

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Querschnittsanalyse zur Posttraumatischen Belastungsstörung  
nach allogener Stammzelltransplantation**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

**Katharina Drebing**

aus Würzburg

Würzburg, Januar 2018



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

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

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

**Tag der mündlichen Prüfung:** 15.03.2019

**Die Promovendin ist Ärztin**

Meiner Familie

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Stammzelltransplantation	1
1.1.1 Definition der allogenen Stammzelltransplantation	1
1.1.2 Stammzellquelle	3
1.1.3 Konditionierung	4
1.1.4 Mögliche Komplikationen der allogenen SZT	5
1.1.5 Regeneration des Immunsystems	5
1.1.6 Infektionen	6
1.1.7 GvHD	7
1.1.8 GvL Effekt	10
1.1.9 Mortalität	10
1.1.10 Stress im Zusammenhang mit allogener SZT	11
1.2 Posttraumatische Belastungsstörung	12
1.2.1 Definition	12
1.2.2 Partielle PTBS	14
1.2.3 Ätiologie der PTBS	15
1.2.4 Komorbiditäten der PTBS	19
1.2.5 Prävalenz der PTBS bei Karzinompatienten	19
1.2.6 Prädiktoren der PTBS	20
1.2.7 Therapie der PTBS	21
1.3 Zielsetzung	24
2. Patienten und Methoden	25
2.1 Studiendesign	25
2.2 Ethikvotum	26
2.3 Untersuchungszeitraum und Studienstandort	26

2.4 Patientenkollektiv	26
2.5 Erhebungsinstrumente	27
2.5.1 Klinische und soziodemographische Daten	27
2.5.2 PCL-C	27
2.6 Statistische Auswertung	28
3. Ergebnisse	29
3.1 Studienteilnehmer	29
3.1.1 In die Studie einbezogene Teilnehmer	29
3.1.2 Soziodemographische Merkmale	30
3.2 Auftreten einer PTBS nach allogener Stammzelltransplantation	31
3.3 Untersuchung möglicher Prädiktoren/Korrelationen	32
3.4 Psychiatrische Versorgung	34
3.5 Komorbiditäten	34
4. Diskussion	36
5. Zusammenfassung	44
6. Literaturverzeichnis	46
7. Abkürzungsverzeichnis	56
8. Abbildungsverzeichnis	58
9. Tabellenverzeichnis	59
10. Anhang	61
10.1 Verwendete Fragebögen	61
10.2. Übersichtstabelle – bisherige Studienlage	66
Danksagung	70

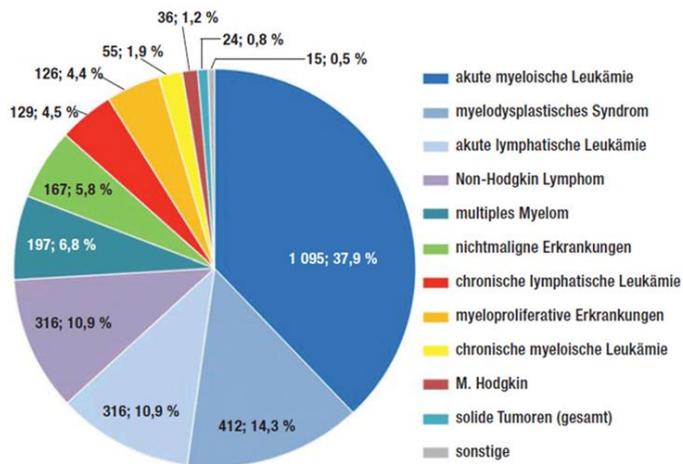
## **1. Einleitung**

### **1.1 Stammzelltransplantation**

#### **1.1.1 Definition der allogenen Stammzelltransplantation**

Die allogene Stammzelltransplantation (kurz: SZT) stellt ein etabliertes Verfahren zur potentiell kurativen Behandlung verschiedener hämatologischer und lymphatischer Erkrankungen dar [1]. Mit weltweit mehr als 25000 allogenen Stammzelltransplantationen pro Jahr ist diese Behandlungsmethode mittlerweile ein fester Bestandteil der Leukämie- und Lymphomtherapie [2-4]. Mit der Identifizierung und Typisierung der HLA Antigene in den 60er Jahren war der Grundstein für die erfolgreiche Durchführung dieses Therapieverfahrens gelegt. HLA steht für humanes Leukozytenantigen. Diese Proteine sind ein wichtiger Teil des Immunsystems des menschlichen Körpers. Es gibt verschiedene Untergruppen. Während das HLA I (mit seinen Isotypen HLA-A, HLA-B, HLA-C) auf fast allen kernhaltigen Zellen des Körpers exprimiert wird, wird das HLA II (mit seinen Isotypen HLA-DP, -DQ, -DR, -DN und -DO) speziell durch Zellen des Immunsystems (Leukozyten, Makrophagen, Langerhans Zellen und dendritische Zellen) exprimiert. Durch sie erkennt der Organismus ein Gewebe als körperfremd bzw. körpereigen. Bei einer Transplantation ist die Gewebekompatibilität entscheidend, d.h. je mehr HLA-Antigene übereinstimmen, desto niedriger ist das Risiko einer Abstoßungsreaktion. Neben Leukämien und Lymphomen wird die allogene Stammzelltransplantation auch bei Myelodysplastischen und Myeloproliferativen Syndromen, Multiplen Myelomen, Anämien und Immundefizienzsyndromen eingesetzt [5].

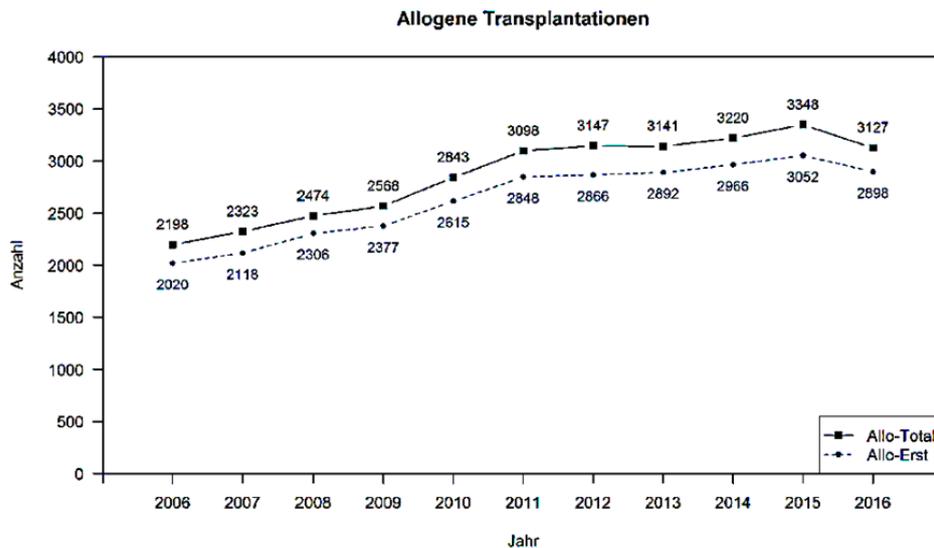
Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der Erkrankungen, bei denen in Deutschland eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wird. Sie basiert auf Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation 2013.



**Abbildung 1: Häufigkeit der Erkrankungen, bei denen in Deutschland eine allogene Stammzelltransplantation als Therapieform eingesetzt wird.**

(aus [6] mit freundlicher Genehmigung)

Der Einsatz allogener Stammzelltransplantationen hat in den letzten vier Jahrzehnten deutlich zugenommen. Die Einführung internationaler Spenderregister, haploidenter Spender (d.h. Spender, bei denen die Hälfte der Allele übereinstimmen, z.B. ein Elternteil) und Stammzellgewinnung aus der peripheren Blutbahn und Nabelschnurblut haben es ermöglicht, dass die Zahl der Transplantierten stetig steigt [3]. Neben den HLA-identischen Spendern (Matched-Related Donor, kurz: MRD und Matched-Sibling Donor, kurz: MSD) werden mittels internationaler Spenderregister immer mehr HLA kompatible Fremdspender (Matched-Unrelated Donor, kurz: MUD) gefunden. Ein optimaler Fremdspender sollte in 10/10 Allelen mit dem Empfänger übereinstimmen (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) [7]. Da nur etwa 25% der Patienten einen HLA identischen Verwandten haben, wird meist auf einen fremden Spender zurückgegriffen. Dank der Entwicklung großer, internationaler Spenderregister in den letzten Jahrzehnten ist es heutzutage möglich, je nach Ethnizität, für bis zu 70 % (Angaben für Weißeuropäer) der Patienten einen HLA passenden Spender zu finden [3, 7, 8]. Weltweit erfassen diese Register bis zu 25 Millionen freiwillige Spender [9]. In Deutschland werden jährlich etwas mehr als 3100 allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt [10]. An der Universitätsklinik Würzburg liegt die Zahl der allogenen transplantierten Personen seit 2010 im Mittel bei etwas mehr als 90 pro Jahr.



**Abbildung 2: Anzahl der allogenen Stammzelltransplantationen in Deutschland pro Jahr**  
(dem DRST Jahresbericht 2016 entnommen, mit freundlicher Genehmigung [10])

### **1.1.2 Stammzellquelle**

Die für die allogene SZT benötigten Blutstammzellen können aus unterschiedlichen Geweben gewonnen werden. Während diese Stammzellen früher meist dem Knochenmark entnommen wurden, werden heutzutage vermehrt Stammzellen aus dem peripheren Blut des Spenders verwendet. Hierfür wird dem Spender eine Woche vor der geplanten Entnahme der Zellen ein granulocytenstimulierender Faktor (Granulocyte colony-stimulating factor, kurz: G-CSF) verabreicht. Dies führt dazu, dass Blutstammzellen des Knochenmarkes in die periphere Blutbahn ausgeschwemmt und per Blutentnahme gewonnen werden können. Da sie auf ihrer Oberfläche einen bestimmten Marker (CD 34<sup>+</sup>) besitzen, können sie schließlich herausgefiltert, gereinigt, konzentriert und dem Empfänger appliziert werden (Vorgang der Leukapherese). Im Gegensatz zu der Knochenmarktransplantation (kurz: KMT) ist diese Prozedur für den Spender weitaus weniger invasiv. Außerdem kommt es nach dieser Art der Stammzellgewinnung zu einer schnelleren Regeneration der Blutbildung und des Immunsystems beim Empfänger. Es wird jedoch auch postuliert, dass aufgrund der höheren Dichte an T-Lymphozyten und der geringeren Dichte an regulatorischen Zellen des Knochenmarks (wie

etwa der mesenchymalen Stammzellen, kurz: MSCs) im Transplantat ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Graft-versus-Host-Reaktion (englisch: graft-versus-host disease, kurz: GvHD) besteht [11]. Eine weitere Quelle von Blutstammzellen stellt Nabelschnurblut dar. Hierbei wird direkt nach der Geburt Blut aus der Nabelschnur entnommen, daraus Stammzellen gewonnen und diese bis zu ihrem Einsatz eingefroren. Ein großer Vorteil dieser Methode ist, dass auch Stammzellen eines nicht HLA-kompatiblen Spenders verwendet werden können. Dieses Verfahren ist jedoch nicht sehr ergiebig hinsichtlich des Volumens an Blutstammzellen und die Aufbereitung sehr kostenintensiv. Die geringen Dosen pro Transplantat bedingen unter anderem eine längere Regenerationszeit nach der Transplantation [3, 5, 7, 12]. Letztgenannte Faktoren sind der Grund dafür, dass diese Stammzellquelle in den letzten Jahren wieder an Bedeutung verloren hat [10, 13]. Eine haploidentische Stammzelltransplantation ist eine weitere Option für Patienten, die in Ermangelung eines passenden Spenders ansonsten keine Aussicht auf Heilung hätten. Der HLA Typ von Spender und Empfänger stimmt bei dieser Form der Transplantation nur zur Hälfte überein. Für das Gelingen dieser Art der Transplantation ist eine spezielle Aufbereitung des Transplantates vonnöten. Die für eine GvHD verantwortlichen T-Zellen müssen möglichst aus dem Transplantat entfernt werden. Hierfür notwendige Verfahren werden in dem Kapitel 1.1.7 genauer erläutert.

### **1.1.3 Konditionierung**

Der Empfänger muss sich vor der Transplantation einer Konditionierungstherapie unterziehen. Ziel dieser Behandlung ist die Immunsuppression einerseits und die Eradikation der vorhandenen malignen Zellen andererseits. Man unterscheidet im Wesentlichen die Vollkonditionierung von der Intensitätsreduzierten Konditionierung (Reduced Intensity Conditioning, kurz: RIC). Bei der Vollkonditionierung kommen Zytostatika zum Einsatz, welche alleine (z.B. klassisch Busulfan + Cyclophosphamid) oder in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung (TBI = total body irradiation, 12 Gy) (z.B. TBI + Cyclophosphamid oder TBI + Etoposid) eine irreversible

Zytopenie hervorrufen. Die reduzierte Konditionierung kann myeloablativ (z.B. FBM = Fludarabin/BCNU/Melphalan) und nicht myeloablativ (TBI 2x2Gy + Fludarabin) sein. Die RIC wird heutzutage bevorzugt eingesetzt. Hierfür werden Kombinationen aus Fludarabin, Carmustin (BCNU), Melphalan und/oder fraktionierter Ganzkörperbestrahlung verwendet. Bei diesem Verfahren macht man sich die immuntherapeutische Kompetenz des Transplantates zunutze. Dieses schonendere Konditionierungsregime ermöglicht es auch, ältere Patienten und Patienten mit Komorbiditäten zu transplantieren.

#### **1.1.4 Mögliche Komplikationen der allogenen SZT**

Die allogene SZT stellt aus verschiedensten Gründen eine Belastung für die Patienten dar. Neben der malignen Grunderkrankung, der Angst vor einem möglichen Krankheitsrückfall und einer eingeschränkten Zukunftsperspektive sehen sich die Patienten mit diversen Komplikationen der Transplantation selbst konfrontiert. Die Toxizität der Konditionierung ist auf der einen Seite notwendig, um eine ausreichende Zytoreduktion zu bewirken, birgt auf der anderen Seite jedoch das Risiko multipler Organschäden. Des Weiteren beobachtet man im Zuge der toxischen Konditionierungstherapie ein erhöhtes Auftreten sekundärer Malignome [5]. Eine ausreichende Immunsuppression ist notwendig, um eine Transplantatabstoßung oder eine GvHD zu vermeiden, in der Zeit der maximalen Immunsuppression laufen die Patienten jedoch Gefahr an diversen Infektionen zu erkranken oder ein Rezidiv zu erleiden [5, 14].

#### **1.1.5 Regeneration des Immunsystems**

Für ein genaueres Verständnis, wann eine allogene transplantierte Person Gefahr läuft an diversen Infektionen zu erkranken, ist ein Kenntnis der Regeneration des Immunsystems nach erfolgter Transplantation vonnöten. Tabelle 1 macht deutlich, welche Zelllinien sich nacheinander erholen [15].

