9): p. 606-13.
  112. Gilbody, S., et al., *Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis*. *J Gen Intern Med*, 2007. **22**(11): p. 1596-602.
  113. Mehnert, A., et al., [*Fear of progression in breast cancer patients--validation of the short form of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q-SF)*]. *Z Psychosom Med Psychother*, 2006. **52**(3): p. 274-88.
  114. Deck R, R.E., *Zur Erhebung soziodemographischer und sozialmedizinischer Indikatoren in den rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbänden*. DRV-Schriften, 1999. **16**: p. 84-102.
  115. Meyer, T.J. and M.M. Mark, *Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments*. *Health Psychol*, 1995. **14**(2): p. 101-8.
  116. Giese-Davis, J., et al., *Screening for distress, the 6th vital sign: common problems in cancer outpatients over one year in usual care: associations with marital status, sex, and age*. *BMC Cancer*, 2012. **12**: p. 441.
  117. Schweigkofler, H., et al., [*Psychiatric problems in bone marrow transplantation patients during isolation*]. *Nervenarzt*, 1996. **67**(9): p. 799-804.
  118. Mehnert, A., *Psychische Belastung und Lebensqualität bei Prostatakrebspatienten im Behandlungsverlauf*. 2010.
  119. Lee, S.J., et al., *Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease*. *Bone Marrow Transplant*, 2006. **38**(4): p. 305-10.
  120. Hefner, J., et al., *High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age*. *Bone Marrow Transplant*, 2014. **49**(4): p. 581-4.

121. Leigh, S., et al., *Psychosocial morbidity in bone marrow transplant recipients: a prospective study*. Bone Marrow Transplant, 1995. **16**(5): p. 635-40.
122. Tavakoli-Ardakani, M., R. Kheshti, and M. Maryam, *Effect of sertraline on complications and survival after hematopoietic stem-cell transplantation, a double-blind, placebo-controlled clinical study*. Int J Hematol, 2017.
123. Lutz, M. and S. Mielke, *New perspectives on the use of mTOR inhibitors in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation and graft-versus-host disease*. Br J Clin Pharmacol, 2016. **82**(5): p. 1171-1179.
124. Holland, J.C., *Distress screening and the integration of psychosocial care into routine oncologic care*. J Natl Compr Canc Netw, 2013. **11**(5 Suppl): p. 687-9.
125. Bevans, M., et al., *National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Patient-Centered Outcomes Working Group Report*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. **23**(4): p. 538-551.
126. Herschbach, P., et al., *Group psychotherapy of dysfunctional fear of progression in patients with chronic arthritis or cancer*. Psychother Psychosom, 2010. **79**(1): p. 31-8.
127. Kim, S.D. and H.S. Kim, *Effects of a relaxation breathing exercise on anxiety, depression, and leukocyte in hemopoietic stem cell transplantation patients*. Cancer Nurs, 2005. **28**(1): p. 79-83.
128. Agnese, A., et al., *Supportive care with art therapy, for patients in isolation during stem cell transplant*. Palliat Support Care, 2012. **10**(2): p. 91-8.
129. Braamse, A.M., et al., *Developing a Risk Prediction Model for Long-Term Physical and Psychological Functioning after Hematopoietic Cell Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2016. **22**(3): p. 549-56.
130. Penalba, V., et al., *Rates and predictors of psychotherapy utilization after psychosocial evaluation for stem cell transplant*. Psychooncology, 2017.
131. Spiegel, D., et al., *Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer*. Lancet, 1989. **2**(8668): p. 888-91.
132. Kuchler, T., et al., *Impact of psychotherapeutic support on gastrointestinal cancer patients undergoing surgery: survival results of a trial*. Hepatogastroenterology, 1999. **46**(25): p. 322-35.
133. Fawzy, F.I., et al., *Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later*. Arch Gen Psychiatry, 1993. **50**(9): p. 681-9.
134. Goodwin, P.J., et al., *The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer*. N Engl J Med, 2001. **345**(24): p. 1719-26.
135. Stagl, J.M., et al., *Randomized Controlled Trial of Cognitive Behavioral Stress Management in Breast Cancer: A Brief Report of Effects on 5-Year Depressive Symptoms*. Health Psychol, 2014.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

