

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Psychische Belastung bei Patienten mit Multiplem Myelom vor autologer
Stammzelltransplantation. Subanalyse von Zusammenhängen zwischen
depressiven Symptomen und klinischen Variablen.**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Elisa Schwarz

aus Landau in der Pfalz

Würzburg, August 2019

Referent: Prof. Dr. med. Stefan Knop

Korreferent: PD Dr. med. R. Taurines

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27.05.2020

Die Promovendin ist Ärztin.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Multiples Myelom	1
1.1.1	Definition und Pathogenese.....	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Klinik	2
1.1.4	Diagnose	4
1.1.5	Stadien	6
1.1.6	Prognosefaktoren	7
1.1.7	Therapie	8
1.1.7.1	Indikationen.....	8
1.1.7.2	Aktuelle Therapieempfehlung.....	10
1.1.7.3	Induktion.....	11
1.1.7.4	Autologe Stammzelltransplantation.....	11
1.1.7.5	Konsolidierung	14
1.1.7.6	Erhaltung.....	14
1.2	Psychische Störungen mit Hauptsymptom der phasenhaften affektiven Auslenkung zum depressiven Pol – unipolar depressive Erkrankungen oder „Depression“	15
1.2.1	Definition depressiver Erkrankungen nach ICD-10.....	15
1.2.2	Definition depressiver Erkrankungen nach DSM	16
1.2.3	Differentialdiagnosen	17
1.2.4	Inzidenz und Ätiologie depressiver Erkrankungen	17
1.2.5	Diagnostik.....	18
1.2.6	Therapie und Verlauf	19
1.3	Prävalenz psychischer Erkrankungen bei Krebs – Fokus auf affektiven Störungen	20
1.4	Psychoneuroimmunologie (PNI)	22
1.4.1	Entwicklung des Zusammenhangs PNI und Tumoren	23
1.4.2	Zusammenhang PNI und Stammzelltransplantation.....	23
2	Fragestellung	32
3	Methoden	34

3.1	Studiendesign und Stichprobenbeschreibung.....	34
3.2	Messinstrumente.....	35
3.2.1	Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9).....	35
3.2.2	Generalized Anxiety Disorder 7 Scale (GAD-7).....	36
3.2.3	Progredienzangstfragebogen (PA-F).....	37
3.2.4	PTSD Checklist-Civilian Version (PCL-C).....	38
3.2.5	Soziodemographischer Fragebogen.....	39
3.2.6	Fragebogen zur psychischen Vorgeschichte	39
3.2.7	Distress-Thermometer	39
3.3	Statistische Analyse.....	41
3.3.1	Deskriptive Statistik	41
3.3.2	Voraussetzungsprüfung.....	41
3.3.3	Bivariate Analyse	42
3.3.4	Multivariate Analyse.....	42
4	Ergebnisse	43
4.1	Deskriptive Ergebnisse	43
4.1.1	Stichprobengröße	43
4.1.2	Soziodemographische und klinische Daten	43
4.1.3	Transplantationsvariablen.....	45
4.1.4	Auswertung der Distress Fragebögen	47
4.2	Statistische Ergebnisse.....	48
4.2.1	Aufenthaltsdauer.....	48
4.2.2	Erythrozytenkonzentrate	49
4.2.3	Thrombozytenkonzentrate	51
4.2.4	Aplasiezeit	51
4.2.5	Fieber in Aplasie	52
5	Diskussion.....	53
5.1	Diskussion der eigenen Ergebnisse.....	53
5.1.1	Soziodemographie und klinische Variablen	53
5.1.2	Transplantationsvariablen.....	54
5.1.3	Belastung nach PHQ-9	55
5.1.4	Aufenthaltsdauer.....	56

5.1.5	Blutprodukte	57
5.1.6	Aplasiezeit	59
5.2	Limitationen	59
5.3	Stärken	62
6	Zusammenfassung.....	63
	Literaturverzeichnis	65
	Tabellenverzeichnis.....	75
	Abkürzungsverzeichnis	76
	Anlagen	80
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1 EINLEITUNG

1.1 Multiples Myelom

1.1.1 Definition und Pathogenese

Beim Multiplen Myelom handelt es sich um eine maligne Erkrankung, die nach der gültigen WHO-Klassifikation zu den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen gehört. Es kommt charakteristischerweise zu einer unkontrollierten Vermehrung von klonalen Plasmazellen im Knochenmark mit hierdurch bedingter Produktion von kompletten und/oder inkompletten monoklonalen Immunglobulinen. Im Serum und/oder Urin lassen sich die monoklonalen Immunglobuline bzw. deren Leichtketten als M-Gradient (oder Paraprotein, monoklonales Protein) nachweisen¹.

Im Knochenmark kann es durch die proliferierenden Plasmazellen zu einer Verdrängung der normalen Hämatopoese kommen. Symptomatisch wird das Multiple Myelom durch eine resultierende Anämie, Blutungsneigung und Infektanfälligkeit, eine Zerstörung von Knochengewebe, gegebenenfalls mit Hyperkalzämie, einer Niereninsuffizienz, sowie einer erhöhten Immunglobulinkonzentration. Da die entstehenden Antikörper nicht funktionstüchtig sind, kommt es zu einem sekundären Immundefekt (vgl. im Folgenden die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [DGHO]¹).

Das Multiple Myelom zeigt sich genetisch und klinisch heterogen. Zum aktuellen Zeitpunkt lassen sich die genauen Ursachen der Erkrankung nicht erklären. Als gesicherte Präkanzerose für die Entstehung eines Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) und das schwelende (smouldering) Myelom (SMM) bekannt¹. Bei der MGUS handelt es sich um einen laborchemischen Nachweis von kompletten oder inkompletten monoklonalen Immunglobulinen ohne klinische Symptomatik (vgl. im Folgenden die Leitlinie der DGHO²). Es besteht ein 1 % Risiko der Progression in ein Multiples Myelom pro Jahr³. Das SMM ist eine asymptomatische Zwischenstufe. Im Gegensatz zum Multiplen Myelom liegen hierbei noch keine Endorganschäden vor¹.

Zytogenetisch lassen sich beim Multiplen Myelom primäre genetische Ereignisse von sekundären unterscheiden. Zu den primären genetischen Ereignissen gehören Trisomien und Translokationen, bei denen der Immunglobulin-Schwerketten-Lokus (IgH) auf Chromosom 14q32 betroffen ist. Die reziproken Translokationen t (11; 14), t (4; 14), t (14; 16), t (6; 14) und t (14; 20) sind häufig (vgl. die Leitlinie der DGHO¹) Zu den sekundären genetischen Aberrationen gehören unter anderem Amplifikationen von 1q21, del (1p), del (13), del (17p), RAS Mutationen, (K- und NRAS) und MYC Translokationen^{4,5}. Die genetischen Aberrationen haben Auswirkungen auf Klinik, Krankheitsverlauf, Therapieansprechen und damit die Prognose der Erkrankung⁶.

1.1.2 Epidemiologie

Beim Multiplen Myelom werden jährlich etwa 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen und 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland registriert^{1,7}. Die Häufigkeit der Erkrankung nimmt mit dem Alter zu⁷. Das Multiple Myelom tritt vor allem im höheren Lebensalter zwischen 70 und 79 Jahren auf¹. Frauen erkranken im Schnitt zwei Jahre früher (medianes Erkrankungsalter 72 Jahre) als Männer (medianes Erkrankungsalter 74 Jahre)¹. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 40 %¹.

1.1.3 Klinik

Patienten, die am Multiplen Myelom erkranken, zeigen vielfältige klinische Ausprägungen. Die Erkrankung verläuft zur Zeit der Diagnosestellung bei bis zu 25 % der Patienten asymptomatisch. In anderen Fällen bestehen im Vorfeld über mehrere Monate verschiedene Symptome^{8,9}.

Als Allgemeinsymptom kann eine B-Symptomatik auftreten. Dazu zählen Fieber über 38 °C, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust über 10 % des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten¹.

Häufige Symptome des Multiplen Myeloms leiten sich vom Befallsmuster der Erkrankung ab^{1,10,11}:

Bei einem Knochenbefall treten Knochenschmerzen bei ca. 60 % der Patienten vor allem im Bereich des Stammskeletts auf. Verursacht werden diese durch Osteolysen, welche zu Spontanfrakturen führen können. Durch eine lokalisierte oder generalisierte Destruktion des Knochens kann es zu Symptomen einer Hyperkalzämie kommen^{1,10,11}.

Im Knochenmark führt die gesteigerte Produktion eines malignen Plasmazellklons zur Verdrängung der normalen Hämatopoese. Symptomatisch kommt es dabei zu einer Anämie. Die Patienten klagen in ca. 40 % der Fälle über Müdigkeit und verminderte Leistungsfähigkeit. Im Rahmen einer gesteigerten Blutungsneigung bei Thrombozytopenie können Petechien auftreten. Zudem führt eine Neutropenie zu einer gesteigerten Infektneigung. Auch ein sekundäres Antikörpermangelsyndrom, das aus der Produktion von monoklonalen funktionslosen Antikörpern des malignen Plasmazellklons resultiert, trägt zu einer erhöhten Infektanfälligkeit bei^{1,10,11}.

Berichten Patienten von schäumendem Urin und lässt sich im Labor eine Nierenfunktionsverschlechterung feststellen, sollte man an eine Bence Jones Proteinurie oder eine Albuminurie denken¹. Unter dem Bence Jones Protein versteht man Immunglobulin-Leichtketten. Kommt es zu einer Akkumulation und/oder einer Ausfällung der Leichtketten, die im distalen Tubulus an das Tamm-Horsfall-Protein gebunden werden, resultiert eine renale Obstruktion (Cast Nephropathie)^{1,12}. Normalerweise werden die Leichtketten von der Niere rückresorbiert. Wird die Resorptionskapazität der proximalen Tubuli überschritten, werden sie frei in den Primärharn filtriert und können im Urin nachgewiesen werden^{1,12}. Darüber hinaus haben die Leichtketten eine direkt toxische Wirkung auf die proximalen Nierentubuli und tragen zur renalen Dysfunktion bei¹. Bei einer progredienten Nierenverschlechterung kann es zu einem akuten Nierenversagen kommen^{1,10,11}. Für weitere seltenere klinische Symptome wird auf die Leitlinie der DGHO verwiesen¹.

1.1.4 Diagnose

Die Diagnose erfolgt nach den Kriterien der International Myeloma Working Group [IMWG]¹³.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für das Multiple Myelom

	SYMPTOMATISCHES MULTIPLES MYELOM	SOLITÄRES PLASMOZYTOM
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	≥ 10 % ≥ 60 %	
	<i>und / oder</i> <i>oder</i>	<i>und</i>
Monoklonales Protein im Serum*	nachweisbar	nicht obligat nachweisbar
	<i>und / oder</i>	<i>und</i>
Monoklonales Protein im Urin	nachweisbar	nicht obligat nachweisbar
	<i>und</i>	<i>und</i>
Endorganschäden*	nachweisbar	nicht nachweisbar
		<i>und</i>
	Pathologischer freier Leichtketten Quotient > 100 und betreffende Leichtkette ≥ 100 mg/L	Singuläre Knochenmanifestation in MRT oder CT
	<i>oder</i>	<i>und/oder</i>
	≥ 1 Herdbefund im MRT	Klonale Plasmazellen bioptisch gesichert

(modifiziert nach ^{1,13})

* CRAB Kriterien: Hyperkalzämie und/oder Niereninsuffizienz und/oder Anämie und/oder osteolytische oder diffuse Knochendestruktion

Das Multiple Myelom lässt sich nach Paraproteintyp einteilen. Die Einteilung erfolgt nach dem Isotyp des gebildeten monoklonalen Immunglobulins und der dazugehörigen Immunglobulin-Leichtkette (vgl. im Folgenden DGHO Leitlinie Multiples Myelom¹). Am häufigsten sind IgG- und IgA- Myelome (ca. 80 %). Wenn das gebildete monoklonale Immunglobulin ein inkomplettes Immunglobulin (Leichtketten) darstellt, wird das Multiple Myelom als Leichtkettenmyelom eingeteilt. Dies ist in etwa 20 % der Fälle¹⁰. IgD-, IgE- oder IgM- Myelome sowie asekretorische Myelome sind selten.

Während beim Multiplen Myelom eine diffuse Infiltration des Knochenmarks vorliegt, lässt sich beim solitären Plasmozytom kein monoklonaler Plasmazellklon im Knochenmark nachweisen¹. Es besteht hingegen eine solitäre Plasmazellvermehrung ohne systemische Beteiligung, die als singuläre Knochenmanifestation in MRT oder CT zur Darstellung kommt und deren Ätiologie und Dignität bioptisch gesichert werden¹. Bei einer extramedullären Erkrankung bestehen monoklonale Plasmazellherde außerhalb des Knochenmarks¹⁴. Das Multiple Myelom kann sich potenziell in allen Organen manifestieren. Selten kommt es zu einem Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) und zu neurologischen Ausfallerscheinungen¹. Eine extramedulläre Manifestation des Multiplen Myeloms ist mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert^{14,15}.

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Multiplen Myeloms sind verschiedene diagnostische Kriterien von Bedeutung¹. Anamnestisch wird unter anderem nach Knochenschmerzen, Müdigkeit, gesteigerter Infektneigung, Gewichtsverlust, schäumendem Urin, venösen Thrombembolien und vermehrter Blutungsneigung gefragt¹. Im Labor wird ein Differentialblutbild angefertigt und Elektrolyte, Nierenretentionsparameter, Gesamteiweiß, Albumin, Beta 2-Mikroglobulin, LDH und GPT im Serum bestimmt¹. Des Weiteren erfolgt eine Serumprotein-Elektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten¹. Eine Immundefixations-Elektrophorese im Serum und Urin wird durchgeführt, um den Isotypen des sezernierten Immunglobulins zu bestimmen¹. Die Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) werden quantitativ im Serum bestimmt¹. Freie Kappa und Lambda- Leichtketten

können ebenfalls im Serum quantitativ bestimmt werden¹. Zur Quantifizierung der Eiweißausscheidung sollte ein 24 h Sammelurin untersucht werden¹. In der apparativen Diagnostik kommt eine Low-Dose-Ganzkörper-CT zur Anwendung, um Osteolysen und Osteopenien nachweisen zu können¹. In der Vergangenheit wurde eine Röntgendiagnostik nach Pariser Schema durchgeführt, in der Schädel, Achselskelett, Becken, Thorax, Humeri und Femora beidseits durchleuchtet wurden. Diese Untersuchung ist der Low-Dose-Ganzkörper-CT jedoch in Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von Osteolysen unterlegen^{16,17}, weshalb heutzutage darauf verzichtet wird. Bei einer diffusen Knochenmarkinfiltration kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) zur apparativen Diagnostik hilfreich sein¹. Durch eine Knochenmarkpunktion wird ein Aspirat gewonnen, das zytologisch und zytogenetisch untersucht wird. Zur zytogenetischen Untersuchung erfolgt eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), mittels derer die genetischen Aberrationen del (17p), t (4; 14), t (14; 16), t (14; 20) und ampl (1q21) untersucht werden¹.

1.1.5 Stadien

Früher wurde das Multiple Myelom nach Salmon und Durie in drei Stadien eingeteilt, wobei die klinischen Parameter Hämoglobin, Calcium im Serum, monoklonale Immunglobulinkonzentration im Urin und die Anzahl der osteolytischen Herde im Röntgen berücksichtigt wurden¹⁸.

Heute erfolgt die Stadieneinteilung nach dem International Staging System (ISS), das von der IMWG im Jahr 2005 veröffentlicht wurde. Nach ISS wird das Multiple Myelom mit Hilfe des Serumalbumins und des Beta 2-Mikroglobulins im Serum in drei Stadien eingeteilt¹⁹. Seit 2016 umfasst das ISS zusätzlich die Parameter LDH und zytogenetische Anomalien im Revised ISS²⁰.

Tabelle 2: Revised International Staging System (ISS)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III
Kriterien:	Beta 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/L und Albumin $\geq 3,5$ g/dl und Zytogenetik Standardrisiko und LDH \leq oberer Normwert	Weder Stadium I noch Stadium II	Beta 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/L und Zytogenetik Hochrisiko oder LDH \geq oberer Normwert

(modifiziert nach Palumbo et al.²⁰)

1.1.6 Prognosefaktoren

Beim Multiplen Myelom gibt es einige Faktoren mit prognostischer Relevanz.

Nach den Stadien des Revised ISS ließ sich in einer Auswertung eines 46 Monate Follow-up zeigen, dass die 5 Jahres-Überlebensrate im Stadium I bei 82 %, im Stadium II bei 62 % und im Stadium III bei 40 % lag²⁰. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 5 Jahren betrug für das Stadium I 55 %, das Stadium II 36 % und das Stadium III 24 %²⁰.

Minimal Residual Disease (MRD) Analysen bieten zudem eine prognostische Relevanz. Unter einer MRD versteht man eine minimale Resterkrankung, die durch molekulargenetische Methoden, Durchflusszytometrie, MRT oder PET nach einer kompletten Remission nachgewiesen werden kann^{1,21}. Ein negativer MRD-Status nach Therapie eines neu diagnostizierten Multiplen Myeloms ist mit einem besseren Langzeitüberleben assoziiert²².

Auch molekulargenetische Anomalien sind als prognostische Faktoren bekannt. Als Hochrisikofaktoren gelten die molekularen Marker del (17p), t (4; 14), und t (14; 16)¹. Sowohl molekulargenetische Anomalien mit negativer prognostischer Bedeutung als auch Marker, wie beispielsweise eine Hyperdiploidie, die mit einer

günstigen Prognose assoziiert sind, sind bisher nicht prädiktiv für eine spezifische Therapie¹.

1.1.7 Therapie

1.1.7.1 Indikationen

Die Indikationen für eine Therapie wurden von der IMWG definiert und enthalten neben den CRAB-Kriterien weitere Parameter, die in Labor und Bildgebung festzustellen sind¹.

Tabelle 3: SLIM-CRAB-Kriterien zur Therapieeinleitung

CRAB:		
C	Hyperkalzämie (hyper calcemia)	Calcium > 2,75 mmol/l (> 10,5 mg/dl) oder > 0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
R	Niereninsuffizienz (renal insufficiency)	Kreatinin > 2,0 mg/dl (> 173 µmol/l) oder GFR < 40 ml/min
A	Anämie (anemia)	Hämoglobin < 10,0 g/l (< 6,21 mmol/l) oder ≥ 2,0 g/l (> 1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwerts
B	Knochenbeteiligung (bone lesions)	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
MYELOM-DEFINIERENDE EREIGNISSE		
	Knochenmarkinfiltration	Klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark > 60 % (zytologisch und histologisch)
	Freie Leichtketten	Freier Leichtkettenquotient im Serum > 100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)
	Fokale Läsionen im MRT	< 1 fokale Läsion > 1 cm in der MRT Bildgebung

(Vgl. DGHO Leitlinie¹)

Sobald ein CRAB-Kriterium erfüllt ist, besteht eine Behandlungsindikation¹.

Indikationen für die Einleitung einer Therapie stellen außerdem klinische Symptome des Multiplen Myeloms wie Knochenschmerzen, B-Symptomatik, paraneoplastische Polyneuropathie, Hyperviskositätssyndrom und

rezidivierende schwere Infektionen dar, oder andere Symptome, die durch eine Behandlung gebessert werden können (vgl. DGHO Leitlinie ¹).

Bei asymptomatischen Patienten verfolgt man die Strategie „watch and wait“¹.

Allgemein wird bei Therapie symptomatischer Patienten mit Multiplen Myelom das Ziel verfolgt, eine Remission zu erreichen und Komplikationen zu kontrollieren, die durch das Multiple Myelom verursacht wurden. Dabei sollte gemeinsam mit dem Patienten vor dem Hintergrund seines Allgemeinzustands und seiner individuellen Lebenssituation über ein Therapieschema beraten werden. Die Vor- und Nachteile einer Therapie und mögliche kurz- und langfristige unerwünschte Nebenwirkungen sind aufzuklären. Langfristig wird das Ziel einer Verlängerung des progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit angestrebt¹.

Im Folgenden wird genauer auf die aktuellen Therapieempfehlungen für Patienten mit Erstdiagnose Multiples Myelom eingegangen, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Für Informationen über die Therapie bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, sowie über Zweit-, Drittlinientherapie und Begleitmedikation sei auf die Leitlinie der DGHO verwiesen¹.

1.1.7.2 Aktuelle Therapieempfehlung

Grundsätzlich lässt sich die Therapie bei Patienten mit Erstdiagnose Multiples Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, in vier Phasen unterteilen:

- 1) Induktion
- 2) Autologe Stammzelltransplantation
- 3) Konsolidierung
- 4) Erhaltung

Gemäß DGHO Leitlinie zeigt **Tabelle 4** den aktuellen Therapie- Algorithmus bei Erstdiagnose¹.