**Tabelle 1: Regeneration des Immunsystems (aus [15] mit freundlicher Genehmigung)**

Immunzellen	Zeit nach allogener SZT
Neutrophile > 0,5x10 <sup>9</sup> /L	~ 14 Tage bei PBSZ ~ 21 Tage für SZ aus KM ~ 30 Tage für SZ aus CB
NK Zellen	30-100 Tage
T-Zellen	100 Tage
CD 19 <sup>+</sup> B-Zellen	1-2 Jahre
PBSZ = Periphere Blutstammzelle, SZ = Stammzelle, KM= Knochenmark, CB = Nabelschnurblut	

Während sich das angeborene Immunsystem als erstes regeneriert, brauchen die T-Zellen für ihre Erholung bis zu 100 Tage. Die Schnelligkeit der Regeneration wird von der Art der Konditionierung und der Stammzellquelle beeinflusst. Je höher die Dosis der transfundierten T-Spenderzellen (PBSZ>KM>CB), desto schneller die Regeneration und geringer das Risiko möglicher Infektionen. Eine hohe T-Zell Dosis geht mit einem stärkeren GvL-Effekt (Graft versus Leukämie Effekt, siehe Kapitel 1.1.8) und geringerem Krankheitsrückfallrisiko, jedoch auch mit einem höheren GvHD Risiko (siehe Kapitel 1.1.7) einher. Diesem Problem versucht man mit dem Ansatz der Donor-Lymphozyteninfusion (kurz: DLI) zu begegnen. Hierbei werden Spender-T-Zellen dem Empfänger erst infundiert, wenn sich das Immunsystem bereits erholt hat.

### **1.1.6 Infektionen**

Die Kenntnis der Immunrekonstitution vorausgesetzt, lässt sich die Anfälligkeit für verschiedenste bakterielle, mykotische und virale Infektionen in dieser sensiblen Phase verstehen [15]. Hinsichtlich der Infektionsgefahr der Patienten kann man die Zeit nach Transplantation in drei Phasen einteilen [16]. Kurz nach Transplantation befinden sich die Patienten in einer Aplasiephase und sind aufgrund der vorherrschenden Neutropenie und der verminderten Barrierefunktion von Haut und Schleimhaut besonders anfällig für Bakterien und Pilze (Candida, Aspergillen). In der Regenerationsphase begünstigt die verminderte lymphozytäre Abwehr das Auftreten von CMV (Zytomegalievirus) und Pneumocystis jirovecii Infektionen. Nach Erholung der T-Zelllinie bedingt

die noch unzureichende B-Zellfunktion eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber bekapselter Bakterien (Streptokokken, Haemophilus influenzae). Auch Viren (CMV und Varizella zoster virus) können in dieser Zeit ein Problem für die Patienten darstellen. Der Zytomegalievirus (kurz: CMV, latenter Virus, gehört zur Familie der Herpesviridae) wird bei 60-70% der seropositiven Patienten nach einer SZT reaktiviert. Erstinfektionen treten bei 20-30% der seronegativen Patienten auf, welche eine Blutstammzellspende von seropositiven Patienten erhalten. Diese Infektion kann neben einer Retinitis, Gastroenteritis und Pneumonie bis hin zum Tod führen [15].

### **1.1.7 GvHD**

30-70% der allogenen transplantierten Patienten erleben eine Graft-versus-Host-Reaktion [17, 18]. Eine GvHD und ihre Folgeschäden gelten als Hauptkomplikation und Haupttodesursache nach allogener SZT [3]. Eine solche Reaktion kann auftreten, wenn sich Spender T-Lymphozyten gegen Zellen des Empfängers richten und diese zerstören. Hinsichtlich der Ätiologie geht man davon aus, dass die Konditionierung einen Gewebeschaden und eine Darmmukosalläsion verursacht, was eine Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine zur Folge hat. Hierdurch aktivierte Antigen präsentierende Zellen (kurz: APC) aktivieren ihrerseits die Spender T-Zellen. Nach Differenzierung dieser kommt es zu einem Transport zu den Zielorganen und letzten Endes zu einem Gewebsuntergang mit systemischer Inflammation [19]. Die Unterscheidung zwischen akuter und chronischer GvHD erfolgte gemäß der alten Gluckenberg Klassifikation strikt nach dem zeitlichen Auftreten der Symptome vor bzw. nach 100 Tagen nach erfolgter SZT. Mit der Einführung dosisreduzierter Konditionierungsprotokolle traten aGvHD Symptome auch nach Tag 100 bzw. cGvHD Symptome auch davor oder überlappend auf. Aus diesem Grund trat das durch das National Institute of Health (NIH) 2005 neu entwickelte und 2014 überarbeitete Klassifikationssystem in Kraft (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: NIH Klassifikation der GvHD (mit freundlicher Genehmigung von [20])

	Zeit nach SZT	Symptome der aGvHD	Symptome der cGvHD
<b>Akute GvHD</b>			
<b>Klassische aGvHD</b>	≤100 Tage	+	-
<b>Späte aGvHD</b>	>100 Tage	+	-
<b>Chronische GvHD</b>			
<b>Klassische cGvHD</b>	Keine zeitl. Beschränkung	-	+
<b>Overlap Syndrom</b>	Keine zeitl. Beschränkung	+	+

Bei der akuten Form der GvHD sind vor allem die Haut (Exantheme), der Darm (Diarrhoe, Koliken) und die Leber (erhöhte Transaminasen, Cholestase, Ikterus) betroffen [21]. Je nach Ausprägung der Symptome (gemessen an Exanthem, Bilirubin und gastrointestinalen Symptomen) wird die aGvHD in Schweregrade von 0-IV eingeteilt.

Die Diagnose der chronischen GvHD ist aufgrund des heterogenen Erscheinungsbildes deutlich schwieriger zu stellen. Die Symptome treten meist innerhalb von drei Jahren nach allogener SZT auf, aGvHD Symptome gehen diesen oft voraus. Im Zuge einer chronischen GvHD kann es zu Veränderungen der Haut (trocken, anormale Pigmentierung, sklerodermieartig), der Augen (Keratokonjunktivitis sicca, Katarakt), des Mundes (Trockenheit, Karies der Zähne), des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle), der Leber (Ikterus, Herpesviridae, Eisenüberladung) und nicht zuletzt der Lunge (Bronchiolitis obliterans, Pneumonie) kommen. Die Klinik ist oft nur schwer von diversen Autoimmunerkrankungen zu unterscheiden. Je nach Ausprägung der Symptome werden Stadien von 0-3 vergeben (keine Symptome – mild – mittel – schwer). Für die Entwicklung einer akuten bzw. chronischen GvHD wurden folgende Risikofaktoren ermittelt [20]:

Tabelle 3: Risikofaktoren für die Entwicklung einer GvHD

- HLA Inkompatibilität
- höheres Alter
- Weiblicher Spender/ männlicher Empfänger
- Intensität der Konditionierung
- Infektionen
- eine vorausgegangene akute GvHD
- eine Spenderlymphozytengabe (Verwendung von post Tx DLIs)
- Stammzellquelle (G-CSF mobilisierte SZ aus peripherem Blut)

Bei der GvHD Prophylaxe unterscheidet man zwei verschiedene Herangehensweisen. Während bei der T-Zell Depletion die T-Zell Anzahl im Transplantat reduziert wird, wird bei der T-Zell Repletion die Funktion der T-Zellen mittels immunmodulatorischer Medikamente eingeschränkt. Ziel beider Verfahren ist eine verminderte Immunreaktion und ein komplikationsloses Anwachsen der Spenderzellen im Organismus des Empfängers [19].

Die Reduktion der T-Zell Anzahl (T-Zell Depletion) erfolgt mittels immunologischer und physikalischer Techniken. Hierzu werden das anti-Thymozytenglobulin (kurz: ATG), der anti-CD 52 Antikörper Alemtuzumab oder die Photodepletion verwendet. Bei letztgenanntem Verfahren werden alloaktivierte Spenderlymphozyten mit dem Photosensitizer Rhodamin markiert, sichtbarem Licht ausgesetzt und somit aus dem Transplantat entfernt [22]. Die T-Zell Repletion bedient sich immunmodulatorischer Medikamente wie Methotrexat, Calcineurin Inhibitoren (Cyclosporin A, Tacrolimus), Mycophenolatmofetil (MMF) und mTor Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus). Beide Verfahren beugen einer GvHD vor, gehen aber mit einer langsameren Rekonstitution, höheren Infektionsrate und einem höheren Rezidivrisiko einher. Je nach Schweregrad und Therapieansprechen kann eine immunsuppressive Therapie der GvHD über einen langen Zeitraum notwendig werden. Mittel der ersten Wahl für die Therapie der akuten und chronischen GvHD sind Kortikosteroide, gegebenenfalls in Kombination mit Calcineurininhibitoren. Bei der therapierefraktären Therapie greift man auf Methotrexat, Cyclosporin A, Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus, MMF, Extrakorporale Photopherese, Rituximab oder Ruxolitinib (JAK 1 / 2 Inhibitor) zurück [19, 23, 24]. Darüber hinaus kommen in der viralen Prophylaxe Valaciclovir, in der fungalen Prophylaxe Fluconazole und in der Prophylaxe einer Pneumocystis jirovecii Pneumonie Trimethoprim und Sulfamethoxazol zum Einsatz [22].

### **1.1.8 GvL Effekt**

Der Graft versus Leukämie (kurz: GvL) Effekt oder auch Graft versus Malignancy (kurz: GvM) Effekt ist heutzutage ein entscheidender Therapiebaustein der allogenen SZT. Dieser Effekt beschreibt eine gegen Tumorzellen gerichtete Aktivität, die nicht Resultat einer zytotoxischen Therapie ist. Die genaue Ätiologie ist noch unzureichend geklärt. Es wird vermutet, dass zytotoxische T-Lymphozyten, natürliche Killerzellen (kurz: NK), Antigenpräsentierende Zellen (z.B. dendritische Zellen) und Zytokine wie Interleukin-2 bei der Vernichtung leukämischer Zellen des Stammzellempfängers beteiligt sind. Das Ansprechen des GvL-Effektes ist abhängig von Art und Schwere der Erkrankung. Ein gutes Ansprechen wird beispielsweise bei einer chronisch myeloischen Leukämie (kurz: CML) verzeichnet. Verfahren wie das RIC und die DLI machen sich das Prinzip des GvL Effektes zunutze. Die Herausforderung der allogenen SZT besteht darin ernsthafte Komplikationen wie eine GvHD zu verhindern und die hierfür nötige Immunsuppression so zu dosieren, dass ein GvL-Effekt nicht unterdrückt wird [25].

### **1.1.9 Mortalität**

Trotz vieler Neuheiten in dem Bereich der allogenen SZT und einer deutlich sinkenden Mortalitätsrate nach Transplantation innerhalb der letzten 50 Jahre, stellt eine allogene Stammzelltransplantation weiterhin einen belastenden Eingriff dar, der mit lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen kann [26]. Neben der Gefahr eines Rezidivs werden die Patienten nach Transplantation mit Folgeschäden der Immunsuppression, Infektionen, GvHD und Organschäden konfrontiert. Aufgrund dosisreduzierter Konditionierungsregimes (RIC), verbesserter GvHD- und Infektionsprophylaxe und -therapie konnte eine signifikante Abnahme der Nicht-Rezidiv-Mortalität (non-relapse mortality, kurz: NRM) verzeichnet werden. Dies hat einen signifikanten Anstieg des Gesamtüberlebens innerhalb der letzten Jahre zur Folge. Abbildung 3 zeigt die sinkende Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation in Bezug auf die Zeit nach Transplantation [27].

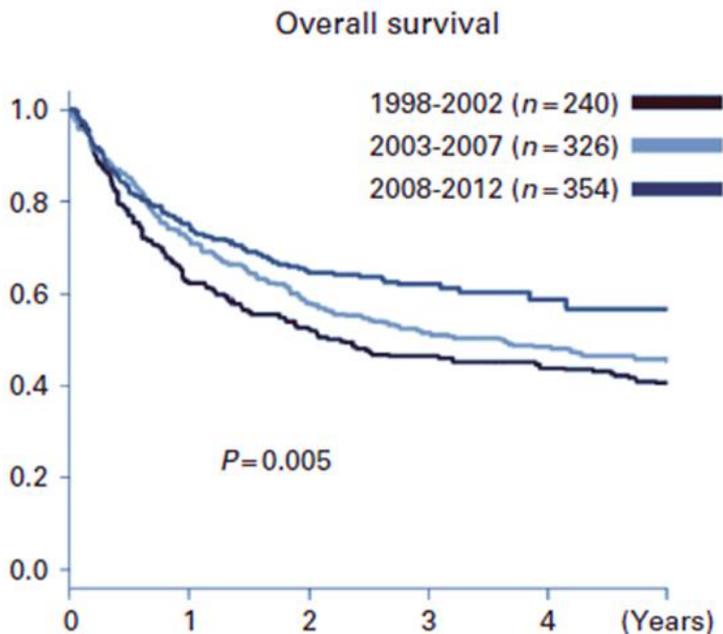


Abbildung 3: Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation.

(aus [27] mit freundlicher Genehmigung)

### **1.1.10 Stress im Zusammenhang mit allogener SZT**

Mit einer wachsenden Zahl an Langzeitüberlebenden, gewinnen in den letzten Jahren neben den Langzeitfolgen einer cGvHD immer mehr emotionale und psychische Belastungen nach einem solchen Eingriff an Bedeutung. Neben der körperlichen Belastung, die eine Transplantation mit sich bringt, wurde auch von psychosozialen Belastungen (Isolation, langer Krankenhausaufenthalt, Lebensbedrohung etc.) nach allogener Stammzelltransplantation berichtet [21, 28]. Unter den transplantierten Patienten konnten Gefühle von Angst, Depression, aber auch starker Erschöpfung, Schlaflosigkeit und Partnerschaftsprobleme festgestellt werden [21]. Stress in Form einer Posttraumatischen Belastungsstörung wurde im Kontext einer allogenen SZT kaum untersucht [29].

## 1.2 Posttraumatische Belastungsstörung

### 1.2.1 Definition

Für die Diagnosestellung der Posttraumatischen Belastungsstörung existieren zwei Klassifikationssysteme: DSM IV (APA, 1994) und ICD-10 (WHO, 2005) (siehe Tabelle 4 und 5). Diese entsprechen sich weitestgehend. Die Kenntnis beider Systeme ist von Bedeutung, da im deutschen Gesundheitswesen eine ICD-Diagnose verlangt wird, international (besonders in den USA) und in medizinischen Studien jedoch das DSM System gebräuchlicher ist [30, 31].

Gemäß des Diagnosemanuals DSM IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Textrevision der 4. Auflage) zählt die Posttraumatische Belastungsstörung (kurz: PTBS; englisch: posttraumatic stress disorder, kurz: PTSD) zu den Angststörungen und wird als eine Erkrankung definiert, die in Folge eines traumatischen Ereignisses auftritt. Dies kann akute oder drohende Lebensgefahr oder auch eine ernsthafte Verletzung der eigenen Person oder anderer Personen beinhalten. Der Patient muss definitionsgemäß auf dieses belastende Ereignis mit Angst, Hoffnungslosigkeit oder Horror (Kriterium A) und möglichst vielen der 17 DSM IV Symptomen der drei Symptomcluster Intrusion (Wiedererinnern oder Wiedererleben eines traumatischen Ereignisses) (Kriterium B), Vermeidung (Kriterium C) und Arousal (verstärkte Aktivierung des zentralen Nervensystems) (Kriterium D) reagieren. Diese Symptome müssen mindestens einen Monat lang andauern (Kriterium E) und die psychische Belastung Auswirkungen auf das alltägliche Leben (z.B. sozial oder beruflich) haben (Kriterium F) [32].

