

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Auswirkungen von Distress auf den Transplantationsverlauf
bei Patienten mit Multiplem Myelom während der autologen
Stammzelltransplantation. Subanalyse von Zusammenhängen zwischen
posttraumatischen Symptomen und klinischen
Variablen**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ariane Müller-Zentis

Aus Neuss

Würzburg, November 2022

Referent: Prof. Dr. med Stefan Knop

Korreferent: apl. Prof. Dr. rer. nat. Christoph Otto

Dekan: Prof. Dr. med Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.2023

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Eltern, die mir alles ermöglichen und ohne die, diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
<i>1.1 Psychoneuroimmunologie</i>	3
1.1.1 Interaktion zwischen endokrinem System, zentralem Nervensystem und Immunsystem	3
1.1.2 Einfluss von Stress auf das Immunsystem	3
1.1.3 Stellenwert der PNI in der Krebsforschung	5
1.1.4 Bedeutung der PNI für die Stammzelltransplantation	6
<i>1.2 Multiples Myelom</i>	7
1.2.1 Epidemiologie	7
1.2.2 Pathogenese	8
1.2.3 Klinisches Bild	8
1.2.4. Stadieneinteilung	10
1.2.5 Therapie	10
1.2.6 Prognose	14
<i>1.3 Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)</i>	16
1.3.1 Ätiologie	16
1.3.2 Epidemiologie	17
1.3.3 Symptome	17
1.3.4 Komorbide Störungen	18
1.3.5 Therapie	18
1.3.6 Zusammenhang PTBS und Stammzelltransplantation	20
<i>1.4 Stand der Forschung</i>	21
<i>1.5 Zielsetzung und Arbeitshypothesen</i>	26
1.5.1 Allgemeine Zielsetzung	26
1.5.2 Arbeitshypothesen	27
2 Material und Methoden	28
<i>2.1 Ethikvotum</i>	28
<i>2.2 Studienkonzept</i>	28
<i>2.3 Durchführung</i>	29

<i>2.4 Messinstrumente</i>	30
2.4.1 Soziodemographische Daten	30
2.4.2 Fragebogen zur psychischen Vorgeschichte	32
2.4.3 Klinische Parameter	32
2.4.4 Patient Health Questionnaire (PHQ-9)	34
2.4.5 NCCN-Distress-Thermometer (DT)	34
2.4.6 General Anxiety Disorder Scale (GAD-7)	35
2.4.7 Posttraumatic Stress Disorder Checklist - Civilian Version (PCL-C)	36
2.4.8 Progredienz-Angst-Fragebogen (PAF)	37
<i>2.5 Statistische Verfahren</i>	38
2.5.1 Statistische Analyse	38
2.5.2 Deskriptive Statistik	38
2.5.3 Voraussetzungsprüfung	38
2.5.4 Bivariate Analyse	38
2.5.5 Multivariate Analyse	39
3 Ergebnisse	40
<i>3.1 Deskriptive Ergebnisse</i>	40
3.1.1 Stichprobengröße	40
3.1.2 Soziodemografische Daten	40
3.1.3 Krankheits- und Therapiebezogene Merkmale	40
3.1.4 Psychosoziale Merkmale	43
<i>3.2 Statistische Berechnungen</i>	44
3.2.1 Zeiträume	44
3.2.2 Transplantationsrelevante Variablen	47
4 Diskussion	52
<i>4.1 Soziodemografische und medizinische Daten</i>	52
<i>4.2 Psychosoziale Belastung</i>	53
4.2.1 Allgemeine psychische Belastung	53
4.2.2 Belastung nach PCL-C	53
4.2.3 Einfluss psychosozialer Belastung auf den Transplantationsverlauf	54

<i>4.3 Transplantationsrelevante Variablen</i>	57
<i>4.4 Einschränkungen der Studie</i>	59
<i>4.5 Stärken der Studie</i>	61
<i>4.6 Schlussfolgerung und Ausblick auf die zukünftige Forschung</i>	62
5 Zusammenfassung	64
6 Literaturverzeichnis	65
Abkürzungsverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis	
Tabellenverzeichnis	
Anlagen	

1 Einleitung

Distress (psychosoziale Belastung) wird definiert als „ein breites Spektrum von unangenehmen emotionalen Erfahrungen psychischer, sozialer oder spiritueller Art, die von normalen Gefühlen der Verletzlichkeit, Traurigkeit und Angst bis hin zu stark einschränkenden Problemen wie Depression, Angststörungen, Panik, sozialer Isolation und spirituellen Krisen reichen“ (Mehnert, 2006c, S. 463).

Bei dem überwiegenden Anteil der Betroffenen ruft die Diagnose Krebs eine psychische Belastungssituation hervor. Derartige psychosoziale Belastungen führen bei einigen Patienten zu einer klinisch relevanten psychischen Krise, insbesondere wenn bereits prämorbid Anzeichen für solche bestanden (Schwarz&Götze, 2008). Die Folge einer psychischen Komorbidität kann sich durch eine stärkere Einbuße der Lebensqualität zeigen und sich negativ auf den Therapie- und Krankheitsverlauf auswirken (Krauss, 2006, Rezaei, 2012, Aschenbrenner, 2003). Zusätzlich kann sich bei den betroffenen Patienten die Verweildauer im Krankenhaus verlängern, was aus ökonomischer Sicht zu einem Anstieg der Behandlungskosten führt (Prieto, 2002, Hauser, 2006, Schwarz&Götze, 2008, Häuser, 2006). Der Einfluss psychosozialer Faktoren auf den Krankheitsverlauf einer Krebserkrankung ist demnach nicht zu vernachlässigen.

Während in der Psychoonkologie bisher eher diffuse Zeitfenster im Verlauf einer Krebserkrankung betrachtet wurden, verschiebt sich in neueren psychoimmunologischen Forschungsansätzen der Fokus auf sogenannte „windows of opportunity“. Darunter werden umschriebene Zeiträume, wie die einer Chemotherapie, einer Blutstammzelltransplantation (auch als Stammzelltransplantation oder STZ bezeichnet) oder die Phase der Metastasierung zusammengefasst (Hefner, 2017). Man geht davon aus, dass während dieser Zeiträume die Aktivität von Stresshormonen und psychischem Distress einen bedeutsamen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben (Knight, 2013, Hobfoll, 2016, McGregor, 2013).

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf das Zeitfenster der Knochenmarksaplasie, in der sich Patienten mit Multiplem Myelom während der autologen Stammzelltransplantation nach Hochdosistherapie befinden. Als Folge der Neutropenie sind die Patienten in diesem Zeitraum einem besonders hohen Risiko für Infektionen ausgesetzt und müssen durch spezielle Maßnahmen geschützt werden. Diese umfassen den Aufenthalt in einem Isolationszimmer, die Aufnahme keimfreier Kost sowie die Einnahme von Antiinfektiva; außerdem müssen Besucher und medizinisches Personal bei Kontakt

mit den Patienten Mundschutz tragen und sich gründlich die Hände desinfizieren (Rödel, 2012). Diese Situation stellt sowohl unter immunologischen als auch psychischen Gesichtspunkten eine außergewöhnliche Belastungssituation für die Patienten dar. Bis zu 40 % der Betroffenen zeigen anhaltende Symptome von Posttraumatischen Belastungsstörungen (Meredith, 1999, DuHamel, 2010).

Die kritische Phase der Neutropenie während der Knochenmarksaplasie trägt wesentlich zur Morbidität nach Stammzelltransplantation bei (Saito, 2003, Knight, 2014, Mouthon 1999). Je länger der Patient derart immunsupprimiert ist, desto größer ist das Risiko von infektionsassoziierten Komplikationen. Umgekehrt verbessert sich die Überlebensrate bei einem früheren Anstieg der Neutrophilen (Knight, 2014, Saito, 2003, Storek, 2001). Daraus lässt sich schließen, dass das Zeitfenster der Aplasiephase so klein wie möglich gehalten werden sollte.

Es konnte gezeigt werden, dass positive psychosoziale Variablen zu einem besseren Outcome nach Stammzelltransplantation beitragen können (Hochhausen, 2007, Lee, 2003). Im Gegensatz dazu wirkt sich Distress negativ auf den Transplantationsverlauf aus und wird sogar mit einem langsameren Anstieg der Neutrophilen in Verbindung gebracht (Gregurek, 1996, Hoodin, 2006, McGregor, 2013). Vor diesem Hintergrund erklärt sich die Notwendigkeit psychosoziale Faktoren vor Transplantation zu untersuchen und behandlungsbedürftige psychische Störungen frühzeitig zu detektieren, um sowohl das körperliche als auch das geistige Wohlbefinden der Patienten zu verbessern.

Diese Arbeit soll einen Beitrag zur weiteren Aufklärung der Zusammenhänge zwischen psychosozialen Faktoren und klinischem Verlauf der Stammzelltransplantation leisten mit dem Ziel, das Outcome dieser psychisch und immunologisch gefährdeten Patientengruppe zu verbessern. Dabei liegt der Fokus auf Symptomen der Posttraumatischen Belastungsstörung als Prädiktor für die Erholung der Neutrophilen nach der Stammzelltransplantation.

1.1 Psychoneuroimmunologie

Das Gebiet der Psychoneuroimmunologie (Green, 1998) befasst sich mit den Wechselwirkungen zwischen menschlichem Verhalten und neuronalen-, endokrinen- sowie immunologischen Prozessen (Ader, 1995). Die PNI soll Aufschluss darüber geben, inwieweit sich mentale Ereignisse auf die Funktion des Immunsystems auswirken und ob immunologische Prozesse menschliches Verhalten und Denken beeinflussen (Daruna, 2012). Im Hinblick auf den Einfluss psychosozialer Faktoren auf Tumorerkrankungen untersucht die psychoneuroimmunologische Forschung die Auswirkung von Stresshormonen auf die Interaktion von Immunsystem und Tumorzelle (Hefner&Csef, 2011).

1.1.1 Interaktion zwischen endokrinem System, zentralem Nervensystem und Immunsystem

Im Jahr 1975 konnten die Ergebnisse der Konditionierungsversuche von Ader und Cohen als Beweis für eine verhaltensbedingte Immunsuppression angesehen werden (Ader, 1975). Durch diese Untersuchungen wurde gezeigt, dass das bisher als autonom geltende Immunsystem durch neuronale und somit auch psychische Prozesse beeinflusst wird. Dabei stehen zwei große Kommunikationssysteme im Vordergrund, welche Informationen zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Immunsystem vermitteln: das autonome Nervensystem und das endokrine System. Die einzelnen Systeme machen sich unterschiedliche Signalmoleküle – Hormone (endokrines System), Zytokine (Immunsystem) und Neurotransmitter (Nervensystem) – als Botenstoffe zu Nutze (Känel, 2011). Sie dürfen jedoch nicht isoliert betrachtet werden, da sie über anatomische und neurochemische Kommunikationskanäle miteinander verbunden sind und sich gegenseitig beeinflussen. Sowohl primäre als auch sekundäre lymphoide Organe werden vom sympathischen Nervensystem innerviert und lymphoide Zellen tragen Rezeptoren für verschiedene Neurotransmitter und Hormone. Über diese werden vom Gehirn ausgehende Signale erfasst. Umgekehrt erzeugt ein aktiviertes Immunsystem über Zytokine Signaleffekte, die vom zentralen Nervensystem wahrgenommen werden und zusätzlich die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) aktivieren. Diese bidirektionalen Bahnen, über die Gehirn und Immunsystem miteinander verbunden sind, bilden die Grundlage für Verhaltenseinflüsse auf die Immunfunktion (Ader, 1995, Ader, 2001).

1.1.2 Einfluss von Stress auf das Immunsystem

Zahlreiche Daten belegen, dass stressige Lebenserfahrungen zu Veränderungen der immunologischen Reaktivität führen und dass akuter behavioraler Stress Reaktionen im

Endokrinen- und Nervensystem hervorruft (Chen, 2011, Hoodin, 2006, Satin, 2009, Spiegel, 2003, Tsigos, 2002). So konnte gezeigt werden, dass physischer und mentaler Stress zu einem Anstieg der Lymphozyten im Blutkreislauf führt. Diese Lymphozytose wird durch einen stressbedingten Anstieg der Katecholamine hervorgerufen (Känel, 2011). Lymphozyten exprimieren β_2 -adrenerge Membranrezeptoren für die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin (Brodde, 1981). Dabei wird die Lymphozytose durch eine Kombination aus der Konzentration an basalem Noradrenalin vor dem Stress, einer höheren Empfindlichkeit der Lymphozyten gegenüber β_2 -adrenergen Rezeptoren und einem stärkeren stressinduzierten Anstieg von Noradrenalin bedingt (Mills, 1995). Die Lymphozytensubpopulationen mit der höchsten Sensitivität für die Stimulation β_2 -adrenerger Rezeptoren sind die Natürlichen Killer-Zellen (NK-Zellen) und zytotoxische T-Zellen. Aktuelle Daten zeigen, dass neben diesen beiden Zellgruppen auch $\gamma\delta$ -T-Lymphozyten, denen eine Schlüsselrolle bei der Elimination von bakteriellen Infektionen und Wundheilung zugesprochen wird, einen ähnlichen stressinduzierten Anstieg im Blutkreislauf zeigen. Aus diesen Beobachtungen resultiert die Annahme, dass vor allem Zellen mit hohem zytotoxischen Potenzial bevorzugt durch Stress mobilisiert werden (Campbell, 2009, Känel, 2011).

Auch für akute Stressreaktionen im Zusammenhang mit Depressionen sind Veränderungen einiger Merkmale der immunologischen Reaktivität beschrieben (Ader, 1995). Depressionen gelten als Risikofaktor für Morbidität und Mortalität bei vielen Krankheiten. Es wird angenommen, dass dies aus der Assoziation der klinischen Depression mit den Entzündungsmarkern C-reaktives Protein (CRP) und Zytokinen und einer damit einhergehenden erhöhten Entzündungsreaktion resultiert. Ebenso stehen Depressionen mit einer Veränderung der HHNA im Zusammenhang. Die Glukokortikoide, welche von der Nebennierenrinde sezerniert werden, gelten als endokrines Merkmal der Stressreaktion und ihnen wird im Allgemeinen eine immunsuppressive Wirkung zugesprochen. Zahlreiche Beispiele belegen eine stressinduzierte, adrenokortikal vermittelte Veränderungen der Immunität (Ader, 1995). So konnte gezeigt werden, dass Veränderungen der HHNA in Verbindung mit Depressionen zu einer abgeschwächten Kortisolantwort auf physischen und psychischen Stress führen und die Sensitivität für Glukokortikoide reduziert ist (Miller, 2005, Känel, 2011). Des Weiteren finden sich in Bezug auf die Katecholamine Belege dafür, dass es bei depressiven Patienten auch zu einer Dysregulation der Antwort des sympathischen Nervensystems auf akuten Stress kommt. Einerseits ist in Studien beschrieben, dass der Adrenalinpiegel bei akutem Stress erhöht ist und sich

andererseits dessen Erholung zurück auf Baseline-Level bei depressiven Patienten verzögert (Light, 1998, Gold, 2004).

Diese Beispiele, deren Ergebnisse aus experimentellen Studien stammen, ermöglichen einen tieferen Einblick in die physiologischen Mechanismen, die hinter der Kommunikation von Stressreizen innerhalb des Körpers stecken. Sie sollen dabei helfen, die Komplexität der Interaktionen zwischen Immun-, endokrinem- und Nervensystem zu verstehen und sind gleichzeitig ein Beleg für den Einfluss von psychosozialen Distress auf das Immunsystem.

1.1.3 Stellenwert der PNI in der Krebsforschung

Etwa zeitgleich zu den Konditionierungsversuchen von Ader und Cohen wurde von Burnet das Konzept der „immune surveillance“ entwickelt (Hefner&Csef, 2011). Darunter wird die Elimination von entarteten Zellen durch die körpereigene Immunabwehr verstanden (Hefner, 2017, Burnet, 1970). Es konnte belegt werden, dass sowohl Immun- als auch Tumorzellen Rezeptoren für Stresshormone auf ihrer Oberfläche exprimieren (Hadden, 1970).

Untersuchungen bezüglich psychoneuroimmunologischer Wechselwirkungen auf Tumorzellen legen ihren Fokus auf die NK-Zellen. Levy und Kollegen konnten in Studien an Brustkrebspatientinnen einen ungünstigen Einfluss von depressiven Symptomen und sozialer Isolation auf die in vitro bestimmte NK-Zellaktivität zeigen (Levy, 1987, Hefner&Csef, 2011). Kutantests mit depressiven Brustkrebspatientinnen konnten eine eingeschränkte Funktion der Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems zeigen (Sephton, 2009, Hefner, 2017). Psychoneuroimmunologische Patientenstudien, die sich ausschließlich mit der Aktivität von Immunzellen wie NK-Zellen beschäftigen, sind jedoch in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Das liegt zum einen daran, dass die periphere Immunzellen aus den Blutproben der Probanden bestimmt wurden; deren Anzahl und Aktivität müssen aber nicht grundsätzlich die Situation innerhalb des Tumors abbilden. Zum anderen können die häufig verwendeten Ergebnisse aus Untersuchungen an Tiermodellen immer nur eine Annäherung an die Vorgänge beim Menschen darstellen (Gotlieb, 2015, Hefner, 2017). Aufgrund dessen werden in weiteren psychoneuroimmunologischen Untersuchungen Wege der Informationsvermittlung innerhalb des Immunsystems mit einbezogen. Hierbei liegt das Hauptaugenmerk auf dem Milieu der Botenstoffe, in diesem Fall auf den Zytokinen. So konnten Blomberg und Kollegen, die das Zytokinmuster von T-Helfer (Th)-Zellen bei Brustkrebspatientinnen (Blomberg, 2009) untersuchten, zeigen, dass sich unter geringerer Angstbelastung und

besserer Stimmung der Patienten die Produktion sogenannter Th1-Zytokine (IL2, Interferon- γ und TNF- α) erhöhte. Dieser Gruppe von Botenstoffen werden proinflammatorische und in diesem Zusammenhang antitumoröse Eigenschaften nachgesagt. Im Gegensatz dazu wird durch den Einfluss von Stresshormonen ein sogenannter Th1-Th2-Wechsel („switch“) ausgelöst. Infolge dessen wird die Th1-Zytokinproduktion gehemmt und es kommt zu einer Produktionssteigerung antiinflammatorischer (Th2)-Zytokine (Blomberg, 2009, Hefner&Csef, 2011).

Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist jedoch bis heute umstritten. Das Interesse onkologischer Forschungen konzentriert sich aktuell auf die malignen hämato-onkologischen Erkrankungen, bei denen körpereigene Abwehrzellen für den Therapie- und Krankheitsverlauf weiterhin eine bedeutsame Rolle spielen (Benjamin, 2010, Carbone, 2005, Dhodapkar, 2003).

1.1.4 Bedeutung der PNI für die Stammzelltransplantation

Die moderne Onkologie beschäftigt sich seit geraumer Zeit mit dem Konzept der Tumormikroumgebung („tumor microenvironment“). Darunter werden Kompartimente, Zellen, Kommunikations- und Versorgungsstrukturen des Tumors und seiner Umgebung zusammengefasst, die für die Ausbreitung und das Wachstum maligner Zellen bedeutsam sind (Hefner&Csef, 2011). Dieses Konzept ermöglicht der PNI-Forschung die Ausweitung auf sogenannte „windows of opportunity“ wie den Zeitpunkten einer Chemotherapie, einer Metastasierung oder einer Stammzelltransplantation (Cole, 2015, Hefner, 2017).

Wie bereits in Kapitel 1.1 beschrieben, werden Patienten, die sich einer hämatologischen Stammzelltransplantation unterziehen müssen, mit einer sowohl immunologischen als auch psychologischen Ausnahmesituation konfrontiert. Aufgrund dessen stellen sie eine besonders relevante Gruppe für die Erforschung psychoneuroimmunologischer Mechanismen dar (Knight, 2013).

Ein Faktor, der für die Immunregeneration nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation relevant ist, ist die sympathische Innervation der hämatopoetischen Umgebung des Knochenmarks (Costanzo, 2013). In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass diese direkt nach Beginn der Hämatopoese in utero einsetzt (Afan, 1997). Dabei reagieren frühe hämatopoetische Vorläuferzellen besonders empfindlich auf Katecholamine. Außerdem spielen adrenerge Einflüsse eine Rolle bei der Migration der Stammzellen aus dem Knochenmark (Byron, 1972, Katayama, 2006, Costanzo, 2013). Eine weitere Reihe von Studien deutet darauf hin, dass adrenerge Stimulation

unterschiedliche Einflüsse auf die Myelopoese und Lymphopoese haben kann. Dabei wurde die Thrombozyten- und Granulozytenbildung nach Verabreichung adrenerger Antagonisten stimuliert, während die Lymphozytenproliferation und NK-Zelleaktivierung gehemmt wurden (Maestroni, 1994). In Versuchen, bei denen Mäusen wiederholt einem sozialen Stressor ausgesetzt waren, zeigte sich jedoch ein gegenteiliger Effekt, bei dem Stress die Myelopoese gegenüber der Lymphopoese begünstigte (Engler, 2004). Ähnliche Effekte konnten bei der Verabreichung von Corticosteroiden beobachtet werden, nach der sich eine Erhöhung der Granulozyten im Knochenmark zeigte (Laakko, 2002). Diese Beispiele deuten darauf hin, dass stressbedingte physiologische Signalwege die Proliferation und Differenzierung von Stammzellen im Knochenmark beeinflussen können (Costanzo, 2013).

1.2 Multiples Myelom

Das multiple Myelom, eine seltene heterogene Krebserkrankung, zählt nach der aktuell gültigen WHO-Klassifikation zu den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und ist durch eine monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert. Die malignen Plasmazellen produzieren komplette oder inkomplette monoklonale Antikörper, welche als sogenannte Paraproteine (=monoklonales Protein) bzw. M-Gradient oder in Form freier Leichtketten in Serum und/oder Urin nachweisbar sind. Die maligne Erkrankung kann sich einerseits als asymptomatischer Zufallsbefund in der Serumweißelektrophorese präsentieren, reicht jedoch andererseits bis hin zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Die Informationen der nachfolgenden Kapitel beziehen sich auf die Leitlinien des Multiplen Myeloms der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (Wörmann, 2018).