Tabelle 4: Therapie-Algorithmus bei Erstdiagnose

ERSTLINIENTHERAPIE		
Kein SLIM-CRAB Kriterium erfüllt:	SLIM-CRAB Kriterium erfüllt:	
Watch and Wait	<i>Für Hochdosistherapie geeignet</i>	
	Induktion Bortezomib/ Lenalidomid/ Dexamethason oder Bortezomib/ Cylophosphamid/ Dexamethason oder Bortezomib/ Thalidomid/ Dexamethason oder Bortezomib/ Dexamethason	
	Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation	
	Ggf. zweite Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation*	
	Erhaltungstherapie <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> Hochrisiko: Bortezomib oder Lenalidomid </td> <td style="width: 50%; border: none;"> Standardrisiko: Lenalidomid </td> </tr> </table>	Hochrisiko: Bortezomib oder Lenalidomid
Hochrisiko: Bortezomib oder Lenalidomid	Standardrisiko: Lenalidomid	

(Modifiziert nach DGHO Leitlinie¹)

1.1.7.3 Induktion

Bei Patienten, die an einem Multiplen Myelom erkranken und für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, muss die Erkrankung vor der eigentlichen Transplantation bestmöglich zurückgedrängt werden. Hierzu stehen verschiedene Arzneimittelkombinationen zur Verfügung (Tabelle 4). Eine klassische Vincristin-Anthracyklin-haltige Induktionstherapie (VAD) wird heute nicht mehr empfohlen, da Arzneimittelkombinationen mit den neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid im Vergleich zu VAD mit einer höheren Ansprechrate vor und nach der Stammzelltransplantation einhergehen¹. Welche der in Tabelle 4 genannten Arzneimittelkombinationen für einen Patienten ausgewählt wird, hängt von den zu erwartenden Nebenwirkungen der Substanzen, sowie ihrer Verfügbarkeit ab¹. Eine Aussage über den direkten Vergleich der Arzneimittelkombinationen, die neue Substanzen beinhalten, ist schwierig zu treffen, da es dazu bisher nur eine begrenzte Studienlage gibt^{1,23}. Die Triple-Therapien weisen komplette Remissionsraten zwischen 20% und 40% auf. Eine Induktion sollte nicht mehr als 6 Zyklen Chemotherapie beinhalten¹. Für weitere Informationen über Zulassungsstatus, Wirksamkeit, und Nebenwirkungen sei auf die Leitlinie der DGHO verwiesen¹.

1.1.7.4 Autologe Stammzelltransplantation

Jährlich werden in Europa 15.000 autologe Stammzelltransplantationen durchgeführt²⁴. Zu den Indikationen zählen Non-Hodgkin-Lymphome, Leukämien und das Multiple Myelom. Beim Multiplen Myelom gehört eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation zum Algorithmus der Erstlinientherapie (Tabelle 4).

Das Therapieprinzip einer autologen Stammzelltransplantation besteht darin, dem Patienten eigene Stammzellen zu entnehmen und ihm nach einer hochaggressiven Chemotherapie zu reinfundieren. Somit sind Spender und Empfänger dieselbe Person.

Auch wenn mittlerweile das Zeitalter neuer Substanzen für die Behandlung des Multiplen Myeloms begonnen hat, ist die Hochdosistherapie mit autologer

Stammzelltransplantation einer alleinigen medikamentösen Therapie im outcome überlegen. Sie geht mit einer erhöhten Rate kompletter Remissionen, einer verbesserten Ansprechtiefe und einem längeren progressionsfreien Überleben einher^{1,25,26}.

Eine Hochdosistherapie bringt Nebenwirkungen mit sich, die den begrenzenden Faktor für eine Indikation zur autologen Stammzelltransplantation darstellen¹. Es ist schwer, eine obere Altersgrenze für Patienten zu bestimmen^{27,28}. Entscheidende Faktoren stellen das biologische Alter, gute Organfunktionen und das Fehlen von signifikanten Komorbiditäten dar^{29,30}.

Bei den Induktionszyklen soll die Erkrankung bestmöglich zurückgedrängt werden, ohne die Stammzellen im Knochenmark zu zerstören. In der Regel werden in Deutschland die Stammzellen nach den meist gegebenen 4 Zyklen Induktionstherapie aus dem Patientenblut gesammelt¹.

Zur Stammzellmobilisierung steht der Wachstumsfaktor Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor (G-CSF), dessen Wirkung die Arzneistoffe Filgrastim und Lipefilgrastim entsprechen, zur Verfügung¹. Die Wirkung wird dadurch erklärt, dass G-CSF die Expression des Gens SDF-1 α reduziert und den Chemokinrezeptor CXCR4 hochreguliert³¹⁻³³. Darüber hinaus geht man davon aus, dass es zu einer Konzentrationserhöhung von Proteasen kommt, die ein Interagieren zwischen hämatopoetischen Stammzellen und Knochenmark verhindern und es dadurch zur Ausschwemmung der Stammzellen ins periphere Blut kommt³¹⁻³⁴. Eine weitere Möglichkeit bietet eine Chemotherapie aus hochdosiertem Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin, Dexamethason oder Vinorelbin, bzw. Etoposid, mit einer anschließenden Gabe von G-CSF¹. Auch eine Kombination aus G-CSF und Plerixafor führt dazu, dass Stammzellen vom Knochenmark ins periphere Blut des Patienten übergehen (vgl.¹). Man kann die Vorläuferzellen meist nach 10 bis 12 Tagen im Patientenblut nachweisen³⁵. Die Sammlung mittels Leukapherese sollte innerhalb von 6 Wochen nach Beenden der Induktion durchgeführt werden³⁶⁻³⁸. Die gesammelten Stammzellen werden kryokonserviert. Im

Anschluss sollte im Intervall von ca. drei Wochen die Hochdosistherapie mit autologer Transplantation erfolgen¹.

Die Hochdosistherapie erfolgt standardmäßig durch Gabe von Melphalan 200 mg/m²³⁹. Sie entspricht einer myeloablativen Chemotherapie, bei der neben den Tumorzellen auch die hämatopoetischen Zellen des Knochenmarks zerstört werden. In einem Vergleich zwischen einer Konditionierung mit Melphalan 200 mg/m² und einer intermediären Dosis von Melphalan 100 mg/m² konnte gezeigt werden, dass unter Melphalan 200 mg/m² eine höhere Rate an Komplettremissionen und somit eine höhere Wirksamkeit erreicht werden kann⁴⁰. Bei älteren Patienten mit signifikanten Komorbiditäten oder Patienten, bei denen ein Risiko für erhöhte Toxizität erwartet wird, kann die Standarddosis auf Melphalan 140 mg/m² reduziert werden^{1,41}. In einer retrospektiven Studie von 2018 konnten keine Unterschiede in Gesamtüberleben, progressionsfreier Überlebenszeit und Rezidivrate zwischen Melphalan 140 mg/m² und Melphalan 200 mg/m² festgestellt werden^{1,41}. Allerdings fehlen bisher prospektive Daten.

Nach Melphalan Gabe werden die Stammzellen aufgetaut und dem Patienten intravenös verabreicht. Sie gelangen über die Blutbahn in die „leeren“ Knochenmarksräume. Wenige Tage nach Gabe hochdosierten Melphalans tritt die Aplasiaphase ein (Leukozyten < 1000/µl). In dieser Phase ist der Patient immunsupprimiert und einer erhöhten Infektionsgefahr ausgesetzt. Typische Komplikationen sind Fieber, bakterielle Infektionen, Mykosen und Mukositis. Zudem kann die Gabe von Blutkonserven aufgrund einer Anämie oder Thrombozytopenie notwendig werden. Nach ca. 10 bis 14 Tagen kommt es zum Wiedereinsetzen der Hämatopoese³⁵.

Die autologe Transplantation kann als Einzel- oder gefolgt von einer zweiten autologen Transplantation innerhalb von < 6 Monaten (Tandemtransplantation) erfolgen. Für eine Tandemtransplantation kommen Patienten mit R-ISS III Stadium oder einer Hochrisiko- Zytogenetik infrage¹.

1.1.7.5 Konsolidierung

Für eine Konsolidierung nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation stehen folgende Substanzen zur Verfügung: Bortezomib, die Kombinationen Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason¹. Die Studienlage ist uneinheitlich^{42,43}.

1.1.7.6 Erhaltung

Eine Erhaltungstherapie kann mit den Substanzen Lenalidomid, Bortezomib oder Thalidomid erfolgen¹.

Im Vergleich zu einer Placebo- und Beobachtungsgruppe ohne Erhaltungstherapie konnte mit dem Immunmodulator Lenalidomid in einer Metaanalyse eine verlängerte Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden (Hazard Ratio 0.75)⁴⁴. Eine andere Studie konnte diesen Benefit auch bei Patienten in Stadium III oder mit einer genetischen Hochrisikoaberration bestätigen⁴⁵.

Für Hochrisikopatienten mit den genetischen Aberrationen del (17p), t (4; 14), t (14; 16) oder mit eingeschränkter Nierenfunktion gibt es nach Induktion mit Bortezomib und folgender autologer Stammzelltransplantation die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Bortezomib über 2 Jahre (vgl. 1).

Die Substanz Thalidomid, bei der vor allem die Nebenwirkung einer peripheren Neuropathie zum Therapieabbruch führen kann, konnte in Metaanalysen eine verlängerte progressionsfreie Lebenszeit, aber keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zeigen⁴⁶.

Für weitere Studienergebnisse und Informationen zum Zulassungsstatus sei auf die Leitlinie der DGHO verwiesen¹.

1.2 Psychische Störungen mit Hauptsymptom der phasenhaften affektiven Auslenkung zum depressiven Pol – unipolar depressive Erkrankungen oder „Depression“

1.2.1 Definition depressiver Erkrankungen nach ICD-10

Die Diagnosestellung einer depressiven Erkrankung erfolgt in Deutschland nach Kriterien der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10), nachdem organische Ursachen beispielsweise durch Blutuntersuchungen, EEG oder MRT ausgeschlossen sind⁴⁷.

Nach ICD-10 sind die **Hauptsymptome** einer Depression⁴⁸:

- Depressive gedrückte Stimmung
- Interessensverlust und Freudlosigkeit
- Verminderung des Antriebs

Zusatzsymptome einer Depression sind verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühl der Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen, Schlafstörungen und verminderter Appetit⁴⁸:

Für die Diagnosestellung einer depressiven Störung nach ICD-10 müssen die Symptome über mindestens zwei Wochen anhalten. Der Schweregrad lässt sich nach ICD-10 in eine leichte, mittelschwere und schwere depressive Episode einteilen^{47,48}.

Für eine leichte depressive Episode (F32.0) müssen mindestens zwei Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptome vorliegen⁴⁸. Für eine mittelgradig depressiven Episode (F32.1) müssen mindestens zwei Hauptsymptome und 3 - 4 Zusatzsymptome vorliegen⁴⁸. Für eine schwere depressive Episode (F32.2) müssen alle Hauptsymptome und mindestens 4 Zusatzsymptome erfüllt sein⁴⁸. Bei letzterer wird der Zusatz „mit psychotischen Symptomen“ vergeben, wenn Halluzinationen, depressiver Stupor oder Wahnideen vorliegen⁴⁸.

Falls somatische Symptome, beispielsweise Gewichtsverlust über 5 % innerhalb des vergangenen Monats, Appetitverlust, Früherwachen und Libidoverlust vorliegen, sollte man ein somatisches Syndrom bedenken (vgl.⁴⁸).

Wenn es vor der aktuellen depressiven Episode in der Vergangenheit wenigstens eine weitere gab, wird von einer rezidivierenden depressiven Episode gesprochen^{47,48}.

Im direkten Arzt-Patienten-Kontakt sprechen Patienten mit depressiver Erkrankung häufig von unspezifischen somatischen Beschwerden, wie Appetitminderung, Bauchschmerzen oder Abgeschlagenheit⁴⁷.

1.2.2 Definition depressiver Erkrankungen nach DSM

Gemäß Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV) gibt es folgende Diagnosekriterien für eine depressive Erkrankung^{49,50}.

Die Kriterien der **Major Depression** nach DSM-IV (vgl.⁴⁹) sind:

A	Mindestens 5 der folgenden Symptome sind gleichzeitig über mindestens zwei Wochen aufgetreten und wenigstens eines ist „Depressive Verstimmung“ oder „deutlich vermindertes Interesse oder Freude“. Die Symptome 1. - 8. müssen fast täglich bestehen.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Depressive Verstimmung 2. Deutliches vermindertes Interesse oder Freude an (fast) allen Aktivitäten 3. Deutlicher Gewichts-/ Appetitverlust oder Gewichts-/ Appetitzunahme 4. Schlaflosigkeit/vermehrter Schlaf 5. Psychomotorische Unruhe/ Verlangsamung 6. Müdigkeit/ Energieverlust 7. Gefühl von Wertlosigkeit/ Schuld 8. Konzentrations- und Entscheidungsprobleme 9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod, rezidivierende Suizidvorstellungen, Suizidversuch oder genaue Planung des Suizids
B	Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien der gemischten Episode.

C	Die Symptome verursachen in klinischer bedeutsamer Weise Leiden oder Einschränkungen.
D	Die Symptome gehen nicht auf direkte körperliche Wirkung von Substanzen oder medizinischen Faktoren zurück.
E	Die Symptome sind nicht besser durch einfache Trauer erklärbar.

Im Mai 2013 veröffentlichte die American Psychiatric Association die fünfte Auflage des DSM (DSM-V)⁵¹. Im DSM-V werden im Unterschied zum DSM-IV auf das multiaxiale System verzichtet und die Krankheitsbilder neu angeordnet⁵⁰⁻⁵². Da in dieser Arbeit der „Patient Health Questionnaire 9“ (PHQ-9) als Screening-Instrument verwendet wurde und dieser sich auf die DSM-IV Kriterien einer depressiven Erkrankung bezieht, wird auf eine ausführlichere Darstellung des DSM-V verzichtet.

1.2.3 Differentialdiagnosen

Somatische Erkrankungen, die Symptome einer Depression hervorrufen können, sind beispielsweise Anämie, Hämochromatose, Hypothyreose oder Morbus Parkinson. Als weitere Differentialdiagnosen sind andere affektive Störungen wie Generalisierte Angststörung (F41.1), Soziale Phobie (F40.1) oder Dysthymie (F34.1.), bei der über mindestens zwei Jahre eine subsyndromale depressive Symptomatik vorliegt, zu bedenken⁴⁷. Bei wahnhafter Depression sollte eine Schizoaffektive Störung (F25) ausgeschlossen werden.

1.2.4 Inzidenz und Ätiologie depressiver Erkrankungen

Eine Depression gehört zu den affektiven Erkrankungen und geht charakteristischerweise mit einer veränderten Stimmung, Interessensverlust, Freundlosigkeit, sowie einer Verminderung des Antriebs einher. Auch vegetative Symptome, wie Appetitminderung, Libidoverlust und Schlafstörungen sind typisch⁵³.

Die Lebenszeitprävalenz für eine Depression liegt national und international zwischen 16 – 20 %^{54,55}. Die Jahresinzidenz beträgt zwei Erkrankungsfälle auf 100 Personen. Depressive Störungen sind damit eine der häufigsten psychischen Erkrankungen und haben eine große individuelle und gesellschaftliche Bedeutung⁴⁷.

Man geht von einer multifaktoriellen Ätiologie der Erkrankung aus, bei der biologische, psychische und soziale Faktoren einen Einfluss haben⁴⁷. Die Heritabilität wird auf 35 % geschätzt⁵³.

1.2.5 Diagnostik

Nach den S3-Leitlinien zur unipolaren Depression wird zur Diagnostik einer depressiven Erkrankung die aktive Exploration empfohlen⁴⁷. Diese Empfehlung beruht auf der klinischen Erfahrung, dass typisch depressive Kernsymptome selten von selbst erwähnt werden⁴⁷.

In der Primärversorgung bietet der „Zwei-Fragen-Test“ („1. Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig bedrückt oder hoffnungslos?“; „2. Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?“) mit einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 57 % ein geeignetes Instrument, eine Depression zu detektieren⁵⁶.

Neben der aktiven Exploration bieten standardisierte klinische Interviews (z.B. SKID⁵⁷) die Möglichkeit, wesentliche Symptome einer depressiven Erkrankung zu erfassen. Die Sensitivität zur Erkennung einer Depression mittels SKID liegt je nach Studie zwischen 84 %⁵⁸ – 92 %⁵⁹, die Spezifität bei 91 %⁵⁸ – 98 %⁵⁹.

Darüber hinaus wurden Fragebögen zur Erfassung depressiver Symptome nach den oben genannten Diagnosemanualen entwickelt, die Hinweise auf das Vorliegen depressiver Erkrankungen geben und ein Patientenscreening im klinischen Alltag erlauben. Beispiele hierfür sind die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)⁶⁰ oder der „Patient Health Questionnaire 9“ (PHQ-9)⁶¹.

1.2.6 Therapie und Verlauf

Depressionen verlaufen häufig in einem zeitlich begrenzten Rahmen (episodischer Verlauf) und klingen oft auch ohne therapeutische Interventionen ab⁶². Eine depressive Episode kann vollständig oder unvollständig remittieren. Ein rezidivierender Verlauf oder eine Dysthymie sind ebenso möglich wie eine Chronifizierung, bei der die depressive Episode über mindestens 2 Jahre vorliegt⁴⁷.

Vor Beginn einer Therapie steht ein Aufklärungsgespräch, in dem der Patient über die Möglichkeit einer Behandlung und verschiedene Therapieoptionen aufgeklärt werden sollte⁴⁷. Eine antidepressive Therapie kann aus einer Pharmakotherapie mit Antidepressiva in Kombination mit einer geeigneten Psychotherapie, z.B. kognitive Verhaltenstherapie, bestehen. Darüber hinaus stehen nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren, wie Elektrokonvulsive Therapie (EKT), Wachttherapie oder körperliches Training zur Verfügung⁴⁷.

Allgemeine Behandlungsziele sind Reduktion depressiver Symptome, Erreichen einer vollständigen Remission, Senkung von Mortalität, Wiederherstellung von psychosozialer und beruflicher Teilhabe und Senkung der Wahrscheinlichkeit für eine rezidivierende depressive Episode⁶³⁻⁶⁶.

Die therapeutischen Maßnahmen sollten zusammen mit dem Patienten in Abhängigkeit von der Schwere der depressiven Symptome, Krankheitsverlauf und Patientenwunsch ausgewählt werden.

Eine medikamentöse Therapie ist gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie bei leichter depressiver Episode nicht indiziert, da der Unterschied zwischen Placebo und Antidepressiva statistisch nicht nachweisbar ist⁴⁷. Eine Indikation für eine Pharmakotherapie besteht bei mittelschwerer und schwerer Episode⁴⁷. Bei letzterer können Patienten bis zu 30 % über die Placeborate hinaus von einer Pharmakotherapie profitieren (vgl.⁴⁷).

Für weitere Informationen über die Therapie sei auf die Nationale Versorgungsleitlinie verwiesen⁴⁷.

1.3 Prävalenz psychischer Erkrankungen bei Krebs – Fokus auf affektiven Störungen

Die Prävalenz von psychischen Erkrankungen bei Krebs wurde in verschiedenen Studien untersucht, darunter auch die Prävalenz von affektiven Störungen⁶⁷⁻⁷⁰.

In einer Metaanalyse, in der 89 Original- und Übersichtsarbeiten in englischer und deutscher Sprache aus den Jahren 1995 bis 2000 untersucht wurden, ließ sich eine adjustierte Punktprävalenz für affektive Störungen bei Krebserkrankten von 11,1 % (KI 95 %; 8,1 – 15,1) feststellen. Für deutsche Studien lag die adjustierte Punktprävalenz für affektive Störungen bei 10,8 % (KI 95 %; 6,9 - 14,8). Bei Angststörungen wurde ein Wert von 10,2 % (KI 95 %; 6,9 - 14,8) ermittelt, bei der Betrachtung von ausschließlich deutschen Studien lag der Wert bei 13,5 % (KI 95 %; 7,1 - 24,3). Alle untersuchten Studien erfassten die Störungen anhand diagnostischer Interviews⁶⁸.

Eine Metaanalyse aus der akuten onkologischen Versorgung ergab eine Prävalenz für psychische Störungen von 32 % (KI 95 %; 27 - 37). Dabei war die Rate bei Mamma- Karzinom- Patientinnen in der Türkei am niedrigsten (23 %), bei älteren Tumorpatienten aus Uganda am höchsten (53 %)⁶⁷. Bei dieser Studie wurden neben affektiven Erkrankungen auch Anpassungsstörungen, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, Posttraumatische Belastungsstörungen und somatoforme Störungen eingerechnet⁶⁷, was die höheren Werte erklären könnte.

2012 wurde eine Übersichtsarbeit veröffentlicht, die sich mit der Auswertung von 70 Studien aus 14 Ländern beschäftigte, in denen strukturierte klinische Interviews zur Erhebung psychischer Störungen im onkologischen und hämatologischen Setting verwendet wurden. Die Prävalenz für Depression nach den ICD-10 Kriterien lag bei 16,3 % (13,4 - 19,5). Die Prävalenz für Anpassungsstörungen lag bei 19,4 % (14,5 - 24,8), für Angststörungen bei 10,3 % (5,1 - 17,0) und für Dysthymie bei 2,7 % (1,7 - 4). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen palliativem und nicht-palliativem Setting⁷¹.

All dies zeigt eine uneinheitliche Datenlage. In den genannten Studien wurden verschiedenste psychische Erkrankungen bei unterschiedlichen Krebsentitäten untersucht.