**Tabelle 4: Definition einer PTBS nach DSM-IV-TR [33-35]**

PTBS Kriterien	DSM-IV-TR (309.81)	Bedingung
<b>A Trauma</b>	A1 traumatisches Ereignis A2 subjektive Reaktion (Angst, Hilflosigkeit, Entsetzen)	A1+A2
<b>B Wiedererleben</b>	In Form von: 1 wiederkehrenden Erinnerungen (Intrusion) 2 Träumen 3 Flashback (Handeln, Fühlen, als ob Trauma wiederkehrt) 4 Reaktion mit emotionaler Belastung 5 physische Reaktion	1 von 5 Symptomen

<b>C Vermeidung</b>	Von Reizen die an das Trauma erinnern: 1 Vermeidung von Gedanken, Gefühlen, Gesprächen 2 Vermeidung von Aktivitäten, Orten, Menschen 3 Unfähigkeit wichtige Aspekte des Traumas zu erinnern	3 von 7 Symptomen
<b>Emotionale Taubheit</b>	4 Abnehmendes Interesse, verminderte Teilnahme 5 Gefühl der Losgelöstheit, Entfremdung von Anderen 6 Eingeschränkte Bandbreite des Affektes 7 Eingeschränkte Zukunftsperspektiven	
<b>D Übererregung/Arousal</b>	1 Ein-, Durchschlafstörung 2 Reizbarkeit und Wutausbrüche 3 Konzentrationsschwierigkeiten 4 Übermäßige Wachsamkeit (Hypervigilanz) 5 Übertriebene Schreckreaktion	2 von 5 Symptomen
<b>E Zeit</b>	dauert länger als einen Monat an	
<b>F Auswirkung</b>	Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen und anderen wichtigen Funktionsbereichen	
<b>Einteilung:</b>		
<b>Akut</b>	Symptome dauern weniger als drei Monate an	
<b>Chronisch</b>	Symptome dauern länger als drei Monate an	
<b>Mit verzögertem Beginn</b>	Beginn der Symptome liegt mindestens sechs Monate nach dem Trauma	
<b>Besonderheit bei Kindern:</b>	Symptome können sich in verändertem Verhalten oder Spielen äußern	

Die beiden Diagnosemanuale stimmen in den grundlegenden diagnostischen Kriterien überein. Es gibt jedoch einige Unterschiede in der ICD-10 Version, welche im Folgenden erläutert werden sollen. In der ICD-10 wird das Krankheitsbild der PTBS nicht unter Angststörungen, sondern unter Belastungs- und Anpassungsstörungen aufgeführt. Das Kriterium A2 (subjektive Bewertung des Traumas) und F (Auswirkungen auf das soziale und berufliche Leben) werden in dieser Klassifikation nicht genannt. Auch die Unterteilung in eine akute und chronische PTBS wird nicht vorgenommen. Im Gegensatz zu dem DSM IV erwähnt die ICD-10 prädisponierende Faktoren wie bestimmte Persönlichkeitszüge (z.B. zwanghafte oder asthenische) oder neurotische Erkrankungen in der Vorgeschichte. Auch wird in diesem Diagnosemanual mehr auf mögliche Komorbiditäten einer PTBS eingegangen. Des Weiteren kann laut ICD 10 die PTBS bei einigen Personen einen chronischen Verlauf nehmen und schließlich in eine andauernde Persönlichkeitsstörung übergehen.

**Tabelle 5: Definition einer PTBS nach ICD-10 [36]**

<b>Definition der PTBS nach ICD-10 (F43.1)</b>	
Verzögerte Reaktion auf ein belastendes Ereignis, das bei fast jedem eine tiefe Verzweiflung hervorrufen würde	
<b>Prämorbid Faktoren:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Persönlichkeitszüge (zwanghaft, asthenisch)</li> <li>- Neurotische Erkrankungen</li> </ul>
<b>Typische Merkmale:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Flashback</li> <li>- Träume</li> <li>- Emotionale Taubheit</li> <li>- Gleichgültigkeit</li> <li>- Teilnahmslosigkeit</li> <li>- Anhedonie</li> <li>- Vermeidung von Reizen, die an das Trauma erinnern</li> <li>- Selten: Angst, Panik, Aggression</li> <li>- Vegetative Übererregtheit mit Vigilanzsteigerung</li> <li>- Schreckhaftigkeit</li> <li>- Schlaflosigkeit</li> <li>- Assoziation mit Angst und Depression</li> <li>- Nicht selten Suizidgedanken</li> <li>- Komplizierende Faktoren: Drogen, Alkoholabusus</li> </ul>
<b>Zeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Auftreten mit einer Latenzphase nach dem Trauma von Wochen bis Monaten</li> <li>- selten mehr als 6 Monate</li> </ul>
<b>Verlauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wechselhaft</li> <li>- Heilung kann erwartet werden</li> <li>- Bei wenigen: Chronifizierung bis hin zur dauernden Persönlichkeitsänderung</li> </ul>

### **1.2.2 Partielle PTBS**

Die Abgrenzung einer partiellen PTBS von dem Vollbild einer PTBS wurde bisher nicht in die Diagnosemanuale aufgenommen [37]. Von einer partiellen, subklinischen oder auch subsyndromalen PTBS spricht man, wenn Personen nur zwei der drei Diagnosekriterien (Symptomcluster B, C, D) erfüllen [38].

Auch wenn die Diagnosekriterien einer PTBS nicht vollständig erfüllt werden, so sollte man dem Krankheitsbild einer partiellen PTBS durchaus Beachtung schenken, da diese Form weitaus häufiger auftritt und dem Vollbild der Krankheit hinsichtlich der Beeinträchtigung des sozialen und beruflichen Lebens in nichts nachsteht [39-45]. Laut Gurevich et al. findet man das Vollbild einer PTBS nur bei etwa 3-14%, die subsyndromale Form jedoch bei 50% und mehr [46].

### **1.2.3 Ätiologie der PTBS**

Die Ätiologie einer Posttraumatischen Belastungsstörung ist nicht eindeutig geklärt. Im Folgenden soll eine Übersicht über die häufigsten Erklärungsansätze gegeben werden: Man kann hierbei kognitive Modelle, Modelle der Informationsverarbeitung, lerntheoretische Ansätze, sowie neurobiologische bzw. neuroendokrine Ansätze unterscheiden [47].

#### **Kognitive Modelle**

Die Theorie der Stressantwort nach Horowitz besagt, dass Personen nach einem Trauma zuerst mit einem „initialen Aufschrei“ reagieren. Es folgt der Versuch das Erlebte in bestehende Grundüberzeugungen zu integrieren. In dieser Phase ist das Auftreten von intrusiven Erinnerungen im Wechsel mit Vermeidungsverhalten typisch. Diese Oszillation zwischen Intrusion und Vermeidung ist gewissermaßen ein Weg traumatisierende Informationen zu verarbeiten. Wenn diese Integration nicht gelingt und die Oszillation anhält, entsteht das Krankheitsbild einer PTBS [48, 49].

Ehlers und Clark vertreten die Ansicht, dass nicht das Trauma selbst, sondern die Wahrnehmung einer gegenwärtigen Bedrohung die Entwicklung einer chronischen PTBS bedingt. Zwei Faktoren führen zu dieser allgegenwärtigen Bedrohung. Die negative Bewertung des Erlebten auf der einen und die ungenügende Einbettung des Vorfalls in das autobiographische Gedächtnis auf der anderen Seite [50].

#### **Informationsverarbeitung**

Sowohl Janoff-Bulmann, als auch Foa und Rothbaum postulieren, dass ein Trauma Überzeugungen und Ansichten einer Person erschüttern kann. Nach einem Trauma gibt es eine Informationsflut, welche nur schwer mit eigenen Grundüberzeugungen in Einklang zu bringen ist. Das Ergebnis dieses Konfliktes ist eine PTBS. Intrusive Gedanken, Alpträume und Formen des Wiedererlebens werden als ein Versuch gewertet, die Erlebnisse in das aktive Gedächtnis zu integrieren. Vermeidungsverhalten und Abgestumpftheit

dagegen sorgen dafür, dass die Gedanken an das Ereignis keinen Zugang zum Bewusstsein finden [51, 52].

Das Zustandekommen der verschiedenen PTBS Symptome wird laut Brewin et al. durch eine Informationsverarbeitung der traumatischen Erlebnisse auf zweierlei Bewusstseinssebenen erklärt. Auf der einen Seite gibt es den „bewussten Weg“: Hierbei handelt es sich um abrufbare Erinnerungen, welche erhöhte Erregung bzw. ein Vermeidungsverhalten in dem Betroffenen gegenüber eines bestimmten Stressors hervorrufen können (VAM = verbally accessible memory). Auf der anderen Seite handelt es sich um unbewusste Erinnerungen, an die sich der Betroffene nur situationsbedingt erinnern kann. Diese Erinnerungen können nicht willentlich abgerufen werden und treten bevorzugt in Form von Träumen, Flashbacks oder körperlicher Erregung auf (SAM = situationally accessible memory) [47, 53].

#### Lerntheoretischer Ansatz

Dieses Modell vergleicht die Entstehung einer PTBS mit konditioniertem Verhalten. Während des Traumas verbindet der Betroffene bestimmte Merkmale der Situation mit eigenen Gefühlen und Wahrnehmungen. Im Folgenden werden neutrale Wahrnehmungen mit starken Gefühlen oder physischen Reaktionen verknüpft. Mit der Zeit können es immer mehr Auslöser werden und es kann zu einer Manifestierung kommen. Besonders das Symptom der Vermeidung kann mithilfe dieses Modelles gut erklärt werden [47].

#### Neurobiologische bzw. neuroendokrine Ansätze

Mithilfe bildgebender Verfahren und neuroendokrinen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass sich sowohl gewisse Hirnstrukturen als auch gewisse Botenstoffe des Körpers bei einer posttraumatischen Belastungsstörung im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung unterscheiden [54]. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Amygdala-Hippocampus-Formation. Diese Formation ist Teil des limbischen Systems und spielt eine bedeutende Rolle in der Verarbeitung von Emotionen. Die Amygdala stellt das Angstzentrum dar, welches Situationen emotional bewertet. Zwischen Amygdala und

Hippocampus besteht eine neuronale Verbindung. Der Hippocampus ist für die Verarbeitung der Emotionen und die Formung eines emotionalen Gedächtnisses zuständig. Während bei PTBS Erkrankten ein geringeres Hippocampusvolumen festgestellt werden konnte, wurde in der Amygdala eine verstärkte Aktivität (verstärkter Blutfluss) bei Konfrontation mit einem traumatischen Ereignis registriert. Die Struktur des medianen präfrontalen Kortex, welcher inhibitorisch auf die Amygdala wirkt, wies dagegen eine geringere Aktivität auf. Umstritten ist, ob das reduzierte Hippocampusvolumen genetisch veranlagt und somit Prädiktor einer PTBS ist, oder Folge einer Stressexposition und hoher Glukokortikoidspiegel [55-58].

Auch in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (kurz: HHN) Achse können Veränderungen beobachtet werden. Der Hypothalamus regt durch die Ausschüttung des Corticotropin Releasing Factors (kurz: CRF, auch Corticotropin Releasing Hormone, kurz: CRH) die Hypophyse zur Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (kurz: ACTH) an. Dieses bewirkt in der Nebennierenrinde die Synthese und Freisetzung von Glukokortikoiden. Die Regulierung des Glukokortikoidspiegels erfolgt mittels negativer Rückkopplung auf Hypothalamus und Hypophyse. Kortisol (ein Glukokortikoid) ist ein Stresshormon, welches durch katabole Stoffwechselfvorgänge dem Körper kurzfristig Energie zu Verfügung stellen kann. Während der CRF bei PTBS Patienten erhöht zu sein scheint, konnten verminderte Kortisolspiegel im Urin festgestellt werden [59-61]. Dies ist zunächst verwunderlich, da nach einem Trauma eine "Fight and Flight" Reaktion mit erhöhten Kortisolwerten zu erwarten gewesen wäre. Eine chronische Stressreaktion kann jedoch zu einer andauernden Aktivierung der HHN Achse führen. Die erhöhte Kortisolproduktion führt schließlich zu einer Desensibilisierung der Kortisolrezeptoren und somit zu einer konsekutiven Abnahme des Kortisolspiegels [62-64].

Ein Kardinalsymptom von PTBS Patienten ist die Übererregung des Sympathikus. Dies äußert sich sowohl in erhöhten Adrenalin und Noradrenalinwerten als auch in einer erhöhten Herzschlagfrequenz, erhöhtem Blutdruck und erhöhter Hautleitfähigkeit [65, 66].

Betrachtet man die Neurotransmitter, so fallen erhöhte Dopaminspiegel, erniedrigte Serotoninspiegel, ein Mangel an Neuropeptid Y, Veränderungen im GABA- und Glutamat-Stoffwechsel und bei endogenen Opioiden auf [54]. Diese Zusammenhänge kann man verstehen, wenn man sich die Wirkweise der jeweiligen Stoffe vergegenwärtigt.

Dopamin ist ein biogenes Amin aus der Gruppe der Katecholamine. Noradrenalin entsteht aus Dopamin. Dopamin spielt eine Rolle in der Hemmung neokortikaler Informationsverarbeitung, der Steuerung extrapyramidaler Motorik und der Antriebssteigerung. Ein erhöhter Dopaminspiegel kann produktiv-psychotische Symptome, Arousal und Vigilanz hervorrufen. Der Transmitter Serotonin hemmt impulsives und aggressives Verhalten, wirkt stimmungsaufhellend, hat Einfluss auf Amygdala und Hippocampus, reguliert Schlaf, Appetit und Sexualverhalten. Ein erniedrigter Serotoninspiegel kann mit einer inadäquaten Informationsverarbeitung, Depersonalisation, Halluzination, Schlafstörung, Depression, Hypervigilanz, Intrusion und impulsivem Verhalten einhergehen. Das Neuropeptid Y hat eine anxiolytische Wirkung, eine hemmende Wirkung auf CRF und Noradrenalin und dient dem Stresscoping. Ein Mangel des Neuropeptids Y hat demnach eine Noradrenalinüberaktivität sowie eine schlechte Stressbewältigung zur Folge. Gamma-Amino-Buttersäure (kurz: GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des zentralen Nervensystems und hat eine schlaffördernde und anxiolytische Wirkung. Eine verminderte Konzentration bzw. Rezeptoraffinität kann angstausslösend sein. Glutamat ist ein wichtiger erregender Neurotransmitter des ZNS. Der Botenstoff hat eine grundlegende Bedeutung hinsichtlich Wahrnehmung, Lernen und Gedächtnisbildung. Eine hohe Konzentration bzw. Rezeptoraffinität geht mit Dissoziation einher. Endogene Opiode haben eine analgetische und beruhigende Wirkung und hemmen die Freisetzung von Noradrenalin. Veränderungen können eine emotionale Taubheit, psychotische Zustände und Dissoziation zur Folge haben [54].

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine fehlerhafte Verarbeitung des traumatisierenden Erlebnisses auf psychischer und somatischer Ebene die Ursache einer PTBS darstellt.

#### **1.2.4 Komorbiditäten der PTBS**

Eine posttraumatische Belastungsstörung tritt oft in Kombination mit Angststörungen, Depressionen, Substanzmissbrauch (Alkohol, Drogen), erhöhter Suizidalität und physischen Leiden (wie z.B. chronische Schmerzen) auf [67-69]. Angst und Depression sind die häufigsten Erkrankungen, die zeitgleich mit einer PTBS auftreten. Studien haben gezeigt, dass etwa ein Drittel der untersuchten Personen zeitgleich an Angst, Depression und PTBS leiden [70-74]. Die Schwierigkeit besteht darin, die einzelnen Krankheitsbilder voneinander abzugrenzen, da sich einige PTBS Symptome mit Symptomen einer Angststörung oder Depression überschneiden und Komorbiditäten daher leicht übersehen werden [67, 75, 76]. Des Weiteren ist es schwer zu erkennen, welches der Krankheitsbilder zuerst vorhanden war und das andere bedingt hat, oder ob sie ganz unabhängig voneinander auftreten wie es Shalev et al. postulieren [77]. PTBS Patienten weisen darüber hinaus ein erhöhtes Suizidrisiko auf, worauf ausdrücklich in der ICD-10 hingewiesen wird [36, 78]. Laut Calabrese et al. ist das Suizidrisiko bei PTBS Patienten sogar um den Faktor 5 erhöht und das Risiko steigt mit zusätzlichen Komorbiditäten wie etwa einer gleichzeitig vorliegenden Depression [79, 80]. Ein weiteres Symptom, welches gehäuft in Verbindung mit einer PTBS genannt wird sind chronische Schmerzen [81]. Der Zusammenhang zwischen einer PTBS und einer schlechten körperlichen Gesundheit kann auch durch gesundheitsschädliche Verhaltensweisen (wie etwa Rauchen, Alkohol-, Drogenmissbrauch, schlechte Ernährung, wenig Bewegung und Vermeidung von Untersuchungen/Non-Compliance) erklärt werden, die bei PTBS Patienten verstärkt beobachtet werden [82, 83].