1.2.1 Epidemiologie

Jährlich erkranken ca. 6.500 Menschen in Deutschland an einem Multiplen Myelom, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Betrachtet man das Erkrankungsalter, so treten die meisten Fälle bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre auf. Während die absolute 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 40 % liegt, wird die relative 5-Jahres-Überlebensrate, welche die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, mit 48 % für Männer und 45 % für Frauen angegeben. Es wird davon ausgegangen, dass es in den nächsten 25 Jahren zu einem Anwachsen der Fallzahlen um rund 30 % kommt, was auf die Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung zurückzuführen ist (Wörmann, 2018, GEKID, 2016).

1.2.2 Pathogenese

Für die Entstehung und Ausdehnung des Multiplen Myeloms scheint das Microenvironment des Knochenmarks durch Interaktion über Zytokine und direkten Zell-Zell-Kontakt sowie das Immunsystem von Bedeutung zu sein. Die genaue Ätiologie der Erkrankung ist jedoch unklar. Als klinische Vorstufen des Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das schwelende (smouldering) Multiple Myelom (SMM) beschrieben. Eine wichtige Rolle spielen primäre und sekundäre genetische Aberrationen. Sie beeinflussen sowohl das klinische Bild und den Krankheitsverlauf als auch das Ansprechen auf die Therapie und die Prognose der Erkrankung (Kortüm, 2016). Trisomien und IgH-Translokationen zählen dabei zu den primären genetischen Aberrationen und konnten auch bei Patienten mit MGUS nachgewiesen werden (Mikulasova, 2017). Zu den sekundären genetischen Veränderungen gehören beispielsweise die del(1p), del(13), del(17), RAS Mutationen und Translokationen unter Beteiligung von MYC (Bergsagel, 2013, Rajkumar, 2016).

1.2.3 Klinisches Bild

Das Multiple Myelom kann in seiner klinischen Ausprägung stark variieren. Bis zu 25 % der Patienten sind bei Diagnosestellung beschwerdefrei (Friese, 2009, Kyle, 2003). Kommt es jedoch durch die Proliferation maligner Plasmazellen zu einer Verdrängung der blutbildenden Zellen im Knochenmark, tritt infolgedessen im peripheren Blut eine Zytopenie einer oder mehrerer Zellreihen auf. Vierzig Prozent der am Multiplen Myelom erkrankten Patienten leiden an Fatigue, die häufig durch eine Anämie ausgelöst wird. Auch eine Thrombozytopenie kann aus der Verdrängung durch maligne Plasmazellen resultieren und führt bei den betroffenen Patienten zu einer petechialen Blutungsneigung. Der zudem häufig beobachteten Infektneigung liegen verschiedene Ursachen zugrunde wie eine geschwächte Immunabwehr durch eine Leukopenie oder ein Antikörpermangelsyndrom. Bei letzterem kommt es zu einem sekundären Antikörpermangel, da die malignen Plasmazellen zwar Antikörper produzieren, diese jedoch nicht funktionstüchtig sind (Wörmann, 2018).

Typische klinische Zeichen eines Infekts nach Stammzelltransplantation sind außerdem eine B-Symptomatik und Knochenschmerzen. Die B-Symptomatik wird definiert als eine unspezifische Begleitsymptomatik, die mindestens aus einem der drei Symptome Nachtschweiß, Fieber über 38°C und einem ungewollten Gewichtsverlust über 10 % des Ausgangsgewichts in den letzten 6 Monaten besteht. In ca. 60 % der Fälle kommt es zu Knochenschmerzen, welche zumeist im Bereich des Stammskeletts auftreten und durch

eine lokalisierte oder generalisierte Knochendestruktion verursacht werden. Als Folge der Osteolysen können Spontanfrakturen oder auch Symptome einer Hyperkalziämie auftreten. Letztere stellt jedoch aufgrund der verbesserten Diagnostik nur noch selten eine führende Symptomatik dar (Wörmann, 2018).

Weitere Komplikationen betreffen vor allem die Niere. Zu den mit dem Multiplen Myelom assoziierten Krankheitsbildern gehören die Myelomniere (Cast-Nephropathie), die LCDD (light-chain deposition disease), ein Nierenbefall im Rahmen einer konsekutiven AL-Amyloidose und eine Nephrokalzinose. Bei der LCDD kommt es zu einer Ablagerung nicht-fibrillärer Leichtketten. Diese werden frei in den Primärharn filtriert und bei einer Überschreitung der Resorptionskapazität des proximalen Tubulus mit dem Urin ausgeschieden, was zu einer sogenannten Bence-Jones-Proteinurie führt. Als klinisches Korrelat fällt bei den betroffenen Patienten ein schäumender Urin auf. Bei der Cast-Nephropathie handelt es sich um eine Nierenerkrankung der Tubuli. Die nicht resorbierbaren Leichtketten lösen durch Bindung an das Tamm-Horsfall-Protein mit Präzipitatbildung eine Obstruktion im distalen Tubulus mit nachfolgender Schädigung aus (Dimopoulos, 2008). Ablagerungen durch fehlgefaltete Proteine im Rahmen einer Myelom-assoziierten-AL-Amyloidose können nicht nur die Niere sondern nahezu alle Organe betreffen, was vielseitige Funktionseinschränkungen zur Folge haben kann. Aufgrund der Übersichtlichkeit wird auf die Darstellung weiterer seltener Symptome verzichtet und auf die Leitlinien der DGHO verwiesen (Wörmann, 2018).

1.2.4. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms erfolgt anhand der Salmon und Durie Klassifikation und des International Stagings System (ISS). Obwohl sie in früheren, Standard setzenden klinischen Studien verwendet wurde, wird die Stadieneinteilung nach Salmon und Durie heutzutage nicht mehr als Instrument zu Klassifikation des Multiplen Myeloms berücksichtigt (Wörmann, 2018). Das International Staging System (Tabelle 1) wurde 2005 von der International Myeloma Working Group (Giralt, 2009) publiziert mit dem Ziel, ein einfaches und international anwendbares Staging System mit prognostischer Aussagefähigkeit zu etablieren (Greipp, 2005). Dazu werden durch Bestimmung der Blutkonzentrationen von Albumin und β 2-Mikroglobulin die Patienten in drei prognostische Subgruppen eingeteilt. Diese Einteilung erlaubt eine Vorhersage über das mediane Überleben der Patienten. Demnach haben Krebskranke im ISS Stadium 1 eine bessere Prognose bezüglich des medianen Überlebens als Patienten, die sich im Stadium 3 befinden.

TABELLE 1: DAS INTERNATIONALE STATGING SYSTEM DER INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP (GIRALT, 2009)

	Serumkonzentration	Medianes Überleben
Stadium I	β 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/d	62 Monate
Stadium II	Weder Stadium I noch Stadium III	
Stadium III	β 2-Mikroglobulin $> 5,5$ mg/l	29 Monate

Quelle: (Wörmann, 2018)

1.2.5 Therapie

Nicht jeder Patient mit der Diagnose Multiples Myelom ist sofort therapiebedürftig. Die Indikation zur Einleitung einer Therapie bei Multiplem Myelom richtet sich nach den Vorgaben der IMWG. Eine Behandlung sollte eingeleitet werden, wenn eine sogenannte symptomatische Erkrankung vorliegt. Dies ist zum einen der Fall bei Vorliegen von Symptomen wie Knochenschmerzen oder dem Hyperviskositätssyndrom und zum anderen, wenn eines der von der IMWG festgelegten CRAB-Kriterien erfüllt ist. Diese wurden im Jahr 2014 um sogenannte „Biomarker“ zu den heute gültigen SLIM-CRAB-Kriterien (Tabelle 2) erweitert (Wörmann, 2018).

TABELLE 2: DIAGNOSEKRITERIEN (2014) FÜR DAS SYMPTOMATISCHE MULTIPLE MYELOM DER INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP (GIRALT, 2009)

Definition des therapiepflichtigen Multiplen Myeloms: SLIM-CRAB-Kriterien

Endorganschäden CRAB

- **C** Hyperkalyzämie (Calcium $>2,75\text{mmol/l}$ oder $>0,25$ oberhalb des oberen Normwertes)
- **R** Niereninsuffizienz (Kreatinin $>2\text{mg/dl}$ oder GFR $<40\text{ml/min}$)
- **A** Anämie (Hb $<10\text{g/dl}$ oder $>2\text{g/l}$ unterhalb des unteren Normwertes)
- **B** Knochenbeteiligung (Nachweis min. einer Knochenläsion in der Bildgebung)

Myelom definierende Biomarker

- **Knochenmarkinfiltration** klonaler Plasmazellgehalt $>60\%$ (zytologisch und histologisch)
- **Freie Leichtketten** freier Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/ nicht betroffene Leichtketten)
- **Fokale Läsionen im MRT** >1 Läsion $>1\text{cm}$ in der MRT Bildgebung

Quelle: (Wörmann, 2018)

Die Auswahl des Therapieverfahrens ist abhängig von Alter und Allgemeinzustand der Patienten. Die verfügbaren Therapieverfahren sind dabei eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation sowie eine medikamentöse Therapie mit klassischen Immunmodulatoren wie Thalidomid und Lenalidomid, dem Proteasominhibitor Bortezomib sowie Chemotherapeutika (Melphalan). Ziele der Therapie sind dabei das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen. Kurz- und langfristig belastende Nebenwirkungen der Therapie sollen weitestgehend vermieden werden. Auf lange Sicht soll die Gesamtüberlebenszeit der Patienten, unter Aufrechterhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität, verlängert werden (Wörmann, 2018).

In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen die Behandlungsmöglichkeiten schwerer Krankheiten des blutbildenden Systems und onkologischer Erkrankungen erweitert und signifikant verbessert (Gratwohl, 2002). Grundsätzlich wird zwischen zwei Transplantationsformen unterschieden, der allogenen und der autologen. Es liegen uneinheitliche Ergebnisse zum Vergleich der beiden Transplantationsformen bei der Therapie des Multiplen Myeloms vor. Obwohl die allogene Stammzelltransplantation mit einer niedrigeren Rezidivrate einhergeht, wird sie aufgrund des erhöhten Risikos transplantationsassoziierter Morbidität und Mortalität nicht als Primärtherapie eingesetzt. Das Prinzip der

autologen Stammzelltransplantation, die aktuell Bestandteil der Erstlinientherapie ist, besteht darin, dass der Patient im Anschluss an eine myeloablative Therapie seine eigenen, zuvor gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen zurückerhält (Wörmann, 2018).

Bei Erstdiagnose wird evaluiert, ob der Patient für eine Hochdosistherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation geeignet ist. Einschränkungen bei der Indikationsstellung ergeben sich hauptsächlich aus den Nebenwirkungen der Hochdosistherapie. Dabei sind vor allem das biologische Alter mit guten Organfunktionen und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbiditäten wichtige Kriterien (Merz, 2016, Straka, 2016). Eine Altersgrenze für die Indikation zur Hochdosistherapie festzulegen ist im Gegensatz dazu schwierig und wird in verschiedenen Studiengruppen unterschiedlich definiert (Muchtar, 2016, Wörmann, 2018).

Das Therapieregime für die autologe Stammzelltransplantation mit Hochdosistherapie gliedert sich in Induktion, autologe Stammzelltransplantation, Konsolidierung und Erhaltung.

Induktion

Ziel der Induktionstherapie, die nicht mehr als 6 Zyklen umfassen sollte (Wörmann, 2018), ist die Kontrolle des Multiplen Myeloms durch Reduktion der malignen Plasmazellen im Knochenmark, Abnahme der monoklonalen Immunglobuline im Blut und ein Rückgang der Krankheitssymptome. Für die Induktion wird zumeist eine Kombination aus drei Substanzen angewendet, deren Auswahl sich nach Verfügbarkeit der Arzneimittel und dem Nebenwirkungsprofil richtet. Für die Triple-Therapie ist eine Remissionsrate von 20 bis 40 % beschrieben. Insgesamt sollte die Induktionstherapie nicht mehr als 6 Zyklen umfassen (Wörmann, 2018).

Autologe Stammzelltransplantation (ASZT)

Zunächst wird mit der Stammzellsammlung begonnen. Um das Ausschwemmen der Stammzellen in die Blutbahn zu unterstützen, stehen verschiedene Maßnahmen der Mobilisation, wie die Gabe von G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), auch in Kombination Chemotherapie, zur Verfügung. Unabhängig vom Ansprechen auf die Induktionstherapie sollte mit der Sammlung zwischen dem zweiten und vierten Induktionszyklus angefangen werden (Giralt, 2009). Nachdem den Patienten die eigenen Stammzellen entnommen wurden, sollte sich die Transplantation zeitnah anschließen. Dazu erfolgt im nächsten Schritt die Hochdosischemotherapie mit

Melphalan mit dem Ziel, sowohl alle malignen als auch gesunden Blutzellen zu eliminieren. Die zu verabreichende Dosierung ist Bestandteil aktueller Diskussionen. Als Standard gilt die Gabe von 200mg/m² Melphalan (Giralt, 2010). Patienten, bei denen ein Risiko für eine übermäßige Toxizität vermutet wird, erhalten eine Dosierung von 140mg/m² Melphalan. In einer retrospektiven Studie der EBMT konnten keine signifikanten Unterschiede der beiden Dosierungen in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit, das progressionsfreie Überleben und die Rezidivrate festgestellt werden (Wörmann, 2018).

Zur Wiederherstellung der Hämatopoese nach Hochdosischemotherapie werden den Patienten ihre vorher entnommenen Stammzellen retransfundiert. Dies kann als Einzel- oder als Tandemtransfusion, bei der in weniger als 6 Monaten eine zweite autologe Stammzelltransplantation stattfindet, erfolgen. Bei Durchführung einer Tandemtransplantation zeigte sich in einer aktuellen Studie eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens. Außerdem verbesserte sich die Prognose von Patienten mit einem zytogenetischem Hochrisikoprofil (Cavo, 2017). Damit eine Tandemtransplantation erfolgreich durchgeführt werden kann, müssen eine ausreichende Anzahl kryokonservierter autologer Stammzellen vorliegen und es dürfen bei der ersten autologen Stammzelltransplantation keine kritischen Komplikationen aufgetreten sein (Wörmann, 2018).

Konsolidierung

Mit der Konsolidierung soll das durch die initiale Induktionstherapie erzielte Ergebnis aufrechterhalten werden. Zur Anwendung kommen niedriger dosierte Kombinationen aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTD-Therapieschema) oder Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRD-Therapieschema). Die Konsolidierung mit Bortezomib wird im Allgemeinen gut vertragen und verzögert das Fortschreiten der Erkrankung (Einsele, 2017).

Erhaltung

Die Erhaltungstherapie umfasst im Gegensatz zur Konsolidierung einen längeren Zeitraum von ein bis zwei Jahren. Dabei hat sich die Empfehlung zur Durchführung der Erhaltungstherapie aufgrund der Anwendungsmöglichkeiten von neuen Substanzen geändert. Zur klinischen Anwendung kommt die Substanz Lenalidomid. Der Nutzen einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid in Bezug auf das Gesamtüberleben wurde in einer 2017 veröffentlichten Metaanalyse gezeigt (Jackson, 2017); ebenso für Patienten

in Stadium III oder mit Hochrisiko Zytogenetik (Myeloma XI-Studie). Jedoch erhöht sich die Rate sekundärer Neoplasien (Wörmann, 2018).

1.2.6 Prognose

Die Prognose des Multiplen Myeloms reicht von einigen Monaten bis zu 10 Jahren (Ludwig, 2008). Es ist kaum möglich, eine medizinisch begründete Vorhersage zur Entwicklung des Krankheitsverlaufs und der Dauer des Überlebens zu machen. Auf der Grundlage von Vergleichsstudien wurden verschiedene Faktoren identifiziert, die sich günstig oder ungünstig auf den Krankheitsverlauf auswirken. Zu den gut etablierten Prognosefaktoren zählen:

- Internationale Staging System (ISS) , revised (R-ISS)
- Minimal Residual Disease (MRD)
- Genetische Marker mit prognostischer Aussagekraft

In Tabelle 3 sind die prognostischen Daten auf Grundlage des ISS dargestellt. Dabei wird in den Daten aus dem Jahr 2015 die Behandlung durch neu zugelassene Medikamente mit einbezogen (Wörmann, 2018).

TABELLE 3: PROGNOSE NACH DEM INTERNATIONAL STAGING SYSTEM ISS DER INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP (GIRALT, 2009)

	ISS 2005	R-ISS, IMWG 2015	
	Medianes Überleben (Monate)	5-Jahres-Überlebensrate (%)	Progressionsfreie 5-Jahres Überlebensrate (%)
Stadium I	62	82	55
Stadium II	44	62	36
Stadium III	29	40	24

Quelle: (Wörmann, 2018)

Die Untersuchung der MRD besitzt eine prognostische Aussagekraft und ermöglicht die Früherkennung eines Rezidivs nach Therapieversagen. Dabei bezeichnet die MRD eine minimale Resterkrankung, die bei der Mehrheit der Patienten mit kompletter Remission durch standardisierte molekularbiologische und durchflusszytometrische Laboranalysen nachgewiesen werden kann. Zwar korreliert eine MRD-Negativität mit einer längeren progressionsfreien- und Gesamtüberlebenszeit, jedoch lässt sich aus MRD-Analysen

keine Konsequenz für die Therapie ableiten. Momentan stellt die Bestimmung der MRD keinen Standard in Verlaufsuntersuchungen dar (Wörmann, 2018).

Des Weiteren haben genetische Risikomarker eine prognostische Aussagekraft. Zu den prognostisch ungünstigen Aberrationen werden nach Sonneveld und Kollegen die Translokationen t(14;14), t(14;16), t(14;20), der 1q Zugewinn und die 17p Deletion gezählt (Sonneveld, 2016). Bei Vorliegen einer t(14;14) Translokation oder 17p Deletion verschlechtert sich die Prognose unabhängig vom ISS Stadium (Avet-Loiseau, 2009). Anhand einer Patientenkohorte aus der Myeloma XI-Studie konnte gezeigt werden, dass das Überleben von Patienten mit Multiplem Myelom von der Anzahl prognostisch ungünstiger Aberrationen abhängig ist. Konnten drei oder mehr Aberrationen nachgewiesen werden, betrug das mediane Gesamtüberleben nur 19 Monate (Shah, 2018). Die Ergebnisse von Shah und Kollegen sind in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt.

TABELLE 4: ÜBERLEBEN VON PATIENTEN MIT MULTIPLEM MYELOM IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ANZAHL PROGNOSTISCH UNGÜNSTIGER ABERRATIONEN IN EINER KOHORTE DER MYELOMA XI- STUDIE

Überlebensanalyse von 1036 molekular charakterisierten MM-Patienten der Myeloma XI-Studie	keine prognostisch ungünstige Aberration	eine prognostisch ungünstige Aberration	zwei prognostisch ungünstige Aberrationen
Medianes progressionsfreies Überleben	31,1 Monate	24,2 Monate	17 Monate
Medianes Gesamtüberleben nach 24 Monaten	86,4 %	76,6 %	66,1 %

Quelle: (Shah, 2018)

Darüber hinaus gibt es weitere strukturelle Aberrationen mit prognostischer Relevanz, die jedoch nicht prädiktiv für spezifische Therapieansätze sind (Wörmann, 2018).

1.3 Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)

Die posttraumatische Belastungsstörung zählt zu der Gruppe der Belastungs- und Anpassungsstörungen. Sie wird im ICD-10 zusammen mit der akuten Belastungsreaktion und der Anpassungsstörung dem Kapitel F43 zugeteilt (WHO, 2020). In der Einteilung des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM V) werden die PTBS und die akute Belastungsreaktion der Angststörung zugeordnet, während die Anpassungsstörungen in einem eigenen Kapitel behandelt werden (APA, 2015). Dabei entsteht diese Gruppe von Störungen als direkte Folge einer akuten schweren Belastung oder eines kontinuierlichen Traumas. Sie sind als pathologische Reaktion auf eine Belastungsreaktion anzusehen, da das Geschehene nicht abschließend verarbeitet wird, sondern zu einer Einschränkung im alltäglichen Leben führt (Dilling, 2015, Saß, 1998). Definiert wird eine PTBS als eine innerhalb von 6 Monaten eintretende Reaktion auf ein traumatisches, belastendes Ereignis, das bei fast jedem eine tiefe Verzweiflung hervorrufen würde und durch eine Erschütterung des Selbst- und Weltverständnisses gekennzeichnet ist (Flatten, 2011). In Tabelle 5 sind die Einteilungen der Belastungs- und Anpassungsstörungen nach ICD-10 und DSM V noch einmal dargestellt.

TABELLE 5: BELASTUNGS- UND ANPASSUNGSSTÖRUNGEN

ICD-10 Diagnosen		Entsprechungen im DSM-V	
Akute Belastungsreaktion	F43.0	Akute Belastungsstörung	308.3
Posttraumatische Belastungsstörung	F43.1	Posttraumatische Belastungsstörung	309.81
Anpassungsstörungen	F43.2	Anpassungsstörungen	309.0, 309.24, 309.28, 309.3, 309.4, 309.9

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von (Dilling, 2015) und (Saß, 1998)

1.3.1 Ätiologie

Mögliche Auslöser für die Entstehung einer PTBS sind beispielsweise schwere körperliche Gewalt, sexueller Missbrauch, Kriegserlebnisse, Naturkatastrophen oder die Diagnose einer schweren Erkrankung. Das Ereignis kann an der eigenen Person erlebt worden sein oder durch die Beobachtung eines traumatischen Erlebnisses an einem Dritten entstehen (Flatten, 2011). Prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer PTBS können mangelnde soziale Unterstützung, das Vorbestehen psychischer Störungen sowie traumatische Ereignisse in der Kindheit sein. Außerdem wird die Entstehung begünstigt, wenn das Ereignis mit einem unwiederbringlichen Verlust

einhergeht, völlig unerwartet erfolgt und sich der Kontrolle des Betroffenen entzieht (Schäfer, 2019).