Bezogen auf das Multiple Myelom erschien 2018 eine aktuelle Studie, in der die Auswirkung psychischer Komorbiditäten auf die Nutzung des Gesundheitssystems und entstehende Behandlungskosten untersucht werden sollte. In die Studie wurden 36007 Patienten eingeschlossen. Bei 42,1 % wurde eine psychische Komorbidität festgestellt, bei 23,4 % eine Depression. Frauen waren signifikant häufiger betroffen ($p < 0.001$). Bei 54 % der Patienten bestand die depressive Störung bereits vor Diagnose des Multiplen Myeloms, 46 % der Patienten entwickelten danach eine depressive Störung. Es konnte gezeigt werden, dass ein hoher Anteil an Patienten mit Multiplem Myelom von psychischen Störungen betroffen ist, was mit steigenden Gesundheitskosten und einer höheren Nutzung des Gesundheitssystems einhergeht⁷².

Es bedarf weiterer Forschung, um eine einheitlichere Studienlage zur Prävalenz psychischer Erkrankungen und den damit einhergehenden Auswirkungen bei Tumorerkrankungen zu bekommen.

1.4 Psychoneuroimmunologie (PNI)

Die Psychoneuroimmunologie (PNI) basiert auf experimentellen klassischen Konditionierungsversuchen von Ader und Cohen aus dem Jahr 1975⁷³. In einem Laborversuch wurde bei Ratten der Geschmack von Saccharin mit einer Injektion von Cyclophosphamid gepaart. Cyclophosphamid hat eine immunsuppressive und gleichzeitig emetogene, also übelkeitsauslösende, Wirkung. Konditionierte Ratten zeigten bei erneutem Kontakt mit Saccharin eine Geschmacksaversion, da sie durch die Injektion gelernt hatten, Übelkeit mit Saccharin-Geschmack zu verbinden. Darüber hinaus wurde bei konditionierten Tieren eine erhöhte Sterblichkeit festgestellt. Ader kam zur Annahme, dass die immunsuppressive Wirkung des Cyclophosphamids durch Saccharin ausgelöst werden konnte, nachdem die Tiere eine Konditionierung unterlaufen hatten. Somit wurde neben der Geschmacksaversion auch das Immunsystem konditioniert. In einem weiteren Versuch konnte diese Hypothese durch eine klassisch konditionierte Suppression der Antikörperreaktion bestätigt werden, was zu einem Paradigmenwechsel innerhalb der Immunologie führte⁷³. Von nun an konnte das Immunsystem nicht mehr als autonom, sondern als ein vom sympathischen Nervensystem beeinflusstes System gesehen werden. Heute gibt es eine Vielzahl an wissenschaftlichen Untersuchungen, die dokumentieren, dass psychische Belastung einen Einfluss auf die angeborene und spezifische Immunabwehr hat⁷⁴⁻⁷⁶. Als biologische Mediatoren der psychischen Belastung gelten Cortisol, das über eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) einen Effekt auf die Immunabwehr ausübt, sowie Katecholamine und Neuropeptide, die über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems Einfluss nehmen⁷⁷.

Bei affektiven Störungen besteht eine hohe Aktivität des sympathischen Nervensystems, da ein Überwiegen von proinflammatorischen Immunkomponenten festgestellt wurde. Durch eine gesteigerte Typ-1 - Immunantwort kann es zu einer vermehrten Aktivität von Monozyten und einer gesteigerten Freisetzung von Zytokinen und Akut-Phase-Proteinen kommen. Eine zentrale Bedeutung haben dabei die Zytokine, wie IL-6, IL-10 oder TNF- α ,

da sie über Rezeptoren neuronale Prozesse direkt beeinflussen können⁷⁸. Eine erhöhte Konzentration an IL-6 im Plasma geht außerdem mit einer verminderten Synthese von Serotonin im ZNS einher, was die Entwicklung einer depressiven Störung begünstigt⁷⁹.

1.4.1 Entwicklung des Zusammenhangs PNI und Tumoren

Bereits im Jahr 1899 postulierte Steven Paget in seiner Theorie „Seed and Soil“ (deutsch Saat und Ackerboden), dass sich die Saat Krebs nicht ohne die Hilfe des Ackerbodens, des restlichen Körpers, ausbreiten könne. Daraus entwickelte sich das heute gängige Konzept des „Tumor-Microenvironment“. Darunter versteht man Kompartimente, Zellen, Kommunikations- und Versorgungsstrukturen des Tumors und seiner Umgebung, die für Wachstum und Ausbreitung maligner Zellen essentiell sind⁸⁰.

1970 formulierte Burnet das Konzept der „Immunological Surveillance“. Demnach gibt es Immunzellen, die den Körper ständig überwachen, um entartete Zellen schnell zu identifizieren und frühzeitig zu eliminieren⁸¹. Etwa zur selben Zeit konnte gezeigt werden, dass sowohl Immun- als auch Krebszellen Rezeptoren für Stresshormone auf ihrer Oberfläche exprimieren⁸².

Seither werden zunehmend Wechselwirkungen zwischen dem Immunsystem und malignen Tumoren nachgewiesen, deren Bedeutung für den Krankheitsverlauf bis heute umstritten sind⁸³⁻⁸⁶.

1.4.2 Zusammenhang PNI und Stammzelltransplantation

Bereits bestehende wissenschaftliche Literatur unterstützt die Hypothese, dass psychischer Distress die hämatologische Rekonstitution nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation beeinflussen kann. Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen reifen heran, um die verschiedenen Zellen des Differentialblutbilds zu bilden. Sie befinden sich dabei in speziellen Nischen des Knochenmarks. In dieser Umgebung unterliegt die

Proliferations- und Differenzierungskontrolle einer Vielzahl von physischen (Zell-Zell) und molekularen Signalwegen⁸⁷. Seit den 90er Jahren ist bekannt, dass lymphatische Organe wie das Knochenmark vom sympathischen Nervensystem innerviert werden⁸⁸⁻⁹² und dieser Innervation eine funktionelle Bedeutung zukommt⁹³⁻⁹⁵. In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die sympathische Innervation des Knochenmarks sofort nach Beginn der Hämatopoese in utero einsetzt⁸⁹. Zudem konnte bei Patienten mit komplettem Querschnitt nachgewiesen werden, dass sie eine verringerte Proliferation von hämatopoetischen Progenitorzellen aufwiesen, da die sympathische Innervation distal der Verletzung unterbrochen war⁹⁶.

Bezogen auf Krebs konnte gezeigt werden, dass das autonome Nervensystem unter anderem die Genexpression in Primärtumoren und ihrem umgebenden Microenvironment reguliert⁸⁰. Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems, im Speziellen von Modulator-Gen-Expressions-Programmen, kann zur Metastasierung solider Tumoren beitragen, indem die Infiltration durch Makrophagen, Entzündungsprozesse, Angiogenese und Tumordinvasion stimuliert und zelluläre Immunantwort, sowie programmierter Zelltod inhibiert werden⁸⁰. Bei malignen hämatologischen Erkrankungen reguliert das sympathische Nervensystem spezielle Stammzellvorgänge und hämatopoetische Differenzierungsprogramme⁸⁰. Im Immunsystem führt eine tonische Aktivität des sympathischen Nervensystems zu einer Mobilisation der hämatopoetischen Stammzellen aus ihren Knochenmarksnischen in die Zirkulation. Dort können sie in sekundären lymphatischen Organen wie der Milz zur extramedullären Hämatopoese führen, oder bei peripheren Gewebeverletzungen Entzündungsvorgänge und Geweberemodelling fördern^{80,95,97}. Im hämatopoetischen Microenvironment des Knochenmarks kommt es durch Signale aus dem sympathischen Nervensystem zu einer Stimulation der Entwicklung von Monozyten, Granulozyten und anderen myeloiden Immunzellen auf Kosten der lymphoiden und erythroiden Zelllinien. Daraus resultiert ein proinflammatorischer Shift im Leukozyten-Pool^{98,99}.

Die Migration von hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen aus dem Knochenmark ist ein kritischer Prozess, der bei einer Stammzelltransplantation durchlaufen wird. In den Nischen des Knochenmarks spielt das chemotaktisch wirkende Chemokin CXCL12 eine Rolle bei der Mobilisierung und Verankerung der Stammzellen. In einer aktuellen Studie von Katayama et al. konnte gezeigt werden, dass Signale des sympathischen Nervensystems die Ausschwemmung der hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark regulieren¹⁰⁰. In der experimentellen Studie wurden Cgt^{-/-} Mäuse untersucht, die genetisch so verändert wurden, dass sie das Enzym UDP-Galactose Ceramid Galaktosyltransferase nicht exprimieren konnten. Dadurch wiesen sie eine abnorme Nervenleitung auf. Es konnte keine Stammzellausschwemmung durch G-CSF erfolgen. Adrenerger Tonus, Osteoblastenfunktion und das Chemokin CXCL12 waren bei den Cgt^{-/-} Mäusen dysreguliert. Eine pharmakologische oder genetische Entfernung der adrenergen Neurotransmission zeigte, dass Noradrenalin (NA) Signale, die G-CSF-induzierte Osteoblastensuppression, die knöchernen CXCL12 Herunterregulierung und die hämatopoetische Stamm- und Progenitorzell-Mobilisierung kontrollieren. Die genetische Entfernung der adrenergen Neurotransmission wurde mittels einer perinatalen Injektion von 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) vorgenommen. 6-OHDA reduziert den Gewebegehalt von katecholaminergen Neuronen. Bei diesen Mäusen war die Anzahl der durch G-CSF mobilisierten hämatopoetischen Stammzellen dramatisch reduziert. Pharmakologisch konnte mittels Propranolol Behandlung (β -Blocker) nachgewiesen werden, dass es zu einer Reduktion der Anzahl an mobilisierten Stammzellen um 20% kommt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Gabe eines β 2-adrenergen Agonisten die Mobilisation in der Kontrollgruppe und der NA-defizienten Gruppe steigern konnte¹⁰⁰.

Diese präklinischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass das sympathische Nervensystem eine entscheidende Rolle bei der Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen spielt.

Klinische Studien zum Zusammenhang von psychischem Stress und Krankheitsverlauf sind selten. Dabei bringen Patienten, die eine

Stammzelltransplantation durchlaufen, unterschiedliche Grunderkrankungen, Vorerkrankungen und unterschiedliche psychologische, soziale, und finanzielle Ressourcen mit. All diese Faktoren können zu psychischem Distress vor, während, oder nach Transplantation führen. In bisherigen Untersuchungen über psychosoziale Faktoren konnte gezeigt werden, dass physisches und psychisches Funktionsniveau vor Transplantation Prädiktoren für den Ausgang der Transplantation sein könnten¹⁰¹⁻¹⁰³. Es gab bereits Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und outcome bei Stammzelltransplantation beschäftigten. Beispielsweise konnten Prieto et al. in einer prospektiven Kohortenstudie nachweisen, dass eine Depression ein Prädiktor für eine erhöhte 1- und 3-Jahres-Mortalität nach hämatologischer Stammzelltransplantation darstellt¹⁰⁴.

Die meisten Studien, die sich allgemein mit Zusammenhängen zwischen psychischer Belastung und outcome bei Stammzelltransplantation beschäftigen, weisen eine geringe Fallzahl auf und unterscheiden nicht zwischen autologer und allogener Stammzelltransplantation. Eine aktuelle Studie von 2017, in der die Auswirkung von einer vor autologen oder allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation bestehenden behandlungsbedürftigen Depression (Prä-Transplantations-Depression) auf das klinische outcome nach Transplantation untersucht wurde, soll im Folgenden näher beleuchtet werden¹⁰⁵. Sie ist die bisher größte multizentrische Studie zu diesem Thema und analysiert die Daten der allogenen und autologen Transplantationspatienten getrennt voneinander. Die Patientendaten wurden vom Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) gewonnen. 3786 Patienten erhielten eine autologe, 7433 Patienten eine allogene Stammzelltransplantation. Dabei wurde das Gesamtüberleben zwischen Patienten mit und ohne Depression verglichen. Darüber hinaus wurde die Anzahl der Überlebenstage und die Tage außerhalb einer stationären Versorgung im Krankenhaus während der ersten 100 Tage nach Transplantation untersucht. Die Inzidenz von einer akuten Graft-versus-host disease (GVHD) Grad 2-4 und chronischer GVHD wurde bei allogenen Transplantationspatienten verglichen. In der Gruppe der allogenen Transplantationspatienten wurden 1116 (15 %) Patienten eingeschlossen, bei

denen vor Transplantation eine Depression bestand. Bei 6317 Patienten (85 %) der Patienten bestand keine Depression. Eine Prä-Transplantations-Depression war mit einer niedrigeren Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio (HR) 1.13; KI 95 %; 1.04 - 1.23; $p = 0.004$) und einer höheren Inzidenz von akuter Grad 2-4 GVHD (HR 1.25; KI 95 %; 0.95 - 0.99; $p < 0.0001$) assoziiert. Die Inzidenz von chronischer GVHD war in beiden Gruppen gleich. Darüber hinaus gab es eine Assoziation zwischen einer Prä-Transplantations-Depression und einer geringeren Anzahl an Tagen außerhalb stationärer Versorgung (Means Ratio (MR) 0.97; KI 95 %; 0.95 - 0.99; $p = 0.004$). In der Gruppe der autologen Transplantationspatienten wurden 512 (13,5 %) Patienten eingeschlossen, bei denen vor Transplantation eine Depression bestand. 3274 (86.5 %) Patienten hatten keine Depression. Es gab keine Assoziation zwischen Prä-Transplantations-Depression und Gesamtüberleben (HR 1.15; KI 95 %; 0.98 - 1.34; $p = 0.096$). Dafür ließ sich der Zusammenhang nachweisen, dass Patienten mit einer vor autologen Transplantation bestehenden Depression eine geringere Anzahl an Überlebenstagen und weniger Tage außerhalb stationärer Versorgung in den ersten 100 Tagen nach Transplantation aufwiesen (MR 0.98; KI 95 %; 0.97 - 0.99; $p = 0.002$)¹⁰⁵. Die Limitation der Studie besteht laut Autoren unter anderem darin, dass es keine valide Messung zur Erhebung des Depressions-Status gab. Dieser wurde in den Transplantationszentren dadurch erhoben, dass die Patienten die Frage, ob eine behandlungsbedürftige Depression vorlag, mit „Ja“ oder „Nein“ beantworten mussten. Informationen darüber, ob es eine vergangene oder aktuell bei Transplantation bestehende psychotherapeutische oder psychopharmakologische Behandlung gab, fehlten. Darüber hinaus wurde ein inhomogenes Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Krankheitsentitäten betrachtet¹⁰⁵.

Obwohl in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass psychische Belastung mit einer kürzeren Gesamtüberlebenszeit nach einer hämatopoetischer Stammzelltransplantation assoziiert ist¹⁰⁵⁻¹⁰⁸, sind die genauen Mechanismen unbekannt, die den Zusammenhang zwischen Distress und Mortalität bedingen¹⁰⁹.

In den letzten Jahren ist das Zeitfenster der Aplasie nach einer autologen Stammzelltransplantation in den Fokus der PNI-Forschung gerückt¹¹⁰⁻¹¹². In Aplasie besteht aufgrund der Leukozytopenie eine erhöhte Infektanfälligkeit¹¹³. Die Dauer der Aplasie ist entscheidend, da längere hämatologische Rekonstitutionszeiten mit einem ungünstigeren Verlauf und einer kürzeren Überlebenszeit nach Transplantation assoziiert sind¹¹⁴⁻¹¹⁶. Im Vergleich zum allogenen Setting haben Studien zu autologen Stammzelltransplantationen den Vorteil, dass Immunreaktionen durch GVHD, Steroide oder Immunsuppressiva wegfallen. Momentan liegen Ergebnisse von drei kleineren Studien vor, die einen Zusammenhang zwischen Distress in Form von Angst, Depression oder posttraumatischen Symptomen und verlängerter Dauer der hämatologischen Rekonstitution nahelegen (**Tabelle 5**). Experten postulieren bereits ein „window of opportunity“ während der hämatologischen Rekonstitution, in dem psychischer Stress besondere Bedeutung für den Verlauf zukommen könnte¹⁰⁸. Im Folgenden werden diese Studien näher beschrieben.

Tabelle 5: Distress und hämatologische Rekonstitution nach autologer HSZT

AUTOR (JAHR)	PATIENTENZAHL	MESSMETHODE UND ZIELVARIABLE	ERGEBNISSE
Hobfoll ¹¹² (2015)	Gesamt = 51 NHL = 22 MM = 23 M.Hodgkin = 6	Fragebögen: IES-R (Impact of Event Scale- Revised) HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) CTXD (Cancer Treatment and Distress Scale) Zielvariable Absolute Neutrophilen Zahl	Hohe Stressbelastung (PTSD) 7 Tage nach Stammzelltransplantation führt zu flacherem Anstieg der Neutrophilen Granulozyten Depression war kein signifikanter Prädiktor für den Anstieg der Neutrophilen Granulozyten
Knight ¹¹⁰ (2014)	Gesamt = 64 Lymphome = 27 Leukämien = 21 MM = 10 Solide Tumoren = 2 Andere = 4	Fragebögen: LOT (Life Orientation Test) STAI-T (State-Trait Anxiety Inventory, Trait Version) Zielvariable: DTE (Days to Engraftment), d.h. absolute Neutrophilen Zahl ≥ 500/mm ³ an 3 aufeinanderfolgenden Tagen	Mehr Optimismus und geringere Angst assoziiert mit geringerer Anzahl an DTE bei Patienten mit autologer HSZT 3 Tage nach HSZT nicht signifikant
McGregor ¹¹¹ (2013)	Gesamt = 70 Tumorentitäten unbekannt	Fragebögen: CTXD (Cancer and Treatment- related Distress Scale) SCL-A (Symptom Checklist Anxiety) und SCL-D (Depression) zu einem Wert verrechnet (SCL-A/D composite) Zielvariable: Anzahl Leukozyten an Tag 5 bis 22 nach HSZT	Keine Assoziation zu CTXD Höhere SCL-A/D Werte mit langsameren Leukozyten Recovery assoziiert

Die Studienergebnisse von McGregor et al. beruhen auf einer Sekundäranalyse von Daten, die zwischen 1987 und 1990 von Patienten mit autologer Stammzelltransplantation gewonnen wurden (vgl. im Folgenden ¹¹¹). Die Tumorentitäten der eingeschlossenen Patienten sind unbekannt. Es wird stattdessen nach Konditionierungsregime, beispielsweise Cyclophosphamid/ Busulfan/ TBI oder Cyclophosphamid/ TBI unterschieden. Die Einschlusskriterien waren ein Alter über 18 Jahre und eine erstmalige hämatopoetische Stammzelltransplantation. Die Erfassung der psychischen Belastung erfolgte mit Hilfe von Fragebögen einmalig zwischen 2 und 14 Tagen vor Transplantation. Es ist die erste Studie, in der eine Assoziation zwischen Symptomen von Angst und Depression und einer langsameren Leukozyten-Rekonstitution festgestellt wird. Limitationen der Studie bestehen nach den Autoren im Alter der Patientendaten, da die Stammzelltransplantation in den letzten Jahren eine große Entwicklung durchlaufen hat. Beispielsweise gilt heute Melphalan als Standard-Konditionierung³⁹. Man kann die Ergebnisse deshalb nicht generalisiert auf Patienten übertragen, die aktuell eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Weitere Limitationen bestehen darin, dass eine relativ kleine Fallzahl eingeschlossen und die psychische Belastung nur zu einem Messzeitpunkt erhoben wurde. Außerdem ist nicht bekannt, ob die Patienten vor der Transplantation eine Psychotherapie oder eine Psychopharmakotherapie erhielten.

Auch in der Studie von Knight wurde eine inhomogene Patientengruppe mit unterschiedlichen Tumorentitäten untersucht (vgl. **Tabelle 5**)¹¹⁰. Die Fragebögen wurden einmalig in einer Spanne zwischen 20 Tagen vor und 32 Tagen nach Transplantation ausgefüllt. Diese zeitliche Variabilität in der Erhebung des psychischen Status stellt laut Autoren die größte Limitation der Studie dar. Das Ergebnis, dass mehr Optimismus und weniger Angst bei Patienten mit autologer Transplantation mit einer kürzeren Rekonstitutionszeit (DTE) assoziiert ist, war nur für die Patientengruppe signifikant, die die Fragebögen im Zeitraum bis maximal 3 Tage nach Transplantation ausfüllten¹¹⁷.

Hobfoll et al. konnten den Zusammenhang zwischen Symptomen einer posttraumatischen Belastungsstörung 7 Tage nach einer autologen Stammzelltransplantation und einem flacheren Anstieg der Neutrophilen Granulozyten mit Hilfe eines linearen Wachstumsmodells nachweisen. Symptome des Wiedererlebens und Hyperarousal konnten im Gegensatz zum Symptom der Vermeidung als Prädiktoren für eine verlängerte Rekonstitutionszeit ausgemacht werden. Im Gegensatz zu den Studien von Knight et al. und Mc Gregor et al., gibt es bei Hobfoll et al. Ausschlusskriterien. Dazu gehören eine vorangegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation, der Erhalt einer Spender-Leukozyten-Infusion, eine bestehende HIV-Infektion und die Einnahme von Medikamenten gegen eine akute komorbide Autoimmunerkrankung. In ihrer Diskussion benennen die Autoren die Inhomogenität bezüglich Tumorentitäten als Limitation. Darüber hinaus ist unklar, ob das longitudinale Verhältnis zwischen PTBS-Symptomen und Neutrophilen-Rekonstitution kausaler Natur ist, oder durch Kovariablen verursacht wird, die in der Analyse nicht beachtet wurden¹¹². Die Autoren fordern, dass zukünftig in der Forschung neben der Anzahl an Neutrophilen Granulozyten auch andere Indikatoren der Immunrekonstitution wie Leukozytenzahl, natürliche Killerzellen, Monozyten und Entzündungsmarker berücksichtigt werden¹¹².