#### **1.2.5 Prävalenz der PTBS bei Karzinompatienten**

Im Vorfeld dieser klinischen Studie wurde die aktuelle Datenlage zur PTBS Prävalenz untersucht. Das Auftreten einer PTBS wurde bei Tumorpatienten allgemein und besonders bei Mammakarzinompatientinnen untersucht. In dem Bereich der Stammzelltransplantation ergab die Literaturrecherche lediglich 12 wissenschaftliche systematische Erhebungen, welche sich mit einer PTBS nach

einem solchen Eingriff beschäftigt haben (siehe Tabelle 20 im Anhang). Von diesen konzentrierte sich lediglich eine Studie auf rein allogene transplantierte Patienten. Je nach Patientenstamm und verwendeten Methoden bewegt sich die PTBS Prävalenz bei Krebspatienten zwischen 1 und 40% [84-91]. Bei dem gut untersuchten Kollektiv von Brustkrebspatientinnen wurde das Krankheitsbild der PTBS mit einer Häufigkeit zwischen 2 und 32% diagnostiziert [41-45, 73, 92-108]. Laut Studienlage trat bei Patienten nach einer Stammzelltransplantation das Vollbild einer PTBS mit einer Häufigkeit von 5-19% auf [53, 109-113]. Zwei Studien fanden Prävalenzen von knapp 30%, konnten jedoch nicht die Transplantation als Trauma definieren [111, 114]. In diesen Fällen wurde die Krankheitsdiagnose, der Krankenhausaufenthalt nach Transplantation oder ein Krankheitsrückfall als Ursache der PTBS genannt. Untersucht man das Auftreten einer PTBS im Laufe des Lebens (lifetime PTBS) so ergeben sich Prävalenzen von 4-35% [111, 113]. Die sogenannte partielle PTBS wurde mit Prävalenzen bis hin zu 60% deutlich häufiger beobachtet als das Vollbild der PTBS [53].

### **1.2.6 Prädiktoren der PTBS**

Nicht jede Person, die ein Trauma erlebt, erkrankt automatisch an einer PTBS. Die Definition des Krankheitsbildes PTBS berücksichtigt mit dem Kriterium A2 bereits die Beurteilung des Traumas durch die belastete Person selbst. Die subjektive Wahrnehmung der Krebserkrankung bzw. die Einschätzung der damit einhergehenden Lebensbedrohung spielt eine größere Rolle als objektive medizinische Parameter [41, 44, 108, 115, 116]. In der Studie von Mundy et al. empfanden die Patientinnen die KMT beispielsweise trotz ihrer Nebenwirkungen als lebensbejahende Maßnahme [111]. Bei der Untersuchung von Jacobsen et al. dagegen stellte sich die SZT als die belastendste aller Behandlungsformen dar [109]. Es gilt herauszufinden, welche weiteren Parameter zu der Entwicklung einer PTBS beitragen. In vorausgegangenen Studien wurden bereits folgende Prädiktoren einer PTBS identifiziert:

**Tabelle 6: Prädiktoren einer PTBS**

**Die am häufigsten untersuchten Einflussfaktoren einer PTBS**

- Alter
- Copingstrategien
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Familienstand
- Geschlecht
- Krankheitsrückfall
- Krankheitsstadium
- Persönlichkeitsmerkmale
- Physische Belastung
- Psychische Belastung
- Soziale Unterstützung
- Sozioökonomischer Status
- Traumatische Vorerfahrungen
- Zeitintervall nach Diagnose und Therapieende

Die Literatur ist sich einig, dass eine bestehende psychische und physische Belastung zum Zeitpunkt der Transplantation, maladaptive Copingstrategien, bestimmte Persönlichkeitsmerkmale, traumatische Vorerfahrungen, unverheiratete Personen und ein Krankheitsrückfall mit einem erhöhten PTBS Risiko einhergehen [28, 53, 74, 97, 109, 111, 113, 114, 117, 118]. In den meisten Studien wurde postuliert, dass ein niedriger sozioökonomischer Status (geringes Einkommen, geringe Bildung), eine geringe soziale Unterstützung und ein langer stationärer Aufenthalt ein erhöhtes Ausreten einer PTBS bedingen [41, 100, 109, 110, 112, 119, 120]. Divergierende Aussagen findet man bezüglich Krankheitsstadium, Zeitintervall nach Diagnose/Therapie, Alter und Geschlecht, weswegen diese Faktoren in vorliegender Arbeit genauer untersucht wurden.

### **1.2.7 Therapie der PTBS**

Eine Posttraumatische Belastungsstörung ist grundsätzlich heilbar. Während einige Autoren postulieren, man könne auch ohne Therapie einen Rückgang der PTBS Symptomatik innerhalb von etwa drei Monaten beobachten [107, 108, 111, 121, 122], sprechen sich andere dafür aus, dass einzelne Symptome zwar im Verlauf fluktuieren, die Summe der Symptome und somit das Krankheitsbild

an sich jedoch über lange Zeit hinweg konstant bleiben [41, 94]. Ein frühzeitiges Erkennen von Symptomen und Risikofaktoren einer PTBS und somit ein zeitnahes Einleiten der Therapie ist von großer Bedeutung, um einen Übergang in einen chronischen Krankheitsverlauf zu verhindern. Bei Therapiebeginn muss unterschieden werden, ob eine PTBS vorliegt oder nur eine vorübergehende Belastungsreaktion bzw. Nebenwirkungen der Karzinomtherapie, welche keiner bzw. einer anderen Therapie bedürfen [46, 120].

Bei der Behandlung einer PTBS kann man zwischen psycho- und pharmakotherapeutischen Methoden unterscheiden. Die einzelnen Therapieansätze sind in etwa gleichwertig und eine Kombination der einzelnen Methoden hat sich als besonders wirksam erwiesen [46, 112]. Darüber hinaus sind allgemeine präventive Maßnahmen wie beispielsweise eine genaue Information über die Krankheit, die Durchführung einer Stammzelltransplantation und damit verbundene Komplikationen von besonderer Bedeutung. Laut Foa et al. resultieren nämlich besonders unkontrollierbare und unvorhersehbare Traumata in einer PTBS [123].

Bei den psychotherapeutischen Maßnahmen haben sich vor allem traumafokussierte kognitive Verhaltenstherapien, die EMDR Therapie (EMDR = Eye Movement Desensitization and Reprocessing) und Stressbewältigungstherapien bewährt.

Die kognitive Verhaltenstherapie (CBT = cognitive-behavioral therapy) ist eine Kombination zweier Therapieansätze. Bei der Verhaltenstherapie versucht man konditioniertes Verhalten zu löschen, indem man auslösende Trigger identifiziert und entkräftet. In der kognitiven Therapie versucht man dem Patienten Mittel an die Hand zu geben, um das Ereignis neu zu bewerten, strukturieren und endlich verarbeiten zu können. Dieses Verfahren wird häufig mit einer Expositionstherapie kombiniert.

Die Therapie mittels EMDR stellt eine umstrittene Methode dar. Der Patient verfolgt den Finger des Therapeuten, welcher sich konstant von links nach rechts in dessen Gesichtsfeld bewegt, und ruft sich währenddessen ein mit dem Trauma assoziiertes Bild in Erinnerung. Der Patient soll das Bild und assoziierte Gefühle beschreiben. Danach soll er sich ein schönes und beruhigendes Bild

vorstellen. Die genaue Wirkweise dieser Therapie ist unbekannt. Man geht davon aus, dass der Patient auf diese Weise in einem entspannten Zustand das Ereignis aufarbeiten kann [124-127].

Diese psychotherapeutischen Verfahren können entweder alleine oder in einer Gruppensitzung durchgeführt werden. Eine Gruppentherapie bringt den Vorteil, dass der Isolation des Patienten vorgebeugt wird und die Gruppenmitglieder sich gegenseitig unterstützen und untereinander austauschen können.

Bei der Pharmakotherapie haben sich besonders Selektive Serotonin-Reuptake Inhibitoren (kurz: SSRI) als wirksam erwiesen [63, 128, 129]. Eine Metaanalyse von Stein et al. zeigt, dass SSRIs Symptome aller drei Symptomcluster signifikant senken und gleichzeitig gut gegen komorbide Störungen wie Angst oder Depression eingesetzt werden können [130]. Die besten Ergebnisse erzielten hierbei Sertralin und Paroxetin [63, 131, 132]. Aber auch andere Antidepressiva wie etwa Fluoxetin, Venlafaxin, trizyklische Antidepressiva (kurz: TCA) und MAO-Hemmer werden zur Behandlung einer PTBS eingesetzt [128].

Aufgrund der adrenergen Übererregung bei einer PTBS Erkrankung, postulieren einige Autoren den beta-Blocker Propanolol zur Prävention einzusetzen [54, 131]. Der alpha-adrenerge Antagonist Prazosin scheint vor allem Alpträume und weitere Schlafstörungen im Zuge einer PTBS zu lindern [131]. Auch über eine mögliche Wirksamkeit des partiellen NMDA Antagonisten D-Cycloserin zur Unterstützung der Extinktion bei einer Expositionstherapie wird diskutiert [54, 131]. Die Wirkung von Benzodiazepine ist nicht bewiesen. Sie sollten bei PTBS Patienten wegen des hohen Abhängigkeitspotentials vermieden oder nur mit größter Vorsicht eingesetzt werden [63, 132]. Auch Antipsychotika (wie etwa Risperidon) und Antikonvulsiva (Tiagabin und Divalproex) werden in der PTBS Behandlung eingesetzt, jedoch ohne signifikante Erfolge [63, 131].

Eine nicht zu verachtende Problematik im Zusammenhang mit PTBS Erkrankten ist, dass es den Personen schwer fällt, sich dem Trauma zu stellen (Teil der Vermeidungssymptomatik) und sie sich daher nur selten aus eigenem Antrieb in Behandlung begeben. Es ist somit äußerst wichtig Personen mit Anzeichen einer PTBS Hilfe anzubieten.

### **1.3 Zielsetzung**

Auf dem Gebiet der hämatologischen Stammzelltransplantation wurden in den letzten Jahren immense Fortschritte gemacht. Durch einen deutlichen Rückgang der Mortalität galt es nun den Auswirkungen eines solchen Eingriffes größere Beachtung zu schenken. Im Rahmen der vorausgegangenen Literaturrecherche fiel auf, dass die Forschung ihren Fokus auf die somatischen Folgen dieses Eingriffes richtet, die psychische Komponente jedoch nur dürftig untersucht ist. Ziel dieser Arbeit war die psychische Belastung in Form einer PTBS nach einer Stammzelltransplantation zu quantifizieren. Das Auftreten einer PTBS nach Stammzelltransplantation wurde bis dato in nur 12 Arbeiten untersucht. Durch die unzureichende Diagnostik in diesem Bereich ist eine unzureichende Therapie anzunehmen. Laut dem NCCN erhalten nur knapp 10% der onkologischen Patienten eine adäquate psychoonkologische Therapie [133]. Diese Arbeit konzentrierte sich auf die allogene Stammzelltransplantation. Zum einen fiel in der vorausgegangenen Recherche auf, dass Forschungen auf diesem Gebiet mehrheitlich mit autolog transplantierten Patienten durchgeführt worden waren, zum anderen wurde die Vermutung angestellt, dass aufgrund der höheren Komplikationsrate bei allogenen transplantierten Personen eine höhere psychische Belastung vorzufinden sei. Darüber hinaus sollte herausgearbeitet werden, ob es bestimmte Faktoren gibt, welche das Auftreten einer PTBS begünstigen. In der Literatur wurde das vermehrte Auftreten einer PTBS in Abhängigkeit von soziodemographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Familienstand, Schulbildung, Einkommen, etc. beobachtet. Weitere Prädiktoren waren beispielsweise Komplikationen während der Behandlung, das Zeitintervall nach erfolgter Therapie oder auch bestimmte Persönlichkeitsfaktoren.

Ziel dieser Querschnittsanalyse war die Bestandsaufnahme in einer repräsentativen Kohorte, in der mithilfe von statistischen Methoden versucht wurde Unterschiede in den zugrundeliegenden Charakteristika zu finden und mögliche Korrelationen aufzuzeigen.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es einen Überblick über die Art und Häufigkeit sowie die Versorgung psychischer Störungen nach allogener Stammzelltransplantation also in der ambulanten Situation zu gewinnen. Diese Dissertation beleuchtet den Teilaspekt der Posttraumatischen Belastungsstörung nach allogener Transplantation.

Zu diesem Zweck wurde eine prospektiv angelegte Querschnittsstudie als Fragebogenanalyse geplant, die mindestens 25 auswertbare umfassen sollte. Um für nicht-auswertbare Fragebögen zu kompensieren sollten doppelt so viele Patienten eingeschlossen werden.

Dabei sollten die folgenden Hypothesen bewertet werden:

#### **Hypothesen**

Für die vorliegende Arbeit wurden anhand der Fragestellung und unter Berücksichtigung der bereits existierenden Literatur folgende Hypothesen aufgestellt:

- a) Ein relevanter Anteil der transplantierten Personen leide an PTBS.
- b) Nicht alle Patienten werden adäquat therapiert.
- c) Die Symptome nehmen mit der Zeit ab.
- d) Frauen seien stärker betroffen als Männer.
- e) Ältere Patienten seien stärker betroffen.
- f) Komplikationen im Zuge der Transplantation (wie GvHD, CMV Reaktivierung oder längerer Krankenhausaufenthalt) gehen mit höherer psychischer Belastung einher.
- g) Psychische Belastung sei bei unverheirateten Personen höher.

## **2.2 Ethikvotum**

Vor Beginn der klinischen Studie wurde ein positives Votum von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg eingeholt. Nach Vorlage der entsprechenden Zustimmung mit dem Aktenzeichen 186/11 konnte im Sommer 2011 mit der Befragung begonnen werden. Alle Teilnehmer wurden umfassend über die Art der Studie und die Verwendung der Daten aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis schriftlich.

## **2.3 Untersuchungszeitraum und Studienstandort**

Die Erhebung der Daten erfolgte in dem Zeitraum von Juli bis August 2011. Patienten der KMT-Ambulanz der Medizinischen Klinik II der Universität Würzburg wurden bei ihrer ambulanten Wiedervorstellung nach bereits erfolgter Transplantation in domo gefragt, ob sie Interesse hätten an geplanter prospektiver Fragebogenanalyse teilzunehmen.

## **2.4 Patientenkollektiv**

Zur Rekrutierung der Patienten wurde eine konsekutive Vorgehensweise gewählt. Die Stichprobe setzte sich demnach aus Patienten zusammen, welche sich in oben genanntem Untersuchungszeitraum am Studienstandort einfanden und folgende Voraussetzungen erfüllten:

- a) Vorliegen einer hämatoonkologischen Erkrankung in der Vorgeschichte, welche mittels allogener Stammzelltransplantation behandelt wurde,
- b) ein Mindestalter von 18 Jahren, sowie
- c) ein Verständnis der deutschen Sprache in Wort und Schrift.