1.3.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit des Auftretens einer PTBS ist abhängig von der Art des Traumas (Tabelle 6). Das Risiko steigt, wenn das Trauma absichtlich verursacht wurde. Zum Beispiel entwickeln 90 % der Opfer einer Vergewaltigung eine akute Belastungsstörung und rund 50 % eine PTBS. Insgesamt unterliegt die Lebenszeitprävalenz länderspezifischen Besonderheiten und wird im Durchschnitt mit 1 bis 7 % angegeben. In Deutschland liegt die Einmonatsprävalenz bei 1 bis 3 % und steigt mit dem Alter an (Frommberger, 2014, Flatten, 2011).

TABELLE 6: HÄUFIGKEIT PTBS ABHÄNGIG VON DER ART DES TRAUMAS

Trauma	Prävalenz für Entwicklung einer PTSD
Vergewaltigung	ca. 50 %
Kriegs-, Vertreibungs- und Folteropfer	ca. 50 %
Andere Gewaltverbrechen	ca. 25 %
Verkehrsunfallopfer	ca. 10 %
Schwere Organerkrankungen (Herzinfarkt, Malignome)	ca. 10 %

Quelle: (Flatten, 2011)

1.3.3 Symptome

Das Krankheitsbild ist zum einen geprägt durch Intrusionen. Darunter versteht man das wiederholte Erleben des Traumas durch sich aufdrängende Erinnerungen. Dies kann sich in Form von Flashbacks, intrusiven Bildern oder Albträumen äußern. Zum anderen entwickeln die Patienten ein Vermeidungsverhalten. Gespräche, Orte oder Situationen, die mit dem Trauma in Verbindung stehen, werden umgangen. Häufig kann auch eine partielle Amnesie in Bezug auf das Trauma beobachtet werden. Bei vielen Patienten münden die Symptome in einer emotionalen Taubheit mit Affektabflachung, sozialem Rückzug und Interessensverlust. Ebenso sind im Sinne eines erhöhten Arousal Übererregtheit, vermehrte Reizbarkeit, Schlafstörungen und Schreckhaftigkeit möglich. Die Symptomatik kann direkt infolge des Traumas oder auch mit zum Teil mehrjähriger Verzögerung auftreten (Flatten, 2011).

1.3.4 Komorbide Störungen

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass komorbide psychische Störungen bei der PTBS eher die Regel als die Ausnahme sind. So zeigen Studien aus Australien und den USA, dass ca. 80 % der Patienten mit PTBS mindestens eine weitere psychische Störung aufweisen und zwei Drittel sogar zwei oder mehr (Schäfer, 2019). Diese hohen Komorbiditätsraten bestätigten sich auch in einer deutschen Studie von Perkonig und Kollegen (Perkonig, 2000). Am häufigsten beschrieben sind affektive Störungen, Angststörungen, wie die generalisierte Angst- und Panikstörung, somatoforme Störungen und Substanzstörungen. Zur Erklärung des Zusammenhangs komorbider psychischer Störungen und der PTBS existieren verschiedene Modelle. Koenen und Kollegen konnten in einer Untersuchung zeigen, dass bei PTBS-Patienten fast immer, schon bereits vor dem Vorliegen einer solchen Diagnose, die Kriterien anderer psychischer Störungen erfüllt worden waren (Koenen, 2008). Dies unterstützt die Bedeutung von vorbestehenden psychischen Störungen als Risikofaktoren für die Entstehung einer PTBS. Der Konsum von Substanzen zur Bewältigung der durch die PTBS ausgelösten Symptome wird im Sinne der sogenannten „Selbstmedikationshypothese“ durch verschiedene Studien bekräftigt (Kaysen, 2014, Sheerin, 2016, Swendsen, 2010). Das Vorliegen depressiver Symptome wird eher als Teil eines allgemeinen „Posttraumatischen Syndroms“ angesehen. Welchen Stellenwert die Auswirkungen komorbider psychischer Störungen auf die PTBS-Behandlung haben, wird in verschiedenen Studien unterschiedlich interpretiert und bewertet (Schäfer, 2019). Des Weiteren ist belegt, dass chronifizierte posttraumatische Belastungen über traumaassoziierte Stressaktivierung den Verlauf körperlicher Erkrankungen, vor allem Herz-Kreislauf- und immunologische Erkrankungen, mitbedingen oder beeinflussen (Flatten, 2011).

1.3.5 Therapie

Die Therapie der PTBS gestaltet sich in der Regel langwierig und schwierig. Sie beginnt mit der Frühintervention. Dabei steht die Behandlung der akuten Belastungsreaktion im Vordergrund. Bei Vorliegen sogenannter „Red flags“ (Psychose, akute Suizidalität) ist kurzfristig eine stationäre Aufnahme zu erwägen (Flatten, 2011).

Bei Manifestation einer PTBS erfolgt zunächst die Abklärung des individuellen Stabilisierungsbedarfs. Sie wird durch einen entsprechend qualifizierten, ärztlichen- oder psychologischen Psychotherapeuten durchgeführt. Von der stabilen Affektregulation und dem Selbstmanagement des Patienten ist abhängig, welche psychotherapeutischen

Behandlungstechniken zum Tragen kommen. Man unterteilt diese in traumafokussierte und nicht-traumafokussierte Interventionen. In phasenbasierten Ansätzen werden beide Techniken miteinander kombiniert (Flatten, 2011, Schäfer, 2019).

Voraussetzung für eine traumafokussierte Intervention ist die ausreichende Stabilität des Patienten. Der Schwerpunkt des Behandlungsansatzes liegt auf der Verarbeitung der Erinnerung an das traumatische Ereignis. Es erfolgt eine dosierte Konfrontation des Ereignisses unter geschützten therapeutischen Bedingungen. Dabei stehen verschiedene traumadaptierte Methoden zur Verfügung. In der Literatur sind vor allem die traumafokussierte kognitive Verhaltenstherapie (TF-KVT) und das Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) untersucht. Innerhalb der TF-KVT existieren verschiedene spezifische Ansätze, die sich in der Betonung und Umsetzung expositionsorientierter und kognitiver Techniken unterscheiden. Bei dem EMDR ruft der Patient unter Anleitung des Therapeuten spezifische Traumaszene wach und folgt dabei mit seinen Augen den Fingern des Therapeuten, der diese von links nach rechts bewegt. Hintergrund dieses Verfahrens ist die Desensibilisierung und Reprozessierung traumatischer Inhalte durch bilaterale Hemisphärenstimulation (Schäfer, 2019).

Bei der nicht-traumafokussierten Intervention liegt der Fokus nicht auf der Verarbeitung der Erinnerung an das traumatische Ereignis. Stattdessen sollen dem Patienten Ansätze zur Emotionsregulation, Problemlösung und dem Umgang mit posttraumatischen Belastungssymptomen vermittelt werden (Schäfer, 2019).

Eine Pharmakotherapie soll nach Leitlinienempfehlung nicht als alleinige Maßnahme eingesetzt werden. Sie kann zur Unterstützung der Symptomkontrolle indiziert sein, ersetzt jedoch keine traumaspezifische Psychotherapie. Es gilt außerdem zu beachten, dass Patienten mit PTBS besonders suchtgefährdet sind. Deswegen sollten vor allem Substanzgruppen mit Abhängigkeitspotenzial wie Benzodiazepine so wenig wie möglich eingesetzt werden (Flatten, 2011).

Die Traumatherapie endet in der Regel nicht mit der Traumabearbeitung. Der psychotherapeutische Prozess soll zur Unterstützung von Trauer mit dem Ziel der sozialen Neuorientierung und psychosozialen Reintegration fortgeführt werden (Flatten, 2011).

1.3.6 Zusammenhang PTBS und Stammzelltransplantation

Wie bereits in Kapitel 1.1 beschrieben, leiden bis zu 40% der Patienten, die eine Stammzelltransplantation überlebt haben, unter anhaltenden Symptomen einer PTSD (DuHamel, 2010).

Verschiedene Aspekte im Behandlungsverlauf der Stammzelltransplantation begünstigen die Entstehung einer PTBS. Zu den Risiken im Behandlungsverlauf zählen lebensbedrohliche Infektionen, Organversagen und eine Vielzahl von Nebenwirkungen wie zum Beispiel Mukositis, Durchfall oder Fatigue (Anderson, 2007). Diesen Risiken sind die Patienten vor allem in der Aplasiezeit ausgesetzt. In der Regel ist für die Stammzelltransplantation eine stationäre Aufenthaltsdauer von 2 bis 3 Wochen notwendig. Dabei ist der Zeitpunkt der Entlassung von der Dauer der hämatopoetischen Rekonstitution abhängig. Die Tatsache, dass der Krankenhausaufenthalt langwierig ist und für einen unbestimmten Zeitraum erfolgt, kann die üblichen Bewältigungsstrategien der Patienten beeinträchtigen. Zusätzlich zu den eingeschränkten Bewältigungsressourcen sind die Patienten in dieser Zeit wiederholt stressigen und aversiven Behandlungen ausgesetzt. Die Summe aus Kontrollverlust, Angst vor dem tödlichen Ausgang der Erkrankung und schwerer körperlicher Belastung kann zur Entstehung einer PTBS beitragen (Hobfoll, 2016).

Als Folge der Symptome einer PTBS kommt es zu einer stressbedingten Aktivierung der HHNA-Achse und des sympathischen Nervensystems. Insbesondere das Wiedererleben traumatischer Ereignisse und die Hyperarousalität führen zu einer erhöhten Katecholaminausschüttung. Aufgrund dessen erhöht sich vor allem für Patienten mit PTBS das Risiko für eine verzögerte Wiederherstellung der Hämatopoese nach Stammzelltransplantation (Hobfoll, 2016).

1.4 Stand der Forschung

In den letzten Jahren ist das Zeitfenster der Aplasie zunehmend in den Fokus der PNI-Forschung gerückt (Kapitel 1.1.4). Dabei eignet sich vor allem das autologe Setting für Untersuchungen, welche die Zusammenhänge von Distress und der hämatopoetischen Rekonstitution untersuchen. Der Vorteil im Gegensatz zur allogenen Stammzelltransplantation besteht darin, dass Immunreaktionen durch GvHD, Steroide oder Immunsuppressiva wegfallen (Hefner, 2017).

In diesem Kapitel werden 3 Studien vorgestellt, in denen der Einfluss von Distress auf die hämatopoetische Rekonstitution während der Stammzelltransplantation untersucht wurde und die als Grundlage für diese Arbeit dienen. Vorab werden noch die Ergebnisse einer experimentellen Studie von Katayama und Kollegen beleuchtet, die belegen, dass das sympathische Nervensystem an der Regulierung des Verhaltens von Stammzellen in ihren Knochenmarksnischen beteiligt ist (Katayama, 2006).

Die Autoren zeigten, dass Signale, die vom sympathischen Nervensystem ausgehen die Osteoblastenfunktion unterdrücken und die Reize von Stammzellen auf ihre Nischen steuern. Diese spezifischen Knochenmarksnischen, in denen sich hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen befinden, steuern deren Überleben, Proliferation, Selbsterneuerung sowie ihre Differenzierung im Knochenmark. Dabei spielt das chemotaktisch wirkende Chemokin CXCL12 eine Rolle bei der Mobilisierung und Verankerung der Stammzellen im Knochenmark. Die Untersuchungen hierzu wurden an der CGT-Knockout-Maus durchgeführt, der das Enzym UDP-Galactose-Ceramid-Galactosyltransferase fehlt und die in Folge dessen aberrante Nervenleitungen aufweist. Osteoblastenfunktion, adrenerger Tonus sowie das Chemokin CXCL12 sind bei dieser Maus dysreguliert. Die Tiere reagierten weder auf die Verabreichung von G-CSF noch auf Fucoïdan mit einer Ausschwemmung von Stammzellen aus dem Knochenmark. Die Autoren schreiben diesem Phänomen einen veränderten neuronalen Einfluss auf die Osteoblasten zu. Es erfolgte eine genetische Ablation adrenerger Neurotransmission durch perinatale Injektion von 6-Hydroxydopamin (6-OHDA), welches den Gewebegehalt katecholaminerger Neurone reduziert. Daraufhin kam es bei den Mäusen zu einer fulminanten Reduzierung der durch G-CSF mobilisierten hämatopoetischen Stammzellen. Anhand der Ablation der Neurotransmission konnte gezeigt werden, dass von Noradrenalin ausgehende Signale sowohl die G-CSF-induzierte Unterdrückung der Osteoblasten als auch das Herunterregulieren von knöchernem CXCL12 und die Mobilisierung von hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen steuern. Auch eine pharmakologische Ablation der adrenergen Neurotransmission durch die

Verabreichung eines β -Blockers (Propranolol) hatte eine Reduktion der Anzahl mobilisierter Stammzellen um 20 % zur Folge. Im Gegensatz dazu führte die Gabe eines β 2-Agonisten zu einer verstärkten Mobilisation sowohl bei Mäusen, die einen Noradrenalinmangel aufwiesen, als auch in der Kontrollgruppe (Katayama, 2006).

Die im nachfolgenden Abschnitt beschriebenen Studien geben erste Hinweise darauf, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen Distress und einer verlängerten Dauer der hämatopoetischen Rekonstitution besteht (Tabelle 7,8 und 9).

TABELLE 7: STUDIENDESIGN NACH (HOBFOLL, 2016)

Stichprobe	Messinstrumente	Arbeits-hypothese	Ergebnisse
<p>n=51 Patienten</p> <p>>18 Jahre und älter mit einer Krebsdiagnose, die für eine autologe SZT geeignet waren</p> <p>Art der Malignome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-Hodgkin-Lymphome (n=22, 43,1 %) • Multiples Myelom (n=23, 45,1 %) • Hodgkin-Lymphome (n=6, 11,8 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • IES-R: The impact of Event Scale-Revised • HADS: The Hospital Anxiety and Depression Scale • CTXD: The Cancer Treatment and Distress Scale • Neutrophilenzahl: in den ersten 30 d nach SCT 	<p>Höhere TSS-Level während des Transplantationsprozesses sind mit einer verlangsamten Rate der Erholung von Neutrophilen verbunden</p>	<p>Symptome, die durch Posttraumatische Belastungen bedingt am 7. Tag nach der SZT diagnostiziert werden konnten, zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit einem langsameren Anstieg der neutrophilen Granulozyten</p>

SCT: Stammzelltransplantation

Ziel der prospektiven Längsschnittstudie (Tabelle 7) von Hobfoll und Kollegen war es, Symptome der PTBS als Prädiktor für die Erholung der Neutrophilen Granulozyten zu untersuchen (Hobfoll, 2016). Die Stichprobe umfasst 51 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten, die eine SZT erhielten. Sie wurden am 7. Tag der SZT auf das Vorliegen einer PTBS untersucht. Als Ausschlusskriterien wurde eine bereits erfolgte SZT, der

Erhalt einer Spender-Leukozyten-Infusion, das Vorliegen einer HIV-Infektion, die Therapie einer komorbiden Autoimmunerkrankung und die Durchführung einer Tandemtransplantation definiert. Die Autoren konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PTBS und einer langsameren Erholungsrate der Neutrophilen feststellen. In der explorativen Analyse zeigte sich, dass vor allem die Symptome Intrusion und Hyperarousal einen negativen Einfluss auf die Regeneration der Neutrophilen hatten. Im Gegensatz dazu konnte für Vermeidungssymptome kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Die Autoren sehen darin eine Bestätigung der Hypothese, dass sich Symptome, die zu einer stressbedingten Aktivierung des Sympathischen Nervensystems (SNS) führen, negativ auf die Immunrekonstitution auswirken. Als Limitation der Studie wird der begrenzte Beobachtungszeitraum von 21 Tagen genannt. Die Abgrenzung, inwieweit sich die erfassten Symptome einer PTBS oder einer akuten Belastungsreaktion zuordnen lassen, ist dadurch erschwert. Des Weiteren wird angemerkt, dass nicht ausschließlich die Anzahl an Neutrophilen als Indikator für die Immunrekonstitution angesehen werden kann, sondern auch andere Marker wie zum Beispiel die Gesamtanzahl der weißen Blutkörperchen, der natürlichen Killerzellen oder der Monozyten berücksichtigt werden sollten (Hobfoll, 2016).

TABELLE 8: STUDIENDESIGN (MCGREGOR, 2013)

Stichprobe	Messinstrumente	Arbeitshypothese	Ergebnisse
<p>n= 70 Patienten</p> <p>>18 Jahre und älter, die ihre erste autologe HCT erhalten</p> <p>Art der Malignome: unbekannt</p> <p>Konditionierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamid +TBI • Cyclophosphamid +Busulfan+TBI • Andere Chemotherapie mit/ohne TBI 	<ul style="list-style-type: none"> • CTXD: Cancer and Treatment Distress Scale • SCL-90-R: anxiety and depression subscales of the Symptom Checklist 90-Revised • WBC-Count: Anzahl weißer Blutkörperchen 5-22 d nach Transplantation 	<p>Psychischer Distress vor Transplantation bedingt eine langsamere Erholungsrate der weißen Blutkörperchen</p>	<p>Distress in Form von Angst und Depression vor der Behandlung zeigen einen signifikanten Zusammenhang mit einer langsameren Erholung der weißen Blutzellen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation</p>

McGregor und Kollegen sind in ihrer Studie der Frage nachgegangen, inwieweit sich psychischer Distress vor Transplantation auf die Erholung der weißen Blutkörperchen in den ersten Wochen nach autologer Stammzelltransplantation auswirkt. Das Studiendesign ist in Tabelle 8 dargestellt. Es handelt sich um eine sekundäre Datenanalyse einer Stichprobe von Patienten, die zwischen 1987 und 1990 an einer prospektiven Längsschnittstudie zur Überlebensrate hämatopoetischer Stammzelltransplantationen teilgenommen haben. Die von den Autoren untersuchte Stichprobe umfasst 70 Patienten, die über 18 Jahre alt waren und ihre erste autologe Stammzelltransplantation erhielten. Im Gegensatz zu der Studie von Hobfoll et al. sind hier nicht verschiedene Tumorentitäten, sondern lediglich unterschiedliche Konditionierungsschemata angegeben. Die Erfassung der psychischen Belastung erfolgte zwischen 2 und 14 Tagen vor der Transplantation. Bei der Auswertung der erhobenen Daten konnte ein signifikanter Einfluss von Angst und Depression vor Therapiestart auf die Geschwindigkeit der Erholungsrate der weißen Blutkörperchen festgestellt werden. Diese Studie ist eine der ersten, welche die Auswirkung psychischer

Belastung auf den Verlauf einer Stammzelltransplantation dokumentiert. Als Limitationen der Studie wird das Alter der erhobenen Daten aufgeführt. Seit dem Zeitpunkt der Datenerfassung haben sich wesentliche Änderungen im Therapieverfahren ergeben, sodass die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf aktuelle Patienten, die eine autologe SZT erhalten, übertragen werden können. Da ausschließlich Patienten mit autologer SZT in die Studie eingeschlossen wurden, kann für Patienten, die eine allogene SZT erhalten, keine Aussage getroffen werden. Abschließend sehen die Autoren in der Anzahl der Neutrophilen einen eher unspezifischen Indikator für die Wiederherstellung des Immunsystems (McGregor, 2013).

TABELLE 9: STUDIENDESIGN (KNIGHT, 2014)

Stichprobe	Messinstrumente	Arbeitshypothese	Ergebnisse
n=54 >18, sowohl allogene als auch autologe SZT Art der Malignome: <ul style="list-style-type: none"> • Lymphome (41,19 %) • Leukämie (32,81 %) • Solide Tumore (3,31 %) • Multiples Myelom (15,63 %) • Andere hämatologische Erkrankungen (6,35 %) 	LOT (The Life Orientation Test) STAI-T (State-Trait Anxiety Inventory, Tait Version) DTE (Days to Engraftment): absolute Neutrophilenzahl >500/mm ³ an 3 aufeinanderfolgenden Tagen	Ein höheres Maß an Optimismus und weniger Angst um den Zeitpunkt der Transplantation verkürzt die Zeit der Erholung der Neutrophilen Granulozyten	Patienten mit mehr Optimismus und weniger Angst zeigten eine niedrigere DTE bei autologer SZT

Auch Knight und Kollegen untersuchten in ihrer Studie (Tabelle 9) den Zusammenhang zwischen psychosozialen Faktoren und dem Transplantationsverlauf hämato-onkologischer Erkrankungen. Bei den 54 Studienteilnehmern wurde anhand von Fragebögen das Vorliegen von Angststörungen und Optimismus bestimmt. Im Gegensatz zu den bereits vorgestellten Studien wurden erstmals auch Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, in die Studie miteingeschlossen. Die Teilnehmer wiesen zudem verschiedene Tumorentitäten auf. Die Autoren konnten ihre Hypothese teilweise bestätigen. In der Datenauswertung zeigte sich, dass Patienten mit mehr Optimismus und weniger Angst zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation weniger Days to Engraftment, aufwiesen (Sheerin, 2016). Darunter definierten die

Autoren den Zeitraum bis die Anzahl der Neutrophilen an mehr als 3 aufeinander folgenden Tagen über $>500/\text{mm}^3$ betrug. Ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch nur für die Patienten mit autologer Stammzelltransplantation nachgewiesen werden. Es werden mehrere Limitationen der Studie aufgeführt. Bei der untersuchten Stichprobe handelt es sich um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv. Außerdem umfasst die Zeitspanne der Befragung 20 Tage vor bis 32 Tage nach Transplantation. In der zeitlichen Variabilität der Erhebung des psychischen Zustands der Patienten sehen die Autoren daher die größte Einschränkung der Untersuchung und empfehlen für kommende Arbeiten eine größere Stichprobe und einen klar definierten Zeitpunkt für die Datenerhebung (Knight, 2014).