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die drei genannten Studien¹¹⁰⁻¹¹² erste Hinweise zwischen Distress und einer verlängerten Dauer der hämatologischen Rekonstitution nahelegen. Auch wenn die zuvor beschriebenen Zusammenhänge zwischen sympathischem Nervensystem und hämatopoetischer Stammzellmigration eine psychoneuroimmunologische Basis der Beobachtungen bildet, sind die genauen Mechanismen, über die Distress letztlich zu einer Verlängerung der Aplasie-Phase führen kann, unbekannt.

2 FRAGESTELLUNG

Bisherige Arbeiten zum Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und hämatologischer Rekonstitution im Zeitfenster der Aplasie legen eine Assoziation zwischen Distress und verlängerter hämatologischer Rekonstitution nahe¹¹⁰⁻¹¹². In den Studien wurden bisher recht inhomogene Patientenkollektive untersucht, da beispielsweise Patienten mit verschiedenen hämatologischen Tumorentitäten eingeschlossen waren. Darüber hinaus gab es uneinheitliche Ein- und Ausschlusskriterien. Die vorliegenden Studien beschränken sich auf die Beobachtung der Anzahl von Leukozyten bzw. neutrophilen Granulozyten während der Aplasie. Klinische Daten, wie beispielsweise Fieber in Aplasie, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen und die stationäre Aufenthaltsdauer nach Transplantation wurden bisher nicht berücksichtigt.

In einer eigenen Querschnittsstudie werden Zusammenhänge zwischen Distress und hämatologischer Rekonstitution nach erster autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplen Myelom erforscht.

Wie in Kapitel 1.3 beschrieben, gibt es zur Prävalenz psychischer Erkrankungen bei Multiplem Myelom nur wenige klinische Daten. Ein Ziel dieser Studie ist es, einen Distress-Datenpool mit Hilfe verschiedener Fragebögen zu gewinnen.

- Symptome einer Depression werden mittels des „Patient Health Questionnaire-9“ (PHQ-9) erfasst.
- Mit der „Generalized Anxiety Disorder 7 Scale“ (GAD-7) werden Symptome der Angst erhoben.
- Die Progredienzangst wird durch den „Progredienzangstfragebogen“ (PA-F) erfasst.
- Mit Hilfe der „PTSD Checklist-Civilian Version“ (PSC-C) werden Symptome einer Posttraumatischen Belastungsstörung näher betrachtet.

Außerdem soll die in der Literatur beschriebene Assoziation zwischen psychischer Belastung und verlängerter hämatologischer Rekonstitution¹¹⁰⁻¹¹² bei Patienten mit Multiplem Myelom und erster autologer Stammzelltransplantation verifiziert werden. Ferner sollen Transplantationsvariablen und klinische Daten erhoben und berücksichtigt werden.

Es bestehen folgende Hypothesen:

- Da sich Patienten mit Multiplem Myelom vor erster autologer Stammzelltransplantation in einer belastenden Situation befinden, weisen sie ein hohes Maß an Distress auf.
- Patienten mit psychischer Belastung sind im Vergleich zu unbelasteten Patienten länger in Aplasie.
- Patienten mit psychischer Belastung unterscheiden sich während Aplasie in weiteren klinischen Daten, wie Bedarf an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, Fieber in Aplasie, sowie Aufenthaltsdauer im Krankenhaus.

3 METHODEN

3.1 Studiendesign und Stichprobenbeschreibung

Die Daten von 50 Patienten mit Diagnose Multiples Myelom wurden im Rahmen einer prospektiven monozentrischen Querschnittsanalyse in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II am Universitätsklinikum Würzburg im Schwerpunkt Hämatologie erhoben.

Es erfolgte eine Begutachtung und Genehmigung der Studie in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (AZ 233/16sc).

Zu den Einschlusskriterien zählten die gesicherte Diagnose eines Multiplen Myeloms, die Hospitalisierung zur ersten autologen Stammzelltransplantation und ein Alter über 18 Jahre. Ausschlusskriterien waren mangelnde Deutschkenntnisse in Wort und Schrift, kognitive Beeinträchtigung und eine ambulante psychotherapeutische oder psychopharmakologische Behandlung (insbesondere mit trizyklischen Antidepressiva) in der Vorgeschichte.

Die Daten wurden zwischen Juli 2016 und August 2017 durch einmalige Befragung am Tag der ersten autologen Stammzelltransplantation erhoben. Im Vorfeld wurde allen Patienten die Teilnahme an der Studie angeboten. Hierbei wurden über Zielsetzung der Studie, Zweck und Hintergrund, Organisation, Datenverarbeitung sowie mögliche Risiken aufgeklärt. Zudem erfolgte die Information, dass der Widerruf des Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie ohne Nachteile zu jedem Zeitpunkt möglich ist. Von Seiten der Patienten bestand die Möglichkeit, Fragen an Studienmitarbeiter zu stellen. Im Anschluss erteilten die Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Fragebögen wurden am Tag der ersten autologen Stammzelltransplantation von den Patienten selbstständig ausgefüllt und von einem Studienmitarbeiter am selben oder folgenden Tag eingesammelt. Klinische Daten wurden aus den medizinischen Patientenakten entnommen.

3.2 Messinstrumente

Durch verschiedene Fragebögen konnte ein Pool von Patientendaten erhoben werden. Im Folgenden werden alle Fragebögen beschrieben. Diese Arbeit konzentriert sich in der Auswertung auf die diagnostischen Daten zur Depression.

3.2.1 Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9)

„Patient Health Questionnaires“ (PHQ-D) sind Instrumente, mit denen man psychische Erkrankungen wie somatoforme Störungen, affektive Störungen, Essstörungen und Alkoholabusus diagnostisch screenen kann^{118,119}. Sie wurden vorrangig für die Primärmedizin entwickelt und ermöglichen die direkte Erfassung aller Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)¹²⁰.

Der „Patient Health Questionnaire 9“ (PHQ-9) ist ein Gesundheitsfragebogen für Patienten, der mittels neun Aussagen bzw. Items alle im DSM-IV genannten Kriterien einer Major Depression abbildet. Zeitlich beziehen sich die Items auf die vergangenen zwei Wochen. Auf einer Likert- Skala von „überhaupt nicht“ zu „beinahe jeden Tag“ sollen die Patienten beurteilen, in wie weit die Aussagen auf sie persönlich zutreffen (**Anlage 1**).

Die Antwortmöglichkeiten werden in Zahlenwerte von 0 bis 3 codiert. Anschließend wird die Summe aus allen Zahlenwerten errechnet. Sie kann zwischen 0 und 27 liegen. Je nach Höhe der Summe lässt sich die Schwere der Depressivität ableiten⁶¹. Eine PHQ-9 Summe von > 5 repräsentiert eine milde, > 10 eine moderate, > 15 eine mittelschwere und > 20 eine schwere depressive Symptomatik⁶¹.

In einer Studie von Kroenke et al. konnte gezeigt werden, dass ein PHQ-9 Score ≥ 10 eine Sensitivität von 88 % und Spezifität von 88 % für eine Major Depression (entspricht im ICD10 einer schweren Episode) aufweist⁶¹. Die Validierung der deutschen Version des PHQ-D ergab für die Diagnose einer

Major Depression eine Sensitivität von 95 % und eine Spezifität von 86 %¹²⁰. In unserer Studie wurde der Cut-off Wert von 10 verwendet.

Der Fragebogen zeigt darüber hinaus eine hohe interne Konsistenz von Cronbachs $\alpha = 0.89$ und eine Test-Re-Test-Reliabilität zwischen $r = 0.81 - 0.96$ ^{61,121}. Zudem können mittels PHQ-9 Veränderungen in der Schwere der depressiven Symptomatik über die Zeit nachgewiesen werden¹¹⁹. Angewendet wird der Fragebogen vor allem in der primärärztlichen Patientenversorgung und erfährt sowohl von Seiten der Ärzte als auch der Patienten eine hohe Akzeptanz¹²⁰.

Der PHQ-9 bietet ein praktikables und valides Instrument, das in Forschung und klinischer Praxis Anwendung findet.

3.2.2 Generalized Anxiety Disorder 7 Scale (GAD-7)

Der „Generalized Anxiety Disorder 7 Scale“ (GAD-7) ist ein Gesundheitsfragebogen für Patienten, der mittels 7 Aussagen bzw. Items der diagnostischen Erfassung von Patienten mit Generalisierter Angststörung dient^{122,123}. Er wurde als Modul des Patient Health Questionnaire (PHQ) entwickelt und erschien im Original in englischer Sprache¹¹⁸. Die deutsche Version wurde 2006 auf Basis der US-Originalversion entwickelt¹²⁴. Anwendung findet der GAD-7 in der Primärmedizin in den Bereichen Screening, Diagnostik, Beurteilung des Schweregrads, sowie Verlaufserfassung der Generalisierten Angststörung¹²². Darüber hinaus kann der Fragebogen zur Detektion von sozialer Phobie, Panikstörung und Posttraumatischer Belastungsstörung dienen¹²³.

Die Aussagen des Fragebogens beziehen sich zeitlich auf die vergangenen zwei Wochen. Abgefragt werden die diagnostischen Kriterien des DSM-IV für die Generalisierte Angststörung. Beispielsweise wird nach Nervosität, Ängstlichkeit, übermäßige Sorgen oder Gereiztheit gefragt (vgl. **Anlage 2**).

Auf einer Likert- Skala von „überhaupt nicht“ zu „beinahe jeden Tag“ sollen die Patienten selbstständig beurteilen, inwieweit die Aussagen auf sie persönlich zutreffen. Die Antwortmöglichkeiten werden von 0 bis 3 kodiert. Anschließend wird ein Summenscore aus allen Antworten errechnet. Er kann zwischen 0 und 21 liegen. Cut-Off Werte von 5, 10 und 15 werden als milde, mittelgradige und schwere Angstsymptomatik interpretiert¹²². Erhöhte Skalenwerte sind stark mit multiplen funktionalen Beeinträchtigungen (beispielsweise Krankheitstage) assoziiert. Es besteht eine gute Übereinstimmung zwischen der Version der Selbsteinschätzung und des diagnostischen Interviews durch einen Untersucher¹²². Der Fragebogen weist eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 82 % auf¹²². Die interne Konsistenz des GAD-7 wird mit Cronbachs $\alpha = 0.89$ beschrieben, die Re-Test Reliabilität mit $r = 0.83$ ^{122,124}. Der GAD-7 wurde sowohl bei klinischen Patienten als auch in der Allgemeinbevölkerung validiert^{122,124}.

3.2.3 Progredienzangstfragebogen (PA-F)

Die Progredienzangst wurde mit Hilfe der Kurzform des „Progredienzangstfragebogens“ (PA-F) beurteilt. Unter „Progredienzangst“ versteht man eine angemessene, adäquate Reaktion auf die reale Bedrohung einer Krebserkrankung^{125,126}. Im Gegensatz zu den Angststörungen nach DSM-IV oder ICD-10 ist die Progredienzangst eine begründete und nachvollziehbare emotionale Antwort auf die mögliche Bedrohung des Fortschreitens einer Krebserkrankung. Stärkere Progredienzangst kann zu dysfunktionalen Auswirkungen auf affektives Wohlbefinden und Lebensqualität führen, weshalb spezielle Messinstrumente zur Erfassung notwendig sind¹²⁶.

Die hier angewendete Kurzform PA-F umfasst 12 Items und wurde aus dem originalen „Fear of Progression Questionnaire“ (FoP-Q) entwickelt, der 43 Items beinhaltet und zum Screening der Progredienzangst bei Patienten mit chronischen Erkrankungen dient^{127,128}. Der PA-F zeigt eine hohe interne Konsistenz von Cronbachs $\alpha = 0.87$ und wurde in mehreren Untersuchungen von

Tumorpatienten unterschiedlicher Krebsentitäten, sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus oder rheumatischen Erkrankungen verwendet^{126,127}.

Die Items des PA-F beziehen sich auf die Aspekte affektive Reaktionen, Partnerschaft/Familie, Beruf und Autonomieverlust^{127,128}. Die Patienten können auf einer Likert-Skala von „nie“ bis „sehr oft“ beurteilen, wie oft sie von den abgefragten Zukunftssorgen betroffen sind (**Anlage 3**).

Zur Auswertung erfolgt die Umwandlung der Antwortmöglichkeiten in die Zahlenwerte 1 - 5¹²⁷. Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Bewertung. Ein Ansatz besteht darin, alle Items mit höheren Zahlenwerten für Progredienzangst aufzusummieren. In Übereinstimmung mit anderen Autoren, definierten wir das Maß an Progredienzangst als „moderat“, wenn Patienten in wenigstens 50 % der Items die Antwortmöglichkeit „oft“ (4) oder „sehr oft“ (5) wählten. Wurden die Antwortmöglichkeiten „oft“ (4) oder „sehr oft“ (5) in wenigstens 75 % der Items vergeben, wurde die Progredienzangst als „hoch“ eingeschätzt^{125,129,130}.

3.2.4 PTSD Checklist-Civilian Version (PCL-C)

Die „PTSD Checklist-Civilian Version“ (PCL-C) ist ein 17 Items umfassender Selbstbeurteilungsbogen für die Detektion der Symptome einer Posttraumatischen Belastungsstörung nach DSM-IV Kriterien¹³¹. Die Symptome müssen sich auf ein traumatisches Ereignis beziehen, welches dem DSM-IV Kriterium A entspricht⁵¹. Die 17 Items erfassen beispielsweise das Wiedererleben der Situation, körperliche Reaktionen, Vermeidung, Affektivität, Konzentrationsfähigkeit und Zukunftsvorstellungen (**Anlage 4**). Auf einer Likert Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ sollen die Patienten beurteilen, in welchem Ausmaß sie im letzten Monat von den Symptomen betroffen waren. Die Items bilden die DSM-IV Kriterien B, C und D ab¹³². Abhängig von der Studienpopulation gibt es verschiedene Cut-off Werte^{132,133}. So werden beispielsweise bei einer zivilen Allgemeinpopulation Cut-off Werte zwischen 30 und 35 angegeben¹³⁴, bei einer Studienpopulation aus weiblichen Kriegsveteranen ein optimaler Cut-off Wert von 38 (Sensitivität = 0.79,

Spezifität = 0.79)¹³⁵. Wir wählten einen Cut-off von 36 für unsere Studienpopulation.

3.2.5 Soziodemographischer Fragebogen

An soziodemographischen Daten wurden Alter, Geschlecht, Staatsangehörigkeit, Familienstand, Partnerschaftsverhältnis, Haushaltsgröße und –Mitglieder, Schulabschluss, Berufsausbildung und Erwerbsstatus erhoben, indem ein gängiger Fragebogen genutzt wurde¹³⁶. Zudem wurden der Gebrauch eines Schwerbehindertenausweises, Beantragung von Erwerbs- oder Berufsunfähigkeitsrente und Krankheitstage in den letzten 12 Monaten erfasst (**Anlage 6**).

3.2.6 Fragebogen zur psychischen Vorgeschichte

Die Erhebung der psychischen Vorgeschichte erfolgte mit einem selbst erstellten Fragebogen (**Anlage 5**). Darin wurden eine psychiatrische Behandlung, eine psychotherapeutische Behandlung und die Einnahme von Psychopharmaka aktuell und in der Vergangenheit abgefragt.

3.2.7 Distress-Thermometer

Ein interdisziplinäres Gremium des „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) in den USA entwickelte bei der Erstellung von Leitlinien zur psychosozialen Versorgung onkologischer Patienten das Distress-Thermometer¹³⁷. Dieses Instrument soll Ausmaß und Ursache psychischer Belastung (Distress) bei Tumorpatienten erfassen (**Anlage 7**).

Um Stigmatisierung zu vermeiden und eine große Bandbreite von Belastungen abdecken zu können, wurde der Begriff „Distress“ gewählt¹³⁷. Die Originalversion von Roth und Mitarbeitern erschien 1998 in englischer Sprache und wurde mittlerweile in mehrere Sprachen übersetzt und validiert. Eine psychometrische Überprüfung des Distress Thermometers ist im Rahmen verschiedener Studien

bei mehreren Hundert Patienten, die an unterschiedlichen Tumorentitäten erkrankt waren, erfolgt^{137,138}.

Das Distress-Thermometer ist ein Instrument zum Ultrakurz-Screening. Darunter versteht man ein Messinstrument, das durch weniger als 5 Items psychische Belastungen (Distress) wie Angst oder Depression bei onkologischen Patienten erfasst⁷¹. Es eignet sich für alle Tumordiagnosegruppen, Tumorstadien und Behandlungsarten, unter die eine Behandlung im stationären- und ambulanten Setting, adjuvante und palliative Behandlung, sowie Rehabilitationsmaßnahmen fallen¹³⁷. Die Bearbeitungszeit für das Distress-Thermometer liegt bei zwei bis drei Minuten, wodurch medizinisch tätiges Personal innerhalb kürzester Zeit erfährt, ob und in welchem Ausmaß ein onkologischer Patient psychisch belastet ist¹³⁷. Zugleich hält sich der Bearbeitungsaufwand für den Patienten in Grenzen.

Das Distress-Thermometer besteht aus einer visuellen Analogskala in Form eines Thermometers¹³⁷. Am unteren Ende der Skala steht der Wert 0 („gar nicht belastet“), das obere Ende der Skala bildet der Wert 10 („extrem belastet“). Ein Cut-off Wert von 5 gilt international als Hinweis, dass Patienten auffällig belastet sind und Unterstützung benötigen¹³⁷. Um das Distress-Thermometer zu validieren, wurde die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS-D) und die Kurzform des Progredienzangstfragebogens (PA-F 12) eingesetzt. Bei Patienten mit einer moderaten Belastung in den Merkmalen Angst und/oder Depressivität (HADS Cut-off > 10) liegt die Sensitivität bei 97 % und die Spezifität bei 41 %. Bei hoher Belastung ist die Diskriminationsfähigkeit des Distress-Thermometers noch höher¹³⁷. Beim Distress-Thermometer handelt es sich um ein Einzelitem, wodurch keine Werte zur internen Konsistenz des Instruments existieren.

Ursprünglich gehört zum Distress-Thermometer eine Problemliste, die die möglichen Ursachen für eine psychische Belastung auf praktischer, familiärer, emotionaler, spiritueller und körperlicher Ebene umfasst¹³⁷. Die Problemliste ist im dichotomen Fragestil gestellt. Jedes Item kann mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden. Durch die Ergebnisse aus der Problemliste kann die fachliche Zuständigkeit zur Unterstützung (Onkologe, Sozialarbeiter, Psychologie, Seelsorger) abgeleitet werden¹³⁷. In unserer Studienpopulation

wurde auf die Problemliste verzichtet und ausschließlich der Wert des Distress-Thermometers erfasst.

Im klinischen Alltag erhalten alle onkologischen Patienten in der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Würzburg bei stationärer Aufnahme ein Distress-Thermometer zum Ausfüllen. Es wird von Mitarbeitern eingesammelt, die in der klinischen Patientenversorgung tätig sind. Ab einem Cut-off Wert von 5 sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

3.3 Statistische Analyse

Alle Daten wurden mit Hilfe des „Statistical Package for Social Sciences“ (IBM SPSS Statistics 22 für Windows, deutsche Version) ausgegeben. Statistische Tests wurden zweizeitig durchgeführt. Dabei wurden p-Werte von < 0.05 als statistisch signifikant gewertet. Bei den Voranalysen für die komplexeren Modelle wurden ein p-Wert < 0.1 oder Korrelationskoeffizienten bzw. Cramers V größer 0.2 als Tendenz gewertet und die entsprechenden Variablen in die komplexeren Modelle mit aufgenommen.

3.3.1 Deskriptive Statistik

Die Ergebnisse deskriptiver Statistiken wurden als absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten bzw. als Mittelwerte (M) und deren Standardabweichungen (SD) oder Spannweite (range) angegeben.

3.3.2 Voraussetzungsprüfung

Metrische Variablen wurden mittels Q-Q-Diagrammen auf Normalverteilung untersucht. Die Voraussetzungen der multivariaten Analysen wurden bei der Durchführung der Modelle untersucht und waren gegeben: Für die multiple lineare Regression wurde hier die Normalverteilung, Homoskedastizität und

Unabhängigkeit der Residuen nachgewiesen und Linearität überprüft. Für die logistischen Regressionsmodelle wurde für die metrischen Prädiktoren die Linearität des Logits bestätigt. Zudem gab es weder in den logistischen noch in den linearen Regressionsmodellen Ausreißer und es lag keine Multikollinearität vor.

3.3.3 Bivariate Analyse

Die Unabhängigkeit zweier nominaler Variablen in zwei unverbundenen Stichproben wurde mit Hilfe des Exakten Fisher-Test überprüft. Bei mehr als zwei unverbundenen Stichproben kam der Chi-Quadrat (χ^2) -Test zur Anwendung. Zusammenhänge zweier metrischer Variablen wurden im Fall von normalverteilten Stichproben mit Hilfe der Pearson-Korrelationen untersucht. Im Fall nicht normalverteilter Daten erfolgte die Untersuchung mittels Spearman-Rang-Korrelation. Zusammenhänge zwischen dichotomen und metrischen Variablen wurden mittels Punkt-Biserialer-Korrelation getestet.