Ausschlusskriterien waren:

- a) Verständnisschwierigkeiten,
- b) Desorientiertheit oder
- c) eine schlechte gesundheitliche Verfassung, welche einer stationären Behandlung bedurfte.

Alle Teilnehmer wurden sowohl mündlich als auch schriftlich über geplante Studie informiert und explizit darauf hingewiesen, dass alle Daten vertraulich behandelt werden würden. Alle Teilnehmer wurden darüber aufgeklärt, dass aufkommende Fragen jederzeit beantwortet oder auch psychoonkologische Unterstützung bereitgestellt werden könne. Des Weiteren wurde ihnen angeboten, über die Ergebnisse der Studie in Kenntnis gesetzt zu werden.

## **2.5 Erhebungsinstrumente**

### **2.5.1 Klinische und soziodemographische Daten**

Soziodemographische Daten wurden mittels eines selbst entworfenen Fragebogens erhoben (siehe Abbildung 4 im Anhang), welcher sich an den von R. Deck und E. Röckelein (Institut für Sozialmedizin, Lübeck) entwickelten Fragebogen anlehnt [134].

Medizinische Daten wurden den Patientenakten entnommen. Patienten, die das 55. Lebensjahr bereits überschritten hatten, wurden als „älter“ eingestuft. Des Weiteren wurde ermittelt, wie lange die allogene Stammzelltransplantation bereits zurückliegt. Hierbei wurde unterschieden, ob die Transplantation vor weniger oder mehr als 12 Monaten erfolgte.

### **2.5.2 PCL-C**

Für die Erfassung der psychischen Belastung nach einer allogenen Stammzelltransplantation in Form einer PTBS wurde der PCL-C Fragebogen gewählt (siehe Abbildung 5 im Anhang). Die Posttraumatische Checklist Civilian Version (kurz: PCL-C) erfasst PTBS Symptome bezogen auf ein belastendes Ereignis innerhalb des letzten Monats. Der Ausdruck „belastendes Ereignis“ wurde in diesem Fall durch „allogene Stammzelltransplantation“ ersetzt. Der Fragebogen listet 17 mögliche, den DSM IV Kriterien entsprechende, PTBS Symptome auf (5 Intrusionssymptome, 7 Vermeidungssymptome und 5 Arousalssymptome), welche von den Studienteilnehmern auf einer 5-Punkte-Skala zu beantworten sind (1=“gar nicht“, 2=“etwas“, 3=“ziemlich“, 4=“stark“, 5=“sehr stark“) [135-138]. Die Diagnose einer PTBS wurde gestellt, wenn

entweder a) mindestens ein Intrusionssymptom (von 5 möglichen Cluster B Symptomen), mindestens drei Vermeidungssymptome (von 7 möglichen Cluster C Symptomen) und mindestens 2 Arousalssymptome (von 5 möglichen Cluster D Symptomen) erfüllt waren (gewertet wurden hierbei jeweils Werte  $\geq 3$  auf der Likert Skala, d.h. die Patienten gaben an „ziemlich“ bis „sehr stark“ durch dieses Symptom belastet gewesen zu sein [137]) oder b) ein Summenwert von 50 oder mehr erreicht wurde (Cut-Off Methode). Die optimalen Cut-Off Werte für Onkologiepatienten schwanken in der Literatur zwischen 35 und 50 [139]. Es wurde sich für einen Cut-Off Wert von 50 entschieden, da sich dieser in vorherigen Studien als verlässlicher Diagnosemarker mit einem guten Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität erwiesen hat [53, 137, 140]. Der Summenwert wird erreicht, indem die jeweiligen Punkte der 17 Fragen addiert werden. Somit können sich Werte zwischen 17 und 85 ergeben [139].

## **2.6 Statistische Auswertung**

In dieser prospektiv angelegten Querschnittsanalyse wurden Merkmale der Erhebungsgruppe mit Hilfe von Prozentzahlen, Mittelwerten und Standardabweichungen angegeben. Die Auswertung ist also rein deskriptiv. Die erhobenen Patientendaten und Ergebnisse der Fragebögen wurden tabellarisch festgehalten, auf ihre Richtigkeit überprüft und mithilfe der IBM SPSS Statistics Software Version 19 statistisch ausgewertet. Die statistische Analyse der klinischen und soziodemographischen Merkmale der Stichprobe erfolgte mit dem Exakten Test nach Fisher. Ungepaarte t-Tests und der Mann-Whitney-U-Test wurden eingesetzt, um die Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben zu vergleichen.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  von unter 0,05 wurde eine statistische Signifikanz angenommen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Studienteilnehmer**

##### **3.1.1 In die Studie einbezogene Teilnehmer**

In dem Zeitraum von Juli bis August 2011 wurden Patienten der KMT-Ambulanz der Universitätsklinik Würzburg während ihrer Wartezeit über die geplante Querschnittsanalyse informiert. Das Ziel der Analyse wurde dargelegt. Die Fragebögen wurden erläutert. Es konnten 50 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Diese erklärten ihr Einverständnis zur Studienteilnahme schriftlich. Die mittels Fragebogen erhobenen Daten wurden gemeinsam mit den Informationen aus den Patientenakten gelistet, auf ihre Richtigkeit überprüft und statistisch ausgewertet.

Neun Patienten konnten nicht in die endgültige Auswertung mit einfließen, da die Fragebögen entweder nicht vollständig ausgefüllt oder nicht zurückgegeben wurden. Gründe hierfür wurden nicht genannt. Somit ergab sich eine endgültige Teilnehmerzahl von 41 Patienten, was 82 % der teilnahmeberechtigten Personen entsprach. Teilnehmer und Nichtteilnehmer unterschieden sich weder in Alter und Geschlecht noch in der Tumorart signifikant.

**Tabelle 7: Ermittlung der Studienteilnehmerzahl**

Patienten N (%)	50 (100%)
Nicht auswertbare Fragebögen / in der Auswertung nicht berücksichtigte Patienten	9 (18%)
Auswertbare Fragebögen / endgültige Studienteilnehmerzahl	41 (82%)

### **3.1.2 Soziodemographische Merkmale**

Die Studienteilnehmer setzten sich wie folgt zusammen:

Das mittlere Alter betrug 53,4 Jahre (21-74 Jahre), 68% waren männlich und 85% waren verheiratet. 22 Personen (54%) litten an myeloischen Tumoren, 19 (46%) litten an lymphatischen Tumoren. Die Mehrheit der Patienten (51%) erhielt periphere Blutstammzellen eines mit ihnen nicht verwandten Spenders (MUD). Weniger als ein Viertel (22%) erhielt die Stammzellen eines mit ihnen verwandten Spenders (MRD). Die restlichen 27% setzten sich aus Studienteilnehmern zusammen, welche einen haploidenten Spender hatten oder Stamzellen aus Nabelschnurblut erhielten. Nur 2% der Befragten diente Nabelschnurblut oder Knochenmark als Stammzellquelle. Die Mehrheit der transplantierten Zellen wurde aus der peripheren Blutbahn der jeweiligen Spender gewonnen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag die Transplantation im Schnitt 21,9 Monate zurück.

Bei der Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden auch mögliche Komplikationen nach Transplantation berücksichtigt. Hierbei wurden die akute und chronische GvHD sowie die CMV Reaktivierung genauer beleuchtet. Es konnten keine unerwünschten Ereignisse aufgrund der Studienteilnahme festgestellt werden.

Nachfolgende Tabelle schafft einen Überblick über die Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs.

**Tabelle 8: Patientencharakteristika der endgültigen Studienteilnehmer**

(übernommen aus [29], mit freundlicher Genehmigung)

<b>Patientencharakteristika (n=41=100%)</b>	
<b>Alter</b> (in Jahren), mittleres Alter (Standardabweichung; Spannweite)	53 (12; 21-74)
<b>Geschlecht:</b> Männlich, n (%)	28 (68%)
<b>Familienstand:</b> Verheiratet, n (%)	35 (85%)
<b>Hämatologische Malignome:</b> Myeloisch, n (%) Lymphatisch, n (%)	22 (54%) 19 (46%)
<b>Art der allogenen SZT:</b> Passender verwandter Spender (MRD), n (%) Passender nicht verwandter Spender (MUD), n (%) Nichtpassend, haploid, Nabelschnurblut, n (%)	9 (22%) 21 (51%) 11 (27%)
<b>Stammzellquelle:</b> Peripheres Blut, n (%) Knochenmark, n (%) Nabelschnur, n (%)	39 (96%) 1 (2%) 1 (2%)
<b>Komplikationen:</b> Akute GvHD II-IV (insgesamt), n (%) Chronische GvHD (mild und schwer), n (%) CMV Reaktivierung, n (%)	9 (22%) 24 (59%) 22 (54%)
<b>Zeit (Tage) zwischen allogener SZT und Datenerhebung</b> <b>Mittlere Werte (Standardabweichung; Spannweite)</b>	614 (606; 25-2070)

### **3.2 Auftreten einer PTBS nach allogener Stammzelltransplantation**

Von den 41 untersuchten Patienten litten nach dem PCL-C sechs Personen (14,6%) nach der Cut off Methode und fünf Personen (12,2%) nach der Cluster Methode an einer PTBS. Von einer partiellen PTBS waren zwei Patienten (4,9%) betroffen.

Betrachtet man die einzelnen Symptome einer PTBS, so war das am häufigsten erwähnte Symptom das Erleben von Intrusionen (41,5%), gefolgt von erhöhtem Arousal (31,7%) und Vermeidungsverhalten (24,4%).

Diese Ergebnisse bekräftigen die Annahme, dass dem Krankheitsbild einer PTBS nach einer Stammzelltransplantation Beachtung geschenkt und Therapieangebote bereitgestellt werden sollten.

### **3.3 Untersuchung möglicher Prädiktoren/Korrelationen**

Ein weiteres Ziel dieser Studie bestand darin herauszufinden, ob mögliche Prädiktoren oder Korrelationen zu beobachten sind.

Vor dem Hintergrund bereits publizierter Zusammenhänge (siehe hierzu Kapitel 1.2.6) konzentrierte sich diese Arbeit auf folgende mögliche Einflussfaktoren: Geschlecht, Alter und Familienstand der Studienteilnehmer, zeitlicher Abstand zu der Transplantation und mit der Transplantation einhergehende Komplikationen.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen soziodemographischen (Alter, Geschlecht, Familienstand) oder somatischen Variablen (CMV Reaktivierung, akute oder chronische GvHD) und einer PTBS Erkrankung festgestellt werden.

Auch die Zeit nach Transplantation hatte nicht, wie erwartet und in vorhergehenden Studien bestätigt, Einfluss auf die psychische Regeneration.

In nachfolgenden Tabellen ist zu sehen, dass kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden konnte (Signifikanz  $p < 0,05$ ).

**Tabelle 9: Verteilung von PTBS in unterschiedlichen Altersgruppen (n = 41)**

Alter	< 55 Jahren n = 21	≥ 55 Jahren n = 20	P
	M (SD)	M (SD)	
PTBS (PCL-C)	35.0 (12.2)	29.2 (13.0)	0.15

**Tabelle 10: Geschlechtsspezifische Verteilung von PTBS (n = 41)**

Geschlecht	männlich n = 28	weiblich n = 13	P
	M (SD)	M (SD)	
PTBS (PCL-C)	32.3 (14.2)	32.0 (9.5)	0.93

**Tabelle 11: Verteilung von PTBS in Abhängigkeit vom Familienstand (n = 41)**

Familienstand	verheiratet n = 35	unverheiratet n = 6	P
	M (SD)	M (SD)	
PTBS (PCL-C)	32.2 (13.2)	32.2 (9.7)	0.99

**Tabelle 12: Verteilung von PTBS in unterschiedlichen Zeitintervallen nach allogener SZT (n = 41)**

Zeit seit allogener SZT	t < 12 Mo. n = 18	t ≥ 12 Mo. n = 22	P
	M (SD)	M (SD)	
PTBS (PCL-C)	29.3 (14.0)	34.2 (11.8)	0.24

**Tabelle 13: Verteilung von PTBS in Abhängigkeit vom Auftreten einer akuten GvHD (n = 41)**

	akute GvHD II-IV n = 9	nicht akute GvHD n = 6	P
	M (SD)	M (SD)	
PTBS (PCL-C)	31.5 (16.2)	32.4 (12.0)	0.86

**Tabelle 14: Verteilung von PTBS in Abhängigkeit vom Auftreten einer chronischen GvHD (n = 41)**

	chronische GvHD n = 24	nicht chronische GvHD n = 17	P
	M (SD)	M (SD)	
PTBS (PCL-C)	33.7 (13.6)	30.0 (11.5)	0.37

**Tabelle 15: Verteilung von PTBS in Abhängigkeit vom Auftreten einer CMV Reaktivierung (n = 41)**

	CMV Reaktivierung n = 22	keine CMV Reaktivierung n = 19	P
	M (SD)	M (SD)	
PTBS (PCL-C)	32.0 (11.6)	32.5 (14.4)	0.90

### **3.4 Psychiatrische Versorgung**

Von den sechs Patienten mit PTBS wurden zwei gar nicht, drei mit Psychopharmaka und nur einer mit Psychopharmaka und Psychotherapie behandelt.

### **3.5 Komorbiditäten**

Die Daten dieser Dissertation wurden im Jahr 2014 im Rahmen einer übergeordneten Arbeit publiziert [29]. In diesem Zusammenhang wurden neben dem Auftreten einer PTBS auch das Auftreten von Angst, Depression und Progressionsangst nach einer Stammzelltransplantation untersucht. Das Patientenkollektiv war jeweils das gleiche. Untenstehende Tabelle veranschaulicht, dass einige Teilnehmer dieser Studie neben dem PCL-C auch in anderen Fragebögen als belastet eingestuft wurden. Insgesamt fanden sich 18 Personen, die an Symptomen mindestens einer psychischen Erkrankung litten. Fünf Personen gaben Symptome aller vier Krankheitsbilder an. Dies macht die psychische Belastung nach einem solchen Eingriff und die nicht zu verachtenden Komorbiditäten deutlich.

**Tabelle 16: Belastung nach allogener SZT**

	<b>n (%)</b>
Nicht belastete Patienten	23 (56,1%)
Belastete Patienten (zumindest in einem Fragebogen)	18 (43,9%)
Belastete Patienten (bei einem Fragebogen)	5 (12,2%)
Belastete Patienten (bei zwei Fragebögen)	7 (17,3%)
Belastete Patienten (bei drei Fragebögen)	1 (2,4%)
Belastete Patienten (bei vier Fragebögen)	5 (12,2%)

**Tabelle 17: Therapie psychischer Störungen nach allogener SZT**

Therapieform	Psychische belastete Patienten (n=18=100%) n(%)
Einnahme von Psychopharmaka	7 (38,8%)
Aufsuchen eines Psychiaters	3 (16,6%)
In Psychotherapie	1 (5,5%)

Von den 18 belasteten Patienten, gaben nur sieben (38,8%) an, ein Psychopharmakon einzunehmen. Des Weiteren haben nur drei Patienten (16,6%) einen Psychiater aufgesucht und nur ein Patient (5,5%) hat sich einer Psychotherapie unterzogen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Annahme, dass eine intensivere psychiatrische Versorgung nach Transplantation benötigt wird.