1.5 Zielsetzung und Arbeitshypothesen

1.5.1 Allgemeine Zielsetzung

Wie in den vorangegangenen Kapiteln dargestellt, haben psychosoziale Faktoren einen Effekt auf den Verlauf von Krebserkrankungen. Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation unterziehen müssen, stellen dabei aufgrund der ungünstigen immunologischen und psychischen Bedingungen eine besonders anfällige Gruppe für psychosozialen Distress dar.

Unser Patientenkollektiv bestand aus Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom. Als Zeitpunkt der Befragung wurde der Tag der Retransfusion im Rahmen der ersten autologen Stammzelltransplantation gewählt.

Ein Ziel der Untersuchung war es, sich einen Überblick über die psychische Belastung in dieser Patientengruppe zu verschaffen. Mit Hilfe verschiedener Selbstauskunftsinstrumente wurde das Distress-Level der Patienten bestimmt und Daten zu dem Vorliegen psychischer Komorbiditäten erhoben. Der Fokus dieser Arbeit lag dabei darauf inwieweit sich das Vorliegen von Symptomen einer posttraumatischen Belastungsstörung auf den Transplantationsverlauf auswirkt. In erster Linie sollte der Einfluss von Distress auf die Dauer der hämatopoetischen Rekonstitution nach autologer Stammzelltransplantation untersucht werden. Daneben wurden weitere transplantationsrelevante Variablen, wie die Verabreichung von Blutprodukten und das Infektionsgeschehen, während der Phase der Knochenmarksaplasie sowie die Verweildauer im Krankenhaus berücksichtigt.

1.5.2 Arbeitshypothesen

Im Hinblick auf die Zielsetzung der Arbeit und der bisherigen Studienergebnisse (Tabelle 7-9) wurden folgende Arbeitshypothesen aufgestellt.

- Patienten mit der Diagnose eines Multiplen Myeloms verbunden mit der Notwendigkeit einer autologen Stammzelltransplantation weisen ein hohes Maß an Distress auf.
- Distress in Form von posttraumatischen Symptomen führt zu einer verzögerten hämatopoetischen Rekonstitution gemessen an der Dauer der Aplasiezeit.
- Es existiert ein Zusammenhang zwischen Distress und dem Bedarf an Blutprodukten während der Aplasiezeit.
- Patienten mit posttraumatischen Symptomen sind, während sie sich in der Aplasie befinden, anfälliger für Infektionen und Fieber.
- Das Vorliegen von Symptomen einer posttraumatischen Belastungsstörung hat Auswirkungen auf die Dauer des klinischen Aufenthalts.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Ein positives Ethikvotum (AZ-233/16sc) der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg liegt vor.

2.2 Studienkonzept

Die für diese Arbeit erhobenen Daten basieren auf einer monozentrischen Querschnittsstudie mit einer repräsentativen Stichprobe von 50 Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg (Tabelle 10). Der Erhebungszeitraum umfasste ca. 1 Jahr (Juli 2016 bis August 2017).

Patienten mit der gesicherten Diagnose eines Multiplen Myeloms wurden in die Studie eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung sollten sich diese im ersten Zyklus der autologen Stammzelltherapie befinden und freiwillig der Studienteilnahme zugestimmt haben.

Ausschlusskriterien waren nicht ausreichende Deutschkenntnisse, ein für eine aktive Studienteilnahme ungenügender Gesundheitszustand im Interesse der Patienten, kognitive Beeinträchtigung sowie eine ambulante psychotherapeutische oder psychopharmakologische Behandlung.

In einem standardisierten Fragebogen sollten die Patienten ihre individuelle psychosoziale Belastung und ihren Bedarf an psychosozialer Unterstützung selbst beurteilen und soziodemografische Angaben machen. Die Messinstrumente des Fragebogens sind in den folgenden Abschnitten ausführlich erläutert. Medizinische Daten der Patienten wurden den Krankenakten entnommen (medizinisches Datenblatt).

Zur besseren Übersicht ist das eben beschriebene Studienkonzept in Tabelle 10 noch einmal dargestellt.

TABELLE 10: STUDIENDESIGN

Design	Querschnittsstudie
Erhebungsinstrumente	Medizinisches Datenblatt Standardisierter Fragebogen
Auswahlverfahren	Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none">• Gesicherte Diagnose multiples Myelom• 1. Zyklus der autologen Stammzelltherapie• freiwillige Zustimmung zur Studienteilnahme Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none">• ungenügende Kenntnisse der deutschen Sprache• Ein für eine aktive Studienteilnahme ungenügender Gesundheitszustand
Stichprobengröße	50 Patienten
Erhebungsort	Medizinische Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg
Zeitlicher Ablauf	Juli 2016 – August 2017

2.3 Durchführung

Nach positivem Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg wurde mit der Erhebung der Daten begonnen. Es wurde zunächst überprüft, ob die Patienten die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten und keine Kriterien zu einem Ausschluss aus der Studie führten (Tabelle 10). Waren die Einschlusskriterien gegeben, wurden die Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer Behandlung befanden, ausführlich über den Hintergrund der Studie, deren Ziele und Durchführung informiert. Sie wurden außerdem darüber aufgeklärt, dass ihre Angaben gemäß den Bundesdatenschutzbestimmungen und der Schweigepflicht vertraulich behandelt werden. Im Anschluss wurde eine schriftliche Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an der Studie eingeholt und ihnen genügend Zeit für die Bearbeitung des Fragebogens eingeräumt.

2.4 Messinstrumente

Für die Erhebung der für diese Studie relevanten Daten wurden Angaben aus den Fragebögen sowie dem medizinischen Datenblatt mit den in Tabelle 11 aufgeführten Messinstrumenten ausgewertet.

TABELLE 11: MESSINSTRUMENTE DIESER ARBEIT

Allgemeine Fragebögen

Soziodemographische Daten

Psychiatrische Vorgeschichte

Klinische Parameter

Selbstbeurteilungsinstrumente

Patient Health Questionnaire (PHQ-9)

NCCN-Distress-Thermometer

General Anxiety Depression Scale (GAD-7)

Posttraumatic Stress Disorder Checklist – Civilian Version (PCL-C)

Progredienz-Angst-Fragebogen (PAF)

2.4.1 Soziodemographische Daten

Im Rahmen des Fragebogens wurden von den Studienteilnehmern auch Angaben zu den soziodemographischen Daten gemacht. Für die Auswertung der Studie wurden verschiedene Variablen berücksichtigt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Soziodemografische Daten

Alter

Geschlecht

männlich

weiblich

Staatsangehörigkeit

Familienstand

ledig

verheiratet

geschieden/getrennt lebend

verwitwet

Schulabschluss

Hauptschule/ Volksschule

Realschule/ mittlere Reife

Fachholschulreife

Abitur/ allgemeine Hochschulreife

Andere-/ keinen Schulabschluss

Berufsausbildung

Lehre

Fachschule

Fachhochschule/ Ingenieurschule

Universität/ Hochschule

Andere-/ Keine Berufsausbildung

Aktuelle Arbeitssituation

Berufstätig

Berentet/ pensioniert

Hausfrau-/ Hausmann

Erwerbslos

Vorliegen eines Behinderungsgrades

2.4.2 Fragebogen zur psychischen Vorgeschichte

In einem selbst erstellten Fragebogen wurden Daten zur psychiatrischen Vorgeschichte erhoben. Dafür sollten die Patienten Angaben zu einer psychiatrischen- oder

psychotherapeutischen Behandlung sowie der Einnahme von Psychopharmaka aktuell oder in der Vergangenheit machen.

2.4.3 Klinische Parameter

Die medizinischen Daten aus den Patientenakten umfassten Tumorentität, -Stadien und -Klassifikation außerdem genetische Risikofaktoren, Infektionsparameter und therapeutische Maßnahmen. Weitere Variablen sind die Zeitspanne, in der sich die Patienten in der Aplasie befanden sowie die stationäre Aufenthaltsdauer der Patienten (Tabelle 13). Des Weiteren wurden Daten von der Website OnkoStar gewonnen, ein webbasiertes Tumordokumentationssystem, das unter der Leitung des Deutschen Krebsforschungszentrums entwickelt wurde.

TABELLE 13: KLINISCHE PARAMETER

Tumorklassifikation

Myelom-Subtyp

Leichtketten

Genetische Risikomarker

Art der Vorbehandlung

Therapeutische *Maßnahmen*

Antiinfektiva

Blutprodukte

Stadieneinteilung *nach ISS und Salmon/Durie*

β 2-Mikroglobulin

Albumin

Knochenmarkinfiltration

Calcium

Knochenläsionen

Chronische Nierenerkrankungen

Infektionsparameter

CRP

Fieber

Anzahl positiver Blutkulturen

Aufenthaltsdauer insgesamt

Dauer der Aplasiezeit

Anzahl Tage auf Intensivstation

2.4.4 Patient Health Questionnaire (PHQ-9)

Zu den in dieser Arbeit verwendeten Selbstbeurteilungsinstrumenten gehört der PHQ-9, der das Depressionsmodul des „Gesundheitsfragebogen für Patienten- Patient Health Questionnaire deutsche Version“ (PHQ-D) darstellt. Der aus den USA stammende PHQ geht auf den 1994 eingeführten „PRIME-MD“ zurück, der als Screening-Instrument zur systematischen Erfassung psychischer Störungen in der Primärmedizin entwickelt wurde. Dabei werden die diagnostischen Kriterien der dritten und vierten Generation des international gebräuchlichen Diagnoseklassifikations-schemas „DSM III&IV“ erfasst (Spitzer, 1994). Im PHQ wurden die Hauptkomponenten des PRIME-MD in einem 3-seitigen Fragebogen zusammengefasst, um die Anwendung im klinischen Alltag effizienter zu gestalten (Spitzer, 1999). Zwar wurde der PHQ nicht explizit für den Gebrauch an Krebspatienten entwickelt, er wird jedoch als geeignetes Screeninginstrument bei dieser Patientengruppe angesehen (Mehnert, 2006b). Der PHQ-9 stellt ein valides und reliabes Messinstrument dar, anhand dessen die Schwere einer Depression erfasst werden kann (Kroenke, 2001). Darüberhinaus verfügt er über eine hohe Sensitivität (95 %) und Spezifität (86 %) (Mehnert, 2006b). Wie der Name schon vermuten lässt, besteht der PHQ-9 aus 9 Items. Der Patient gibt dabei für jeden der 9 Punkte an, inwieweit ihn die Symptome der Depression im Alltag einschränken beziehungsweise als störend empfunden werden. Die Angaben beziehen sich dabei auf den Zeitraum der letzten 2 Wochen und werden anhand einer vierstufigen Antwortskala eingeteilt (0 = „überhaupt nicht“, 1 = „an einzelnen Tagen“, 2 = „an mehr als der Hälfte der Tage“, 3 = „nahezu jeden Tag“) (Spitzer, 1999). Zur Auswertung des PHQ-9 wird ein Summenscore aus allen 9 Items gebildet, welcher demnach zwischen 0 und 27 variieren kann. Dabei gilt, je höher der Summenwert desto schwerer ist die Depressivität (Kroenke, 2001). Die Möglichkeit der dimensionalen Auswertung erlaubt eine Einteilung in folgende Schweregrade: 0-4 = keine Depressivität, 5-9 = minimale Depressivität, 10-14 = moderate Depressivität, >15 = schwere Depressivität (Hansson, 2009);(Lowe, 2004). Es konnte belegt werden, dass Patienten mit auffälligen Summenscore häufiger arbeitsunfähig sowie stärker psychosozial beeinträchtigt sind und signifikant mehr Arztbesuche aufweisen als gesunde Patienten (Gräfe, 2004).

2.4.5 NCCN-Distress-Thermometer (DT)

Das Distress Thermometer zählt zu den ultra-Kurz-Screening-Verfahren. Durch diese speziellen Verfahren, die aus 1 bis 3 oder 4 Items bestehen, ist es möglich, mit geringem

Zeitaufwand psychosoziale Belastungen valide zu erfassen (Herschbach&Weis, 2008). Das DT wurde von einem interdisziplinären Gremium des National Comprehensive Cancer Network entwickelt mit dem Ziel ein Instrument bereitzustellen, anhand dessen sich das Ausmaß der Belastung des Patienten im Alltag praktikabel darstellen lässt (Mehnert, 2006b, Holland, 2007, Roth, 1998). Dabei wurde es absichtlich in Form eines Thermometers gestaltet, um einer Stigmatisierung der Patienten entgegen zu wirken (Roth, 1998).

Die Reliabilität des DT wird mit einem Cronbach α -Koeffizient ≥ 0.80 als hoch bewertet (Mehnert, 2006b). Des Weiteren wurde es in verschiedenen nationalen und internationalen Studien validiert und weist eine hohe Sensitivität auf, die in Abhängigkeit der Belastungsstärke zwischen 84 % und 97 % variieren kann (Akizuki, 2003, Mehnert, 2006b, Herschbach&Weis, 2008, Jacobsen, 2005, Gil, 2005).

Es handelt sich um Selbstbeurteilungsinstrument, das aus zwei Komponenten besteht. Zum einen beinhaltet es das Distress Thermometer eine elfstufige visuelle Analogskala, die von „0 = keine Belastung“ bis zu „10 = extreme Belastung“ reicht. Als Schwellenwert für eine behandlungsbedürftige Belastung kann ein Cut-Off-Wert von 5 empfohlen werden. Werte zwischen 0 und 4 werden dabei als normale, im Rahmen der Erkrankung auftretende Belastung bewertet (Roth, 1998, Mehnert, 2006b, Herschbach&Weis, 2008). Es existieren jedoch Studien, in denen auch niedrigere Schwellenwerte als Empfehlenswert angesehen werden (Boyes, 2013, Jacobsen, 2005, Ransom, 2006). Die zweite Komponente stellt eine Problemliste dar, die aus insgesamt 36 Items besteht und folgende Kategorien umfasst: praktische, körperliche, familiäre, spirituelle und emotionale. Die einzelnen Items können dabei dichotom mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden (Mehnert, 2006b, Herschbach&Weis, 2008). Auf diese Weise kann heraufgefiltert werden aus welchem der Bereiche die Belastung hervorgeht und in Abhängigkeit davon ein geeigneter Behandlungsplan für den Patienten entworfen werden (Mehnert, 2006b).

2.4.6 General Anxiety Disorder Scale (GAD-7)

Die General Anxiety Disorder Scale ist ein aus 7 Items bestehendes, eindimensionales Selbstbeurteilungsinstrument. Es wurde mit dem Ziel entwickelt ein kurzes und ökonomisches Screeninginstrument für die Erfassung generalisierter Angststörung bereitzustellen (Spitzer, 2006). Die deutsche Version wurde auf Grundlage der englischen Originalversion erstellt (Lowe, 2008). Die 7 Items stammen aus einem

Itempool von 13 Fragen, der basierend auf den 9 Kriterien für generalisierte Angststörung nach der DSM-IV-Klassifikation und Elementen aus anderen Angstfragebögen erstellt wurde (Spitzer, 2006). Die Antworten der Patienten beziehen sich auf den Zeitraum der letzten 2 Wochen und werden anhand einer vierstufigen Skala bewertet mit: 0 = „überhaupt nicht“, 1 = „an einzelnen Tagen“, 2 = „an mehr als der Hälfte der Tage“ und 3 = „beinahe jeden Tag“. Aus den Angaben der Patienten wird ein Summenscore gebildet, der zwischen 0 und 21 betragen kann. Anhand des Summenscores kann eine Aussage über die Schwere der Angststörung getroffen werden, dabei wurden folgende Cut-Off-Werte festgelegt: „0-4 = minimal“, „5-9 = mild“, „10-14 = moderat“ und „15-21 = schwer“ (Spitzer, 2006). Es existieren mehrere Studien, in denen die Kriteriumsvalidität in Bezug auf die generalisierte Angststörung untersucht wurde (Lowe, 2008, Spitzer, 2006, Brähler, 2015). Da die Items unmittelbar aus den DSM-IV Kriterien abgeleitet worden sind, kann auch die Inhaltsvalidität als gegeben angesehen werden (Brähler, 2015). Der GAD-7 gilt hinsichtlich Durchführung und Auswertung als standardisiert und objektiv (Spitzer, 2006).

2.4.7 Posttraumatic Stress Disorder Checklist - Civilian Version (PCL-C)

In der PCL-C werden anhand von 17 Items die Symptome der Posttraumatischen Belastungsstörung gemäß der DSM-IV Kriterien erfasst (Mehnert, 2006b, Teegen, 1997, Weathers, 1991). Die Posttraumatic Stress Disorder Checklist ist eines der meist genutzten Selbstbeurteilungsinstrumente für die Erfassung der PTBS (Wilkins, 2011). Auch die deutschsprachige Version ist weit verbreitet (Teegen, 1997). Es liegen drei Versionen der PCL vor: PCL-M (military), PCL-C (civilian) und PCL-S (specific). Die für diese Arbeit verwendete Civilian-Version wurde aus der Military Version abgeleitet (Conybeare, 2012). Während sich die PCL-M spezifisch nach Symptomen bei traumatischen Erlebnissen im militärischen Bereich richtet, kann die PCL-C für jedes andere traumatische Ereignis genutzt werden. Es besteht die Möglichkeit die PCL-C beliebig zu modifizieren. Auf diese Weise lässt sie sich an verschiedene Zeiträume oder spezielle Ereignisse anpassen (Weathers, 1993).

Die 17 Items können in 3 Subskalen unterteilt werden: Intrusion (Item 1-5), Vermeidung (Item 6-12) und Hyperarousal (Item 13-17). Sie sind von dem Patienten auf einer 5 stufigen Likert-Skala, die von „1 = gar nicht“ bis „5 = sehr stark“ reicht, zu beantworten. Die Auswertung erfolgt anhand zwei unterschiedlicher Methoden. Nach der Symptomcluster-Methode kann die Diagnose einer PTBS gestellt werden, wenn

mindestens ein Intrusionssyndrom, drei Vermeidungssymptome und zwei Arousalssymptome erfüllt sind (Höcker&Mehnert, 2012, Andrykowski, 1998). Bei der Cutoff-Wert-Methode erfolgt die Diagnosestellung anhand eines Summenscores, der für das Vorliegen einer PTBS bei über 50 liegen sollte. Es existieren jedoch auch Studien in denen niedrigere Cutoff-Werte vorgeschlagen werden. (Höcker&Mehnert, 2012).

Die PCL-C weist gute psychometrische Kennwerte auf. Sowohl Validität als auch Reliabilität werden als hoch bewertet. Die Sensitivität liegt bei 78 %, während die Spezifität 86 % beträgt (Weathers, 1993, Mehnert, 2006b). Dieses Selbstbeurteilungsinstrument wird im onkologischen Bereich vor allem bei malignen hämatologischen Erkrankungen und Brustkrebspatientinnen angewandt (Mehnert, 2006b).

2.4.8 Progredienz-Angst-Fragebogen (PAF)

Die Progredienzangst, also die Angst vor dem Fortschreiten einer Erkrankung, gehört zu den zentralen Belastungen von Patienten mit Tumor- und anderen chronischen Erkrankungen. Mit dem PAF ist ein standardisiertes Screeninginstrument entwickelt worden, mit dem sich diese Angst erfassen lässt (Dankert, 2003). Die in dieser Studie verwendete Kurzform PA-F-KF besteht aus 12 Items und geht aus dem 2001 entwickelten PAF, der 43 Items umfasst, hervor. Dabei bilden die 12 Items inhaltlich folgende vier von den fünf Subskalen der Langform ab: Affektive Reaktion, Partnerschaft/Familie, Berufs- und Autonomieverlust (Herschbach, 2001, Herschbach, 2005, Mehnert, 2006a). Für die Auswertung werden die Items zu einem Gesamtwert addiert. Dem PAF konnten sehr gute psychometrische Kennwerte attestiert werden. Die Validität des PA-F-KF konnte erfolgreich gegen mehrere Selbstbeurteilungsinstrumente wie die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), die PCL-C und weitere getestet werden. Für die Reliabilität wurde eine interne Konsistenz von Cronbach's $\alpha=0.87$ bestimmt, was auf eine gute Zuverlässigkeit dieses Selbstbeurteilungsinstrument schließen lässt (Mehnert, 2006a).

2.5 Statistische Verfahren

2.5.1 Statistische Analyse

Alle Daten wurden mit der Software „Statistical Package for Social Science“ (IBM SPSS Statistic 25 for Windows, deutsche Version) analysiert. Als zweizeitiges Signifikanzniveau wurde 5 % festgelegt. Damit gilt ein p-Wert kleiner 0,05 als signifikant. Da jeweils nur vollständige Datensätze berücksichtigt wurden, variiert das n zwischen den Analysen. Bei den Voranalysen für die komplexeren Modelle wurden p-Werte kleiner 0,1 oder Korrelationskoeffizienten bzw. Cramer's V größer als 0,2 als Tendenz gewertet und die entsprechenden Variablen in die komplexeren Modelle mit aufgenommen.

2.5.2 Deskriptive Statistik

Die Ergebnisse deskriptiver Statistiken wurden als absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten bzw. als Mittelwert (M) und deren Standardabweichungen (SD) oder Spannweite (Avet-Loiseau) angegeben.

2.5.3 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.

2.5.4 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 normverteilten Stichproben mit Hilfe der Pearson-Korrelation untersucht. Im Fall nicht normal verteilter Daten erfolgte die Untersuchung mittels Spearman-Rang-Korrelation. Zusammenhänge zwischen dichotomen und metrischen Variablen wurden mittels Punkt-Biserialer-Korrelation getestet.

2.5.5 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 berechnet. Für dichotome abhängige Variablen wurden multiple logistische Regressionen durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Ergebnisse

3.1.1 Stichprobengröße

Insgesamt wurden im Studienzentrum Würzburg 50 konsekutive Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom am Tag ihrer ersten autologen Stammzelltransplantation in die Studie eingeschlossen. Drei Patienten wurden wegen vorzeitiger Entlassung aus dem Krankenhaus von der Untersuchung ausgeschlossen. Somit lag für diese Arbeit eine Gesamtstichprobengröße von $N = 47$ vor, deren Daten statistisch ausgewertet wurden.