3.3.4 Multivariate Analyse

Unabhängige Variablen mit signifikantem ($p < 0.05$) oder relevantem Zusammenhang (Cramers $V \geq 0.2$ oder Korrelationskoeffizient $r \geq 0.2$) in den bivariaten Analysen gingen als unabhängige Variablen in die multivariaten Modelle ein. Für metrische abhängige Variablen wurden multiple lineare Regressionen gerechnet. Für dichotome abhängige Variablen wurden multiple logistische Regressionen durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Deskriptive Ergebnisse

4.1.1 Stichprobengröße

Es wurden insgesamt 50 konsekutive Patienten (n = 50) mit Multiplen Myelom am Tag ihrer ersten autologen Stammzelltransplantation in die Studie eingeschlossen. Drei Patienten wurden aufgrund von vorzeitiger Entlassung aus dem Krankenhaus aus der Untersuchung ausgeschlossen. Es erfolgte keine weiterführende statistische Auswertung dieser kleinen Gruppe. Die Daten der restlichen 47 Patienten wurden statistisch ausgewertet.

4.1.2 Soziodemographische und klinische Daten

Das Durchschnittsalter in der abschließend untersuchten Stichprobe (n = 47) lag bei 59 Jahren (SD \pm 7,3). Der Großteil der Teilnehmer war männlich (n = 30, 64 %), insgesamt waren n = 36 (77 %) der Teilnehmer verheiratet. 55 % der Patienten wiesen molekulargenetische Hochrisiko Marker auf. Ein Überblick über die soziodemographischen und klinischen Daten der Studienpopulation findet sich in **Tabelle 6**.

Tabelle 6: Soziodemographische und klinische Daten der Studienpopulation

	n	(%)	M	(min- max)
Alter (in Jahren)			59	(42- 76)
Geschlecht				
Männlich	30	(64)		
Weiblich	17	(36)		
Familienstand				
Verheiratet	37	(77)		
Ledig	9	(19)		
Unbekannt	2	(4)		
<u>Art des Myeloms</u>				
IgG kappa	21	(45)		
IgG lambda	6	(13)		
IgA kappa	4	(9)		
IgA lambda	7	(15)		
IgD lambda	1	(2)		
Leichtkettenmyelom vom kappa Typ	5	(10)		
Leichtkettenmyelom vom lambda Typ	1	(2)		
Sonstige	2	(4)		
Stadium				
ISS I	18	(38)		
ISS II	13	(28)		
ISS III	15	(32)		
Unbekannt	1	(2)		
Genetisches Risiko				
Normal	16	(34)		
Hoch‡:	26	(55)		
Unbekannt	5	(11)		

M: Mittelwert

‡: Eine oder mehrere der folgenden genetischen Aberrationen vorhanden:
del (17p), t (4; 14), t (14; 16), 1q gain

4.1.3 Transplantationsvariablen

In Bezug auf transplantationsrelevante Variablen erhielt die Mehrzahl der Teilnehmer (n = 33, 70 %) ein Konditionierungsregime mit 200 mg Melphalan/m² Körperoberfläche. Die mittlere Dosis transfundierter CD34+-Zellen betrug $4.9 \times 10^6/\text{kg}$ (SD $\pm 2.9 \times 10^6/\text{kg}$; range 2.0 – 14.2 $\times 10^6/\text{kg}$). Im Mittel betrug die Aplasiezeit 8 Tage (SD ± 2 Tage; range 5 – 13 Tage). Der Aufenthalt im Krankenhaus dauerte im Mittel 19 Tage (SD ± 4 Tage; range 10 – 33 Tage; **Tabelle 7**).

Tabelle 7: Transplantationsvariablen

	n (%)	M (SD; min – max)
Konditionierung		
200 mg Melphalan / m ²	33 (70)	
140 mg Melphalan / m ²	14 (30)	
Anwendung von Immunstimulanzien zur Sammlung		
Filgrastim	27 (57)	
Lipegfilgrastim	20 (43)	
Anzahl der transfundierten CD34+- Zellen (x 10 ⁶ /kg)		4.9 (2.9; 2.0 – 14.2)
Tage in Aplasie†		8 (4, 5 - 13)
Fieber in Aplasie†		
Ja	30 (64)	
Nein	17 (36)	
Gabe von Antibiotika		
Ja	36 (77)	
Nein	11 (23)	
Gabe von Antimykotika		
Ja	2 (4)	
Nein	45 (96)	
Gabe von Virustatika		
Ja	1 (2)	
Nein	46 (98)	
Gabe von Erythrozytenkonzentraten		
Ja	7 (15)	
Nein	40 (85)	
Gabe von Thrombozytenkonzentraten		
Ja	9 (19)	
Nein	38 (81)	
Aufenthalt im Krankenhaus (in Tagen)		19 (4; 10 – 33)

(† < 1000 Leukozyten / µl)

4.1.4 Auswertung der Distress Fragebögen

Der mittlere Summenwert des PHQ-9 lag bei 6.98 (SD \pm 4.49, range 0 – 20). In Anwendung der oben beschriebenen cut-off Methode ergaben sich bei n = 12 Teilnehmern (26 %) Hinweise auf eine depressive Erkrankung. Davon zeigten 9 Patienten (19 %) eine moderate und 3 Patienten (6 %) eine hohe Distress Belastung. Weitere Angaben zur Distress-Belastung der Teilnehmer in der Gesamtstudie sind in **Tabelle 8** angegeben.

Tabelle 8: Auswertung der Distress Fragebögen

Fragebogen	M	SD; range	Belastet n (%)	Distress Belastung n (%)	
				Moderat	Hoch
PHQ-9	6.98	(4.49; 0– 20)	12 (26)	9 (19)	3 (6)
PAF-Q-SF	30.3	(10.4;13-55)	6 (13)	1 (2)	5 (11)
GAD-7	4.62	(4.15; 0-17)	6 (13)	2 (4)	4 (9)
PCL-C	28.4	(11.7;17-73)	7 (15)		

-
- PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9
 PAF-Q-SF: Fear of Progression Questionnaire, short form
 GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7
 PCL-C: PTSD CheckList - Civilian Version
 SD: Standard deviation

4.2 Statistische Ergebnisse

4.2.1 Aufenthaltsdauer

In der bivariaten Analyse zeigte sich zwar kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Belastung durch eine Depression und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Aufgrund eines p-Werts kleiner 10 % und einem Korrelationskoeffizient größer 0.2 kann aber von einem relevanten Zusammenhang gesprochen werden (**Tabelle 9**). Depressive Patienten waren demnach tendenziell kürzer im Krankenhaus ($r = -0.25$; $n = 47$; $p = 0.09$). Zudem zeigte sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Alter des Patienten und Aufenthaltsdauer ($r = 0.30$; $n = 47$; $p = 0.039$).

Die multivariate Analyse der Aufenthaltsdauer wurde mit den Prädiktoren PHQ und Alter durchgeführt (Angepasstes R-Quadrat 0.046, $n = 47$). Beide Prädiktoren erwiesen sich in dem Modell als nicht signifikant, wobei die Depression sich als stärkerer der beiden herausstellte (PHQ-9: Beta = -0.219, $p = 0.142$; Alter: Beta = 0.163, $p = 0.273$).

Tabelle 9: Zusammenhang PHQ-9 und Aufenthaltsdauer

	Aufenthaltsdauer im Krankenhaus					
	n	M (SD)	min	max	r	p
Keine Depression nach PHQ-9	35	19.4 (4.0)	15	33	-0.25	0.09
Depression nach PHQ-9	12	17.3 (2.8)	10	20		

4.2.2 Erythrozytenkonzentrate

Bei Untersuchung der Zielvariable Anzahl der Erythrozytenkonzentrate zeigte sich ein klarer Trend zugunsten mehr EK-Transfusionen bei Verdacht auf Depression ($V = 0.387$; $p = 0.071$) (**Tabelle 10**). Ein Drittel der Patienten mit Verdacht auf Depression benötigten EKs, während dies nur bei 9 % der Patienten ohne Verdacht auf Depression der Fall war. Daneben erwiesen sich die Faktoren genetisches Risiko ($V = 0.351$; $p = 0.160$), ISS Risiko ($V = 0.230$; $p = 0.558$) und die Art der Konditionierung ($V = 0.258$; $p = 0.372$) als relevant für die Anzahl der benötigten EKs.

Die Zielvariable Anzahl der EKs wurde als quasi-metrische Zählvariable in einem linearen Regressionsmodell mit den Prädiktoren PHQ-9 (Beta = 0.198; $p = 0.208$), genetisches Risiko (Beta = 0.320; $p = 0.046$), ISS Risiko (Beta = 0.196; $p = 0.232$) und Art der Konditionierung (Beta = -0.022; $p = 0.890$) untersucht (Angepasstes R-Quadrat 0.167, $n = 41$). Nur das genetische Risiko zeigte sich hier mit einem signifikanten positiven Effekt als signifikant. Das heißt, bei steigendem genetischem Risiko steigt die Anzahl der EKs (**Tabelle 11**).

Die dichotomisierte Zielvariable für die Erythrozytenkonzentrate (Gabe von EK ja/nein) konnte nicht multivariat mit einem logistischen Regressionsmodell untersucht werden, da die Zellbesetzung zu schwach war, was sich in sehr großen Standardfehlern zeigte.

Tabelle 10: Zusammenhang PHQ-9 und Anzahl verabreichter EKs

	Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate			
	0	1	2	5
Keine Depression nach PHQ-9	32	0	2	1
Depression nach PHQ-9	8	1	3	0

Chi-Quadrat nach Pearson $\chi^2 (3, n = 40) = 7.03$; $p = 0.071$ n.s.; Cramer-V = 0.38

Tabelle 11: Multivariate Analyse: Erythrozytenkonzentrate

Modell	Koeffizienten*						
	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	95% KI für B	
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta			min	max
(Konstante)	-0.492	0.538		-0.915	0.366	-1.583	0.599
V.a. Depression nach PHQ-9	0.440	0.343	0.198	1.282	0.208	-0.256	1.137
Genetisches Risiko	0.647	0.313	0.320	2.067	0.046	0.012	1.281
ISS Risiko	0.227	0.187	0.196	1.215	0.232	-0.152	0.607
Konditionierung	-0.048	0.355	-0.022	-0.136	0.893	-0.768	0.672

*abhängige Variable: Erythrozytenkonzentrate; Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; V.a.: Verdacht auf, Sig.: Signifikanzniveau

4.2.3 Thrombozytenkonzentrate

Zwischen Anzahl der TKs und Verdacht auf Depression ergab sich kein signifikanter Zusammenhang ($V = 0.346$; $p = 0.230$).

Zwischen Anzahl der TKs und genetischem Risiko ($V = 0.206$; $p = 0.776$) bzw. ISS Risiko ($V = 0.307$; $p = 0.371$) ergab sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang.

Auch die Zielvariable Anzahl der TKs wurde als quasi-metrische Zählvariable mit einer linearen Regression mit mehreren Prädiktoren (PHQ-9, genetisches Risiko, ISS Risiko) untersucht (Angepasstes R-Quadrat 0.001, $n = 41$). Keiner der Prädiktoren erwies sich als signifikant (PHQ-9: Beta = 0.079, $p = 0.624$; genetisches Risiko: Beta = 0.153, $p = 0.343$; ISS Risiko: Beta = 0.217, $p = 0.182$).

Für die dichotomisierte Zielvariable TKs (Gabe von TK ja/nein) wurde ein logistisches Regressionsmodell mit den Prädiktoren PHQ und ISS Risiko untersucht (Nagelkerkes R-Quadrat 0.167, $n = 46$). Beide Faktoren erwiesen sich als nicht signifikant (PHQ: OR = 2.2, $p = 0.372$; ISS Risiko: ORs = 2.0 und 1.9, $p = 0.203$).

Tabelle 12: Zusammenhang PHQ-9 und Anzahl verabreichter TKs

	Anzahl verabreichter Thrombozytenkonzentrate				
	0	1	2	3	5
Keine Depression nach PHQ-9	29	2	3	0	1
Depression nach PHQ-9	9	2	0	1	0

Chi-Quadrat nach Pearson $\chi^2(4, n = 38) = 5.62$; $p = 0.23$ n.s.; Cramer-V = 0.35

4.2.4 Aplasiezeit

In Bezug auf die Zielvariable Aplasiezeit zeigte sich keine Assoziation zur Belastung durch eine Depression ($r = 0.025$; $N = 37$; $p = 0.882$). Lediglich ein hohes genetisches Risiko ($r = -0.255$; $N = 33$; $p = 0.153$) und die Anzahl

transfundierter Stammzellen ($r = -0.244$; $N = 37$, $p = 0.145$) war tendenziell mit der Aplasiezeit assoziiert (Tabelle 13).

In der multivariaten Analyse für die Zielvariable Aplasiezeit mit den unabhängigen Variablen PHQ, Stammzellen und genetisches Risiko zeigten sich keine signifikanten Effekte auf die Aplasiezeit (Angepasstes R-Quadrat 0.016, $n = 33$). Den stärksten Effekt allerdings zeigte die genetische Belastung mit einem Beta von -0.253 ($p = 0.165$) größer als die Stammzellenkonzentration (Beta = -0.208 , $p = 0.249$) gefolgt von PHQ-9, Cut-off 10 (Beta = 0.002 , $p = 0.991$).

Tabelle 13: Zusammenhänge zwischen Belastung durch Symptome einer Depression (PHQ-9), genetischem Risiko und Konzentration verabreichter Stammzellen und Aplasiezeit

	Aplasiazeit					
	n	M (SD)	min	max	r	p
Keine Depression nach PHQ-9	32	7.8 (2.3)	5	13	0.025	0.88
Depression nach PHQ-9	5	8.0 (1.2)	7	10		
Genetisches Risiko hoch	19	7.5 (1.8)	5	11	-0.255	0.15
Genetisches Risiko normal	14	8.6 (2.5)	5	13		
Konzentration verabreichter SZ					-0.241	0.15

4.2.5 Fieber in Aplasie

Auch die Zielvariable Fieber in Aplasie wurde bivariat untersucht. Mit dem PHQ-9 ergab sich kein signifikanter und auch kein relevanter Zusammenhang ($V = 0.169$; $p = 0.306$). Auch mit den anderen Variablen zeigten sich keine Tendenzen zur Zielvariable. Deshalb wurde für die Variable Fieber in Aplasie keine multivariate Analyse angeschlossen.

5 DISKUSSION

In der onkologischen Forschung wird kontrovers diskutiert, ob und inwiefern psychische Belastung den Verlauf der Aplasie-Phase einer erstmaligen autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom beeinflusst. Präklinische Ergebnisse weisen darauf hin, dass das sympathische Nervensystem eine entscheidende Rolle bei der Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen spielt^{80,98-100}. Klinische Vorarbeiten liefern Hinweise, dass psychischer Stress mit einer verlängerten hämatologischen Rekonstitution einhergeht. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit der Arbeit von Katayama et al.¹⁰⁰ und zeigen, dass psychischer Distress unter anderem allgemein die Immunfunktion und im Speziellen die absolute Leukozytenzahl beeinflussen könnte¹¹⁰⁻¹¹².

Ziel dieser Studie war es, psychische Belastung in Form von Symptomen einer Depression bei Patienten mit Multiplem Myelom vor erster autologer Stammzelltransplantation zu erfassen und klinische Parameter von belasteten und unbelasteten Patienten in der Aplasie-Phase zu vergleichen. Dabei sollte vorrangig in Erfahrung gebracht werden, ob Patienten mit Distress eine längere Aplasiezeit aufweisen. Darüber hinaus sollte der Bedarf an Blutprodukten, Fieber in Aplasie und die stationäre Aufenthaltsdauer zwischen belasteten und unbelasteten Patienten nach Transplantation verglichen werden (vgl. Kapitel 2).

5.1 Diskussion der eigenen Ergebnisse

5.1.1 Soziodemographie und klinische Variablen

Das Durchschnittsalter in der untersuchten Stichprobe (n = 47) lag bei 59 Jahren. Damit lag das Patientenalter im typischen Bereich einer transplantationsfähigen Kohorte eines großen akademischen Zentrums. Der Großteil der Teilnehmer war männlich (n = 30, 64 %), was dem zu erwartenden Geschlechterverhältnis entspricht^{1,139}. 55 % der Patienten wiesen genetische Hochrisikomarker auf, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind^{140,141}. In der Literatur sind für die

genetischen Aberrationen del (17p) und (1q gain) Frequenzen von jeweils 40 % beschrieben, die Translokationen t (4; 14) und t (14; 16) kommen in 15 % bzw. 4 % und die Deletion del (17p) in 7 % der Fälle vor¹⁴⁰. Unser Wert könnte einen Hinweis darauf bieten, dass die Querschnittsstudie an einem hämatologischen Schwerpunktzentrum durchgeführt wurde, das auf die Behandlung von Patienten mit genetischen Hochrisiko-Markern spezialisiert ist. Der zu erwartenden Inzidenz nach Isotyp des gebildeten monoklonalen Immunglobulins entsprechend¹, lassen sich in unserer Studienpopulation die meisten Myelome den Typen IgG- und IgA zuordnen (vgl. **Tabelle 6**).

5.1.2 Transplantationsvariablen

70 % der untersuchten Patienten erhielten die Standard-Konditionierung aus Melphalan 200 mg/m², 30 % der Patienten erhielten die reduzierte Dosis Melphalan 140 mg/m², die für Patienten mit relevanten Komorbiditäten und erwartetem Risiko zur erhöhten Toxizität empfohlen wird^{1,39,142}. In einer aktuellen retrospektiven Studie konnte kein Unterschied zwischen den beiden Melphaladosen in Bezug auf Gesamtüberleben, progressionsfreier Überlebenszeit, und Rezidivrate festgestellt werden^{1,41}. Im Mittel wurde eine Anzahl von 4.9×10^6 /kg CD34+-Zellen transfundiert (SD 2.9×10^6 /kg; range $2.0 - 14.2 \times 10^6$ /kg). Diese Anzahl ist etwas niedriger als die Zahl der transfundierten Zellen von Vorarbeiten (4.4×10^6 /kg¹¹⁰ bzw. 3.07×10^6 /kg¹¹¹), die sich mit dem Einfluss psychischer Belastung auf die Immunrestitution bei autologer Stammzelltransplantation befassen^{110,111}. Bei einer anderen Vorarbeit zu diesem Thema wurde die Anzahl der transfundierten CD34+-Zellen in der Auswertung nicht berücksichtigt¹¹². Allgemein sollten bei einer autologen Stammzelltransplantation ein Minimum von 2.0×10^6 /kg CD34+-Zellen transfundiert werden^{38,143}, was in unserer Studie der Fall war. Alle Patienten erhielten zur Stammzellmobilisierung die Wachstumsfaktoren Filgrastim oder Lipegfilgrastim (vgl. **Tabelle 7**). Sie führen zu einem Anstieg freier hämatopoetischer Stammzellen im peripheren Blut^{144,145}. Zwischen den Substanzen gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Effektivität der

CD34+-Zell-Konzentrations-Erhöhung¹⁴⁴, was zu einer guten Vergleichbarkeit der untersuchten Patienten beiträgt. Die Aplasie-Zeit betrug im Mittel 8 Tage (SD 2; 5 - 13). In unserer Studie wurde die Aplasie-Zeit als Tage definiert, an denen die absolute Leukozytenzahl < 100 Leukozyten/ μ l Blut betrug. Bei der Studie von Knight et al. wurden die Days to Engraftment (DTE), d.h. die absolute Neutrophilen Zahl $\geq 500/\text{mm}^3$ an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, bestimmt (M = 13.48; SD 2.24; 6 - 18)¹¹⁰. Man geht allgemein davon aus, dass die Aplasie-Zeit 7 - 14 Tage beträgt^{146,147}. Unser Ergebnis liegt in dieser Spanne.