#### **4. Diskussion**

In vorliegender Arbeit konnten die Daten von 41 Patienten berücksichtigt werden, welche sich an der Universitätsklinik Würzburg einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen und an der zugrundeliegenden Studie teilgenommen haben. Wie eingangs aufgeführt, rücken mit zunehmend erfolgreichen Stammzelltransplantationen in den letzten Jahren neben typischen Nebenwirkungen der Transplantation immer mehr psychische Belastungen nach einem solchen Eingriff in den Vordergrund. Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden wie hoch die Belastung durch eine PTBS nach allogener Stammzelltransplantation ist. Darüber hinaus galt es mögliche Prädiktoren und Korrelationen ausfindig zu machen, um mit einer psychoonkologischen Therapie gezielter ansetzen zu können.

Im Rahmen der vorausgegangenen Literaturrecherche war aufgefallen, dass sich lediglich eine Studie im Vorfeld mit rein allogenen transplantierten Personen beschäftigt hat [141]. Ein Großteil der bis dato durchgeführten Studien untersuchte Patienten nach autologer Stammzelltransplantation bzw. vereinte sowohl autolog als auch allogene transplantierte Patienten in ihrem Patientenkollektiv. Aufgrund des höheren Komplikationsrisikos und der höheren Mortalität im Zuge einer allogenen Transplantation im Gegensatz zu einer autologen Transplantation war zu vermuten, dass bei dieser Untergruppe eine höhere psychische Belastung vorzufinden sei. Darüber hinaus hatten bei vorausgegangenen Studien überwiegend allogene transplantierte Patienten nicht an der Auswertung teilgenommen, was ein ausgeprägteres Vermeidungsverhalten bedeuten könnte und mit ausschlaggebend für die Entscheidung war, dieses Patientenkollektiv genauer zu untersuchen [28, 53].

Vorliegende Arbeit wurde in Form einer deskriptiven, prospektiven Querschnittsanalyse durchgeführt. Als Erhebungsinstrument diente der PCL-C Fragebogen, welcher sich in der Literatur als effektives Screeninginstrument für die Bestimmung von PTBS Inzidenzen bei Krebspatienten bewährt hat [53]. Die Datenerhebung erfolgte im Mittel 21,9 Monate nach Transplantation. Ein

vergleichbares Zeitintervall haben auch Widows und Jacobsen für ihre Studien gewählt [109, 113]. Die Untersuchungszeiträume vergleichbarer Studien schwanken zwischen ein und zehn Jahren nach stattgehabter Transplantation. Von den 50 Studienteilnehmern gaben neun Patienten ihren Fragebogen nicht ab, wodurch sich eine endgültige Teilnehmerzahl von 41 ergab. Teilnehmer und Nichtteilnehmer haben sich weder in Alter und Geschlecht noch in der Tumorart signifikant unterschieden. Mögliche Gründe für eine Nichtteilnahme wurden nicht erhoben.

Es konnte ein erheblicher Teil von Patienten mit PTBS identifiziert werden. Von den 41 untersuchten Patienten litten laut PCL-C sechs Personen (14,6%) nach der Cut off Methode und fünf Personen (12,2%) nach der Cluster Methode an einer PTBS. Diese Ergebnisse liegen im Bereich aktueller Studienergebnisse (5-19%) (siehe hierzu Tabelle 20 im Anhang) [28, 53, 74, 109-114, 119, 141, 142]. Berücksichtigt man, dass die Vergleichsstudien hinsichtlich der Transplantationsart überwiegend heterogen waren (allogen und autolog), überrascht dieses Ergebnis. Die im Vorfeld vermutete stärkere Belastung allogen transplantierten Personen konnte somit nicht bestätigt werden. DuHamel et al. fanden sogar eine stärkere Belastung von autolog transplantierten Personen [28]. Die leicht divergierenden Inzidenzen je nach Auswertung (Cut off Methode versus Cluster Methode/Symptommethode) fallen auch bei anderen Arbeiten auf. Interessant ist hierbei, dass vorliegende Arbeit als einzige höhere Werte nach der Cluster Methode erzielte. In den anderen Studien zu diesem Thema wurden jeweils etwas höhere Inzidenzen mit der Symptommethode verzeichnet [53, 109, 110, 113].

Von einer partiellen PTBS waren in dieser Untersuchung zwei Patienten (4,9%) betroffen. Smith et al. fanden diesbezüglich bei einer Untersuchung von sowohl allogen als auch autolog transplantierten Patienten im Mittel vier Jahre nach Behandlung eine Belastung von 60% [53]. Dies ist mit Abstand der höchste Wert, der für eine partielle PTBS angegeben wird. Belastungen durch die subsyndromale Form nach Krebserkrankungen allgemein werden in der Literatur mit 1-56 % angegeben [44, 45, 87, 92, 93, 95, 97, 99, 105, 112]. Das am häufigsten angegebene PTBS-Symptom der Studienteilnehmer dieser

Arbeit war das Erleben von Intrusionen (41,5%) gefolgt von erhöhtem Arousal (31,7%) und Vermeidungsverhalten (24,4%). Wettergren et al. beschreiben in ihrer Longitudinalstudie eine Woche vor bis sechs Monate nach autologer Transplantation die Vermeidungssymptomatik als vorherrschend (35%) und beschreiben eine Abnahme sowohl der Vermeidungs- als auch Intrusionssymptome über die Zeit [142].

Die Daten vorliegender Dissertation sind im Rahmen einer übergeordneten Arbeit erhoben worden, welche neben einer PTBS auch das Auftreten von Angst und Depression nach einer allogenen Stammzelltransplantation untersucht hat. Von den 41 untersuchten Personen, war fast jeder zweite (n=18; 43,9%) durch Symptome mindestens einer der genannten Erkrankungen belastet. Diese Ergebnisse entsprechen in etwa denen von Lee et al. (44% litten an Angst, Depression oder PTBS), die Patienten sowohl nach allogener als auch autologer SZT untersuchten [29, 74]. Mundy et al., Smith et al. und Widows et al. beschreiben ein verstärktes Auftreten von PTBS bei einer psychischen Belastung (PTBS, Angst oder Depression) in der Vorgeschichte bzw. zum Zeitpunkt der Transplantation [111, 113, 119]. Die in dieser Arbeit untersuchten Zusammenhänge werden in folgendem Abschnitt näher dargestellt.

Das in vorhergehenden Studien überwiegend beschriebene Abklingen der PTBS Symptome über die Zeit konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden [143].

Für die Entstehung einer PTBS wurden diverse Prädiktoren identifiziert (siehe hierzu Kapitel 1.2.6). Vorliegende Arbeit richtet ihr Augenmerk auf die wenig untersuchten (Familienstand) bzw. in der Literatur kontrovers diskutierten Prädiktoren (Alter und Geschlecht). Darüber hinaus wurde eruiert, ob Komplikationen im Zuge der Transplantation (wie GvHD, CMV Reaktivierung oder längerer Krankenhausaufenthalt) mit höherer psychischer Belastung einhergehen. Ein verstärktes Auftreten einer PTBS nach Stammzelltransplantation bei ledigen Personen wird in der Literatur postuliert, ist mit zwei Studien zu diesem Thema jedoch noch unzureichend untersucht

[106, 114]. In dem untersuchten Patientenkollektiv konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. Betrachtet man das Alter, so findet man Stimmen, die sich für eine höhere Belastung älterer Personen aussprechen [144], Studien welche keine Korrelation feststellen [45, 145] und eine breite Front, welche eine negative Korrelation zwischen Alter und einer PTBS beschreiben [41, 42, 44, 94, 97, 106-108, 112, 120]. Aufgrund der physischen Belastung, welche mit einer Stammzelltransplantation einhergeht, wurde in dieser Arbeit eine stärkere Belastung des älteren Patientenkollektivs vermutet. Weder dieser Zusammenhang, noch die Annahme, dass Komplikationen im Zuge der Transplantation mit einer höheren psychischen Belastung einhergehen, konnte bestätigt werden. Geschlechtsspezifische Differenzen wurden wider Erwarten und entgegen vorherrschender Studienmeinung nicht festgestellt [28, 46, 113, 116, 120, 143, 146-148].

Grundlegend für die Untersuchung des Patientenkollektivs auf PTBS Symptome war die Tatsache, dass die allogene Stammzelltransplantation das Traumakriterium gemäß DSM IV bzw. ICD-10 erfüllt. Dies wurde in vorliegender Arbeit vorausgesetzt, indem der Punkt „belastendes Ereignis“ in dem PCL-C Fragebogen durch den Terminus „allogene Stammzelltransplantation“ ersetzt wurde. In der Studie von Mundy et al. empfanden die Patientinnen die Knochenmarkstransplantation jedoch trotz ihrer Nebenwirkungen als lebensbejahende Maßnahme. Die gemessenen PTBS Inzidenzen waren Folge der Diagnosestellung bzw. eines Krankheitsrückfalls und nicht der Transplantation [111]. Bei der Untersuchung von Jacobsen et al. dagegen stellte sich die Stammzelltransplantation als die belastendste aller Behandlungsformen dar [109]. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass ein und dieselbe Behandlungsmethode durch die subjektive Bewertung der jeweiligen Person als Bedrohung oder Chance verstanden werden kann. Diese Beurteilung ist grundlegend für die Entwicklung einer PTBS und wurde daher auch in das Diagnosemanual DSM IV als Kriterium A2 mit aufgenommen.

Cordova et al. fanden heraus, dass PTBS Symptome im Zuge einer Krebserkrankung denen in Folge eines anderen Traumas in nichts nachstehen

[42]. Seit der 4. Auflage des DSM und der 10. Revision der ICD zählen auch lebensbedrohliche Krankheiten zu den möglichen Auslösern einer PTBS. Dieser Einschluss war notwendig, jedoch treten auch einige Schwierigkeiten bei der Definition der PTBS auf, da sich der „Stressor Krebs“ von den anderen deutlich unterscheidet.

Der „Stressor Krebs“ ist sehr komplex. Die Belastung der Patienten kann nicht auf ein konkretes Ereignis reduziert werden, sondern setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen (Diagnose, Behandlung, Wiederauftreten/ Verschlechterung der Krankheit, Tod) und ist somit schwer greifbar [120, 149].

Ein weiteres Problem ist, dass eine Krebserkrankung im Gegensatz zu den herkömmlichen Traumata nicht nur in der Vergangenheit, sondern auch in Gegenwart und Zukunft präsent ist [46, 63, 86, 120]. Smith et al. sprechen davon, dass sich die Patienten wegen der allzeit vorhandenen Möglichkeit einer Krankheitsrückkehr oder auch eines Krankheitsfortschrittes nie wirklich „post Trauma“ befinden [149]. Flatten et al. beschreiben diese anhaltende Belastung für den Patienten mit dem Begriff des „Damokles-Syndroms“, was die stets drohende Todesgefahr zum Ausdruck bringt [86]. Darüber hinaus kommt der „Stressor Krebs“ nicht von außen, sondern von innen und erscheint den Patienten daher unausweichlich [46, 98, 120, 149]. Interessant ist hierbei, dass Patienten, die das Gefühl haben den Stressor beeinflussen zu können (z.B. mit Auswahl der Therapie), offenbar weniger belastet sind [149].

Eine Schwierigkeit im Rahmen dieser Arbeit ist somit zu unterscheiden, was eine normale Reaktion auf eine Krebserkrankung darstellt, ab wann man von dem Krankheitsbild einer PTBS sprechen kann und, ob die Transplantation das Traumakriterium erfüllt. Aufgrund der Andersartigkeit des Stressors Krebs ist zu bedenken, ob die bisherigen Erklärungsmodelle für die Entstehung einer PTBS bei diesem Patientenkollektiv noch Gültigkeit haben.

Limitationen ergeben sich aus dem kleinen und hinsichtlich Grunderkrankung und Transplantationszeitpunkt heterogenen Patientenkollektiv. Als Studiendesign wurde eine prospektive Querschnittsanalyse gewählt und die Daten wurden mit Hilfe des PCL-C Fragebogens erhoben. Die Datenerhebung

ist eine Momentaufnahme und ermöglicht es nicht Aussagen über den Verlauf der Symptome und kausale Zusammenhänge zu treffen. Zur Datenerhebung wurden Fragebögen, anstelle eines strukturierten Interviews benutzt. Einen Fragebogen als Erhebungsinstrument zu benutzen birgt Vor- und Nachteile. Ein möglicher Vorteil ist, dass sich Patienten so anonym fühlen und eher von Symptomen berichten. Aufgrund der statistischen Kennwerte und der allgemein guten Studienlage wurde sich für den PCL-C Fragebogen entschieden [145, 150, 151]. Mit Hilfe des Fragebogens war es im Vergleich zu einem klinischen Interview nicht möglich, psychische Erkrankungen zu diagnostizieren, sondern lediglich die Patienten auf typische Symptome zu untersuchen. Ein kritischer Punkt hierbei ist, dass die Personen mit Hilfe des PCL-C Fragebogens zu ihrem Befinden innerhalb des letzten Monats befragt wurden. Retrospektive Aussagen können jedoch oftmals verzerrt sein bzw. unterschiedlich ausfallen, je nachdem wie sich die Person zum Zeitpunkt der Datenerhebung fühlt. Des Weiteren kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Patienten eventuell in einem Zeitraum vor dem abgefragten Monat an PTBS Symptomen litten. Laut Kangas et al. neigt der PCL-C im Vergleich zu klinischen Interviews dazu, verstärkt falsch positive Ergebnisse zu liefern [120]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass sich die Symptome von Angst, Depression und PTBS stark überlappen, so dass ein Fragebogen alleine nicht ausreicht, um diese Krankheitsbilder differenziert herauszuarbeiten. Auch Belastungssymptome und Symptome im Zuge der Krebserkrankung und deren Behandlung können teilweise schwer voneinander unterschieden werden (beispielsweise Schlaflosigkeit, Konzentrationsstörungen, Medikamentennebenwirkungen). Dies könnte dazu führen, dass bei Karzinompatienten zu viele Posttraumatische Belastungsstörungen diagnostiziert werden. Diesen Fehldiagnosen kann vorgebeugt werden, indem die Diagnose nicht nur durch Fragebögen, sondern auch durch zusätzliche Interviews gestützt wird.

Ein wichtiger Aspekt ist, dass der PCL-C nicht beurteilt, ob das Kriterium A, welches für eine PTBS Diagnose unerlässlich ist, erfüllt wird [94, 120]. Es ist schwer herauszufinden, ob die SZT das einzig belastende Ereignis darstellt, d.h. man kann nicht hundertprozentig sagen, dass die PTBS nur auf die

Stammzelltransplantation zurückzuführen ist. So postulieren Mundy et al., dass die hohe PTBS Prävalenz ihrer Studienteilnehmer von 35% keine Reaktion auf die Knochenmarkstransplantation war [111].

In vorliegender Studie nahmen nur 41 der 50 angesprochenen Personen an der Studie teil. Die neun Dropouts wurden nicht weiter charakterisiert. Obwohl sie 18% der möglichen Studienteilnehmer ausmachen, waren es faktisch zu wenige, um sie als statistisch relevante Gruppe weiter zu verfolgen. Die Gründe für die Nichtteilnahme sind somit nicht bekannt. Nichtteilnehmer könnten eventuell noch einer höheren psychischen Belastung ausgesetzt sein und somit wäre es eine Aufgabe für die Zukunft möglichst alle Patienten mit einzuschließen. Die Nichtteilnahme könnte sogar ein Symptom der PTBS widerspiegeln, da diese Personen sich eventuell sozial zurückziehen oder aus Angst an das Trauma erinnert zu werden die Klinik meiden. So haben etwa in einer Studie von Andrykowski et al. die Patienten, die beim ersten Messzeitpunkt die stärksten PTBS Symptome zeigten bei dem Follow up nicht mehr teilgenommen [94].