3.1.2 Soziodemografische Daten

In der untersuchten Stichprobe waren 17 Patienten (36,2 %) weiblichen und 30 Patienten (63,8 %) männlichen Geschlechts. Zum Zeitpunkt der Erfassung waren die Teilnehmer zwischen 42 und 76 Jahre alt. Der Mittelwert betrug 58,7 Jahre (Standardabweichung 7,3). Die meisten Patienten waren verheiratet ($N = 36$, 77 %), siehe auch Tabelle 14.

TABELLE 14: SOZIODEMOGRAFISCHE DATEN

	N	Prozent	M (+/-SD)
Alter			58,7(+/-7,3)
Geschlecht			
männlich	30	63,8	
weiblich	17	36,2	
Ehestand			
verheiratet	36	77	
ledig	9	19	
unbekannt	2	4	

M=Mittelwert; SD = Standardabweichung

3.1.3 Krankheits- und Therapiebezogene Merkmale

Multiples Myelom

In Tabelle 15 sind Tumorklassifikation, genetische Risikomarker und das ISS-Risiko aufgeführt. Der Großteil der Patienten (55 %) wies molekulargenetische Hochrisikomarker auf. Bei den Tumorklassifikationen ist die Untergruppe des IgG kappa Myeloms mit $N = 21$ (45 %) am häufigsten vertreten. Bei der Einteilung in die ISS-

Risikogruppen, lassen sich die meisten Patienten (N = 18,38 %) der Risikogruppe 1 zuteilen.

TABELLE 15: KLINISCHE PARAMETER

	N	Prozent
Tumorklassifikation		
IgG kappa	21	45
IgG lambda	6	13
IgA kappa	4	9
IgA kappa	7	15
IgD lambda	1	2
Leichtkettenmyelom vom kappa Typ	5	10
Leichtkettenmyelom vom lambda Typ	1	2
Sonstige	2	4
Genetische Risikomarker		
Normales Risiko	16	34
Hohes Risiko ¹	26	55
Keine Angaben	5	11
ISS-Risiko		
1	18	38
2	13	28
3	15	32
Keine Angaben	1	2

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

Therapie

In Bezug auf die transplantationsrelevanten Variablen erhielt die Mehrzahl der Teilnehmer (N = 33, 70,2 %) ein Konditionierungsregime mit 200mg Melphalan/m² Körperoberfläche. Die mittlere Dosis transfundierter CD34+ Zellen betrug 4,9x10⁶/kg Körpergewicht. Die therapeutischen Maßnahmen beziehen sich auf die Zeit, in der sich die Patienten in Aplasie befanden. Ausführliche Daten hierzu sind in Tabelle 16 dargestellt.

TABELLE 16: TRANSPLANTATIONSRELEVANTE VARIABLEN

	N	Prozent	M (+/-SD)
Anzahl transfundierter CD34+ Zellen (x10⁶/kg)			4,9 +/-2,9
Konditionierung			
200mg Melphalan/m ² Körperoberfläche	33	70,2	
400mg Melphalan/m ² Körperoberfläche	14	29,8	
Therapeutische Maßnahmen			
Anzahl EKs			
0	40	5,1	
1	1	2,1	
2	5	10,6	
5	1	2,1	
Anzahl TKs			
0	38	80,9	
1	4	8,5	
2	3	6,4	
3	1	2,1	
5	1	2,1	
Gabe Antibiotika			
Ja	36	77,0	
Nein	11	23,0	
Gabe Virostatika			
Ja	1	2,1	
Nein	46	97,9	
Gabe Antimykotika			
Ja	2	4,0	
nein	45	96,0	
Fieber in Aplasie			
Ja	30	64,0	
nein	17	36,0	
Anwendung von Immunstimulanzen zur Sammlung			
Filgrastim	27	57,0	
Lipefilgrastim	20	43,0	

Zeiträume

Im Mittel betrug die Aplasiezeit 7,9 Tage und der Aufenthalt im Krankenhaus dauerte durchschnittlich 19 Tage (Tabelle 17).

TABELLE 17: ZEITRÄUME

	Mittelwert	Standardabweichung (Avet-Loiseau)
Aufenthaltsdauer insgesamt	19	3,8 (10-33)
Dauer Aplasiezeit	7,9	2,1 (5-13)

3.1.4 Psychosoziale Merkmale

Die allgemeine psychische Beeinträchtigung wurde durch mehrere Instrumente abgebildet. Mit Hilfe des NCCN-Distress-Thermometers wurde das Distress-Level der Studienteilnehmer am Tag der Retransfusion der Stammzellen bestimmt. Dabei gaben N = 23 Patienten (48,9 %) ein Distress-Level ≥ 5 an, was wie in Kapitel 2.4.5 beschrieben, einer behandlungsbedürftigen Belastungsstörung entspricht.

Die Auswertung des PCL-C ergab, unter Anwendung der im Methodenteil beschriebenen Cutoff Methode, bei N = 7 Teilnehmern (15 %) Hinweise auf das Vorliegen einer Posttraumatischen Belastungsstörung (Posttraumatic Stress Disorder, PTSD). Der mittlere Summenwert des PCL-C lag bei $28,4 \pm 11,7$ (Standardabweichung: 11,7;). Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 noch einmal veranschaulicht.

TABELLE 18: AUSWERTUNG PCL-C

	N	Prozent	M	SD	range
PTSD nach PCL (Cutoff 36)			28,4	11,7	17-73
Ja	7	15,2			
nein	39	84,8			

M= Mittelwert, SD = Standardabweichung

Weitere Angaben zu komorbiden psychischen Störungen der Studienteilnehmer und die damit verbundene Belastung sind in Tabelle 19 dargestellt.

TABELLE 19: KOMORBIDE PSYCHISCHE STÖRUNGEN

Fragebogen	M	SD;range	Belastet n (%)	Distress Belastung	
				Moderat n (%)	Hoch n (%)
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)

3.2 Statistische Berechnungen

3.2.1 Zeiträume

Im Rahmen der explorativen Datenanalyse wurden die beiden Zeiträume Aufenthaltsdauer der Patienten und Dauer der Aplasiezeit auf einen Zusammenhang mit dem Verdacht auf Vorliegen einer posttraumatischen Belastungsstörung (Posttraumatic Stress Disease, PTSD) nach PCL-C, den transplantationsrelevanten Variablen sowie den soziodemografischen Daten überprüft.

Dauer der Aplasiezeit

In Bezug auf die Zielvariable Dauer der Aplasiezeit ergab sich kein Zusammenhang mit dem Verdacht auf Vorliegen einer PTSD nach PCL ($r = 0,165$; $N = 36$; $p = 0,335$). Demnach unterschied sich die Dauer der Aplasiezeit von Patienten, bei denen eine Belastung durch Symptome einer PTSD vorlag, nicht von der Aplasiezeit unbelasteter Patienten (Abbildung 1). 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 Dauer der Aplasiezeit assoziiert.

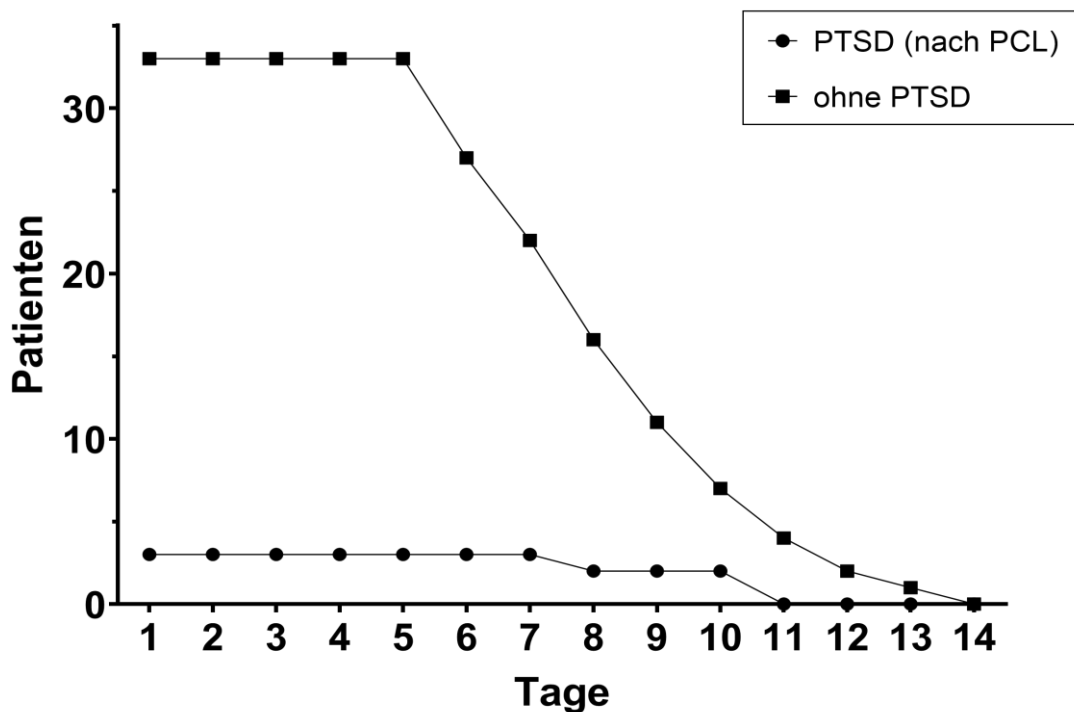


ABBILDUNG 1: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM V.A. EINE PTSD UND DER DAUER DER APLASIEZEIT

■ zeigt die Anzahl der Patienten ohne Belastung durch eine PTSD über die Dauer der Ablasiezeit in Tagen

● zeigt die Anzahl der belasteten Patienten durch ein PTSD über die Dauer der Ablasiezeit in Tagen

Das Zeitintervall beträgt jeweils einen Tag.

Die multivariate Analyse für die Zielvariable Ablasiedauer wurde als mehrfaktorielle lineare Regression mit den unabhängigen Variablen Stammzellanzahl, genetischem Risiko und PCL durchgeführt. Das Modell wurde auf N = 32 Fällen gerechnet und es ergab sich ein angepasstes R-Quadrat von 0,046. Es zeigten sich keine signifikanten Effekte für die Dauer der Ablasiezeit. Bei den betrachteten Faktoren zeigte die PTSD nach PCL den schwächsten Effekt mit einem Beta von 0,193 ($p = 0,282$) gefolgt von Stammzellkonzentration (Beta = -0,222; $p = 0,217$) und genetischem Risiko (Beta = -0,255; $p = 0,157$).

Aufenthaltsdauer

Es konnte in der bivariaten Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem V.a. das Vorliegen einer PTSD nach PCL und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus festgestellt werden. Jedoch zeigte sich ein relevanter negativer Zusammenhang zwischen den beiden Variablen ($r = -0,264$; $N = 46$; $p = 0,076$). Demnach hatten Patienten mit einer stärker ausgeprägten PTSD-Symptomatik nach PCL eine kürzere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Abbildung 2). Zudem zeigte sich ein positiver und signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der Aufenthaltsdauer ($r = 0,30$; $p = 0,039$).

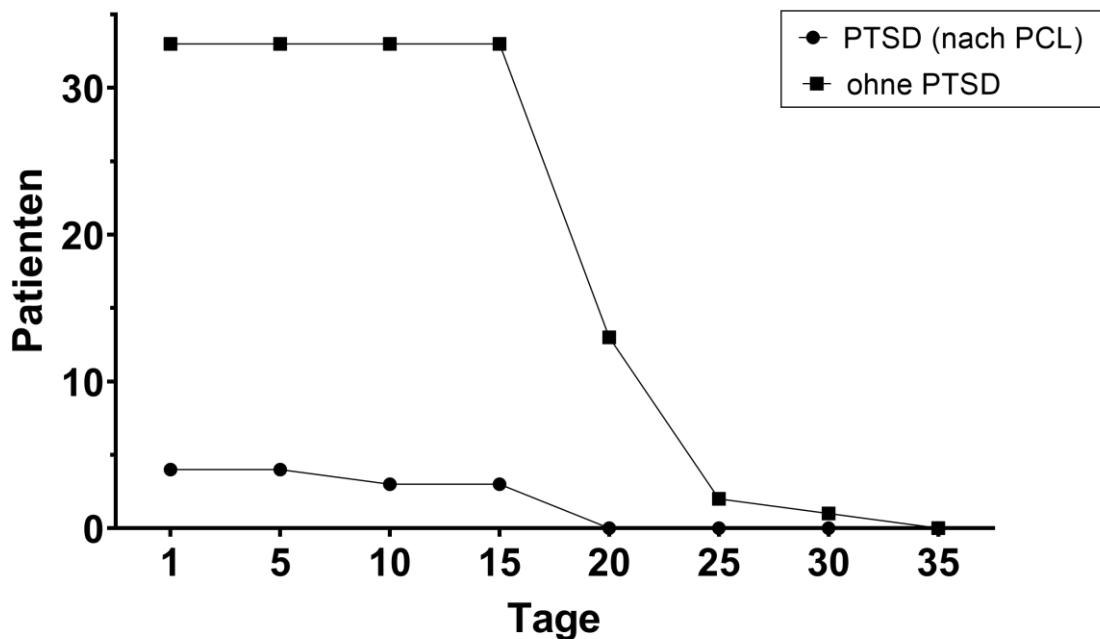


ABBILDUNG 2: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM V.A. EINE PTSD UND DER AUFENTHALTSDAUER IM KRANKENHAUS

■ Anzahl der Patienten ohne die Belastung durch eine PTSD über die Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen ● zeigt die Anzahl belasteter Patienten durch das Vorliegen PTSD über die Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen

Für die Zielvariable Aufenthaltsdauer wurden als Faktoren in der mehrfaktoriellen linearen Regression als unabhängige Variablen PTSD nach PCL und Alter eingesetzt ($N = 46$, angepasstes R-Quadrat 0,049). Beide Faktoren waren nicht signifikant (PCL: $Beta = -0,237$, $p = 0,116$; Alter: $Beta = 0,151$, $p = 0,314$).

3.2.2 Transplantationsrelevante Variablen

Erythrozytenkonzentrate

In Bezug auf die Anzahl der transfundierten EKs und der Auswertung des PCL-C zeigte sich ein tendenzieller Zusammenhang, der nicht signifikant war ($V = 0,252$; $N = 46$; $p = 0,405$). Bei Vorliegen einer PTSD-Symptomatik nach PCL erhielten die Patienten tendenziell mehr Transfusionen mit EKs (Abbildung 3). Für die Parameter genetisches Risiko, ISS-Risiko und Art der Konditionierung wurde ein Zusammenhang mit der Anzahl an benötigten EKs gefunden, der aber nicht signifikant war. Ein höheres genetisches Risiko war mit einer höheren Anzahl an transfundierten EK's assoziiert ($V = 0,351$, $r = 0,160$). Auch bei steigendem ISS-Risiko wurden tendenziell mehr EKs transfundiert ($V = 0,230$, $p = 0,558$). Patienten mit Art der Konditionierung „200mg Melphalan/m² Körperoberfläche“ erhielten weniger EKs als Patienten mit Konditionierung „140mg Melphalan/m² Körperoberfläche“ ($V = 0,258$, $p = 0,372$).

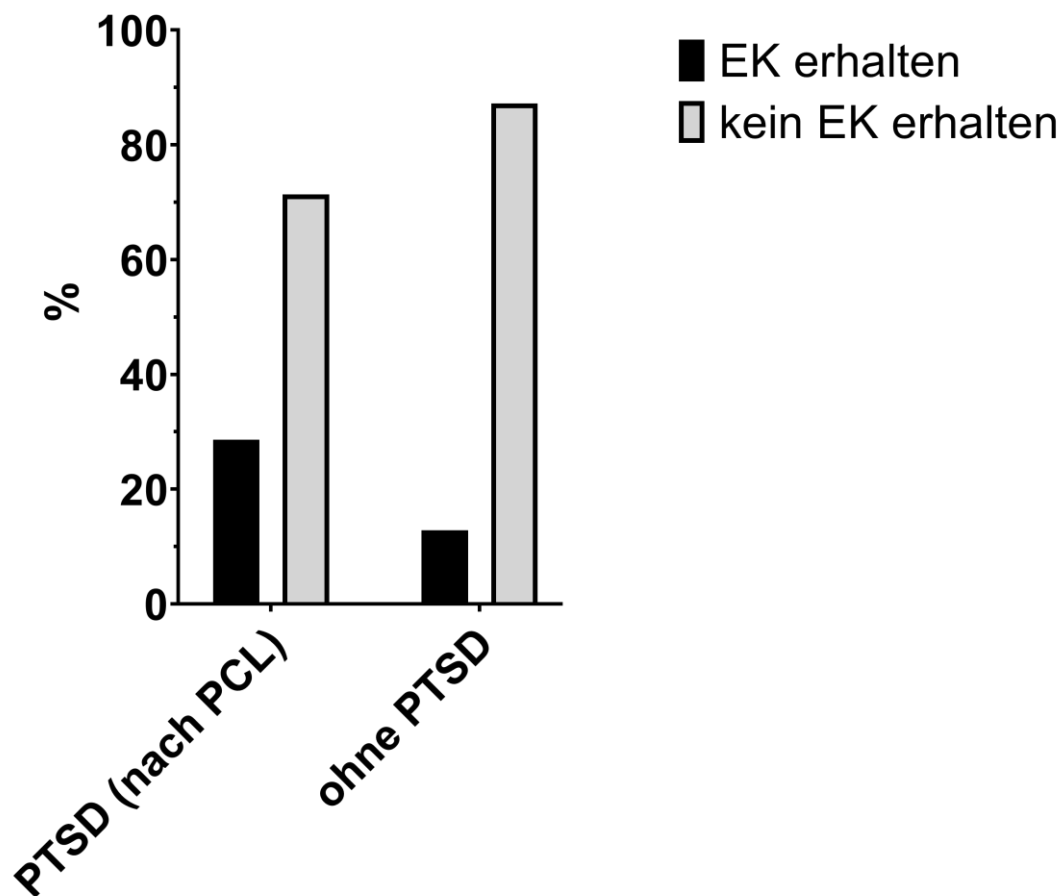


ABBILDUNG 3: ÜBERSICHT ÜBER DIE VERABREICHTEN ERYTHROZYTENKONZENTRATE IN DER STUDIENPOPULATION WÄHREND DER APLASIEZEIT

***Links:** Die Kategorie „PTSD (nach PCL)“ enthält alle Patienten (=100%;n=7), die unter einer PTSD leiden und „EKs“ (schwarz) oder „keine EKs“ (grau) erhalten haben.*

***Rechts:** Die Kategorie „ohne PTSD“ enthält alle Patienten, die nicht an einer PTSD leiden (=100%; n=39) und „EKs“ (schwarz) oder „keine EKs“ (grau) erhalten haben.*

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl verabreichter EK's als dichotome Variable und dem genetischen Risiko konnte nachgewiesen werden. Patienten mit einem hohen genetischen Risiko erhielten signifikant mehr EK's (26,9 %, 7 von 26) im Vergleich zu Patienten mit normalem genetischem Risiko, die keine EK's benötigten (Tabelle 20).

TABELLE 20: ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN GENETISCHEM RISIKO UND GABE VON EKs

Genetisches Risiko	Anzahl der verabreichten EK's			
	0	1	2	5
• Normal	16	0	0	0
• Hoch	19	1	5	1

Chi-Quadrat nach Pearson $\chi^2(3, N=42)=5,17$; $p=0,033$; Cramer-V=0,351

Die Zielvariable Anzahl der transfundierten EKs wurde als quasi-metrische Zählvariable in einem linearen Regressionsmodell mit den Prädiktoren PCL, genetisches Risiko, ISS und Konditionierung untersucht (N = 40, angepasstes R-Quadrat 0,047). Das genetische Risiko zeigte einen tendenziell positiven Effekt (Beta = 0,322, $p = 0,051$). Das heißt mit steigendem genetischem Risiko steigt tendenziell die Anzahl der transfundierten EKs. Die anderen Faktoren waren deutlich nicht signifikant.

Thrombozytenkonzentrate

Die Anzahl der transfundierten TKs hing bivariat betrachtet nicht von dem Verdacht auf Vorliegen einer PTSD nach PCL-C ab, die Ergebnisse sind in Abbildung 4 noch einmal graphisch dargestellt ($V = 0,163$; $N = 46$; $p = 0,874$). Zwischen Anzahl der verabreichten TK's und genetischem Risiko ($V = 0,206$; $p = 0,776$) bzw. dem ISS-Risiko ($V = 0,307$; $p = 0,371$) konnte ebenfalls kein Zusammenhang gezeigt werden.