5.1.3 Belastung nach PHQ-9

Die Hypothese, dass Patienten mit Multiplem Myelom in einer belasteten Situation sind und ein hohes Maß an Distress aufweisen, konnte bestätigt werden. In der Stichprobe aus 47 konsekutiven Patienten lag bei 12 Patienten (26 %) Distress in Form von Symptomen einer Depression vor. Der Wert liegt damit über der Lebenszeitprävalenz für eine Depression, die in Deutschland und weltweit für die Allgemeinbevölkerung zwischen 16 – 20 % liegt⁵⁵. Das Verhältnis von 26 % ist vergleichbar mit dem Ergebnis aus der bisher größten Studie (n = 36007), in der psychische Komorbiditäten bei Patienten mit Multiplem Myelom untersucht wurden (Prävalenz Depression 23,4 %)⁷². Die Identifikation der psychischen Komorbidität erfolgte dort, falls der ICD-9 Code für eine Depression einmalig im stationären oder zweimalig im ambulanten Setting vergeben wurde und bezieht sich auf einen langen Beobachtungszeitraum von einem Jahr vor Diagnose des Multiplen Myeloms bis zum Ende des Follow up⁷². In einer anderen Studie wurden 3786 Patienten mit unterschiedlichen malignen hämatologischen Erkrankungen und autologer Stammzelltransplantation untersucht. Dort wurde bei 13,5 % eine Depression festgestellt, indem die Patienten die Frage beantworten mussten, ob eine behandlungsbedürftige Depression vorliege¹⁰⁵. Hobfoll et al. identifizierten mit Hilfe des HADS 7 Tage nach autologer Stammzelltransplantation Symptome einer Depression bei 42 % der Patienten¹¹². Damit gehen die Werte teilweise weit auseinander. Die genannten Studien weisen allerdings ein heterogenes Patientenkollektiv auf oder

unterscheiden sich in der Messmethode^{72,105,112}, was einen direkten Vergleich mit unserem Ergebnis schwierig macht, da in unserer Studie mit Hilfe des PHQ-9 bei Patienten mit Multiplem Myelom am Tag der ersten autologen Stammzelltransplantation depressive Symptome identifiziert wurden. Aus unserem Ergebnis, dass bei 26% der Patienten der Verdacht auf eine Depression vorlag, ergibt sich die Konsequenz, bei behandelnden Ärzten und verantwortlichem Pflegepersonal ein Bewusstsein für die psychische Zusatzbelastung der Patienten zu schaffen. Nach neuesten Ergebnissen ist nicht klar, ob und wann psychisch belastete Krebspatienten eine psychoonkologische Unterstützung wünschen. Sie könnten beispielsweise unter einer „fear of compassion“ leiden und würden ggf. Gespräche über ihre Psyche während der Transplantation nicht aushalten, da sie eine Aversion auf Mitgefühl zeigen¹⁴⁸. Mit Hilfe eines Screenings kann ermittelt werden, ob Patienten Symptome einer Depression aufweisen. Allerdings ist es wichtig, den Betroffenen zu fragen, ob er eine psychoonkologische Unterstützung bekommen möchte. Nur bei entsprechendem Patientenwunsch sollten erforderliche Maßnahmen zur Unterstützung des Patienten eingeleitet werden. Hier besteht ein wichtiger Ausgangspunkt für zukünftige Studien, da beispielsweise über die Auswirkungen einer psychotherapeutischen oder pharmakologischen Begleitbehandlung einer depressiven Erkrankung auf den Zeitraum der Aplasie im Verlauf einer autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom wenig bekannt ist. Gleichzeitig könnten sich Auswirkungen auf den langfristigen Krankheitsverlauf ergeben.

5.1.4 Aufenthaltsdauer

Zur Hypothese, dass sich Patienten mit psychischem Stress während Aplasie in Hinblick auf die stationäre Aufenthaltsdauer von unbelasteten Patienten unterscheiden, konnten relevante Zusammenhänge in der bivariaten Analyse gefunden werden (vgl. Kapitel 4.2.1). Depressive Patienten waren demnach tendenziell kürzer im Krankenhaus ($r = -0.25$; $n = 47$; $p = 0.09$). Dieses Ergebnis ist überraschend. Intuitiv könnte man davon ausgehen, dass psychisch

gestresste Patienten aufgrund ihrer Komorbidität eine längere stationäre Versorgung benötigen. In einer aktuellen Studie, die Multiple Myelom Patienten in den ersten sechs Monaten nach Diagnosestellung untersucht, konnte eine signifikant höhere Nutzung des Gesundheitssystem im stationären und ambulanten Setting bei Patienten mit Depression festgestellt werden⁷² (vgl. Kapitel 1.3), was gegen unser Ergebnis spricht. In Vorarbeiten, die sich bisher mit der hämatologischen Rekonstitution psychisch gestresster Patienten im Zeitfenster der Aplasie beschäftigten, wurde die Aufenthaltsdauer nicht berücksichtigt¹¹⁰⁻¹¹². Somit fehlt ein direkter Vergleichswert. Es könnte sein, dass unser Ergebnis aufgrund der niedrigen Fallzahl einem Zufall zuzuschreiben ist. Zukünftig muss der Zusammenhang in größeren Studienpopulationen überprüft werden. Darüber hinaus ergab sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Alter des Patienten und Aufenthaltsdauer ($r = 0.30$; $n = 47$; $p = 0.039$) in der bivariaten Analyse. Bereits 2017 konnte in einer Studie gezeigt werden, dass ältere Patienten über 70 Jahre mit Multiplem Myelom eine längere stationäre Aufenthaltsdauer nach autologer Stammzelltransplantation aufwiesen (26 statt 20 Tagen, $p = 0.001$)¹⁴⁹. Allerdings war das Patientenalter in unserer multivariaten Analyse kein signifikanter Prädiktor für eine länger Aufenthaltsdauer.

5.1.5 Blutprodukte

In der bivariaten Analyse ließ sich ein relevanter Zusammenhang zwischen Symptomen einer Depression nach PHQ-9 und der Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate (Cramer-V = 0.38) feststellen. So benötigten ein Drittel der Patienten mit Verdacht auf Depression EKs, während dies nur bei 9 % der Patienten ohne Verdacht auf Depression der Fall war. In der multivariaten Analyse, in der für die abhängigen Variable Erythrozytenkonzentrate die unabhängigen Variablen PHQ-9, Cut-off 10, genetisches Risiko, ISS-Stadium und Konditionierung eingerechnet wurden, war der Effekt zwischen Depression und Anzahl der EKs nicht signifikant nachweisbar ($p = 0.208$).

Für die Anzahl der TKs ließ sich kein tendenzieller Zusammenhang mit dem Verdacht auf Depression feststellen ($V = 0.346$; $p = 0.230$).

Bisherige Studien hatten sich nicht mit der Notwendigkeit von Blutprodukten in Aplasie bei psychisch belasteten Patienten beschäftigt¹¹⁰⁻¹¹². Aufgrund dessen liefert unsere Studie erste Anhaltspunkte über einen relevanten Zusammenhang. Es könnte interessant sein, diesen in größeren Studien zu überprüfen und während der Aplasie zusätzlich die Laborparameter Erythrozyten und Hämoglobin zu erfassen.

Es ist bekannt, dass zytogenetische Aberrationen wie $t(4; 14)$, $del(17; 17p)$, $t(14; 16)$, $t(14; 20)$, Nonhyperdiploidie und $gain(1q)$ mit einer schlechten Prognose bei Multiplem Myelom einher gehen können¹⁴⁰. Da die Prognose von der Therapiestrategie abhängig sein könnte, werden aktuell verschiedene Arzneimittelkombinationen in der Behandlung von Patienten mit genetischen Hochrisikomarkern untersucht¹⁴⁰. Die IMWG empfiehlt auf aktueller Datenlage beispielsweise eine Behandlung mit den Substanzen Bortezomib und Carfilzomib für Patienten mit Translokation $t(4; 14)$ und $del(17; 17p)$, da sie zu einer Verlängerung der progressionsfreien- und Gesamtüberlebenszeit führen können¹⁴⁰. Die Auswirkungen der genetischen Aberrationen auf die Zeitspanne der Aplasie nach autologer Stammzelltransplantation wurden bisher wenig untersucht. In unserer Studie zeigte sich als Nebenbefund in der multivariaten Analyse ein signifikant positiver Effekt ($p = 0.046$) zwischen genetischem Risiko und der Anzahl an verabreichten Erythrozytenkonzentraten (**Tabelle 11**). Ein hohes genetisches Risiko ging mit einer größeren Anzahl an verabreichter Erythrozytenkonzentrate einher. Dieses Ergebnis ist klinisch relevant. Bisher ist unklar, wieso Patienten mit genetischen Hochrisikomarkern einen erhöhten Bedarf an EKs haben. Denkbar wäre unter anderem ein direkter biologischer Zusammenhang zwischen zytogenetischen Aberrationen und Erythropoese. Gleichzeitig ist das Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl kritisch zu hinterfragen und sollte in zukünftigen Untersuchungen überprüft werden. Es wäre möglich, dass sich Konsequenzen in der Therapie der genetischen Risikopatienten während Aplasie ergeben.

5.1.6 Aplasiezeit

Die Hypothese, dass Patienten mit psychischer Belastung nach PHQ-9 länger als unbelastete Patienten in Aplasie verbleiben, konnte nicht bestätigt werden ($r = 0.025$; $n = 37$; $p = 0.88$). Dadurch bestätigt sich die in Vorarbeiten bestehende Assoziation zwischen Stress und einer verlängerten hämatologischen Rekonstitution (vgl. **Tabelle 5**)¹¹⁰⁻¹¹² in unserer Studie nicht. Allerdings unterscheiden sich die genannten Studien von unserem Untersuchungsansatz, beispielsweise in der Homogenität der Studienpopulation, den Messinstrumenten zur Erhebung der psychischen Belastung, sowie den Messzeitpunkten. Für die unabhängigen Variablen PHQ, Anzahl der verabreichten Stammzellen und genetisches Risiko, die in der multivariaten Analyse in Bezug auf die Aplasiezeit untersucht wurden, konnten keine signifikanten Ergebnisse nachgewiesen werden. Den stärksten Effekt zeigte die genetische Belastung mit einem Beta von -0.253 ($p = 0.165$) größer als die Stammzellkonzentration (Beta = -0.208 , $p = 0.249$) gefolgt von PHQ-9, Cut-off 10 (Beta = 0.002 , $p = 0.991$). Es könnte interessant sein, diese unabhängigen Variablen und ihren Effekt auf die hämatologische Rekonstitution in Studien mit größeren Fallzahlen zu untersuchen.

5.2 Limitationen

Die Studie unterliegt mehreren Limitationen. Mit $n = 47$ ist die Gesamtgröße der untersuchten Studienpopulation klein. 12 Patienten (26 %) waren nach PHQ-9 mit Symptomen einer Depression belastet. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund dessen eingeschränkt. Berücksichtigung sollte die Tatsache finden, dass es sich beim Multiplen Myelom um eine relativ seltene Erkrankung handelt, mit jährlich etwa 6.500 Neuerkrankungsfällen in Deutschland¹. Schon deswegen ist das in Frage kommende Patientenkollektiv eher klein. Von ursprünglich 50 zur Teilnahme bereiten Patienten konnten zumindest die Daten von 47 Patienten

ausgewertet werden und geben einen repräsentativen Eindruck aus einer stationären universitären Versorgung des Multiplen Myeloms.

In unserer Querschnittsstudie wurde die psychische Belastung mit Hilfe verschiedener Fragebögen erhoben (vgl. Kapitel 3.2). Für den Patienten ging die Erhebung mit dem Aufwand einher, die Fragebögen selbstständig auszufüllen. Die Bearbeitung musste am Tag der Transplantation erfolgen, was teilweise zu Schwierigkeiten bei der Rekrutierung der Patienten führte. Wenige Patienten lehnten eine Studienteilnahme von vornherein ab, da sie sich nach eigener Aussage aufgrund gesundheitlicher Einschränkungen, die mit der Hochdosismotherapie einher gingen, nicht in der Lage sahen, die Fragebögen auszufüllen. Aufgrund der kleinen Anzahl an Patienten wurden deren Daten nicht ausgewertet. Es könnte sein, dass dadurch kränkere Patienten, die beispielsweise an somatischen Einschränkungen wie Mukositis, ausgeprägter Fatigue oder psychischen Einschränkungen litten, nicht miterfasst wurden und dies Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben könnte.

In unserer Studie wurden mehrere Fragebögen zur Erhebung der Distress Belastung verwendet. Es könnte sein, dass eine geringere Anzahl an Fragebögen oder die Erhebung einer einzigen psychiatrischen Krankheitsentität mithilfe verschiedener Methoden zu detaillierteren Einblicken geführt hätte. Dennoch erwiesen sich unsere Messinstrumente als zweckmäßig, um einen Überblick über psychische Belastung von Patienten mit Multiplem Myelom im klinischen Alltag zu liefern.

Die Erhebung der Belastung durch Symptome einer Depression erfolgte mit Hilfe des PHQ-9 (Cut-off Wert 10), für den eine Sensitivität von 88 %, eine Spezifität von 88 %, sowie ein Cronbachs α von 0.89 nachgewiesen wurde^{61,118}. Er bietet ein valides Instrument zum Screening depressiver Symptome^{61,118}. Allerdings lässt sich aus den Ergebnissen nur ein Verdacht auf eine Major Depression ableiten. Sie bieten Hinweise auf eine depressive Erkrankung, keine Beweise. Strukturierte klinische Interviews, die den Goldstandard für die Diagnostik einer depressiven Erkrankung bilden⁵⁷, könnten möglicherweise zu genaueren Ergebnissen führen. Außerdem ist zu beachten, dass der PHQ-9 nur zu einem

Messzeitpunkt verwendet wurde. Dadurch lässt sich keine Aussage über den Verlauf der depressiven Symptome treffen.

In unserer Studie wurden keine Daten zur psychoonkologischen Unterstützung oder dem entsprechenden Patientenwunsch, psychoonkologische Unterstützung zu erhalten, erhoben. Dadurch lässt sich nicht sagen, wie viele der belasteten Patienten eine zusätzliche Unterstützung erhielten und ob z. B. eine Diskrepanz zwischen Unterstützungsbedarf und Wunsch nach Unterstützung bestand (fear of compassion)^{148,150}. Weiterführende Studien könnten der Frage nachgehen, wie viele der psychisch belasteten Patienten tatsächlich eine psychoonkologische Unterstützung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation wünschen. Neue Studien weisen darauf hin, dass Krebspatienten den Austausch über emotional belastende Themen zumindest zu bestimmten Phasen ihrer Behandlung fürchten. Diese „fear of compassion“ ist bisher nur in Ansätzen verstanden^{148,150}. Aufgrund der fehlenden Daten konnte in unserer Studie darüber hinaus kein Vergleich zwischen den klinischen Parametern von belasteten Patienten mit psychoonkologischer Unterstützung und belasteten Patienten ohne psychoonkologischer Unterstützung während der Aplasie durchgeführt werden, was zukünftig ein lohnendes Forschungsziel sein könnte.

Als weitere Limitation sei der „Hawthorne Effekt“ zu erwähnen. Darunter versteht man die Tendenz von Studienteilnehmern, ihr Verhalten zu verändern, wenn ihnen bewusst ist, dass sie beobachtet werden¹⁵¹. Diese Tendenz lässt sich bei einer Verwendung von Fragebögen nicht vollständig ausschließen. Als überlappendes Konstrukt sollte auch die „Social desirability“ bei der Interpretation der Studienergebnisse beachtet werden. Darunter versteht man die Tendenz von Studienteilnehmern entsprechend der sozialen Erwünschtheit zu antworten¹⁵². Antworten, die von der Gesellschaft abgelehnt werden könnten, werden vermieden¹⁵². Dieser Effekt lässt sich ebenfalls nicht vollständig ausschließen.

5.3 Stärken

Eine Stärke unserer Studie liegt im homogenen Patientenkollektiv. Im Gegensatz zu den Vorarbeiten¹¹⁰⁻¹¹² beschränkt sich unsere Arbeit auf die Auswertung einer Krankheitsentität, dem Multiplen Myelom. Darüber hinaus wurden nur Patienten befragt, die ihre erste autologe Stammzelltransplantation unterliefen. Die Erhebung der psychischen Belastung erfolgte bei allen Patienten durch den PHQ-9 am Tag der Transplantation. Patienten mit mangelnden Deutschkenntnissen in Wort und Schrift, kognitiver Beeinträchtigung oder einer ambulanten psychotherapeutischen/ psychopharmakologischen Behandlung in der Vorgeschichte wurden von der Studie ausgeschlossen. All dies trägt zu einer guten Vergleichbarkeit der untersuchten Stichprobe bei.

Neben der Aplasiedauer wurden unseres Wissens nach erstmalig die klinischen Parameter Fieber in Aplasie, Anzahl an verabreichten EKs, Anzahl an TKs und Aufenthaltsdauer von Patienten mit Symptomen einer Depression nach PHQ-9 und unbelasteten Patienten nach autologer Stammzelltransplantation verglichen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit Multiplem Myelom ein hohes Maß an Distress aufweisen. Aufgrund der relevanten Zusammenhänge zwischen Depression und Anzahl der verabreichten EKs bzw. Aufenthaltsdauer, ergibt sich die Konsequenz, bei behandelnden Ärzten und verantwortlichem Pflegepersonal ein Bewusstsein für die psychische Zusatzbelastung der Patienten zu schaffen und bei entsprechendem Patientenwunsch erforderliche Maßnahmen zur Unterstützung der Patienten einzuleiten, da diese zur Verhinderung von klinischen Komplikationen während Aplasie beitragen könnte. Angesichts der Tatsache, dass die Phase der Aplasie einen entscheidenden Faktor zum Überleben der Patienten beiträgt, sind unsere Ergebnisse von großer Relevanz. Zukünftig besteht Forschungsbedarf, um die Ergebnisse anhand größerer Fallzahlen zu verifizieren und zu untersuchen, ob psychischer Support bei denjenigen, die um eine solche Unterstützung bitten, zu einem geringeren Bedarf an EKs und einer kürzeren stationären Aufenthaltsdauer nach erster autologer Stammzelltransplantation führen könnte.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Bereits bestehende wissenschaftliche Literatur weist in präklinischen Ergebnissen darauf hin, dass das sympathische Nervensystem eine entscheidende Rolle bei der Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen spielt^{80,98-100}. Mehrere Vorarbeiten lieferten Hinweise, dass psychischer Distress bei Stammzelltransplantation mit einem langsameren Anstieg der absoluten Leukozytenzahl während Aplasie einhergehen könnte¹¹⁰⁻¹¹². Die Dauer der Aplasie (Leukozyten < 1000/ μ l) ist von klinischer Relevanz²⁴.

In der vorliegenden Arbeit wurden Zusammenhänge zwischen Distress in Form von depressiven Symptomen und hämatologischer Rekonstitution nach erster autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom (n = 47) untersucht.

Als Hauptergebnis lässt sich festhalten, dass wir keinen Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und verlängerter hämatologischer Rekonstitution ($r = 0.025$; $n = 37$; $p = 0.882$) feststellen konnten. Hinweise der genannten Vorarbeiten¹¹⁰⁻¹¹² ließen sich nicht bestätigen.

Erstmalig wurde, unseres Wissens nach, der Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und klinischen Parametern während hämatologischer Rekonstitution untersucht. Dabei ergaben sich relevante Resultate.

Es zeigte sich eine Tendenz mit einem größeren Bedarf an EKs bei Verdacht auf Depression ($V = 0.387$; $p = 0.071$). Nebenbefundlich ergab sich in der multivariaten Analyse der signifikante und klinisch relevante Zusammenhang, dass ein hohes molekulargenetisches Risiko mit einer größeren Anzahl an verabreichten EKs einhergeht ($p = 0.046$).

Darüber hinaus ergab sich ein relevanter Zusammenhang zwischen Verdacht auf Depression nach PHQ-9 und Aufenthaltsdauer. Depressive Patienten waren demnach tendenziell kürzer im Krankenhaus ($r = -0.25$; $n = 47$; $p = 0.09$).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Patienten mit Multiplem Myelom und autologer Stammzelltransplantation ein hohes Maß an psychischer Belastung aufweisen.

Der festgestellte Wert von 26% liegt über der Lebenszeitprävalenz der Allgemeinbevölkerung für eine Depression (16 – 20 %) ⁵⁵ und ist vergleichbar mit dem Ergebnis der bisher größten Studie (n = 36.007), in der psychische Komorbiditäten bei Patienten mit Multiplem Myelom untersucht wurden (Prävalenz Depression 23,4 %) ⁷². Aufgrund dieses Resultats ist es wichtig, im klinischen Alltag Bewusstsein für psychische Zusatzbelastungen zu schaffen und bei entsprechendem Patientenwunsch unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Darüber hinaus erfordern die erstmalig festgestellten relevanten Zusammenhänge zwischen Symptomen einer Depression und der stationären Aufenthaltsdauer, sowie dem Bedarf an EKs während Aplasie, eine zukünftige Verifizierung in größeren Studien mit höheren Fallzahlen. Angesichts der Tatsache, dass die Phase der Aplasie entscheidend für das Überleben des Patienten ist ^{1,24}, sollte geprüft werden, ob psychischer Support bei Vorliegen einer Depression und entsprechendem Patientenwunsch zu einem besseren klinischen outcome nach autologer Stammzelltransplantation führt. Abschließend bleibt festzuhalten, dass weitere Forschung notwendig ist, um die Auswirkungen psychischer Belastung auf die hämatologische Rekonstitution besser zu verstehen und das „window of opportunity“ weiter zu öffnen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Wörmann B, D. C., Einsele H, Goldschmidt H, Gusilius E, Kortüm M, et al. *Multiples Myelom*, <<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>> (2018).
- 2 Kortüm M, E. H., Goldschmidt H, Liebisch P, Naumann R, Peest D. *Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)*, <<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus/@@view/html/index.html>> (2010).
- 3 Mikulasova, A. et al. The spectrum of somatic mutations in monoclonal gammopathy of undetermined significance indicates a less complex genomic landscape than that in multiple myeloma. *Haematologica* **102**, 1617-1625, doi:10.3324/haematol.2017.163766 (2017).
- 4 Bergsagel, P. L. & Chesi, M. V. Molecular classification and risk stratification of myeloma. *Hematological oncology* **31 Suppl 1**, 38-41, doi:10.1002/hon.2065 (2013).
- 5 Rajkumar, S. V. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting* **35**, e418-423, doi:10.14694/edbk_159009
10.1200/edbk_159009 (2016).
- 6 Kortüm, K. M. et al. Targeted sequencing of refractory myeloma reveals a high incidence of mutations in CRBN and Ras pathway genes. *Blood* **128**, 1226-1233, doi:10.1182/blood-2016-02-698092 (2016).
- 7 Kehrer, M., Koob, S., Strauss, A., Wirtz, D. C. & Schmolders, J. [Multiple Myeloma - Current Status in Diagnostic Testing and Therapy]. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* **155**, 575-586, doi:10.1055/s-0043-110224 (2017).
- 8 Kariyawasan, C. C., Hughes, D. A., Jayatilake, M. M. & Mehta, A. B. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* **100**, 635-640, doi:10.1093/qjmed/hcm077 (2007).
- 9 Friese, C. R. et al. Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma* **50**, 392-400, doi:10.1080/10428190902741471 (2009).
- 10 Kyle, R. A. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings* **78**, 21-33, doi:10.4065/78.1.21 (2003).
- 11 Kumar, S. K. et al. Multiple myeloma. *Nature reviews. Disease primers* **3**, 17046, doi:10.1038/nrdp.2017.46 (2017).
- 12 Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L., Blade, J. & Ludwig, H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* **22**, 1485-1493, doi:10.1038/leu.2008.131 (2008).
- 13 Rajkumar, S. V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet. Oncology* **15**, e538-548, doi:10.1016/s1470-2045(14)70442-5 (2014).
- 14 Usmani, S. Z. et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* **97**, 1761-1767, doi:10.3324/haematol.2012.065698 (2012).
- 15 Chamberlain, M. C. & Glantz, M. Myelomatous meningitis. *Cancer* **112**, 1562-1567, doi:10.1002/cncr.23330 (2008).