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die zu Beginn aufgestellten Hypothesen, dass ein signifikanter Anteil der transplantierten Personen an einer PTBS leide und die meisten der Patienten nicht adäquat therapiert werden. Mögliche Korrelationen einer PTBS mit soziodemographischen Daten oder somatischen Variablen konnten nicht festgestellt werden. Folgestudien sind notwendig, um genauere Zusammenhänge herauszuarbeiten und individuellere psychologische Betreuung anbieten zu können. Ein Verbesserungsvorschlag für zukünftige Studien wäre die Untersuchung eines größeren und homogeneren Patientenkollektives und das Hinzuziehen einer Kontrollgruppe. Für künftige Studien in diesem Gebiet empfehlen sich Longitudinalstudien, um kausale Zusammenhänge besser feststellen zu können und auch, um festzustellen, in welchem Zeitraum nach Transplantation die Symptome am gravierendsten sind. Da eine psychische Belastung bereits vor der Transplantation bestehen kann und betroffene Patienten prädisponiert sind, nach dem Eingriff psychische Folgen davonzutragen, sollte bereits hier

angesetzt werden [74, 142]. Zukünftige Studien könnten bereits vor der Stammzelltransplantation begonnen werden, um Patienten, die an einer psychischen Erkrankung leiden, frühestmöglich aufzuspüren und zu behandeln. Die Datenerhebung könnte durch ein Strukturiertes klinisches Interview ergänzt werden, um einem möglichen Informationsbias vorzubeugen. Ein solches Interview hilft die mittels Fragebogen erhobenen Daten richtig einzuordnen und eine genauere Abgrenzung einer PTBS von komorbiden Krankheitsbildern wie Angst und Depression zu treffen. Telefoninterviews wären eine Möglichkeit um einer Nichtteilnahme aufgrund von Vermeidungssymptomatik (Vermeidung medizinischer Einrichtungen) zuvorzukommen.

Trotz der Limitationen dieser Studie macht sie deutlich, wie wichtig es ist, nicht nur während der Transplantation und des Krankenhausaufenthaltes psychologische Hilfe durch Fachpersonal zu gewährleisten, sondern auch Monate bis Jahre nach dem Eingriff an sich. Ein frühzeitiges und regelmäßiges Screenen auf psychische Belastungen und ein stets gewährleisteter Kontakt zu Psychoonkologen, könnten helfen, psychische Belastungen im Zuge einer Transplantation zu senken.

## **5. Zusammenfassung**

Diese Arbeit ist Teil einer prospektiv geplanten, nicht interventionellen Querschnittsstudie, in welcher psychische Belastungen nach allogener Stammzelltransplantation untersucht wurden. Hierfür wurden von Juli bis August 2011 Daten von 50 Patienten der KMT Ambulanz der Universitätsklinik Würzburg erhoben. Die Studienteilnehmer wurden hinsichtlich Angst, Depression und Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) nach allogener Stammzelltransplantation befragt. Diese Dissertation beschäftigte sich ausschließlich mit der Entwicklung einer PTBS nach allogener Transplantation. Zur Datenerhebung wurde die Posttraumatic Checklist Civilian Version (PCL-C) als etablierter und standardisierter Fragebogen verwendet. Neun Patienten gaben den Fragebogen nicht bzw. unvollständig ab, wodurch sich eine endgültige Studienteilnehmerzahl von n=41 ergab. Das mittlere Alter betrug 53,4 Jahre (21-74 Jahre), 68% waren männlich und 85% waren verheiratet. 22 Personen (54%) litten an myeloischen Tumoren, 19 (46%) litten an lymphatischen Tumoren. Die Mehrheit der Patienten erhielt periphere Blutstammzellen eines mit ihnen nicht verwandten Spenders (51%). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag die Transplantation im Schnitt 21,9 Monate zurück. Von den 41 untersuchten Patienten litten laut PCL-C sechs Personen (14,6%) nach der Cut off Methode und fünf Personen (12,2%) nach der Cluster Methode an einer PTBS. Von einer partiellen PTBS waren zwei Patienten (4,9%) betroffen. Das am häufigsten angegebene PTBS-Symptom war das Erleben von Intrusionen (41,5%). Weder soziodemographische (Alter, Geschlecht, Familienstand) noch somatische Variablen (CMV Reaktivierung, akute oder chronische GvHD) zeigten eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten einer PTBS. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen der Zeit nach Transplantation und einer möglichen psychischen Regeneration festgestellt werden. Von den sechs PTBS Patienten, die mittels PCL-C ermittelt werden konnten, wurden zwei gar nicht, drei mit Psychopharmaka und nur einer mit Psychopharmaka und Psychotherapie behandelt. Somit sind die Ergebnisse als Momentaufnahme zu verstehen, die einen Bedarf für eine optimierte Versorgung reflektiert. Dies unterstreicht auch die Notwendigkeit der

Durchführung weiterer, analytischer und gegebenenfalls auch interventioneller Studien in diesem Bereich, um einer PTBS vorzubeugen oder diese frühzeitig zu erkennen und entsprechend adäquat zu behandeln.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Harousseau, J.L., *Role of stem cell transplantation*. Hematol Oncol Clin North Am, 2007. **21**(6): p. 1157-74, x.
2. Prieto, J.M., et al., *Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation*. J Clin Oncol, 2002. **20**(7): p. 1907-17.
3. Deeg, H.J. and B.M. Sandmaier, *Who is fit for allogeneic transplantation?* Blood, 2010. **116**(23): p. 4762-70.
4. Berger, D.P., et al., *DAS ROTE BUCH Hämatologie und internistische Onkologie*, 2014 ecomed Medizin, Hüthig Jehle Rehm GmbH: Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg. p. 495.
5. Copelan, E.A., *Hematopoietic Stem-Cell Transplantation*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(17): p. 1813-1826.
6. Hilgendorf, I., et al., *Langzeitnachsorge nach allogener Stammzelltransplantation*. Dtsch Arztebl International, 2015. **112**(4): p. 51-8.
7. Hwang, W.Y. and S.Y. Ong, *Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation without a matched sibling donor: current options and future potential*. Ann Acad Med Singapore, 2009. **38**(4): p. 340-6.
8. Gragert, L., et al., *HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry*. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(4): p. 339-348.
9. Petersdorf, E.W., *Mismatched unrelated donor transplantation*. Semin Hematol, 2016. **53**(4): p. 230-236.
10. Beelen, D. and J. Mytilineos, *Jahresbericht 2016, 2017, DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantationen*: Essen, Ulm.
11. Dickhut, A., & Neubauer, A., *Herstellung und Charakterisierung mesenchymaler Stammzellen bei Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation.*, 2005, Philipps-Universität Marburg.
12. Pallua, S., et al., *Impact of GvHD on quality of life in long-term survivors of haematopoietic transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(10): p. 1534-9.
13. Dahlberg, A. and F. Milano, *Cord blood transplantation: rewind to fast forward*. Bone Marrow Transplant, 2017. **52**(6): p. 799-802.
14. Socie, G., et al., *Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation*. Blood, 2003. **101**(9): p. 3373-85.
15. Ogonek, J., et al., *Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Frontiers in Immunology, 2016. **7**: p. 507.
16. Afessa, B. and S.G. Peters, *Major complications following hematopoietic stem cell transplantation*. Semin Respir Crit Care Med, 2006. **27**(3): p. 297-309.
17. Jagasia, M.H., et al., *National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(3): p. 389-401.e1.

18. Lee, S.J. and M.E. Flowers, *Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008: p. 134-41.
19. Sung, A.D. and N.J. Chao, *Concise Review: Acute Graft-Versus-Host Disease: Immunobiology, Prevention, and Treatment*. Stem Cells Translational Medicine, 2013. **2**(1): p. 25-32.
20. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2005. **11**(12): p. 945-956.
21. Mumm, A., et al., *Ratgeber für Patienten nach allogener Knochenmark- und Stammzelltransplantation*, D.L.-L.-H.e.V. (DLH), Editor 2011, Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH): Bonn.
22. Mielke, S., et al., *Selectively T cell depleted allografts from HLA-matched sibling donors followed by low-dose post transplant immunosuppression to improve transplant outcome in patients with hematological malignancies*. Biol Blood Marrow Transplant, 2011. **17**(12): p. 1855-1861.
23. Zeiser, R., et al., *Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey*. Leukemia, 2015. **29**(10): p. 2062-8.
24. Mielke, S., et al., *Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: a dual center retrospective analysis*. Bone Marrow Transplant, 2014. **49**(11): p. 1412-8.
25. Dickinson, A.M., et al., *Graft-versus-Leukemia Effect Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukemia*. Frontiers in Immunology, 2017. **8**: p. 496.
26. Gulden, J., *Allogene Stammzelltransplantation: Mortalität in zehn Jahren deutlich reduziert*. Dtsch Arztebl International, 2011. **108**(9): p. A-455-A-455.
27. Tanaka, Y., et al., *Analysis of non-relapse mortality and causes of death over 15 years following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. 2016(1476-5365 (Electronic)).
28. DuHamel, K., et al., *Trauma Symptoms in Bone Marrow Transplant Survivors: The Role of Nonmedical Life Events*. 2001.
29. Hefner, J., et al., *High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age*. Bone Marrow Transplant, 2014. **49**(4): p. 581-4.
30. König, J., et al., *Posttraumatische Belastungsstörung 2012*, Göttingen: Hogrefe Verlag
31. O'connor, M., et al., *The impact of different diagnostic criteria on PTSD prevalence*. Nordic Psychology, 2007. **59**(4): p. 317-331.
32. Schinka, J.A., et al., *Confirmatory factor analysis of the PTSD checklist in the elderly*. J Trauma Stress, 2007. **20**(3): p. 281-9.
33. Saß, H., et al., *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen -Textrevison- DSM-IV-TR2003*, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie. p. 515-521.

34. Hautzinger, M. and E. Thies, *Übersicht Diagnosekriterien in Klinische Psychologie: Psychische Störungen kompakt* 2009, Beltz PVU: Weinheim, Basel 2009. p. 14+15.
35. Voderholzer and H. F., *Therapie psychischer Erkrankungen* 2013, München: Elsevier.
36. Dilling, H., W. Mombour, and M.H. Schmidt, *Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien*. 8. überarbeitete Auflage ed 2011, Bern. p. 207f.
37. Singh, J., *Untersuchung zur Prävalenz und zum Verlauf posttraumatischer Stressreaktionen bei Patienten mit Tumorerkrankung*, 2008, RWTH Aachen, Medizinische Fakultät. Klinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin.
38. Manne, S.L., et al., *Posttraumatic stress disorder among mothers of pediatric cancer survivors: diagnosis, comorbidity, and utility of the PTSD checklist as a screening instrument*. J Pediatr Psychol, 1998. **23**(6): p. 357-66.
39. Norman, S.B., M.B. Stein, and J.R. Davidson, *Profiling posttraumatic functional impairment*. J Nerv Ment Dis, 2007. **195**(1): p. 48-53.
40. Stein, M.B., et al., *Full and partial posttraumatic stress disorder: findings from a community survey*. Am J Psychiatry, 1997. **154**(8): p. 1114-9.
41. Cordova, M.J., et al., *Frequency and correlates of posttraumatic-stress-disorder-like symptoms after treatment for breast cancer*. J Consult Clin Psychol, 1995. **63**(6): p. 981-6.
42. Cordova, M.J., et al., *Symptom structure of PTSD following breast cancer*. J Trauma Stress, 2000. **13**(2): p. 301-19.
43. Alter, C.L., et al., *Identification of PTSD in cancer survivors*. Psychosomatics, 1996. **37**(2): p. 137-43.
44. Green, B.L., et al., *Prevalence of posttraumatic stress disorder in women with breast cancer*. Psychosomatics, 1998. **39**(2): p. 102-11.
45. Andrykowski, M.A. and M.J. Cordova, *Factors associated with PTSD symptoms following treatment for breast cancer: test of the Andersen model*. J Trauma Stress, 1998. **11**(2): p. 189-203.
46. Gurevich, M., G.M. Devins, and G.M. Rodin, *Stress response syndromes and cancer: conceptual and assessment issues*. Psychosomatics, 2002. **43**(4): p. 259-81.
47. Brewin, C.R. and E.A. Holmes, *Psychological theories of posttraumatic stress disorder*. Clin Psychol Rev, 2003. **23**(3): p. 339-76.
48. Horowitz, M.J., *Stress-response syndromes: a review of posttraumatic and adjustment disorders*. Hosp Community Psychiatry, 1986. **37**(3): p. 241-9.
49. Dalgleish, T., *Cognitive approaches to posttraumatic stress disorder: the evolution of multirepresentational theorizing*. Psychol Bull, 2004. **130**(2): p. 228-60.
50. Ehlers, A. and D.M. Clark, *A cognitive model of posttraumatic stress disorder*. Behav Res Ther, 2000. **38**(4): p. 319-45.
51. Janoff-Bulman, R., *Shattered assumptions: Towards a new psychology of trauma* 1992, New York: Free Press.

52. Foa, E.B., G. Steketee, and B.O. Rothbaum, *Behavioral/cognitive conceptualizations of post-traumatic stress disorder*. Behavior Therapy, 1989. **20**: p. 155-176.
53. Smith, M.Y., et al., *Validation of the PTSD Checklist-Civilian Version in survivors of bone marrow transplantation*. J Trauma Stress, 1999. **12**(3): p. 485-99.
54. Heim, C. and C.B. Nemeroff, *Neurobiology of posttraumatic stress disorder*. CNS Spectr, 2009. **14**(1 Suppl 1): p. 13-24.
55. Shin, L.M., et al., *Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD*. Arch Gen Psychiatry, 2004. **61**(2): p. 168-76.
56. McNally, R.J., *Progress and controversy in the study of posttraumatic stress disorder*. Annu Rev Psychol, 2003. **54**: p. 229-52.
57. Rauch, S.L., L.M. Shin, and E.A. Phelps, *Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future*. Biol Psychiatry, 2006. **60**(4): p. 376-82.
58. Pervanidou, P. and G.P. Chrousos, *Chapter 5 - Neuroendocrinology of Post-Traumatic Stress Disorder*, in *Progress in Brain Research*, M. Luciano, Editor 2010, Elsevier. p. 149-160.
59. Baker, D.G., et al., *Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(4): p. 585-8.
60. Mason, J.W., et al., *Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients*. J Nerv Ment Dis, 1986. **174**(3): p. 145-9.
61. Boscarino, J.A., *Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: findings and clinical implications*. J Consult Clin Psychol, 1996. **64**(1): p. 191-201.
62. Pervanidou, P. and G.P. Chrousos, *Neuroendocrinology of Post-Traumatic Stress Disorder*. 2010. **182**: p. 149-160.
63. Rustad, J.K., D. David, and M.B. Currier, *Cancer and post-traumatic stress disorder: diagnosis, pathogenesis and treatment considerations*. Palliat Support Care, 2012. **10**(3): p. 213-23.
64. Sriram, K., M. Rodriguez-Fernandez, and F.J. Doyle, *Modeling Cortisol Dynamics in the Neuro-endocrine Axis Distinguishes Normal, Depression, and Post-traumatic Stress Disorder (PTSD) in Humans*. PLoS Computational Biology, 2012. **8**(2): p. e1002379.
65. Shalev, A.Y., et al., *A prospective study of heart rate response following trauma and the subsequent development of posttraumatic stress disorder*. Arch Gen Psychiatry, 1998. **55**(6): p. 553-9.
66. Pitman, R.K., et al., *Biological studies of post-traumatic stress disorder*. Nat Rev Neurosci, 2012. **13**(11): p. 769-87.
67. Keane, T.M. and D.G. Kaloupek, *Comorbid psychiatric disorders in PTSD. Implications for research*. Ann N Y Acad Sci, 1997. **821**: p. 24-34.
68. Pietrzak, R.H., et al., *Personality disorders associated with full and partial posttraumatic stress disorder in the U.S. population: results from Wave 2*