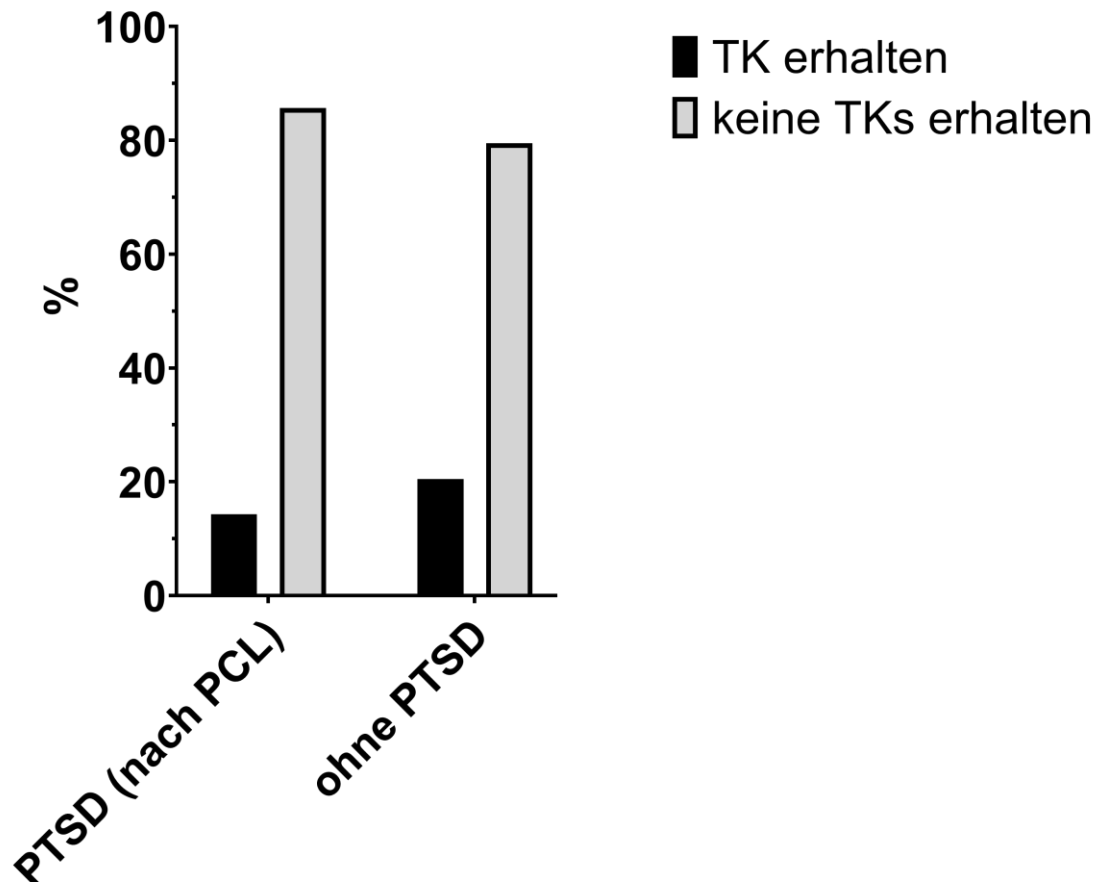


ABBILDUNG 4: ÜBERSICHT ÜBER DIE VERABREICHTEN THROMBOZYTENKONZENTRATE IN DER STUDIENPOPULATION WÄHREND DER ALPLASIEZEIT

Links: Die Kategorie „PTSD nach PCL“ enthält alle Patienten, die unter einer PTSD leiden (=100%; $n=7$) und „TKs“ oder „keine TKs“ erhalten haben.

Rechts: Die Kategorie „ohne PTSD“ enthält alle Patienten, die nicht an einer PTSD leiden (=100%; $n=39$) und „TKs“ oder „keine TKs“ erhalten haben.

Zwischen TK dichotom und dem Risiko nach ISS zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz ($V = 0,286$; $N = 46$; $p = 0,152$) mit niedrigster Gabe von TKs in der niedrigsten Risikogruppe (Tabelle 21).

TABELLE 21: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM RISIKO NACH ISS UND DER ANZAHL TRANSFUNDIERTER THROMBOZYTENKONZENTRATE

	Gabe von TK's
Risiko nach ISS	$V = 0,286$ $p = 0,152$

Die Anzahl der TKs wurde ebenso als quasi-metrische Zählvariable in einem linearen Regressionsmodell untersucht. Als Prädiktoren wurden PCL, genetisches Risiko und die Stadieneinteilung nach ISS eingesetzt ($N = 40$, angepasstes R-Quadrat 0). Keiner der Prädiktoren zeigte einen Effekt.

Bei der mehrfaktoriellen Analyse der TKs als dichotome Variable (Gabe von TK ja/nein) wurde ein logistisches Regressionsmodell mit den Prädiktoren Verdacht auf Vorliegen einer PTSD nach PCL und Risiko nach ISS eingesetzt ($N = 45$, Nagelkerkes R-Quadrat 0,137). Weder die Ergebnisse der Auswertung des PCL noch das Risiko nach ISS hatten einen signifikanten Effekt.

Fieber in Aplasie

Fieber während der Aplasiezeit und der Verdacht auf Vorliegen einer PTSD nach PCL waren nicht korreliert. Auch keiner der anderen Parameter zeigte einen deutlichen Zusammenhang mit Fieber (Tabelle 22). Da sich für die Zielvariable Fieber in der bivariaten Analyse keine Zusammenhänge mit anderen Parametern erwiesen, wurde sie nicht mehrfaktoriell untersucht.

TABELLE 22: ZUSAMMENHANG FIEBER WÄHREND DER APLASIEZEIT UND DEM V.A. EINE PTSD NACH PCL

	Fieber
PTSD nach PCL	$V = 0,177$ $p = 0,397$

4 Diskussion

In dieser Untersuchung wurde der Transplantationsverlauf von Patienten mit Multiplem Myelom mit dem primärem Ziel untersucht, wie sich Distress in Form einer PTSD zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation auf die Dauer der hämatopoetischen Rekonstitution gemessen an der Aplasiezeit auswirkt. Darüber hinaus wurden weitere transplantationsrelevante Variablen in den beiden Patientengruppen, PTSD belastet und unbelastet, gegenübergestellt. Dafür wurde der Bedarf an Blutprodukten als therapeutische Maßnahmen und das Infektionsgeschehen der beiden Patientengruppen während der Aplasiezeit sowie die Dauer des stationären Aufenthaltes erfasst.

4.1 Soziodemografische und medizinische Daten

In der untersuchten Studienpopulation waren Männer mit 63,8 % häufiger betroffen als Frauen, das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren. Während sich die Geschlechterverteilung mit den aktuellen epidemiologischen Daten deckt, liegt der Altersdurchschnitt unter dem in den Leitlinien angegebenen Häufigkeitsgipfel von 70 bis 79 Jahren (Wörmann, 2018). Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit damit zu erklären, dass in dieser Querschnittsstudie ausschließlich Patienten befragt wurden, die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erhielten. Dabei stellen vor allem das biologische Alter des Patienten und das Fehlen signifikanter Komorbiditäten wichtige Voraussetzungen für die Therapiefähigkeit dar.

Das Multiple Myelom wird nach dem Paraproteintyp eingeteilt und dazu wird der Isotyp des gebildeten monoklonalen Immunglobulins und der dazugehörigen Immunglobulin-Leichtkette bestimmt (Wörmann, 2018). Der in der Literatur angegebenen Inzidenz entsprechend war in der Studienpopulation am häufigsten die Untergruppe des IgG Myeloms vertreten.

Die Daten für diese Querschnittsstudie wurden an einem hämatologischen Schwerpunktzentrum erhoben, das auf die Behandlung von Patienten mit Hochrisikomerkmale spezialisiert ist. Aufgrund dessen ist es nicht verwunderlich, dass mit 55 % Patienten, die genetische Hochrisikomarker aufweisen, überdurchschnittlich häufig vertreten waren.

Bei der Datenauswertung wurde lediglich die Stadieneinteilung nach den Vorgaben des International Staging System (ISS) berücksichtigt, anhand derer die Patienten in drei prognostische Subgruppen eingeteilt werden. Die Mehrheit der Studienteilnehmer befand sich im ISS Stadium 1 (Tabelle 15).

4.2 Psychosoziale Belastung

4.2.1 Allgemeine psychische Belastung

Ein Ziel der Querschnittsstudie war es, einen Überblick über die psychosoziale Belastung bei Patienten mit der Diagnose eines Multiplen Myeloms zu bekommen. Dafür wurde anhand des NCCN-Distress-Thermometers (DT) das Distress Level der Studienpopulation gemessen. 48,9 % der Patienten hatten ein Distress-Level von 5 oder mehr angegeben und wiesen demnach, wie in Kapitel 2.3.5 beschrieben, eine behandlungsbedürftige Belastung auf. Dies deckt sich mit der Annahme, dass die Diagnose einer malignen Tumorerkrankung und die Notwendigkeit einer umfassenden Behandlung mit Chemotherapie und Stammzelltransplantation ein hohes Maß an Belastung für die Patienten darstellt und bestätigt somit teilweise unsere Arbeitshypothese: *„Patienten mit der Diagnose eines multiplen Myeloms verbunden mit der Notwendigkeit einer autologen Stammzelltransplantation weisen ein hohes Maß an Distress auf.“*

Diese Belastung muss in ihrer Symptomatik nicht zwingend alle Kriterien einer psychischen Störung erfüllen, kann aber dennoch eine Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellen und sollte Indikation für eine adäquate psychosoziale Versorgung sein.

4.2.2 Belastung nach PCL-C

Bei sieben Teilnehmern konnte nach der Cutoff Methode des PCL-C eine PTSD nachgewiesen werden. Das entspricht 15 % der Studienpopulation (Tabelle 18). Die Häufigkeit für das Auftreten einer PTSD ist abhängig von der Art des Traumas. Nach Angaben der aktuellen S3-Leitlinie entsteht bei schweren Organerkrankungen wie Malignomen oder Herzinfarkten bei den betroffenen Patienten in ca. 10 % eine PTSD (Flatten, 2011). Auch Hobfoll et al., die erstmals den Einfluss einer PTSD auf den Verlauf einer Stammzelltransplantation untersuchten, wiesen in ihrer Studienpopulation bei 13 % der Studienteilnehmer eine PTSD nach, die sieben Tage nach autologer Stammzelltransplantation bis auf 17 % der Studienteilnehmer anstieg (Hobfoll, 2016). Diese Zahlen decken sich demnach mit den Ergebnissen in unserer Untersuchung.

Die Diagnose einer PTSD ist aufgrund der Lebensbedrohlichkeit der Erkrankung in den letzten Jahren zunehmend bei Krebspatienten in Betracht gezogen worden. Jedoch ist ihre Bedeutung als Störungsbild in der Onkologie nicht ganz unumstritten (Mehnert, 2006c). In der wissenschaftlichen Auseinandersetzung wird diskutiert, ob eine Krebserkrankung in ihrer Gesamtheit betrachtet als auslösender Faktor für die

Entwicklung einer PTBS angesehen werden kann. Die Erkrankung und die damit einhergehenden Ereignisse geschehen über einen längeren Zeitraum hinweg und ein genau abgrenzbarer Zeitpunkt für die Auslösung des Traumas ist schwer zu definieren. Außerdem haben die Patienten zum Beispiel in Bezug auf Therapieentscheidungen ein Mitspracherecht und es findet somit kein kompletter Kontrollverlust statt. Die Ängste, unter denen die betroffenen Patienten leiden, beziehen sich zudem meist auf den Fortgang der Erkrankung. Ein Durchleben bestimmter krebsbezogener Ereignisse steht nicht unbedingt im Vordergrund. Aufgrund der aufgeführten Gründe sind nach der Meinung einiger Autoren die Kriterien eines Traumas durch eine Krebserkrankung nicht in Gänze erfüllt (Andrykowski, 2010, Green, 1998, Mehnert, 2009).

Die Lebenszeitprävalenz für die Entwicklung einer PTSD beträgt in Deutschland ca. 1,5-2 % (Flatten, 2011). Damit liegt die in dieser Studienpopulation gemessene Prävalenz deutlich über dem Durchschnitt der deutschen Allgemeinbevölkerung. Die Ergebnisse unserer Untersuchung lassen somit darauf schließen, dass die Diagnose eines Multiplen Myeloms und die damit verbundene Behandlung mittels autologer Stammzelltransplantation mit dem Auftreten einer PTSD in Zusammenhang gebracht werden kann.

4.2.3 Einfluss psychosozialer Belastung auf den Transplantationsverlauf

Aplasiedauer

Der autologen Stammzelltransplantation schließt sich die sogenannte Aplasiaphase an. Die Stammzellen des Patienten sind durch die Hochdosismotherapie stark geschädigt und die neu übertragenen sind noch nicht in der Lage, Blutzellen zu bilden. Aus dieser Phase der fehlenden Zell-Bildung leiten sich verschiedene Konsequenzen ab. Während die fehlenden Erythrozyten und Thrombozyten durch Blutprodukte ersetzt werden können, lassen sich die Leukozyten, vor allem die für die Abwehr von Infektionserregern wichtigen neutrophilen Granulozyten, nicht einfach durch Transfusionen substituieren. Infolgedessen nimmt die Anfälligkeit gegenüber Infektionen stark zu, insbesondere bakterielle- und Hefepilzinfektionen spielen in dieser Phase eine besondere Rolle (Tallen, 2017)

In dieser Arbeit wurde die Aplasiaphase als Parameter für die hämatopoetische Rekonstitution der Patienten genutzt. Wir definierten diese Zeitspanne von dem Tag der autologen Stammzelltransplantation (Tag 0) bis zu dem Tag, an dem die Leukozyten der Patienten über 100 Zellen/ μ l angestiegen waren. Die Hypothese *„Distress in Form von posttraumatischen Symptomen führt zu einer verzögerten Immunrekonstruktion,*

gemessen an der Dauer der Aplasiezeit“ konnte in dieser Datenerhebung nicht bestätigt werden. Die Dauer der Aplasiezeit von Patienten, bei denen eine PTSD vorlag, unterschied sich nicht von der unbelasteter Patienten. Damit decken sich unsere Ergebnisse nicht mit den Beobachtungen aus den in Kapitel 1.4 vorgestellten Studien, in denen ein negativer Einfluss von Distress auf die Erholung des Immunsystems nachgewiesen werden konnte (Hobfoll, 2016, McGregor, 2013, Knight, 2014). Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz der Ergebnisse ist die unterschiedliche Zusammensetzung der Stichproben. Die vorangegangenen Untersuchungen unterscheiden sich sowohl in der Homogenität des Patientenkollektivs als auch in dem Zeitpunkt der Datenerhebung von unserer Untersuchung. Außerdem wurden unterschiedliche Messinstrumente zur Erhebung der Daten verwendet.

Hobfoll et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Symptome Intrusion und Hyperarousal zu einer langsameren Immunrekonstruktion führten, während sich in Bezug auf Vermeidungssymptome kein signifikanter Zusammenhang zeigte. In unserer Untersuchung wurden die verschiedenen Symptomcluster nicht einzeln betrachtet. Es wäre interessant, ob sich Parallelen zu den Beobachtungen von Hobfoll et al. zeigen, wenn man den Einfluss der einzelnen Symptome auf die Dauer der Aplasiezeit untersucht. Insbesondere das Wiedererleben traumatischer Ereignisse und die gesteigerte Erregbarkeit (Hyperarousal) sind mit einer erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems und einer vermehrten Katecholaminausschüttung verbunden (Morris, 2013). In einer Studie aus dem Jahr 1998 wurde festgestellt, dass die Noradrenalin Spiegel bei Kriegsveteranen mit PTSD höher sind als bei Kriegsveteranen, die zusätzlich an einer Depression leiden (Yehuda, 1998). In zukünftigen Arbeiten sollte demnach den verschiedenen Symptomclustern einer PTSD und dem Vorliegen von komorbiden Störungen mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Hieraus könnten neue Erkenntnisse in Bezug auf psychoneuro-immunologische Zusammenhänge, insbesondere dem Einfluss des sympathischen Nervensystems auf das Immunsystem, gewonnen werden.

Aufenthaltsdauer

Die Zeitspanne eines Klinikaufenthaltes wird im Rahmen der schrittweisen Umsetzung des pauschalisierenden Entgeltsystems zur Abrechnung von Krankenhausleistungen in Deutschland (GDRG= German Diagnosis Related Groups) als wichtiger Faktor zur Kostenreduktion angesehen. Häuser und Kollegen untersuchten den Einfluss psychischer Komorbiditäten auf die stationäre Verweildauer von fast 5.000

internistischen Patienten. Sie konnten nachweisen, dass auch in einem pauschalen Entgeltsystem mit tendenziell kurzer Verweildauer das Vorliegen einer psychischen Komorbidität den Krankenhausaufenthalt verlängert (Häuser, 2006). Insgesamt erscheint die Studienlage recht einheitlich in Bezug auf die Annahme, dass das Vorliegen einer psychischen Komorbidität mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt assoziiert ist. In einigen Arbeiten wird sogar angenommen, dass die Verweildauer von psychisch stark belasteten Patienten die von psychisch unbelasteten Patienten um bis zu 40 % übersteigt (Rose, 2011). Auch für Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation unterziehen müssen, erschien im Jahr 2002 eine Studie, die zeigte, dass psychosoziale Belastung zur einer verlängerten Aufenthaltsdauer führte (Prieto, 2002).

Umso überraschender das Ergebnisse dieser Querschnittsstudie zur Aufenthaltsdauer der Patienten mit PTSD. Patienten mit Hinweisen auf das Vorliegen einer PTSD (Tabelle 18) waren tendenziell kürzer im Krankenhaus als unbelastete Patienten (Abbildung 2). Es wird angenommen, dass die Compliance mit der vorgeschlagenen Diagnostik und Therapie bei Patienten mit psychischer Komorbidität herabgesetzt ist (Häuser, 2006). Dies könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, dass Patienten, die durch Symptome einer PTSD belastet sind, früher aus dem klinischen Aufenthalt entlassen werden wollen. Des Weiteren weisen einige Arbeiten daraufhin, dass psychisch belastete Patienten statt professioneller Hilfe den Beistand enger Angehöriger bevorzugen (Pascoe, 2000, Kadan-Lottick, 2005). Die ist im häuslichen Umfeld natürlich viel intensiver möglich und könnte ein weiterer Grund für die vorzeitige Entlassung der belasteten Patienten in unserer Studienpopulation sein. Infektionsrisiko, Schlafmangel durch ungewohnte Umgebung sowie Thromboseneigung durch schlechtere Mobilitätsraten sind Risikofaktoren bei einer verlängerten Verweildauer im Krankenhaus (Jerosch, 2016). Es ist also nicht nur aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten sinnvoll den Krankenhausaufenthalt so kurz wie möglich zu halten. Hier besteht ein interessanter Anknüpfungspunkt für zukünftige Studien, in denen überprüft werden sollte, ob unserer Ergebnisse aufgrund der begrenzten Teilnehmeranzahl dem Zufall zuzuschreiben sind.

In unserer Datenanalyse zeigte sich außerdem ein positiver Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Aufenthaltsdauer ($r = 0,30$; $p = 0,039$), der signifikant war. Ältere Patienten waren demnach länger im Krankenhaus. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie, in welcher der Verlauf einer autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplen Myelom, die über 65 Jahre alt waren,

beobachtet wurde. Auch in dieser Arbeit wiesen Patienten über 70 Jahre eine längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus auf (Stettler, 2017).

Blutprodukte

Im Rahmen der in dieser Arbeit untersuchten Querschnittsstudie wurde der Bedarf an Bluttransfusionen während der Aplasiezeit in den beiden Patientengruppen, PTSD belastet und unbelastet, ermittelt. Wie im Abschnitt „*Aplasiedauer*“ bereits beschrieben, besteht in diesem Zeitraum bei den Patienten eine Panzytopenie aufgrund der fehlenden Blutbildung. Aus diesem Zusammenhang ergibt sich die Notwendigkeit der Transfusion von Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten.

Zwar zeigte sich in Bezug auf die Anzahl der verabreichten EK's und dem Verdacht auf Vorliegen einer PTSD nach PCL-C kein signifikanter Zusammenhang, jedoch erhielten belastete Patienten tendenziell mehr EK's als unbelastete. Im Gegensatz dazu hing die Anzahl der verabreichten TK's, bivariat betrachtet, nicht von dem Vorliegen einer PTSD nach PCL-C ab. Somit konnte unsere Hypothese: *„Es existiert ein Zusammenhang zwischen Distress und dem Bedarf an Blutprodukten während der Aplasiezeit“* teilweise bestätigt werden.

In bisherigen Studien wurde der Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und dem Bedarf an Blutprodukten während der Aplasiezeit nicht näher untersucht, sodass hier eine Einordnung unserer Ergebnisse noch nicht möglich ist. Jedoch weisen unsere Beobachtungen darauf hin, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Bedarf an EK's und dem Vorliegen einer PTSD besteht. Dies erfordert jedoch noch eine weitere Bestätigung in zukünftigen Arbeiten mit größerer Fallzahl.

Infektionsgeschehen

Des Weiteren stellten wir die Hypothese auf, dass Patienten mit posttraumatischen Symptomen während der Aplasiezeit anfälliger für Infektionen und Fieber sind. Wir definierten Fieber ab einer Temperatur von 38,2°C, die während der Aplasiezeit täglich bestimmt wurde. Wir verglichen die Häufigkeit, mit der Fieber auftrat, in den beiden Patientengruppen, PTSD belastet und unbelastet. In der bivariaten Analyse zeigte sich für die Zielvariable Fieber kein signifikanter Zusammenhang mit dem Vorliegen einer PTSD nach PCL-C. Somit konnte diese Arbeitshypothese nicht bestätigt werden.

4.3 Transplantationsrelevante Variablen

Bei näherer Betrachtung der transplantationsrelevanten Variablen zeigte sich nebenbefundlich, dass das genetische Risiko einen Effekt auf den Bedarf an

Blutprodukten hatte. So konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an verabreichten EK's und dem genetischen Risiko festgestellt werden (Tabelle 20). In der linearen Regression zeigte sich ein tendenziell positiver Effekt ($p = 0,051$) zwischen einem hohen genetischen Risiko und der steigenden Anzahl verabreichter EK's (Tabelle 22). Außerdem litten Patienten mit einem hohen genetischen Risikoprofil während der Aplasiezeit häufiger an Fieber (Tabelle 16), obgleich in der bivariaten Analyse für die Zielvariable Fieber kein relevanter Zusammenhang mit dem genetischen Risiko festzustellen war.

Das genetische Risiko zählt neben der Stadieneinteilung nach ISS und der MRD (Kapitel 1.2.6) zu den Prognosefaktoren des Multiplen Myeloms (Wörmann, 2018). Neben der Prognose hat das genetische Risikoprofil der Patienten auch einen Einfluss auf das Therapieregime. Aufgrund der hohen Heterogenität des Multiplen Myeloms, muss die Therapie individuell an die Patienten angepasst werden.