- 16 Regelink, J. C. *et al.* Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *British journal of haematology* **162**, 50-61, doi:10.1111/bjh.12346 (2013).
- 17 Hillengass, J. *et al.* Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood cancer journal* **7**, e599, doi:10.1038/bcj.2017.78 (2017).
- 18 Durie, B. G. & Salmon, S. E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* **36**, 842-854 (1975).
- 19 Greipp, P. R. *et al.* International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **23**, 3412-3420, doi:10.1200/jco.2005.04.242 (2005).
- 20 Palumbo, A. *et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **33**, 2863-2869, doi:10.1200/jco.2015.61.2267 (2015).
- 21 Davies, F. E. Is molecular remission the goal of multiple myeloma therapy? *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* **2017**, 205-211, doi:10.1182/asheducation-2017.1.205 (2017).
- 22 Munshi, N. C. *et al.* Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA oncology* **3**, 28-35, doi:10.1001/jamaoncol.2016.3160 (2017).
- 23 Moreau, P. How I treat myeloma with new agents. *Blood* **130**, 1507-1513, doi:10.1182/blood-2017-05-743203 (2017).
- 24 Weißinger F, A. H., Bertz H, Buchheidt D, Cornely O, Egerer G, et al. *Antimikrobielle Therapie infektiöser Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation*
<<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antimikrobielle-therapie-infektiöser-komplikationen-nach-hochdosistherapie-und-autologer-stammzelltransplantation/@@view/html/index.html>> (2014).
- 25 Attal, M. *et al.* Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *The New England journal of medicine* **376**, 1311-1320, doi:10.1056/NEJMoa1611750 (2017).
- 26 Gay, F. *et al.* Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* **16**, 1617-1629, doi:10.1016/s1470-2045(15)00389-7 (2015).
- 27 Mateos, M. V. & San Miguel, J. F. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* **2017**, 498-507, doi:10.1182/asheducation-2017.1.498 (2017).
- 28 Muchtar, E. *et al.* Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. *Bone marrow transplantation* **51**, 1449-1455, doi:10.1038/bmt.2016.174 (2016).
- 29 Merz, M. *et al.* Survival of elderly patients with multiple myeloma-Effect of upfront autologous stem cell transplantation. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* **62**, 1-8, doi:10.1016/j.ejca.2016.04.004 (2016).
- 30 Straka, C. *et al.* Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica* **101**, 1398-1406, doi:10.3324/haematol.2016.151860 (2016).

- 31 Petit, I. *et al.* G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nature immunology* **3**, 687-694, doi:10.1038/ni813 (2002).
- 32 Levesque, J. P. *et al.* Mobilization by either cyclophosphamide or granulocyte colony-stimulating factor transforms the bone marrow into a highly proteolytic environment. *Experimental hematology* **30**, 440-449 (2002).
- 33 Levesque, J. P., Takamatsu, Y., Nilsson, S. K., Haylock, D. N. & Simmons, P. J. Vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) is cleaved by neutrophil proteases in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* **98**, 1289-1297 (2001).
- 34 Heissig, B. *et al.* Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell* **109**, 625-637 (2002).
- 35 Knop, S. *Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (autologe SZT)*, <<http://www.lymphome.de/InfoLymphome/MultipleMyelome/Therapie/AutoSZT.jsp>> (2007).
- 36 Kumar, S. *et al.* Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* **114**, 1729-1735, doi:10.1182/blood-2009-04-205013 (2009).
- 37 Shah, N. *et al.* Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **21**, 1155-1166, doi:10.1016/j.bbmt.2015.03.002 (2015).
- 38 Giralt, S. *et al.* International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia* **23**, 1904-1912, doi:10.1038/leu.2009.127 (2009).
- 39 Giralt, S. 200 mg/m² melphalan--the gold standard for multiple myeloma. *Nature reviews. Clinical oncology* **7**, 490-491, doi:10.1038/nrclinonc.2010.104 (2010).
- 40 Palumbo, A. *et al.* Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood* **115**, 1873-1879, doi:10.1182/blood-2009-09-241737 (2010).
- 41 Auner, H. W. *et al.* Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Haematologica* **103**, 514-521, doi:10.3324/haematol.2017.181339 (2018).
- 42 Stadtmauer, E. A. *et al.* Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jco1800685, doi:10.1200/jco.18.00685 (2019).
- 43 Sonneveld, P. *et al.* Consolidation Followed By Maintenance Therapy Versus Maintenance Alone in Newly Diagnosed, Transplant Eligible Patients with Multiple Myeloma (MM): A Randomized Phase 3 Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood* **128**, 242-242 (2016).
- 44 McCarthy, P. L. *et al.* Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **35**, 3279-3289, doi:10.1200/jco.2017.72.6679 (2017).

- 45 Jackson, G. *et al.* Lenalidomide Maintenance Significantly Improves Outcomes Compared to Observation Irrespective of Cytogenetic Risk: Results of the Myeloma XI Trial. *Blood* **130**, 436-436 (2017).
- 46 Wang, Y. *et al.* Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of the National Cancer Institute* **108**, doi:10.1093/jnci/djv342 (2016).
- 47 DGPPN, B., KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. *S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Kurzfassung, 2. Auflage. Version 1.2017*, <www.depression.versorgungsleitlinien.de> (2017).
- 48 *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research.* (World Health Organization, 1993).
- 49 Beesdo-Baum, K. & Wittchen, H.-U. in *Klinische Psychologie & Psychotherapie* (eds Hans-Ulrich Wittchen & Jürgen Hoyer) 879-914 (Springer Berlin Heidelberg, 2011).
- 50 *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV.* (American Psychiatric Association, 1994).
- 51 *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5.* (Fifth edition. Arlington, VA : American Psychiatric Publishing, [2013] ©2013, 2013).
- 52 Ehret, A. M. & Berking, M. DSM-IV und DSM-5: Was hat sich tatsächlich verändert? *Verhaltenstherapie* **23**, 258-266, doi:10.1159/000356537 (2013).
- 53 Otte, C. *et al.* Major depressive disorder. *Nature reviews. Disease primers* **2**, 16065, doi:10.1038/nrdp.2016.65 (2016).
- 54 Ebmeier, K. P., Donaghey, C. & Steele, J. D. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet (London, England)* **367**, 153-167, doi:10.1016/s0140-6736(06)67964-6 (2006).
- 55 Bijl, R. V., Ravelli, A. & van Zessen, G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* **33**, 587-595 (1998).
- 56 Whooley, M. A., Avins, A. L., Miranda, J. & Browner, W. S. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *Journal of general internal medicine* **12**, 439-445 (1997).
- 57 Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydrich, T. *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung.* (Hogrefe, 1997).
- 58 Ramirez Basco, M. *et al.* Methods to improve diagnostic accuracy in a community mental health setting. *The American journal of psychiatry* **157**, 1599-1605, doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1599 (2000).
- 59 Miller, P. R., Dasher, R., Collins, R., Griffiths, P. & Brown, F. Inpatient diagnostic assessments: 1. Accuracy of structured vs. unstructured interviews. *Psychiatry research* **105**, 255-264 (2001).
- 60 Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica* **67**, 361-370 (1983).
- 61 Kroenke, K., Spitzer, R. L. & Williams, J. B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine* **16**, 606-613 (2001).
- 62 Ustun, T. B., Ayuso-Mateos, J. L., Chatterji, S., Mathers, C. & Murray, C. J. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **184**, 386-392 (2004).
- 63 Rudolph, R. L. Goal of antidepressant therapy: response or remission and recovery? *The Journal of clinical psychiatry* **60 Suppl 6**, 3-4 (1999).
- 64 Thase, M. E. Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *The Journal of clinical psychiatry* **64 Suppl 13**, 18-25 (2003).

- 65 Thase, M. E. Effectiveness of antidepressants: comparative remission rates. *The Journal of clinical psychiatry* **64 Suppl 2**, 3-7 (2003).
- 66 Ballenger, J. C. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *The Journal of clinical psychiatry* **60 Suppl 22**, 29-34 (1999).
- 67 Singer, S., Das-Munshi, J. & Brahler, E. Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care--a meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **21**, 925-930, doi:10.1093/annonc/mdp515 (2010).
- 68 Vehling, S. *et al.* Prävalenz affektiver und Angststörungen bei Krebs: Systematischer Literaturreview und Metaanalyse. *Psychother Psych Med* **62**, 249-258, doi:10.1055/s-0032-1309032 (2012).
- 69 Mitchell, A. J. *et al.* Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet. Oncology* **12**, 160-174, doi:10.1016/s1470-2045(11)70002-x (2011).
- 70 Peng, Y. N., Huang, M. L. & Kao, C. H. Prevalence of Depression and Anxiety in Colorectal Cancer Patients: A Literature Review. *International journal of environmental research and public health* **16**, doi:10.3390/ijerph16030411 (2019).
- 71 Mitchell, A. J. Pooled results from 38 analyses of the accuracy of distress thermometer and other ultra-short methods of detecting cancer-related mood disorders. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **25**, 4670-4681, doi:10.1200/jco.2006.10.0438 (2007).
- 72 Niazi, S. *et al.* Impact of psychiatric comorbidities on health care utilization and cost of care in multiple myeloma. *Blood advances* **2**, 1120-1128, doi:10.1182/bloodadvances.2018016717 (2018).
- 73 Ader, R. & Cohen, N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic medicine* **37**, 333-340 (1975).
- 74 Burns, V. E., Carroll, D., Ring, C. & Drayson, M. Antibody response to vaccination and psychosocial stress in humans: relationships and mechanisms. *Vaccine* **21**, 2523-2534 (2003).
- 75 McEwen, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues in clinical neuroscience* **8**, 367-381 (2006).
- 76 Yin, D., Tuthill, D., Mufson, R. A. & Shi, Y. Chronic restraint stress promotes lymphocyte apoptosis by modulating CD95 expression. *The Journal of experimental medicine* **191**, 1423-1428 (2000).
- 77 McEwen, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England journal of medicine* **338**, 171-179, doi:10.1056/nejm199801153380307 (1998).
- 78 Muller, N. & Schwarz, M. J. Neuroimmune-endocrine crosstalk in schizophrenia and mood disorders. *Expert review of neurotherapeutics* **6**, 1017-1038, doi:10.1586/14737175.6.7.1017 (2006).
- 79 Maes, M., Bosmans, E., Calabrese, J., Smith, R. & Meltzer, H. Y. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *Journal of psychiatric research* **29**, 141-152 (1995).
- 80 Cole, S. W., Nagaraja, A. S., Lutgendorf, S. K., Green, P. A. & Sood, A. K. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nature reviews. Cancer* **15**, 563-572, doi:10.1038/nrc3978 (2015).
- 81 Burnet, F. M. The concept of immunological surveillance. *Progress in experimental tumor research* **13**, 1-27 (1970).

- 82 Hadden, J. W., Hadden, E. M. & Middleton, E., Jr. Lymphocyte blast transformation. I. Demonstration of adrenergic receptors in human peripheral lymphocytes. *Cellular immunology* **1**, 583-595 (1970).
- 83 Green McDonald, P., O'Connell, M. & Lutgendorf, S. K. Psychoneuroimmunology and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Brain, behavior, and immunity* **30 Suppl**, S1-9, doi:10.1016/j.bbi.2013.01.003 (2013).
- 84 Antoni, M. H. Psychoneuroendocrinology and psychoneuroimmunology of cancer: Plausible mechanisms worth pursuing? *Brain, behavior, and immunity* **17 Suppl 1**, S84-91 (2003).
- 85 Antoni, M. H. *et al.* Cognitive behavioral stress management effects on psychosocial and physiological adaptation in women undergoing treatment for breast cancer. *Brain, behavior, and immunity* **23**, 580-591, doi:10.1016/j.bbi.2008.09.005 (2009).
- 86 Janssen, L. M. E., Ramsay, E. E., Logsdon, C. D. & Overwijk, W. W. The immune system in cancer metastasis: friend or foe? *Journal for immunotherapy of cancer* **5**, 79, doi:10.1186/s40425-017-0283-9 (2017).
- 87 Adams, G. B. & Scadden, D. T. The hematopoietic stem cell in its place. *Nature immunology* **7**, 333-337, doi:10.1038/ni1331 (2006).
- 88 Yamazaki, S. *et al.* Nonmyelinating Schwann cells maintain hematopoietic stem cell hibernation in the bone marrow niche. *Cell* **147**, 1146-1158, doi:10.1016/j.cell.2011.09.053 (2011).
- 89 Afan, A. M., Broome, C. S., Nicholls, S. E., Whetton, A. D. & Miyan, J. A. Bone marrow innervation regulates cellular retention in the murine haemopoietic system. *British journal of haematology* **98**, 569-577 (1997).
- 90 Bellinger, D. L., Lorton, D., Felten, S. Y. & Felten, D. L. Innervation of lymphoid organs and implications in development, aging, and autoimmunity. *International journal of immunopharmacology* **14**, 329-344 (1992).
- 91 Ehninger, A. & Trumpp, A. The bone marrow stem cell niche grows up: mesenchymal stem cells and macrophages move in. *The Journal of experimental medicine* **208**, 421-428, doi:10.1084/jem.20110132 (2011).
- 92 Felten, D. L., Felten, S. Y., Carlson, S. L., Olschowka, J. A. & Livnat, S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **135**, 755s-765s (1985).
- 93 Kohm, A. P., Tang, Y., Sanders, V. M. & Jones, S. B. Activation of antigen-specific CD4+ Th2 cells and B cells in vivo increases norepinephrine release in the spleen and bone marrow. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* **165**, 725-733 (2000).
- 94 Maestroni, G. J. Neurohormones and catecholamines as functional components of the bone marrow microenvironment. *Annals of the New York Academy of Sciences* **917**, 29-37 (2000).
- 95 Mendez-Ferrer, S., Lucas, D., Battista, M. & Frenette, P. S. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature* **452**, 442-447, doi:10.1038/nature06685 (2008).
- 96 Iversen, P. O. *et al.* Depressed immunity and impaired proliferation of hematopoietic progenitor cells in patients with complete spinal cord injury. *Blood* **96**, 2081-2083 (2000).
- 97 Hanoun, M., Maryanovich, M., Arnal-Estape, A. & Frenette, P. S. Neural regulation of hematopoiesis, inflammation, and cancer. *Neuron* **86**, 360-373, doi:10.1016/j.neuron.2015.01.026 (2015).
- 98 Powell, N. D. *et al.* Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via beta-adrenergic induction of myelopoiesis. *Proceedings of*

- the National Academy of Sciences of the United States of America **110**, 16574-16579, doi:10.1073/pnas.1310655110 (2013).
- 99 Heidt, T. *et al.* Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nature medicine* **20**, 754-758, doi:10.1038/nm.3589 (2014).
- 100 Katayama, Y. *et al.* Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. *Cell* **124**, 407-421, doi:10.1016/j.cell.2005.10.041 (2006).
- 101 Lee, S. J. *et al.* Recovery after stem-cell transplantation for hematologic diseases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **19**, 242-252, doi:10.1200/jco.2001.19.1.242 (2001).
- 102 Andorsky, D. J., Loberiza, F. R. & Lee, S. J. Pre-transplantation physical and mental functioning is strongly associated with self-reported recovery from stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* **37**, 889-895, doi:10.1038/sj.bmt.1705347 (2006).
- 103 Syrjala, K. L. *et al.* Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *Jama* **291**, 2335-2343, doi:10.1001/jama.291.19.2335 (2004).
- 104 Prieto, J. M. *et al.* Role of depression as a predictor of mortality among cancer patients after stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **23**, 6063-6071, doi:10.1200/jco.2005.05.751 (2005).
- 105 El-Jawahri, A. *et al.* Impact of pre-transplant depression on outcomes of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* **123**, 1828-1838, doi:10.1002/cncr.30546 (2017).
- 106 Molassiotis, A., Van Den Akker, O. B., Milligan, D. W. & Goldman, J. M. Symptom distress, coping style and biological variables as predictors of survival after bone marrow transplantation. *Journal of psychosomatic research* **42**, 275-285 (1997).
- 107 Hoodin, F., Uberti, J. P., Lynch, T. J., Steele, P. & Ratanatharathorn, V. Do negative or positive emotions differentially impact mortality after adult stem cell transplant? *Bone marrow transplantation* **38**, 255-264, doi:10.1038/sj.bmt.1705419 (2006).
- 108 Costanzo, E. S., Juckett, M. B. & Coe, C. L. Biobehavioral influences on recovery following hematopoietic stem cell transplantation. *Brain, behavior, and immunity* **30 Suppl**, S68-74, doi:10.1016/j.bbi.2012.07.005 (2013).
- 109 D. Siegel, S. *Psychosocial considerations in hematopoietic stem cell transplantation: Implications for patient quality of life and post-transplant survival*. Vol. 5 (2008).
- 110 Knight, J. M. *et al.* Peri-transplant psychosocial factors and neutrophil recovery following hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS one* **9**, e99778, doi:10.1371/journal.pone.0099778 (2014).
- 111 McGregor, B. A., Syrjala, K. L., Dolan, E. D., Langer, S. L. & Redman, M. The effect of pre-transplant distress on immune reconstitution among adult autologous hematopoietic cell transplantation patients. *Brain, behavior, and immunity* **30 Suppl**, S142-148, doi:10.1016/j.bbi.2012.07.020 (2013).
- 112 Hobfoll, S. E. *et al.* Posttraumatic stress symptoms predict impaired neutrophil recovery in stem cell transplant recipients. *Psychooncology* **24**, 1529-1535, doi:10.1002/pon.3761 (2015).
- 113 Storek, J. *et al.* Factors affecting antibody levels after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* **101**, 3319-3324, doi:10.1182/blood-2002-05-1376 (2003).
- 114 Auletta, J. J. & Lazarus, H. M. Immune restoration following hematopoietic stem cell transplantation: an evolving target. *Bone marrow transplantation* **35**, 835-857, doi:10.1038/sj.bmt.1704966 (2005).