|          |  |
|----------|--|
| ALL      | akute lymphatische Leukämie  |
| AML      | akute myeloische Leukämie  |
| AVN      | avaskuläre Nekrose   |
| BMT      | bone marrow transplantation  |
| KMT      | Knochenmarkstransplantation  |
| CML      | chronische myeloische Leukämie   |
| CMV      | Cytomegalievirus   |
| CLL      | chronische lymphatische Leukämie   |
| CT       | Chemotherapie  |
| DSM-IV   | Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen  |
| EBV      | Epstein-Barr-Virus   |
| FoP-Q-SF | Fear of Progression Questionnaire-Short Form   |
| GAD-7    | Generalized Anxiety Disorder 7-item scale<br>(Modul für generalisierten Angststörungen (GAD-7) des Gesundheitsfragebogens) |
| GCS-F    | Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor   |
| GvHD     | Graft versus Host Disease  |
| HLA      | Humane Leukozytenantigene  |
| HSV      | Herpes-Simplex-Virus   |
| M        | Mittelwert   |
| MHC      | Major Histocompatibility Complex   |
| N        | Number/Anzahl  |
| NHL      | Non-Hodgkin-Lymphom  |
| p        | p-Wert/probability value   |

|         |   |
|---------|---|
| PHQ-9   | Patient Health Questionnaire 9-item Depression Scale<br>(Modul für depressive Erkrankungen des<br>Gesundheitsfragebogens für Patienten) |
| PA      | Progredienzangst  |
| PA-F-KF | Kurzform des Progredienzangst-Fragebogens   |
| PTLD    | Posttransplantationslymphoproliferative Erkrankungen  |
| PTSD    | Posttraumatische Belastungsstörung  |
| SD      | Standardabweichung  |
| SES     | sozioökonomischer Status  |
| Stx     | Stammzelltransplantation  |
| Tx      | Transplantation   |
| VZV     | Varizella-Zoster-Virus  |
| yrs.    | years/Jahre   |
| ZKRD    | Zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland  |

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Entwicklung der Fallzahlen allogener Stammzelltransplantationen in Deutschland [33]. Abbildung mit schriftlicher Genehmigung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen. .... | 3  |
| Abbildung 2: Gesundheitsfragebogen für Patienten (GAD-7).....  | 67 |
| Abbildung 3: Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9).....  | 69 |
| Abbildung 4: Kurzform des Progredienzangst-Fragebogens (PA-F-KF) [92] .....  | 70 |

### 7.3 Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Teilnahmestatistik.....  | 34 |
| Tabelle 2: Soziodemographische Daten der Stichprobe (n=41) .....  | 35 |
| Tabelle 3 Medizinische Charakterisierung der Stichprobe (n=41).....   | 37 |
| Tabelle 4 : Relevante Zeitpunkte im Krankheits- und Untersuchungsverlauf.....   | 38 |
| Tabelle 5: Psychische Belastung der allo-Stx Patienten durch Angst- und<br>Depressive Symptome (n=41).....  | 39 |
| Tabelle 6: Fachspezifische Behandlung der allo-Stx Patienten mit psychischer<br>Belastung .....   | 40 |
| Tabelle 7 Psychische Belastung und Zusammenhänge mit soziodemographischen<br>Daten (Werte der Untersuchung angegeben als Mittelwert $\pm$<br>Standardabweichung; n=41)..... | 42 |
| Tabelle 8: Psychische Belastung und Zusammenhänge mit somatischen Variablen<br>(Werte der Untersuchung angegeben als Mittelwert $\pm$<br>Standardabweichung; n=41).....     | 43 |

## 7.4 Fragebögen

### Gesundheitsfragebogen für Patienten (GAD-7)

| Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt? | Überhaupt nicht               | An einzelnen Tagen            | An mehr als der Hälfte der Tage | Beinahe jeden Tag             |
|--|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung  | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2   | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren  | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2   | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Übermäßige Sorgen bezüglich verschiedener Angelegenheiten  | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2   | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Schwierigkeiten zu entspannen  | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2   | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Rastlosigkeit, so dass Stillsitzen schwer fällt  | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2   | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Schnelle Verärgerung oder Gereiztheit  | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2   | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Gefühl der Angst, so als würde etwas Schlimmes passieren   | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2   | <input type="checkbox"/><br>3 |

\_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ = Addition \_\_\_\_\_ +  
 Gesamtwert \_\_\_\_\_  
 der Spaltensummen

**Wenn eines oder mehrere dieser Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu erledigen, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen:**

**Überhaupt nicht  
erschwert**

**Etwas  
erschwert**

**Relativ stark  
erschwert**

**Sehr stark  
erschwert**

Der GAD-7 wurde entwickelt von Drs. Robert L. Spitzer, Kurt Kroenke, Janet B.W. Williams und Bernd Löwe.

© 2005 Pfizer Inc.; Deutsche Version: Bernd Löwe et al., Universitätsklinikum Heidelberg, 2006.