Inwieweit sich das genetische Risikoprofil auf den Bedarf an Blutprodukten und das Infektionsgeschehen während der Aplasiezeit auswirkt, wurde bis jetzt noch nicht genauer untersucht. Unsere Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass das genetische Risikoprofil der Patienten mit diesen Variablen in Zusammenhang steht. Dabei ist zu beachten, dass Blutprodukte wie jedes andere Medikament nicht frei von Nebenwirkungen sind. Im Zusammenhang mit der Verabreichung von EK's sind eine Reihe von Komplikationen wie unter anderem allergische, hämolytische, febrile (nicht hämolytische) Transfusionsreaktionen, Hypothermie, Hyperkaliämie transfusionsassoziierte Volumenüberladungen beschrieben, die im Rahmen einer Transfusion entstehen können (Delaney, 2016). In weiteren Studien ist beschrieben, dass die Transfusion einer einzelnen Blutkonserve die Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarktes oder eines ischämischen Schlaganfalls erhöhen kann und mit einem längeren Krankenhausaufenthalt in Zusammenhang steht (Whitlock, 2015). Außerdem kann trotz maßgeblich verbesserter Prozessabläufe eine Fehltransfusion oder eine Übertragung von Erregern nicht zu 100 Prozent ausgeschlossen werden (PBM, 2017).

Unter Berücksichtigung der Risiken, die mit einer Transfusion von Blutprodukten verbunden sind, scheint es sinnvoll, die Anzahl verabreichter Blutprodukte so gering wie möglich zu halten. Erklärungsansätze, weshalb Patienten mit genetischen Hochrisikomarkern einen erhöhten Transfusionsbedarf haben, gibt es bisher nicht. Aufgrund dessen sollten unsere Ergebnisse in weiteren Studien mit höheren Fallzahlen

überprüft werden, da sich möglicherweise Therapieoptimierungen für Patienten mit einem genetischen Hochrisikoprofil ergeben könnten.

4.4 Einschränkungen der Studie

Die vorliegende Studie weist aus methodenkritischer Sicht betrachtet mehrere Limitationen auf.

Die Stichprobe der Teilnehmer $N = 47$ scheint verhältnismäßig klein in Relation zu den ca. 6500 Patienten, die jährlich in Deutschland an einem Multiplen Myelom erkranken (Wörmann, 2018). Unsere Ergebnisse sind aufgrund dessen nur eingeschränkt repräsentativ. Die Tatsache, dass in die Studie ausschließlich Patienten mit der Diagnose eines Multiplen Myeloms, das als seltene Krebserkrankung gilt, eingeschlossen wurden, reduziert jedoch das zur Verfügung stehende Patientenkollektiv. Im Vordergrund stand jedoch die Homogenität der Stichprobe, weshalb wir an den Einschlusskriterien festhielten und damit die begrenzte Patientenanzahl in Kauf nahmen.

Die Messinstrumente, die zur Datenerhebung dieser Untersuchung genutzt wurden, waren sehr umfangreich. Das Beantworten der Fragebögen war mit einem nicht unerheblichen Maß an Konzentration, Zeit und Motivation verbunden. Eine Nebenwirkung der Hochdosischemotherapie, welche die Patienten vor der autologen Stammzelltransplantation erhalten, ist die orale Mucositis. Diese hat eine Vielzahl klinischer Konsequenzen zur Folge. Die betroffenen Patienten leiden unter starken Schmerzen bei eingeschränkter oraler Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme (Ortner, 2017). Außerdem wurden die Patienten in der Phase der Aplasie am Tag ihrer autologen Stammzelltransplantation befragt. Der Zeitpunkt der Befragung erfolgte somit in einer besonderen Belastungssituation. Dies lässt vermuten, dass sich körperlich oder emotional sehr belastete Patienten nicht dazu in der Lage sahen, an der Studie teilzunehmen oder diese vorzeitig abbrechen mussten. Vielleicht haben aufgrund dessen eher Patienten, die in einer besseren psychischen und physischen Verfassung waren, an der Studie teilgenommen.

Dieser Tatsache ist es wahrscheinlich auch geschuldet, dass einige der Fragebögen übersprungen oder unvollständig ausgefüllt wurden. Auch die erhobenen Angaben der Patienten müssen kritisch hinterfragt werden, da auch diese vielleicht nicht immer bei voller Konzentration bearbeitet wurden.

Ob bei den Patienten eine PTSD vorlag, wurde mit dem PCL-C Fragebogen erfasst. Dieser zählt zu den meistgenutzten Selbstbeurteilungsinstrumenten für die Erfassung

einer PTSD und lässt sich an verschiedene Zeiträume sowie spezielle Ereignisse anpassen. Mit einer Sensitivität von 78 % und einer Spezifität von 86 % weist er gute psychometrische Kennwerte auf und kann als valides Instrument für die Erfassung einer PTSD angesehen werden (Weathers, 1993, Mehnert, 2006b). Die Daten für diese Querschnittsstudie wurden in der Phase der Aplasiephase am ersten Tag der Stammzelltransplantation erhoben. Dieses begrenzte Zeitintervall erschwert es, die Ergebnisse einer PTSD oder einer akuten Belastungsreaktion zuzuordnen. Dabei ist die akute Belastungsreaktion durch gesteigerte Affekte geprägt, die unmittelbar nach einem traumatischen Ereignis auftreten, während die PTSD meist eine verzögerte, protrahierte Reaktion auf das Erlebte darstellt (Flatten, 2011). Wie in der Pathogenese (Abschnitt 1.2.2) erläutert, zählen das MGUS sowie das SMM zu den klinischen Vorstufen des Multiplen Myeloms. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich aus den Vorstufen nach 20 Jahren eine maligne Erkrankung entwickelt, liegt je nach Risikofaktoren zwischen 5 bis 50 Prozent (Scheid, 2021). Bereits durch die Diagnosestellung einer malignen Erkrankung, kann es zu der Entwicklung einer PTSD kommen (vgl. Abschnitt 1.3.1). Somit ist es durchaus möglich, dass zum Zeitpunkt der ASZT bereits eine PTSD vorlag.

Die Therapie einer PTSD gestaltet sich zudem langwierig sowie schwierig und eine Chronifizierung der Erkrankung ist möglich. Ob und wie sich das Vorliegen einer PTSD auf Spätfolgen der Transplantation wie zum Beispiel Kardiovaskuläre Komplikationen, die Rezidivneigung und Mortalität auswirkt, konnte in dem kurzen Beobachtungszeitraum nicht bewertet werden.

Zur Erhebung einer vorliegenden psychosozialen Belastung wurden in dieser Querschnittsstudie ausschließlich Fragebögen genutzt. Diese können jedoch keine exakte Diagnose einer klinisch relevanten psychischen Störung leisten. In vorangegangenen Studien konnten deutliche Unterschiede in der Erfassung von PTSD durch einen Fragebogen im Gegensatz zu einem klinischen Interview gezeigt werden. Es zeigten sich höhere Prävalenzen, wenn die PTSD durch Fragebögen detektiert wurde als in einem strukturierten Interview. Dabei schienen Patienten, die nur in Fragebögen auffällig waren, eher an einer akuten Belastungsstörung zu leiden, während eine PTSD im Interview nur bei Patienten nachweisbar war, die über klar abgrenzbare traumatische Ereignisse berichteten (Köllner, 2019, Einsle, 2012, Mehnert, 2013). In zukünftigen Untersuchungen empfiehlt es sich, zusätzlich zum Fragebogen ein diagnostisches Interview zur Diagnosestellung einer PTSD durchzuführen.

4.5 Stärken der Studie

Einige Faktoren tragen zu einer guten Vergleichbarkeit der Stichprobe dieser Untersuchung bei. Während die drei in Kapitel 1.4 aufgeführten Studien Vorarbeiten Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten oder Therapieregimen untersuchten, wurden in diese Studie ausschließlich Patienten mit der Diagnose eines Multiplen Myeloms eingeschlossen. Außerdem wurden alle Patienten am Tag ihrer autologen Stammzelltransplantation befragt. Es handelte sich bei allen Studienteilnehmern um die erste autologe Stammzelltransplantation. Die sich daraus ergebende Homogenität des Patientenkollektivs ist als Stärke der Studie zu werten.

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Untersuchung erstmals der Einfluss von Distress auf weitere transplantationsrelevante Variablen untersucht. Während die in Kapitel 1.4 betrachteten Studien ausschließlich die Auswirkung auf die Immunrekonstitution untersuchten, haben wir auch den Bedarf an Blutprodukten und das Infektionsgeschehen der Studienteilnehmer während der Aplasiezeit beobachtet. Auch die Auswirkung psychosozialer Belastung auf die gesamte klinische Aufenthaltsdauer bei autologer Stammzelltransplantation wurde erstmals in unserer Untersuchung berücksichtigt.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die ermittelte Prävalenz für das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Belastung lag in der Stichprobe dieser Untersuchung bei 48,9 %. Bei Patienten, die unter einem hohen Maß an psychosozialer Belastung leiden, besteht das Risiko, dass sich eine klinisch relevante psychische Störung entwickelt, vor allem, wenn bereits im Vorhinein Anzeichen für eine solche vorlagen. Die in dieser Studie errechnete Häufigkeit reiht sich in die Ergebnisse der bisherigen Forschung ein. Im Jahr 2018 erschien eine Studie, die den Einfluss psychiatrischer Komorbiditäten auf die Inanspruchnahme von Kosten der Gesundheitsversorgung bei Patienten mit Multiplem Myelom untersuchte. Bei 42,1 % der Patienten konnte eine psychische Komorbidität festgestellt werden (Niazi, 2018). Die erhobenen Zahlen in unserer Untersuchung bestätigen die Vermutung, dass die Diagnose eines Multiplen Myeloms zu einer nicht unerheblichen Belastung für die Patienten führt. Patienten mit einer malignen Erkrankung leiden - neben der körperlichen Belastung durch die Erkrankung selbst und der damit verbundenen Therapie mit ihren Nebenwirkungen - außerdem unter der Sorge um Familie oder Beruf, an Schuldgefühlen im Rahmen einer subjektiven Krankheitstheorie sowie der Furcht vor einer Progredienz der Erkrankung und unter der Angst vor dem Sterben (Weis&Faller, 2012, Chapple, 2004). Außerdem konnte in der Studie von Niazi et al. gezeigt werden, dass das Vorliegen einer psychischen Komorbidität zu einem Anstieg der Behandlungskosten führt und mit einer vermehrten Beanspruchung des Gesundheitssystems einhergeht (Niazi, 2018). Vor diesem Hintergrund erklärt sich die Notwendigkeit, Patienten mit Bedarf an psychotherapeutischer Unterstützung frühzeitig im Krankheitsverlauf zu detektieren und über entsprechende Angebote aufzuklären. Es sollte eine gründliche Diagnostik psychischer Störungen in Form eines klinischen Interviews erfolgen und bei entsprechender Indikation eine adäquate psychoonkologische Betreuung bzw. eine psychotherapeutische Behandlung zur Verfügung gestellt werden.

Zwar konnten wir im Gegensatz zu den in Kapitel 1.4 aufgeführten Studien keinen Zusammenhang von Distress auf die hämatopoetische Rekonstitution, gemessen an der Dauer der Aplasiezeit, nachweisen. Jedoch zeigen unsere Ergebnisse in Bezug auf die transplantationsrelevanten Variablen, dass ein relevanter Zusammenhang zwischen Distress und dem Bedarf an Blutprodukten in der Aplasiezeit besteht. Des Weiteren wurden in dieser Untersuchung signifikante Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen eines genetischen Hochrisikoprofils und einem vermehrten Bedarf an Blutprodukten nachgewiesen. Die Phase der Neutropenie während der Knochenmarksaplasie trägt nach wie vor wesentlich zur Morbidität nach Transplantation bei (Saito, 2003, Knight,

2014, Mouthon 1999). Aufgrund dessen scheint es umso wichtiger, Risikofaktoren in dieser vulnerablen Phase zu minimieren und so das Outcome der Patienten zu verbessern. Unsere Ergebnisse sollten in Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden. Vor allem in Bezug auf das Vorliegen einer psychischen Komorbidität könnte es interessant sein, inwieweit psychotherapeutische Maßnahmen einen Einfluss auf den Bedarf an Blutprodukten von belasteten Patienten in der Aplasiephase haben.

Auch wenn die drei Studien in Kapitel 1.4 einen Einfluss von Distress auf die Dauer der Immunrekonstitution nahelegen, sind die genauen Mechanismen, wie sich psychosozialer Distress auf die Mobilisation der Stammzellen auswirkt, weiterhin unklar. In Bezug auf die PTSD sollte in zukünftigen Studien der Einfluss der einzelnen Symptomcluster wie zum Beispiel das Wiedererleben traumatischer Ereignisse oder die gesteigerte Erregbarkeit (Hyperarousal) genauer untersucht werden. Somit könnten weitere Erkenntnisse zum Verständnis der Rolle des sympathischen Nervensystems auf den Transplantationsverlauf bei Patienten mit Multiplem Myelom gewonnen werden.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss psychosozialer Belastungsfaktoren auf den Verlauf einer Stammzelltransplantation zu untersuchen. Die primäre Fragestellung war, ob sich das Vorliegen einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) auf die Dauer der Immunrekonstitution, gemessen an der Aplasiezeit, auswirkt. Der Untersuchung liegen Daten aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg zugrunde, die im Rahmen einer monozentrischen Querschnittsstudie erhoben wurden. An der Studie nahmen 50 Patienten mit der Diagnose eines Multiplen Myeloms teil, die am Tag ihrer ersten autologen Stammzelltransplantation befragt wurden. Anhand von Fragebögen konnten die Patienten Angaben zu ihrer individuellen psychischen Belastung machen. Für die statistische Auswertung wurden die Angaben aus dem NCCN-Distress-Thermometer und dem PCL-C ausgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass in der Stichprobe ein hohes Maß an psychosozialen Distress vorlag. So gaben 48,9 % der Studienteilnehmer eine behandlungsbedürftige Belastung im NCCN-Distress-Thermometer an. Bei 15 % der Patienten wies der PCL-C auf das Vorliegen einer PTSD hin. Die primäre Annahme dieser Untersuchung, dass Patienten mit Multiplen Myelom und der Notwendigkeit einer autologen Stammzelltransplantation ein hohes Maß an Distress aufweisen, konnte teilweise bestätigt werden. Die Dauer der Aplasiezeit ergab keinen Zusammenhang mit dem Verdacht auf Vorliegen einer PTSD nach PCL. Doch zeigte sich, dass die Symptome einer PTSD überraschenderweise einen negativen Einfluss auf die Länge des Klinikaufenthaltes hatte. Demnach waren Patienten mit einer stärker ausgeprägten PTSD-Symptomatik kürzer im Krankenhaus ($p = 0,076$). Die Anzahl verabreichter Blutprodukte während der Aplasiezeit war für Patienten mit einer PTSD tendenziell höher als für Unbelastete. Zudem erhielten Patienten mit einem erhöhten genetischen Risiko signifikant mehr EK's als Patienten mit einem geringeren genetischen Risiko ($p = 0,033$). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass psychosozialer Distress in Form einer PTSD sowohl einen Effekt auf die Gesamtaufenthaltsdauer der Patienten als auch auf den Bedarf an Blutprodukten während der Aplasiephase hat. Zudem konnte gezeigt werden, dass auch das genetische Risikoprofil der Patienten eine Rolle während dieser kritischen Phase spielt. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Phase der Aplasie einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf von Patienten mit Multiplem Myelom hat, stellen die gewonnenen Erkenntnisse lohnenswerte Anknüpfungspunkte für zukünftige Forschungsarbeiten dar.

6 Literaturverzeichnis

Ader, C. 1975. Behaviorally conditioned Immunosuppression. *Psychosomatic Medicine Vol. 37, No. 4.*

Ader, R. 1995. Psychoneuroimmunology. *Ilar Journal.*

Ader, R. 2001. Psychoneuroimmunology. In: Smelser, N. J. & Baltes, P. B. (Eds.) *International Encyclopedia Of The Social & Behavioral Sciences.* Oxford: Pergamon.

Afan, A. M. *et al.* 1997. Bone marrow innervation regulates cellular retention in the murine haemopoietic system. *British Journal of Haematology*, 98, 569-577.

Akizuki, N. *et al.* 2003. Development of a brief screening interview for adjustment disorders and major depression in patients with cancer. *Cancer*, 97, 2605-13.

Anderson, K. O. *et al.* 2007. Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 39, 759-766.

Andrykowski, M. A. *et al.* 1998. Posttraumatic stress disorder after treatment for breast cancer: Prevalence of diagnosis and use of the PTSD Checklist—Civilian Version (PCL-C) as a screening instrument. *Journal of consulting and clinical psychology*, 66, 586.

Andrykowski, M. A., Kangas M. 2010. Posttraumatic stress disorder associated with cancer diagnosis and treatment. *Psycho-Oncology*, 2, 348-357.

APA (Amercian Psychiatric Association) 2015. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5.

Aschenbrenner, A. *et al.* 2003. Prädiktoren für psychische Beeinträchtigungen und Störungen bei Patienten mit Tumorerkrankungen. Ein systematischer Überblick empirischer Studien. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*, 12, 15-28.

Avet-Loiseau, H. *et al.* 2009. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *Journal Of Clinical Oncology*, 27, 4585.

Benjamin, J. E., Gill, S., Negrin, R. S. 2010. Biology and clinical effects of natural killer cells in allogeneic transplantation. *Current opinion in oncology*, 22, 130-137.

- Bergsagel, P. L., Chesi, M. 2013. V. Molecular classification and risk stratification of myeloma. *Hematological oncology*, 31 Suppl 1, 38-41.
- Blomberg, B. B. *et al.* 2009. Psychosocial adaptation and cellular immunity in breast cancer patients in the weeks after surgery: An exploratory study. *Journal of Psychosomatic Research*, 67, 369-376.
- Boyes, A., *et al.* 2013. How does the distress thermometer compare to the Hospital Anxiety And Depression Scale for detecting possible cases of psychological morbidity among cancer survivors? *Support Care Cancer*, 21, 119-27.
- Brähler, E., Zenger M. Kemper C. J. 2015. *Psychologische und sozialwissenschaftliche Kurzskalen: Standardisierte Erhebungsinstrumente für Wissenschaft und Praxis*, MWV.
- Brodde, G. E., *et al.* 1981. The B-Adrenergic Rereceptor In Human Lymphocytes: Subclassifacation By The Use Of A New Radio-Ligand, (\pm)- α -Piodocynopindolol. *Life Sciences*, Vol. 29, Pp. 2189-2198.
- Burnet, F. M. 1970. The concept of Immunological Surveillance. *Progress in Tumor Research*, 1-27.
- Byron, J. W. 1972. Evidence for a β -adrenergic receptor initiating DNA synthesis in haemopoietic stem cells. *Experimental Cell Research*, 71, 228-232.
- Campbell, J. P. *et al.* 2009. Acute exercise mobilises CD8+ T lymphocytes exhibiting an effector-memory phenotype. *Brain, Behavior, And Immunity*, 23, 767-775.
- Carbone, E. *et al.* 2005. HLA Class I, NKG2D, and natural cytotoxicity receptors regulate multiple myeloma cell recognition by natural killer cells. *Blood*, 105, 251-258.
- Cavo, M. *et al.* 2017. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 Emn02/Ho95 Study. *Blood*, 130, 401.
- Chapple, A., Ziebland S., Mcpherson A. 2004. Stigma, shame, and blame experienced by patients with lung cancer: Qualitative Study. *Bmj*, 328, 1470.
- Chen, M.-L., Chen M.-C., Yu C.-T. 2011. Depressive symptoms during the first chemotherapy cycle predict mortality in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Supportive Care In Cancer*, 19, 1705-1711.

Cole, S. W. *et al.* 2015. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, 15, 563-572.

Conybeare, D. *et al.* 2012. The PTSD Checklist—Civilian Version: Reliability, validity, and factor structure in a nonclinical sample. *Journal of clinical psychology*, 68, 699-713.

Costanzo, E. S., Juckett, M. B., Coe, C. L. 2013. Biobehavioral influences on recovery following hematopoietic stem cell transplantation. *Brain, Behavior, And Immunity*, 30, S68-S74.

Dankert, A. *et al.* 2003. [Fear of progression in patients with cancer, diabetes mellitus and chronic arthritis]. *Rehabilitation (Stuttg)*, 42, 155-63.

Daruna, J. H. 2012. Chapter 1 - Introduction. *In: Daruna, J. H. (Ed.) Introduction To Psychoneuroimmunology (Second Edition)*. San Diego: Academic Press.

Delaney, M. *et al.* 2016. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *The Lancet*, 388, 2825-2836.

Dhodapkar, M. V. *et al.* 2003. A reversible defect in natural killer T Cell Function characterizes the progression of premalignant to malignant multiple myeloma. *Journal of Experimental Medicine*, 197, 1667-1676.

Dilling, H. 2015. *Internationale Klassifikation Psychischer Störungen*.

Dimopoulos, M. A., *et al.* 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22, 1485-1493.

Duhamel, K. N. *et al.* 2010. Randomized clinical trial of telephone-administered cognitive-behavioral therapy to reduce post-traumatic stress disorder and distress symptoms after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 28, 3754-61.

Durie, B. G., Salmon, S. E. 1975. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36, 842-54.

Einsele, H. *et al.* 2017. Response-adapted consolidation with Bortezomib after ASCT improves progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*, 31, 1463-1466.

Einsle, F., Kraft D., Köllner V. 2012. Post-traumatic stress disorder (PTSD) in cardiology and oncology — Which diagnostic tools should be used? *Journal Of Psychosomatic Research*, 72, 434-438.

Engler, H., *et al.* 2004. Effects of repeated social stress on leukocyte distribution in bone marrow, peripheral blood and spleen. *Journal Of Neuroimmunology*, 148, 106-115.

Flatten, U. G. *et al.* 2011. S3 – Leitlinie, Posttraumatische Belastungsstörung ICD-10: F43.1. *Trauma&Gewalt 5.Jahrgang Heft 3/2011*.

Friese, C. R. *et al.* 2009. Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*, 50, 392-400.