- 115 Porrata, L. F. *et al.* Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma: a prospective study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **14**, 807-816, doi:10.1016/j.bbmt.2008.04.013 (2008).
- 116 Porrata, L. F. & Markovic, S. N. Timely reconstitution of immune competence affects clinical outcome following autologous stem cell transplantation. *Clinical and experimental medicine* **4**, 78-85 (2004).
- 117 Knight, J. M., Lyness, J. M., Sahler, O. J., Liesveld, J. L. & Moynihan, J. A. Psychosocial factors and hematopoietic stem cell transplantation: potential biobehavioral pathways. *Psychoneuroendocrinology* **38**, 2383-2393, doi:10.1016/j.psyneuen.2013.06.016 (2013).
- 118 Spitzer, R. L., Kroenke, K. & Williams, J. B. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *Jama* **282**, 1737-1744 (1999).
- 119 Lowe, B. *et al.* Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *Journal of affective disorders* **78**, 131-140 (2004).
- 120 Gräfe, K., Zipfel, S., Herzog, W. & Löwe, B. Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". *Diagnostica* **50**, 171-181, doi:10.1026/0012-1924.50.4.171 (2004).
- 121 Lowe, B., Kroenke, K., Herzog, W. & Grafe, K. Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *Journal of affective disorders* **81**, 61-66, doi:10.1016/s0165-0327(03)00198-8 (2004).
- 122 Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. & Lowe, B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of internal medicine* **166**, 1092-1097, doi:10.1001/archinte.166.10.1092 (2006).
- 123 Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B., Monahan, P. O. & Lowe, B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Annals of internal medicine* **146**, 317-325 (2007).
- 124 Lowe, B. *et al.* Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Medical care* **46**, 266-274, doi:10.1097/MLR.0b013e318160d093 (2008).
- 125 Dinkel, A. & Herschbach, P. Fear of Progression in Cancer Patients and Survivors. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer* **210**, 13-33, doi:10.1007/978-3-319-64310-6_2 (2018).
- 126 Mehnert, A., Koch, U., Sundermann, C. & Dinkel, A. Predictors of fear of recurrence in patients one year after cancer rehabilitation: a prospective study. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* **52**, 1102-1109, doi:10.3109/0284186x.2013.765063 (2013).
- 127 Herschbach, P. *et al.* Fear of progression in chronic diseases: psychometric properties of the Fear of Progression Questionnaire. *Journal of psychosomatic research* **58**, 505-511, doi:10.1016/j.jpsychores.2005.02.007 (2005).
- 128 Mehnert, A., Herschbach, P., Berg, P., Henrich, G. & Koch, U. [Fear of progression in breast cancer patients--validation of the short form of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q-SF)]. *Zeitschrift fur Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* **52**, 274-288 (2006).
- 129 Koch, L. *et al.* Fear of recurrence in long-term breast cancer survivors--still an issue. Results on prevalence, determinants, and the association with quality of life and

- depression from the cancer survivorship--a multi-regional population-based study. *Psycho-oncology* **23**, 547-554, doi:10.1002/pon.3452 (2014).
- 130 Koch-Gallenkamp, L. *et al.* Fear of recurrence in long-term cancer survivors-Do cancer type, sex, time since diagnosis, and social support matter? *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* **35**, 1329-1333, doi:10.1037/hea0000374 (2016).
- 131 Ruggiero, K. J., Del Ben, K., Scotti, J. R. & Rabalais, A. E. Psychometric properties of the PTSD Checklist-Civilian Version. *Journal of traumatic stress* **16**, 495-502, doi:10.1023/a:1025714729117 (2003).
- 132 Walker, E. A., Newman, E., Dobie, D. J., Ciechanowski, P. & Katon, W. Validation of the PTSD checklist in an HMO sample of women. *General hospital psychiatry* **24**, 375-380 (2002).
- 133 Freedy, J. R. *et al.* Post-traumatic stress disorder screening test performance in civilian primary care. *Family practice* **27**, 615-624, doi:10.1093/fampra/cm049 (2010).
- 134 *Using the PTSD Checklist (PCL)*, 2012).
- 135 Dobie, D. J. *et al.* Screening for post-traumatic stress disorder in female Veteran's Affairs patients: validation of the PTSD checklist. *General hospital psychiatry* **24**, 367-374 (2002).
- 136 Deck, R. & Röckelein, E. *Zur Erhebung soziodemographischer und sozialmedizinischer Indikatoren in den rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbänden DRV-Schriften*. Vol. 16 81,102 (1999).
- 137 Mehnert, A., Müller, D., Lehmann, C. & Koch, U. *Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers: Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten*. Vol. 54 (2006).
- 138 Roth, A. J. *et al.* Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. *Cancer* **82**, 1904-1908 (1998).
- 139 Alexander, D. D. *et al.* Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *International journal of cancer* **120 Suppl 12**, 40-61, doi:10.1002/ijc.22718 (2007).
- 140 Sonneveld, P. *et al.* Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* **127**, 2955-2962, doi:10.1182/blood-2016-01-631200 (2016).
- 141 Robiou du Pont, S. *et al.* Genomics of Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **35**, 963-967, doi:10.1200/jco.2016.70.6705 (2017).
- 142 Mai, E. K. *et al.* Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *British journal of haematology* **173**, 731-741, doi:10.1111/bjh.13994 (2016).
- 143 Scheid, C. *et al.* Using at least 5x10(6)/kg CD34+ cells for autologous stem cell transplantation significantly reduces febrile complications and use of antibiotics after transplantation. *Bone marrow transplantation* **23**, 1177-1181, doi:10.1038/sj.bmt.1701748 (1999).
- 144 Bishop, M. R. *et al.* High-dose therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation: effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the autograft. *Blood* **83**, 610-616 (1994).
- 145 Kopf, B. *et al.* A randomized study comparing filgrastim versus lenograstim versus molgramostim plus chemotherapy for peripheral blood progenitor cell mobilization. *Bone marrow transplantation* **38**, 407-412, doi:10.1038/sj.bmt.1705465 (2006).

- 146 Walker, F., Roethke, S. K. & Martin, G. An overview of the rationale, process, and
nursing implications of peripheral blood stem cell transplantation. *Cancer nursing* **17**,
141-148 (1994).
- 147 Kapustay, P. M. Blood cell transplantation: concepts and concerns. *Seminars in
oncology nursing* **13**, 151-163 (1997).
- 148 Matos, M., Duarte, J. & Pinto-Gouveia, J. The Origins of Fears of Compassion: Shame
and Lack of Safeness Memories, Fears of Compassion and Psychopathology. *The
Journal of psychology* **151**, 804-819, doi:10.1080/00223980.2017.1393380 (2017).
- 149 Stettler, J. *et al.* Autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple
myeloma: evaluation of its safety and efficacy. *Leukemia & lymphoma* **58**, 1076-1083,
doi:10.1080/10428194.2016.1233542 (2017).
- 150 Trindade, I. A. *et al.* Going beyond social support: Fear of receiving compassion from
others predicts depression symptoms in breast cancer patients. *Journal of psychosocial
oncology* **36**, 520-528, doi:10.1080/07347332.2018.1440275 (2018).
- 151 Fry, D. E. The Hawthorne Effect Revisited. *Diseases of the colon and rectum* **61**, 6-7,
doi:10.1097/dcr.0000000000000928 (2018).
- 152 McCullagh, M. C. & Rosemberg, M. A. Social Desirability Bias in Self-Reporting of
Hearing Protector Use among Farm Operators. *The Annals of occupational hygiene* **59**,
1200-1207, doi:10.1093/annhyg/mev046 (2015).

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Diagnostische Kriterien für das Multiple Myelom.....	4
Tabelle 2:	Revised International Staging System (ISS)	7
Tabelle 3:	SLIM-CRAB-Kriterien zur Therapieeinleitung.....	8
Tabelle 4:	Therapie-Algorithmus bei Erstdiagnose	10
Tabelle 5:	Distress und hämatologische Rekonstitution nach autologer HSZT	29
Tabelle 6:	Soziodemographische und klinische Daten der Studienpopulation	44
Tabelle 7:	Transplantationsvariablen	46
Tabelle 8:	Auswertung der Distress Fragebögen	47
Tabelle 9:	Zusammenhang PHQ-9 und Aufenthaltsdauer	48
Tabelle 10:	Zusammenhang PHQ-9 und Anzahl verabreichter EKs	49
Tabelle 11:	Multivariate Analyse: Erythrozytenkonzentrate	50
Tabelle 12:	Zusammenhang PHQ-9 und Anzahl verabreichter TKs	51
Tabelle 13:	Zusammenhänge zwischen Belastung durch Symptome einer Depression (PHQ-9), genetischem Risiko und Konzentration verabreichter Stammzellen und Aplasiezeit	52

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ampl (1q21)	Amplifikation (1q21)
CCCM	Comprehensive Cancer Center Mainfranken
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CRAB	Hyper C alcemia, R enal insufficiency, A nemia, B one lesions
CT	Computertomographie
CTXD	Cancer Treatment and Distress Scale
CXCL12	CXC-Motiv-Chemokin 12
Cgt-/- Mäuse	UDP-Galactose Ceramid Galaktosyltransferase negative Mäuse
del (1p)	Deletion (1p)
del (13)	Deletion (13)
del (17p)	Deletion (17p)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
DTE	Days to Engraftment
EEG	Elektroenzephalographie
EKs	Erythrozytenkonzentrate
EKT	Elektrokonvulsive Therapie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FoP-Q	Fear of Progression Questionnaire
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7 Scale
G-CSF	Ganulocyte Colony Stimulating Factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

GVHD	Graft-versus-host disease
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IES-R	Impact of Event Scale Revised
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgH	Immunglobulin-Schwerketten-Lokus
IgM	Immunglobulin M
IL-6	Interleukin 6
IL-10	Interleukin 10
IMWG	International Myeloma Working Group
IQR	Interquartilabstände
ISS	International Staging System
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LOT	Life Orientation Test
M	Mittelwert
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom

M.Hodgkin	Morbus Hodgkin
MR	Means Ratio
MRD	Minimal Residual Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
MYC	Onkogen MYC, als virales Onkogen bei myelocytärer Leukämie des Huhns beschrieben
NA	Noradrenalin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NRAS	Neuroblastoma RAS
6-OHDA	6-Hydroxydopamin
PA-F	Progredienzangstfragebogen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9
PHQ-D	Patient Health Questionnaires
PNI	Psychoneuroimmunologie
PSC-C	PTSD Checklist-Civilian Version
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
RAS	G-Protein Ras (rat sarcoma)
SCL-A	Symptom Checklist Anxiety
SCL-D	Symptom Checklist Depression
SD	Standardabweichung
STAI-T	State-Trait Anxiety Inventory, Trait Version
t (11; 14)	Translokation (11; 14)
t (4; 14)	Translokation (4; 14)
t (14; 16)	Translokation (14; 16)

t (6; 14)	Translokation (6; 14)
t (14; 20)	Translokation (14; 20)
TKs	Thrombozytenkonzentrate
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
V.a.	Verdacht auf
VAD	Vincristin, Adriamycin, Dexamethason
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

ANLAGEN

Anlage 1: PHQ-9

Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9)

Pat.-Code _____

Datum _____

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <u>letzten 2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
1. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
2. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3. Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
4. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
5. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
6. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
7. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitungslesen oder Fernsehen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
8. 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"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
9. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Gesamtwert _____ = 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:

10.

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

Anlage 2: GAD-7

Gesundheitsfragebogen für Patienten (GAD-7)

Pat.-Code _____

Datum _____

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

Gesamtwert _____ = 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:

8.

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.

Anlage 3: PA-F

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 keine Familie haben können Sie Fragen zur Familie eigentlich nicht beantworten. Wir bitten Sie, in diesen Fällen ein Kreuz bei "nie" zu machen.

	nie	selten	manch- mal	oft	sehr oft
1. Wenn ich an den weiteren Verlauf meiner Erkrankung denke, bekomme ich Angst. _____	<input type="checkbox"/>				
2. Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös. _____	<input type="checkbox"/>				
3. Ich habe Angst vor Schmerzen. _____	<input type="checkbox"/>				
4. Der Gedanke, ich könnte im Beruf nicht mehr so leistungsfähig sein, macht mir angst. _____	<input type="checkbox"/>				
5. Wenn ich Angst habe, spüre ich das auch körperlich (z.B. Herzklopfen, Magenschmerzen, Verspannung). _____	<input type="checkbox"/>				
6. Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen könnten, beunruhigt mich. _____	<input type="checkbox"/>				
7. Es beunruhigt mich, daß ich im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen sein könnte. _____	<input type="checkbox"/>				
8. Ich habe Sorge, daß ich meinen Hobbies wegen meiner Erkrankung irgendwann nicht mehr nachgehen kann. _____	<input type="checkbox"/>				
9. Ich habe Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung. _____	<input type="checkbox"/>				
10. Ich mache mir Sorgen, daß meine Medikamente meinem Körper schaden könnten. _____	<input type="checkbox"/>				
11. Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte. _____	<input type="checkbox"/>				
12. Der Gedanke, ich könnte wegen Krankheit in der Arbeit ausfallen, beunruhigt mich. _____	<input type="checkbox"/>				

©PA-F/EF, TUM 2001

Anlage 4: PCL-C

PCL-C

Die folgenden Fragen sprechen Probleme und Beschwerden an, die nach hochbelastenden Erfahrungen auftreten können. Bitte lesen Sie jede Frage durch und kreuzen Sie dann an, in welchem Ausmaß Sie sich im letzten Monat dadurch gestört fühlen.

	gar nicht	etwas	ziem- lich	stark	sehr stark
1. Wiederholt belastende Erinnerungen, Gedanken oder Bilder von dem Ereignis, die Ihnen in den Kopf kommen, ohne daß Sie das wollen?	1	2	3	4	5
2. Wiederholt belastende Träume von dem Ereignis?	1	2	3	4	5
3. Plötzliches Wiedererleben der Situation, das Gefühl, eine Rückblende zu erleben oder zu handeln und fühlen, als ob das Ereignis wieder passiert?	1	2	3	4	5
4. Seelische Belastungen, wenn Sie etwas sehen oder hören, das Sie an das Ereignis erinnert oder ihm ähnlich ist (sich dann z. B. traurig, ängstlich, ärgerlich oder niedergeschlagen fühlen)?	1	2	3	4	5
5. Körperliche Reaktionen (z. B. Schwitzen, Herzrasen), wenn Sie an das Ereignis erinnert werden?	1	2	3	4	5
6. Versuche, Gedanken, Gefühle oder Gespräche zu vermeiden, die Sie an das Ereignis erinnern?	1	2	3	4	5
7. Versuche, Aktivitäten, Situationen oder Orte zu vermeiden, die Sie an das Ereignis erinnern?	1	2	3	4	5
8. Schwierigkeiten, sich an wichtige Teile der Erfahrung zu erinnern?	1	2	3	4	5

	gar nicht	etwas	ziem- lich	stark	sehr stark
9. Vermindertes Interesse an Aktivitäten, die Ihnen vorher Freude machten?	1	2	3	4	5
10. Sich von anderen Menschen isoliert oder entfremdet fühlen?	1	2	3	4	5
11. Eingeschränkte Fähigkeit, Gefühle zu erleben (z. B. sich gleichgültig oder taub fühlen, nicht weinen können, wenn man traurig ist, keine liebevollen Gefühle zu haben)?	1	2	3	4	5
12. Das Gefühl, daß sich Zukunftspläne verändert haben (z. B. daß die Möglichkeit, Karriere zu machen, zu heiraten, Kinder oder ein langes Leben zu haben, eingeschränkt ist)?	1	2	3	4	5
13. Schwierigkeiten einzuschlafen oder durchzuschlafen?	1	2	3	4	5
14. Leicht reizbar sein oder Wutausbrüche haben?	1	2	3	4	5
15. Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren?	1	2	3	4	5
16. Übermäßig auf der Hut oder wachsam sein (z. B. genau beobachten, was um Sie herum geschieht)?	1	2	3	4	5
17. Leicht irritierbar und schreckhaft sein?	1	2	3	4	5

Anlage 5: Fragebogen zur psychischen Vorgeschichte

Fragebogen Nr. _____

1.1. Befinden Sie sich aktuell in ambulanter psychiatrischer Behandlung?

Ja Nein

Falls Ja:

1.2. Seit wann befinden Sie sich in ambulanter psychiatrischer Behandlung?

seit _____ Monaten

Falls Ja:

1.3. Aufgrund welcher Diagnose werden Sie ambulant psychiatrisch behandelt?

Psychiatrische Diagnose: _____

1.4. Wurden Sie früher psychiatrisch behandelt?

Ja Nein

Falls Ja:

1.5. Wann fand / fanden die Behandlung/en statt?

von _____ bis _____

von _____ bis _____

von _____ bis _____

1.6. Aufgrund welcher Diagnose/n werden Sie ambulant psychiatrisch behandelt?

Frühere psychiatrische Diagnose/n: _____

2.1. Befinden Sie sich aktuell in ambulanter psychotherapeutischer Behandlung?

Ja Nein

Falls Ja:

2.2. Seit wann befinden Sie sich in ambulanter Psychotherapie?

seit _____ Monaten bzw. seit _____ Stunden

2.3. Aufgrund welcher Diagnose befinden Sie sich in ambulanter Psychotherapie?

Diagnose für ambulante Psychotherapie: _____

2.4. Wie viele Stunden Psychotherapie wurden bewilligt?

Anzahl bewilligter Psychotherapiestunden: _____ Stunden

3.1. Befanden Sie sich früher in ambulanter Psychotherapie?

Ja Nein

Falls Ja:

3.2. Wann fand die damalige ambulante Psychotherapie statt?

von _____ bis _____

3.3. Aufgrund welcher Diagnose fand die damalige ambulante Psychotherapie statt?

Diagnose für ambulante Psychotherapie: _____

3.4. Wie viele Stunden ambulanter Psychotherapie wurden damals bewilligt?

Anzahl damaliger Psychotherapiestunden: _____ Stunden

4.1. Nehmen Sie aktuell Psychopharmaka ein?

Ja

Nein

Falls Ja:

4.2. Welche Psychopharmaka (ggf. mit Dosis) nehmen Sie aktuell ein?

4.3. Seit wann nehmen Sie die aktuelle Medikation mit Psychopharmaka ein?

seit _____

5.1. Nahmen Sie früher Psychopharmaka ein?

Ja

Nein

Falls Ja:

4.2. Welche Psychopharmaka (ggf. mit Dosis) nahmen Sie früher ein?

4.3. In welchem Zeitraum haben Sie früher Psychopharmaka eingenommen?

von _____ bis _____

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Anlage 6: Soziodemographischer Fragebogen

Fragebogen-Nr.:

--	--	--	--

Alter (Jahre): _____

Geschlecht:

männlich

weiblich

Welche Staatsangehörigkeit besitzen Sie? _____

Wie ist Ihr Familienstand?

ledig

geschieden/getrennt lebend

verheiratet

verwitwet

Leben Sie mit einem festen Partner zusammen?

ja

nein

Wie viele Personen leben in Ihrem Haushalt (Sie eingeschlossen)?

Anzahl: _____

Wie viele davon sind 18 Jahre alt oder älter?

Anzahl: _____

Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?

Hauptschule/Volksschule

Abitur/allgemeine Hochschulreife

Realschule/Mittlere Reife

anderen Schulabschluss

Polytechnische Oberschule

keinen Schulabschluss

Fachhochschulreife

Welche Berufsausbildung haben Sie abgeschlossen?

Lehre

Universität/Hochschule

Fachschule

andere Berufsausbildung

Fachhochschule/Ingenieurschule

keine Berufsausbildung

Bitte fahren Sie auf der Folgeseite fort

1

In welcher beruflichen Stellung waren Sie zuletzt hauptsächlich beschäftigt?

- Arbeiter/-in
- Angestellte/-r
- Ausbildung oder Umschulung
- Beamte/-r
- Selbstständige/-r
- Sonstiges: _____

Sind Sie zurzeit erwerbstätig?

- ja, ganztags
- ja, mindestens halbtags
- ja, weniger als halbtags
- nein, Hausfrau/-mann
- nein, in Ausbildung
- nein, arbeits-/ erwerbslos seit _____
- nein, Zeitrente bis _____
- nein, dauerhaft berentet
(Altersrente, Erwerbsunfähigkeits-, Erwerbsminderungs- oder Berufsunfähigkeitsrente)
- nein, in Altersteilzeit
- nein, sonstiges

Benutzen Sie einen Schwerbehindertenausweis?

- nein
- beantragt
- ja → mit welchem Behinderungsgrad?%

Haben Sie in den letzten 5 Jahren eine Erwerbs- oder Berufsunfähigkeitsrente beantragt?

- nein
- ja

Sind Sie zurzeit krankgeschrieben?

- nein
- ja

An wie vielen Tagen waren Sie in den letzten 12 Monaten krankgeschrieben?

- nicht krankgeschrieben
- an Tagen

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Anlage 7: Distress-Thermometer

Fragebogen-Nr.:

--	--	--	--

Distress-Thermometer

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



DANKSAGUNG

An dieser Stelle soll meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Jochen Hefner, für die Überlassung des Themas, für sein großes Engagement und seine Hilfsbereitschaft bei der Betreuung meiner Doktorarbeit gedankt werden.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Stefan Knop bedanken, unter dessen Leitung die Durchführung dieser Arbeit möglich wurde. Dank gilt zudem Frau Privatdozentin Dr. med. Regina Taurines für die freundliche Übernahme der Drittbetreuung.

Ebenso verdienen die Patienten meinen Dank, die an der Studie teilgenommen haben. Ariane Zentis möchte ich für die gute Zusammenarbeit bei der Erhebung der Daten danken.

Meinem Bruder Julian, meinen engsten Freunden und Johannes danke ich für ihr immer offenes Ohr und ihre Motivation. Ganz besonders möchte ich meinen Eltern für ihre Unterstützung und Förderung danken und dafür, dass ich mich immer auf sie verlassen kann.

LEBENS LAUF

ELISA SCHWARZ

*02.11.1993 in Landau in der Pfalz

HOCHSCHULAUSBILDUNG

10/2012 - 12/2018	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
09/2014	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (gut)
10/2017	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (befriedigend)
10/2017 - 03/2018	Praktisches Jahr: Kinder- und Jugendpsychiatrie, Uniklinikum Würzburg
03/2018 - 07/2018	Praktisches Jahr: Chirurgie, Universität Nagasaki, Japan
07/2018 - 10/2018	Praktisches Jahr: Innere Medizin, Uniklinikum Würzburg
12/2018	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (sehr gut)
12/2018	Erteilung der Approbation

PROMOTION

06/2015 bis 08/2019	„Psychische Belastung bei Patienten mit Multiplem Myelom vor autologer Stammzelltransplantation. Subanalyse von Zusammenhängen zwischen depressiven Symptomen und klinischen Variablen“, Doktorvater Prof. Dr. med. Stefan Knop, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universität Würzburg
---------------------	--

SCHULAUSBILDUNG

2012	Allgemeine Hochschulreife (1,0)
2005 bis 2012	Trifels-Gymnasium Annweiler
2000 bis 2004	Grundschule Wilgartswiesen