**Abbildung 2: Gesundheitsfragebogen für Patienten (GAD-7)**

*Die Nutzung des Gesundheitsfragebogens für Patienten GAD 7 erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Pfizer Inc.*



## Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9)

| <b>Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?</b>  | <b>Überhaupt nicht</b>        | <b>An einzelnen Tagen</b>     | <b>An mehr als der Hälfte der Tage</b> | <b>Beinahe jeden Tag</b>      |
|--|-------------------------------|-------------------------------|--|-------------------------------|
| Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten   | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2          | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit.   | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2          | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf   | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2          | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben  | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2          | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen   | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2          | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben   | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2          | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen  | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2          | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst? | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2          | <input type="checkbox"/><br>3 |
| Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten   | <input type="checkbox"/><br>0 | <input type="checkbox"/><br>1 | <input type="checkbox"/><br>2          | <input type="checkbox"/><br>3 |

\_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ = Addition \_\_\_\_\_ +  
 \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_  
 der Spaltensummen

**Wenn eines oder mehrere dieser Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu erledigen, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen:**

**Überhaupt nicht erschwert**

**Etwas erschwert**

**Relativ stark erschwert**

**Sehr stark erschwert**

Deutsche Übersetzung des „Patient Health Questionnaire (PHQ-9)“ durch B. Löwe, S. Zipfel und W. Herzog, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg.  
(Englische Originalversion: Spitzer, Kroenke & Williams, 1999) © 2002 Pfizer GmbH

**Abbildung 3: Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9)**

*Die Nutzung des Gesundheitsfragebogens für Patienten PHQ-9 erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Pfizer Inc.*

**PA-F**

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen, die sich alle auf Ihre Erkrankung und mögliche Zukunftssorgen beziehen. Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage an, was für Sie zutrifft. Sie können wählen zwischen "nie", "selten", "manchmal", "oft" und "sehr oft". Bitte lassen Sie keine Frage aus.

Sie werden sehen, daß einige Fragen nicht auf Sie zutreffen. Wenn Sie beispielsweise Rentner/in sind, können Sie Fragen zum Beruf eigentlich nicht beantworten. Wir bitten Sie, in diesen Fällen ein Kreuz bei "nie" zu machen.

|  | nie                      | selten                   | manch-<br>mal            | oft                      | sehr oft                 |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Ich habe Sorge, daß ich meinen Hobbys wegen meiner Erkrankung irgendwann nicht mehr nachgehen kann. _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Wenn ich an den weiteren Verlauf meiner Erkrankung denke, bekomme ich Angst. _____                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös. _____                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Es gelingt mir, gegen meine Angst anzukämpfen. _____  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Ich habe Angst vor Schmerzen. _____   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Wenn ich Angst habe, spüre ich das auch körperlich (z.B. Herzklopfen, Magenschmerzen, Verspannung). _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Es hilft mir, wenn ich mich durch angenehme Tätigkeiten von der Angst ablenke. _____                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Wegen der Sorgen um meine Gesundheit habe ich Schlafstörungen. _____                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Ich habe Angst, daß meine Krankheit meine Partnerschaft gefährden könnte. _____                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Es tut mir gut, wenn ich mich bei Sorgen und Ängsten an meinen Arzt wende. _____                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Bei Unternehmungen mache ich mir Sorgen, daß ich anderen zur Last fallen könnte. _____                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Wenn ich mir sage, "es gibt andere, denen es schlechter geht als mir", hilft mir das. _____              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Abbildung 4: Kurzform des Progredienzangst-Fragebogens (PA-F-KF) [92]

Sabine Waadt, Gabriele Duran, Petra Berg, Peter Herschbach, Uwe Koch-Gromus. *Progredienzangst. Manual zur Behandlung von Zukunftsängsten bei chronisch Kranken* Zusätzlich online: *Ausdruckbare Arbeitsblätter für Patienten*. Mit freundlicher Genehmigung von Schattauer (c) J.G. Cotta'sche Buchhandlung Nachfolger GmbH, Stuttgart, 1. Aufl. 2011

## 7.5 Danksagung

Für die Möglichkeit der Promotion und die Bereitstellung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. med. Herbert Csef sowie Herrn Prof. Dr. med. Stephan Mielke, für die fachliche Unterstützung, den wertvollen Rat und die Möglichkeit der Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Blutstammzelltransplantation der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Jochen Hefner bedanken, welcher mir in allen fachlichen Fragen unterstützend, geduldig und stets freundlich zur Seite stand.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. med. Markus Kapp für die Hilfe bei der Erstellung der Statistik sowie bei der Rekrutierung der Patienten.

Meinen Eltern danke ich für jegliche Unterstützung auf meinem Weg.