Frommberger, U., Angenendt, J, Berger, M 2014. Post-traumatic stress disorder. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111, 59-65.

Gekid, (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland) 2016. Multiples Myelom.

Gil, F., *et al.* 2005. Use of distress and depression thermometers to measure psychosocial morbidity among southern european cancer patients. *Support Care Cancer*, 13, 600-6.

Giralt, S. 2010. 200 mg/m² melphalan - the gold standard for multiple myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 7, 490-491.

Giralt, S. *et al.* 2009. 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.

Gold, S. M. *et al.* 2004. Higher beck depression scores predict delayed epinephrine recovery after acute psychological stress independent of baseline levels of stress and mood. *Biological Psychology*, 67, 261-273.

Gotlieb, N. *et al.* 2015. The misleading nature of in vitro and ex vivo findings in studying the impact of stress hormones on NK cell cytotoxicity. *Brain, Behavior, And Immunity*, 45, 277-286.

Gräfe, K. *et al.* 2004. Screening Psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". *Diagnostica*, 50, 171-181.

- Gratwohl, A. *et al.* 2002 Hämatopoietische Stammzelltransplantation. *EMH Media*, 597-606.
- Green, B. L. *et al.* 1998. Prevalence of posttraumatic stress disorder in women with breast cancer. *Psychosomatics*, 39, 102-111.
- Gregurek, R. *et al.* 1996. Anxiety as a possible predictor of acute GVHD. *Bone Marrow Transplantation*, 18, 585-589.
- Greipp, P. R. *et al.* 2005. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 23, 3412-20.
- Hadden, J. W., Hadden E. M., Middleton E. 1970. Lymphocyte blast transformation: I. Demonstration of adrenergic receptors in human peripheral lymphocytes. *Cellular Immunology*, 1, 583-595.
- Hansson, M., *et al.* 2009. Comparison of two self-rating scales to detect depression: HADS and PHQ-9. *Br J Gen Pract*, 59, E283-8.
- Hauser, W., *et al.* 2006. [The influence of psychiatric comorbidity on the length of hospital stay of medical inpatients within the German Diagnosis Related Groups System]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 56, 370-5.
- Häuser, W., *et al.* 2006. Einfluss Psychischer Komorbidität Auf Die Stationäre Verweildauer Internistischer Patienten Im G-DRG-System. *PPMP-Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie*, 56, 370-375.
- Hefner, J. 2017. PNI Übersicht. *Der Onkologe*.
- Hefner, J. & Csef, H. 2011. Psychoneuroimmunologie und Krebs. *Der Onkologe*, 17, 839-850.
- Herschbach, P. *et al.* 2005. Fear of progression in chronic diseases: Psychometric properties of the Fear of Progression Questionnaire. *J Psychosom Res*, 58, 505-11.
- Herschbach, P. *et al.* 2001. Diagnostik von Progredienzangst–Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Progredienzangst bei Patienten mit Krebserkrankungen, Diabetes Mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Rehabilitation. *Psychotherapie und Medizinische Psychologie der Technischen Universität München*, 7.

Herschbach, P. & Weis, J. 2008. Screeningverfahren in der Psychoonkologie. *Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten*. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft.

Hobfoll, J. I. G., et al. 2016. Posttraumatic stress symptoms predict impaired neutrophil recovery in stem cell transplant recipients. *Psychooncology HHS Public Acces*.

Hochhausen, N. et al. 2007. Social support, optimism, and self-efficacy predict physical and emotional well-being after bone marrow transplantation. *J Psychosoc Oncol*, 25, 87-101.

Höcker, A. & Mehnert, A. 2012. Posttraumatische Belastung bei Krebspatienten: Validierung der deutschen Version der Posttraumatic Stress Disorder Checklist–Civilian Version (PCL-C). *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*, 21, 68-79.

Holland, J. C., Bultz, B. D., National Comprehensive Cancer, Network 2007. The NCCN guideline for distress management: A case for making distress the sixth vital sign. *J Natl Compr Canc Netw*, 5, 3-7.

Holland, J. C. & Reznik, I. 2005. Pathways for psychosocial care of cancer survivors. *Cancer*, 104, 2624-37.

Hoodin, F., et al. 2006. Do negative or positive emotions differentially impact mortality after adult stem cell transplant? *Bone Marrow Transplantation*, 38, 255-264.

Jackson, G. et al. 2017. Lenalidomide maintenance significantly improves outcomes compared to observation irrespective of cytogenetic risk: Results of the Myeloma XI trial. *Blood*, 130, 436.

Jacobsen, P. B. et al. 2005. Screening For Psychologic Distress In Ambulatory Cancer Patients. *Cancer*, 103, 1494-502.

Jerosch, J., Linke, C. 2016. 11.1 Paradigmenwechsel in der medizinischen Versorgung seit Einführung der DRG–102 11.2 Wie viel Krankenhaus braucht der Patient? 103 11.3 Gängige Glaubenssätze im Klinikalltag in Verbindung mit der Verweildauer 105. *Patientenzentrierte Medizin in Orthopädie und Unfallchirurgie: Lösungen für Patientenorientierung, Qualität und Wirtschaftlichkeit*, 103.

Kadan-Lottick, N. S. et al. 2005. Psychiatric Disorders and mental health service use in patients with advanced cancer: a report from the coping with

cancer study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal Of The American Cancer Society*, 104, 2872-2881.

Känel 2011. *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*.

Katayama, Y. *et al.* Stem cell egress from bone marrow. *Cell*, 124, 407-421.

Kaysen, D., *et al.* 2014. Proximal relationships between PTSD and drinking behavior. *European Journal Of Psychotraumatology*, 5, 26518.

Knight, J. M., *et al.* 2013. Psychosocial factors and hematopoietic stem cell transplantation: potential biobehavioral pathways. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 2383-93.

Knight, J. M. *et al.* 2014. Peri-transplant psychosocial factors and neutrophil recovery following hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS One*, 9, E99778.

Koenen, K. C. *et al.* 2008. The developmental mental-disorder histories of adults with posttraumatic stress disorder: A prospective longitudinal birth cohort study. *Journal Of Abnormal Psychology*, 117, 460.

Köllner, V. 2019. Posttraumatische Belastungsstörungen bei körperlichen Erkrankungen und medizinischen Eingriffen. *In: Maercker, A. (Ed.) Traumafolgestörungen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Kortüm, K. M. *et al.* 2016. Targeted sequencing of refractory myeloma reveals a high incidence of mutations in CRBN and Ras pathway genes. *Blood*, 128, 1226-1233.

Krauss, O., *et al.* 2006. [Patients after prostatectomy. Psychiatric comorbidity, need for psychooncological treatment and quality of life]. *Urologe A*, 45, 482-8.

Kroenke, K., Spitzer R. L., Williams J. B. 2001. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, 16, 606-13.

Kyle, R. A. *et al.* 2003. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 78, 21-33.

Laakko, T., Fraker, P. 2002. Rapid changes in the lymphopoietic and granulopoietic compartments of the marrow caused by stress levels of corticosterone. *Immunology*, 105, 111-119.

Lee, S. J. *et al.* 2003. Optimistic expectations and survival after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 9, 389-396.

Levy, S., *et al.* 1987. Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer. *Journal Of Clinical Oncology*, 5, 348-353.

Light, K. C., Kothandapani R. V., Allen M. T. 1998. Enhanced cardiovascular and catecholamine responses in women with depressive symptoms. *International Journal of Psychophysiology*, 28, 157-166.

Lowe, B. *et al.* 2008. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the General Population. *Med Care*, 46, 266-74.

Lowe, B. *et al.* 2004. Diagnosing ICD-10 depressive episodes: Superior criterion validity of the Patient Health Questionnaire. *Psychother Psychosom*, 73, 386-90.

Ludwig, H. *et al.* 2008. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the international myeloma working group. *Blood*, 111, 4039-4047.

Maestroni, G. J. M., Conti A. 1994. Noradrenergic modulation of lymphohematopoiesis. *International Journal Of Immunopharmacology*, 16, 117-122.

Mcgregor, B. A., *et al.* 2013. The effect of pre-transplant distress on immune reconstitution among adult autologous hematopoietic cell transplantation patients. *Brain Behav Immun*, 30 Suppl, S142-8.

Mehnert, A., *et al.* 2009. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psycho-Oncology: Journal of the psychological, social and behavioral dimensions of cancer*, 18, 1273-1280.

Mehnert, A., *et al.* 2006a. Progredienzangst bei Brustkrebspatientinnen-Validierung der kurzform des Progredienzangstfragebogens Pa-F-Kf/ fear of progression in breast cancer patients-validation of the short form of the Fear of Progression Questionnaire (FOP-Q-SF). *Zeitschrift für psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, 52, 274-288.

Mehnert, A., *et al.* 2006b. [Assessment of psychosocial distress and resources in oncology--a literature review about screening measures and current developments]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 56, 462-79.

- Mehnert, A. *et al.* 2013. Prävalenz von Anpassungsstörung, akuter und posttraumatischer Belastungsstörung sowie somatoformen Störungen bei Krebspatienten. *PPmP-Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie*, 63, 466-472.
- Mehnert,A., Cao P., Koch U. 2006c. Die Erfassung Psychosozialer Belastungen und Ressourcen in der Onkologie-Ein Literaturüberblick zu Screeningmethoden und Entwicklungstrends. *PPMP-Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie*, 56, 462-479.
- Meredith, Y. S., *et al.* 1999. Validation of the PTSD Checklist-Civilian Version in survivors of bone marrow transplantation. *Journal Of Traumatuic Stress*.
- Merz, M. *et al.* 2016. Survival of elderly patients with multiple myeloma—Effect of upfront autologous stem cell transplantation. *European Journal Of Cancer*, 62, 1-8.
- Mikulasova, A. *et al.* 2017. 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.
- Miller, G. E., *et al.* 2005. Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress. *Psychosomatic Medicine*, 67.
- Mills, P. J., *et al.* 1995. Lymphocyte subset redistribution in response to acute experimental stress: effects of gender, ethnicity, hypertension, and sympathetic nervous system. *Brain, Behavior, And Immunity* 9, 61-69.
- Morris, M. C., Rao U. 2013. Psychobiology of PTSD in the acute aftermath of trauma: integrating research on coping, HPA function and sympathetic nervous system activity. *Asian Journal Of Psychiatry*, 6, 3-21.
- Mouthon , P. D. *et al.* 1999. Thrombopoetin promote hematopoietic recovery and survival after high-dose whole body irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 43, No. 4, Pp. 867–875.
- Muchtar, E. *et al.* 2016. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. *Bone Marrow Transplantation*, 51, 1449-1455.
- Network, (National comprehensive cancer Network) 2017. Distress treatment guidelines for patients.
- Niazi, S. *et al.* 2018. Impact of psychiatric comorbidities on health care utilization and cost of care in multiple myeloma. *Blood Advances*, 2, 1120-1128.

Ortner, P. 2017. S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen“ Und Umsetzung In Deutschland. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/S12312-016-0187-5>

Pascoe, S., Edelman S., Kidman A. 2000. Prevalence of psychological distress and use of support services by cancer patients at Sydney hospitals. *Australian & New Zealand Journal Of Psychiatry*, 34, 785-791.

PBM, (Network Coordination Centre) 2017. Patient Blood Management. <https://www.patientbloodmanagement.de/pbm-informationen-fuer-aerzte/>

Perkonig, A., et al. 2000. Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 46-59.

Prieto, J. et al. 2002. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *Journal Of Clinical Oncology* 20 (7), 1907–1917.

Rajkumar, S. V. 2016. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *American Society Of Clinical Oncology Educational Book*, E418-E423.

Ransom, S., Jacobsen P. B., Booth-Jones M. 2006. Validation of the Distress Thermometer with bone marrow transplant patients. *Psychooncology*, 15, 604-12.

Rezaei, O., et al. 2012. The quality of life of hematological malignancy patients with major depressive disorder or subsyndromal depression. *Int J Psychiatry Med*, 44, 149-63.

Rödel, S. 2012. *Die ersten Wochen nach der Transplantation von Stammzellen* [Online]. Available: <https://www.transplantation-verstehen.de/spezialthemen/allogene-blutstammzelltransplantation/das-erste-jahr>

Rose, M., et al. 2011. Psychische Komorbidität. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 54, 83-89.

Roth, A. J. et al. 1998. Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. *Cancer*, 82, 1904-8.

Saito, T. et al. 2003. Immune reconstitution following reduced-intensity transplantation with cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin: serial comparison with conventional myeloablative transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 32, 601-8.

Sas, H., American Psychiatric, Association 1998. *Diagnostische Kriterien des diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen DSM-IV*, Hogrefe, Verlag für Psychologie.

Satin, J. R., Linden W., Phillips M. J. 2009. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: A Meta-Analysis. *Cancer*, 115, 5349-5361.

Schäfer, I. *et al.* 2019. S3-Leitlinie Posttraumatische Belastungsstörung. *Springer Verlag*.

Scheid, C *et al.* 2021. Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz.

Schwarz, R. & Götze, H. 2008. Psychoonkologie. *Psychotherapeut*, 53, 221-235.

Sephton, S. E. *et al.* 2009. Depression, cortisol, and suppressed cell-mediated immunity in metastatic breast cancer. *Brain, Behavior, And Immunity*, 23, 1148-1155.

Shah, V. *et al.* 2018. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients. *Leukemia*, 32, 102-110.

Sheerin, C. *et al.* 2016. A population-based study of help seeking and self-medication among trauma-exposed individuals. *Psychology Of Addictive Behaviors*, 30, 771.

Sonneveld, P. *et al.* 2016. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the international myeloma working group. *Blood*, 127, 2955-2962.

Spiegel, D., Giese-Davis J. 2003. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biological Psychiatry*, 54, 269-282.

Spitzer, R. L., Kroenke K., Williams J. B. 1999. 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, 1737-44.

Spitzer, R. L., *et al.* 2006. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Arch Intern Med*, 166, 1092-7.

Spitzer, R. L. *et al.* 1994. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 Study. *Jama*, 272, 1749-56.

Stettler, J. *et al.* 2017. Autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma: evaluation of its safety and efficacy. *Leukemia & Lymphoma*, 58, 1076-1083.

Storek, M. A. D. *et al.* 2001. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *The Journal Of The American Society Of Hematology* 97.11, 3380-3389.

Straka, C. *et al.* 2016. Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica*, 101, 1398.

Swendsen, J. *et al.* 2010. Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction*, 105, 1117-1128.

Tallen, G., Kühl J. 2017. Hämatopoetische Stammzelltransplantation. 216.

Teegen, F. 1997. Deutsche Übersetzung der Posttraumatic Stress Disorder Checklist (Pcl-C) des National Center For PTSD. *Hamburg, Germany: Universität Hamburg, Psychologisches Institut Iii.*

Tsigos, C., Chrousos G. P. 2002. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of psychosomatic research*, 53, 865-871.

Weathers, F. W., Huska J. A., Keane T. M. 1991. PCL-C for DSM-IV. *Boston: National Center for PTSD-Behavioral Science Division.*

Weathers, F. W. *et al.* 1993. The PTSD Checklist (PCL): reliability, validity, and diagnostic utility. annual convention of the international society for traumatic stress studies, San Antonio, Tx.

Weis, J. & Faller H. 2012. Psychosoziale Folgen bei Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 55, 501-508.

Whitlock, E. L., Kim H., Auerbach A. D. 2015. Harms associated with single unit perioperative transfusion: retrospective population based analysis. *BMJ : British Medical Journal*, 350, H3037.

WHO, B. 2020. ICD-10-GM Version 2021.

Wilkins, K. C., Lang A. J., Norman S. B 2011. Synthesis of the psychometric properties of the PTSD Checklist (PCL) military, civilian, and specific versions. *Depression and Anxiety*, 28, 596-606.

Wörmann, C. D. *et al.* 2018. *Multiples Myelom* [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>

Yehuda, R. *et al.* 1998. Plasma norepinephrine and 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol concentrations and severity of depression in combat posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 44, 56-63

Abkürzungsverzeichnis

ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AL-Amyloidose	Leichtketten-Amyloidose
CCC	Comprehensive Cancer Center
CRAB	Hyper C alicemia, R enal insufficiency, A nemia, B one Lesions
CRP	C-reaktives Protein
CXCL-12	CXC-Motiv-Chemokin-12
del (1p)	Deletion 1p (Deletion des kurzen Arms von Chromosom 1)
del (13)	Deletion 13 (Deletion langer Arm von Chromosm 13)
del (17p)	Deletion 17p (Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
DT	NCCN-Distress-Thermometer
DTE	Days to Engraftment
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EMDR	Eye Movement and Reprocessing
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7 Scale
G-CSF	Granulocyte - Colony Stimulating Factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Ggt -/-	UDP-Galactose Ceramid Galktosyltransferase negative Mäuse
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgH	Immunglobulin Heavy, schwerer Immunglobulin-Lokus

IL2	Interleukin 2
ISS	International Staging System
IMWG	International Myeloma Working Group
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom
MRD	Minimal Residual Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
MYC	Onkogen MYC
NCNN	National Comprehensive Cancer Network
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
6 OHDA	6-Hydroxydopamin
PA-F	Progredienzangst Fragebogen
PCL-C	PTSD Checklist- Civilian Version
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
PNI	Psychoneuroimmunologie
PRIME-MD	Primary Care Evaluation of Mental Disorders
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PTSD	Postraumatic Stress Disorder
RAS	G-Protein RAS (rat-sarcoma)
SNS	Sympathisches Nervensystem
SPSS	Statistical Package for Social Science
SZT	Stamzelltransplantation
TF-KVT	Traumafokussierte kognitive Verhaltenstherapie
Th₁-Zytokine	T-Helferzelle 1
Th₂	T-Helferzelle
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor
TSS-Level	Traumarelated Stress Symptoms

VTD	Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason
VLT	Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM V.A. EINE PTSD UND DER DAUER DER APLASIEZEIT	45
ABBILDUNG 2: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM V.A. EINE PTSD UND DER AUFENTHALSDAUER IM KRANKENHAUS.....	46
ABBILDUNG 3: ÜBERSICHT ÜBER DIE VERABREICHTEN ERYTHROZYTENKONZENTRATE IN DER STUDIENPOPULATION WÄHREND DER APLASIEZEIT	48
ABBILDUNG 4: ÜBERSICHT ÜBER DIE VERABREICHTEN THROMBOZYTENKONZENTRATE IN DER STUDIENPOPULATION WÄHREND DER ALPLASIEZEIT	50

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DAS INTERNATIONALE STAGING SYSTEM DER INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP (GIRALT)	10
TABELLE 2: DIAGNOSEKRITERIEN (2014) FÜR DAS SYMPTOMATISCHE MULTIPLE MYELOM DER INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP (GIRALT)	11
TABELLE 3: PROGNOSE NACH DEM INTERNATIONAL STAGING SYSTEM ISS DER INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP (GIRALT).....	14
TABELLE 4: ÜBERLEBEN VON PATIENTEN MIT MULTIPLEM MYELOM IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ANZAHL PROGNOTISCH UNGÜNSTIGER ABERRATIONENEN IN EINER KOHORTE DER MYELOMA XI- STUDIE	15
TABELLE 5: BELASTUNGS- UND ANPASSUNGSSTÖRUNGEN	16
TABELLE 6: HÄUFIGKEIT PTBS ABHÄNGIG VON DER ART DES TRAUMAS	17
TABELLE 7: STUDIENDESIGN NACH (HOBFOLL, 2016)	22
TABELLE 8: STUDIENDESIGN (MCGREGOR, 2013)	24
TABELLE 9: STUDIENDESIGN (KNIGHT, 2014)	25
TABELLE 10: STUDIENDESIGN	29
TABELLE 11: MESSINSTRUMENTE DIESER ARBEIT	30
TABELLE 12: SOZIODEMOGRAFISCHE DATEN	31
TABELLE 13: KLINISCHE PARAMETER	33
TABELLE 14: SOZIODEMOGRAFISCHE DATEN	40
TABELLE 15: KLINISCHE PARAMETER	41
TABELLE 16: TRANSPLANTATIONSRELEVANTE VARIABLEN	42
TABELLE 17: ZEITRÄUME	43
TABELLE 18: AUSWERTUNG PCL-C.....	43
TABELLE 19: KOMORBIDE PSYCHISCHE STÖRUNGEN	44
TABELLE 20: ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN GENETISCHEM RISIKO UND GABE VON EKS.....	49
TABELLE 21: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM RISIKO NACH ISS UND DER ANZAHL TRANSFUNDIERTER THROMBOZYTENKONZENTRATE	51
TABELLE 22: ZUSAMMENHANG FIEBER WÄHREND DER APLASIEZEIT UND DEM V.A. EINE PTSD NACH PCL	51

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 Zeitunglesen 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

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

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

Anlage 3: 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

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 erster Stelle möchte ich meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Jochen Hefner, für die Überlassung des Themas, für seine Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Betreuung meiner Promotionsarbeit danken.

Herrn Prof. Dr. Knop möchte ich dafür danken, dass er die Leitung der Arbeit übernommen hat. Ohne ihn wäre die Durchführung des Projektes nicht möglich gewesen. Ein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. rer. nat. Otto, der einen entscheidenden Beitrag zur Fertigstellung dieser Arbeit geleistet hat.

Ebenso möchte ich Elisa Schwarz für die gute Zusammenarbeit danken, wir konnten uns immer gegenseitig unterstützen und gemeinschaftlich die Datenerhebung durchführen.

Ich möchte außerdem meinem Ehemann Jan Müller danken. Für seine Geduld und sein Verständnis über die lange Zeit hinweg. Er schafft es immer wieder mir, mit seiner Ruhe und Ausgeglichenheit über jede Schwierigkeit hinweg zu helfen. Ohne seine Unterstützung hätte ich nicht das Durchhaltevermögen gehabt, diese Arbeit abzuschließen.

Ich danke außerdem meinen Mädels – Maria, Elise und Sophie-, die immer für mich da waren und sind. Ich bin unendlich dankbar dafür, euch als Freundinnen zu haben