- of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Psychiatr Res*, 2011. **45**(5): p. 678-86.
69. Petrakis, I.L., R. Rosenheck, and R. Desai, *Substance use comorbidity among veterans with posttraumatic stress disorder and other psychiatric illness*. *Am J Addict*, 2011. **20**(3): p. 185-9.
  70. Ginzburg, K., T. Ein-Dor, and Z. Solomon, *Comorbidity of posttraumatic stress disorder, anxiety and depression: a 20-year longitudinal study of war veterans*. *J Affect Disord*, 2010. **123**(1-3): p. 249-57.
  71. Maercker, A., et al., *Age of traumatisation as a predictor of post-traumatic stress disorder or major depression in young women*. *Br J Psychiatry*, 2004. **184**: p. 482-7.
  72. Manne, S., et al., *Anxiety, depressive, and posttraumatic stress disorders among mothers of pediatric survivors of hematopoietic stem cell transplantation*. *Pediatrics*, 2004. **113**(6): p. 1700-8.
  73. Palmer, S.C., et al., *Experience of trauma, distress, and posttraumatic stress disorder among breast cancer patients*. *Psychosom Med*, 2004. **66**(2): p. 258-64.
  74. Lee, S.J., et al., *Routine screening for psychosocial distress following hematopoietic stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant*, 2005. **35**(1): p. 77-83.
  75. Rosen, G.M. and S.O. Lilienfeld, *Posttraumatic stress disorder: an empirical evaluation of core assumptions*. *Clin Psychol Rev*, 2008. **28**(5): p. 837-68.
  76. Gros, D.F., et al., *Symptom overlap in posttraumatic stress disorder and major depression*. *Psychiatry Res*, 2012. **196**(2-3): p. 267-70.
  77. Shalev, A.Y., et al., *Prospective study of posttraumatic stress disorder and depression following trauma*. *Am J Psychiatry*, 1998. **155**(5): p. 630-7.
  78. Jakupcak, M., et al., *Posttraumatic stress disorder as a risk factor for suicidal ideation in Iraq and Afghanistan War veterans*. *J Trauma Stress*, 2009. **22**(4): p. 303-6.
  79. Calabrese, J.R., et al., *PTSD comorbidity and suicidal ideation associated with PTSD within the Ohio Army National Guard*. *J Clin Psychiatry*, 2011. **72**(8): p. 1072-8.
  80. Panagioti, M., P.A. Gooding, and N. Tarrier, *A meta-analysis of the association between posttraumatic stress disorder and suicidality: the role of comorbid depression*. *Compr Psychiatry*, 2012. **53**(7): p. 915-30.
  81. Beck, J.G. and J.D. Clapp, *A different kind of co-morbidity: Understanding posttraumatic stress disorder and chronic pain*. *Psychol Trauma*, 2011. **3**(2): p. 101-108.
  82. Buckley, T.C., et al., *Preventive health behaviors, health-risk behaviors, physical morbidity, and health-related role functioning impairment in veterans with post-traumatic stress disorder*. *Mil Med*, 2004. **169**(7): p. 536-40.
  83. Shemesh, E., et al., *A prospective study of posttraumatic stress symptoms and nonadherence in survivors of a myocardial infarction (MI)*. *Gen Hosp Psychiatry*, 2001. **23**(4): p. 215-22.

84. Black, E.K. and C.A. White, *Fear of recurrence, sense of coherence and posttraumatic stress disorder in haematological cancer survivors*. *Psychooncology*, 2005. **14**(6): p. 510-5.
85. Brewin, C.R., et al., *Intrusive memories and depression in cancer patients*. *Behav Res Ther*, 1998. **36**(12): p. 1131-42.
86. Flatten, G., et al., *[Traumatic and psychosocial distress in patients with acute tumors]*. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2003. **53**(3-4): p. 191-201.
87. Geffen, D.B., et al., *Post-traumatic stress disorder and quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma in Israel*. *Leuk Lymphoma*, 2003. **44**(11): p. 1925-9.
88. Hampton, M.R. and I. Frombach, *Women's experience of traumatic stress in cancer treatment*. *Health Care Women Int*, 2000. **21**(1): p. 67-76.
89. Kangas, M., J.L. Henry, and R.A. Bryant, *Predictors of posttraumatic stress disorder following cancer*. *Health Psychol*, 2005. **24**(6): p. 579-85.
90. Mehnert, A., et al., *Depression, anxiety, post-traumatic stress disorder and health-related quality of life and its association with social support in ambulatory prostate cancer patients*. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2010. **19**(6): p. 736-45.
91. Posluszny, D.M., et al., *Perceived threat and PTSD symptoms in women undergoing surgery for gynecologic cancer or benign conditions*. *Psychooncology*, 2011. **20**(7): p. 783-7.
92. Amir, M. and A. Ramati, *Post-traumatic symptoms, emotional distress and quality of life in long-term survivors of breast cancer: a preliminary research*. *J Anxiety Disord*, 2002. **16**(2): p. 195-206.
93. Andrykowski, M.A., et al., *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*. *J Consult Clin Psychol*, 1998. **66**(3): p. 586-90.
94. Andrykowski, M.A., et al., *Stability and change in posttraumatic stress disorder symptoms following breast cancer treatment: a 1-year follow-up*. *Psychooncology*, 2000. **9**(1): p. 69-78.
95. Cordova, M.J. and M.A. Andrykowski, *Responses to cancer diagnosis and treatment: posttraumatic stress and posttraumatic growth*. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 2003. **8**(4): p. 286-96.
96. Cordova, M., et al., *Breast Cancer as Trauma: Posttraumatic Stress and Posttraumatic Growth*. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 2007. **14**(4): p. 308-319.
97. Green, B.L., et al., *Trauma history as a predictor of psychological symptoms in women with breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(5): p. 1084-93.
98. Koopman, C., et al., *Traumatic Stress Symptoms Among Women with Recently Diagnosed Primary Breast Cancer*. *Journal of Traumatic Stress*, 2002. **15**(4): p. 277-287.
99. Kornblith, A.B., et al., *Long-term adjustment of survivors of early-stage breast carcinoma, 20 years after adjuvant chemotherapy*. *Cancer*, 2003. **98**(4): p. 679-89.

100. Levine, E.G., J. Eckhardt, and E. Targ, *Change in post-traumatic stress symptoms following psychosocial treatment for breast cancer*. *Psychooncology*, 2005. **14**(8): p. 618-35.
101. Luecken, L.J., et al., *Alterations in morning cortisol associated with PTSD in women with breast cancer*. *J Psychosom Res*, 2004. **56**(1): p. 13-5.
102. Mehnert, A. and U. Koch, *Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: a prospective study*. *Psychooncology*, 2007. **16**(3): p. 181-8.
103. Naidich, J.B. and R.W. Motta, *PTSD-Related Symptoms in Women with Breast Cancer*. *Journal of Psychotherapy in Independent Practice*, 2000. **1**(1): p. 35-54.
104. Pitman, R.K., et al., *Psychophysiologic assessment of posttraumatic stress disorder in breast cancer patients*. *Psychosomatics*, 2001. **42**(2): p. 133-40.
105. Shelby, R.A., D.M. Golden-Kreutz, and B.L. Andersen, *PTSD diagnoses, subsyndromal symptoms, and comorbidities contribute to impairments for breast cancer survivors*. *J Trauma Stress*, 2008. **21**(2): p. 165-72.
106. Tjemsland, L., J.A. Søreide, and U.F. Malt, *Traumatic distress symptoms in early breast cancer I: Acute response to diagnosis*. *Psycho-Oncology*, 1996. **5**(1): p. 1-8.
107. Tjemsland, L., J.A. Søreide, and U.F. Malt, *Traumatic distress symptoms in early breast cancer. II: Outcome six weeks post surgery*. *Psycho-Oncology*, 1996. **5**(4): p. 295-303.
108. Tjemsland, L., J.A. Søreide, and U.F. Malt, *Posttraumatic distress symptoms in operable breast cancer III: status one year after surgery*. *Breast Cancer Res Treat*, 1998. **47**(2): p. 141-51.
109. Jacobsen, P.B., et al., *Posttraumatic stress disorder symptoms after bone marrow transplantation for breast cancer*. *Psychosom Med*, 1998. **60**(3): p. 366-71.
110. Jacobsen, P.B., et al., *Predictors of posttraumatic stress disorder symptomatology following bone marrow transplantation for cancer*. *J Consult Clin Psychol*, 2002. **70**(1): p. 235-40.
111. Mundy, E.A., et al., *Posttraumatic stress disorder in breast cancer patients following autologous bone marrow transplantation or conventional cancer treatments*. *Behav Res Ther*, 2000. **38**(10): p. 1015-27.
112. Smith, S.K., et al., *Post-traumatic stress outcomes in non-Hodgkin's lymphoma survivors*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(6): p. 934-41.
113. Widows, M.R., P.B. Jacobsen, and K.K. Fields, *Relation of psychological vulnerability factors to posttraumatic stress disorder symptomatology in bone marrow transplant recipients*. *Psychosom Med*, 2000. **62**(6): p. 873-82.
114. El-Jawahri, A.R., et al., *Quality of life and mood predict posttraumatic stress disorder after hematopoietic stem cell transplantation*. *Cancer*, 2016. **122**(5): p. 806-12.

115. Kazak, A.E., et al., *Predicting posttraumatic stress symptoms in mothers and fathers of survivors of childhood cancers*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998. **37**(8): p. 823-31.
116. Stuber, M.L., et al., *Predictors of posttraumatic stress symptoms in childhood cancer survivors*. Pediatrics, 1997. **100**(6): p. 958-64.
117. Jacobsen, P.B., et al., *Efficacy and costs of two forms of stress management training for cancer patients undergoing chemotherapy*. J Clin Oncol, 2002. **20**(12): p. 2851-62.
118. Ozer, E.J., et al., *Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis*. Psychol Bull, 2003. **129**(1): p. 52-73.
119. Smith, S.K., et al., *Post-traumatic stress symptoms in long-term non-Hodgkin's lymphoma survivors: does time heal?* J Clin Oncol, 2011. **29**(34): p. 4526-33.
120. Kangas, M., J.L. Henry, and R.A. Bryant, *Posttraumatic stress disorder following cancer. A conceptual and empirical review*. Clin Psychol Rev, 2002. **22**(4): p. 499-524.
121. DuHamel, K.N., et al., *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, 2010. **28**(23): p. 3754-61.
122. Kessler, R.C., et al., *Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey*. Arch Gen Psychiatry, 1995. **52**(12): p. 1048-60.
123. Foa, E.B., R. Zinbarg, and B.O. Rothbaum, *Uncontrollability and unpredictability in post-traumatic stress disorder: an animal model*. Psychol Bull, 1992. **112**(2): p. 218-38.
124. Adshear, G. and S. Ferris, *Treatment of victims of trauma*. Advances in Psychiatric Treatment, 2007. **13**(5): p. 358-368.
125. Benish, S.G., Z.E. Imel, and B.E. Wampold, *The relative efficacy of bona fide psychotherapies for treating post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of direct comparisons*. Clin Psychol Rev, 2008. **28**(5): p. 746-58.
126. Bisson, J. and M. Andrew, *Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD)*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD003388.
127. McFarlane, A.C. and R. Yehuda, *Clinical treatment of posttraumatic stress disorder: conceptual challenges raised by recent research*. Aust N Z J Psychiatry, 2000. **34**(6): p. 940-53.
128. Stein, D.J., et al., *Onset of activity and time to response on individual CAPS-SX17 items in patients treated for post-traumatic stress disorder with venlafaxine ER: a pooled analysis*. Int J Neuropsychopharmacol, 2009. **12**(1): p. 23-31.
129. Davidson, J., et al., *Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(10): p. 1158-65.
130. Stein, D.J., J.C. Ipser, and S. Seedat, *Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD)*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD002795.

131. Benedek, D.M., et al., *Guideline Watch (March 2009): Practice Guideline for the Treatment of Patients with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder*. FOCUS: The Journal of Lifelong Learning in Psychiatry, 2009. **7**(2): p. 204-213.
132. Yehuda, R., *Post-traumatic stress disorder*. N Engl J Med, 2002. **346**(2): p. 108-14.
133. Holland, J., *NCCN practice guidelines for the management of psychosocial distress*. National Comprehensive Cancer Network. Oncology (Williston Park), 1999. **13**(5A): p. 113-47.
134. Deck, R. and E. Röckelein, *Zur Erhebung soziodemographischer und sozialmedizinischer Indikatoren in den rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbänden*. DRV-Schriften, 1999. **16**: p. 84-102.
135. Blanchard, E.B., et al., *Psychometric properties of the PTSD Checklist (PCL)*. Behav Res Ther, 1996. **34**(8): p. 669-73.
136. Weathers, F.W., et al., *The PTSD checklist: reliability, validity & diagnostic utility* Paper presented at the Annual Meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies, 1993.
137. DuHamel, K.N., et al., *Construct validity of the posttraumatic stress disorder checklist in cancer survivors: analyses based on two samples*. Psychol Assess, 2004. **16**(3): p. 255-66.
138. Teegen, F., *Deutsche Übersetzung der Posttraumatic Stress Disorder Checklist (PCL-C) des National Center for PTSD*. Universität Hamburg, Psychologisches Institut III, 1997.
139. Dobie, D.J., et al., *Screening for post-traumatic stress disorder in female Veteran's Affairs patients: validation of the PTSD checklist*. Gen Hosp Psychiatry, 2002. **24**(6): p. 367-74.
140. Conybeare, D., et al., *The PTSD Checklist-Civilian Version: reliability, validity, and factor structure in a nonclinical sample*. J Clin Psychol, 2012. **68**(6): p. 699-713.
141. Lesko, L.M., et al., *Long-term psychological adjustment of acute leukemia survivors: impact of bone marrow transplantation versus conventional chemotherapy*. Psychosom Med, 1992. **54**(1): p. 30-47.
142. Wettergren, L., et al., *Post-traumatic stress symptoms in patients undergoing autologous stem cell transplantation*. Acta Oncol, 1999. **38**(4): p. 475-80.
143. Mosher, C.E., et al., *Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature*. Psychooncology, 2009. **18**(2): p. 113-27.
144. Kaasa, S., et al., *Psychological distress in cancer patients with advanced disease*. Radiother Oncol, 1993. **27**(3): p. 193-7.
145. Rusiewicz, A., et al., *Psychological distress in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation*. Psychooncology, 2008. **17**(4): p. 329-37.
146. Tolin, D.F. and E.B. Foa, *Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research*. Psychol Bull, 2006. **132**(6): p. 959-92.

147. Seedat, S. and D.J. Stein, *Trauma and post-traumatic stress disorder in women: a review*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2000. **15 Suppl 3**: p. S25-33.
148. Rourke, M.T., et al., *Posttraumatic stress disorder (PTSD) in young adult survivors of childhood cancer*. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. **49**(2): p. 177-82.
149. Smith, M.Y., et al., *Post-traumatic stress disorder in cancer: a review*. *Psychooncology*, 1999. **8**(6): p. 521-37.
150. Adkins, J.W., et al., *Psychometric properties of seven self-report measures of posttraumatic stress disorder in college students with mixed civilian trauma exposure*. *J Anxiety Disord*, 2008. **22**(8): p. 1393-402.
151. Shelby, R.A., D.M. Golden-Kreutz, and B.L. Andersen, *Mismatch of posttraumatic stress disorder (PTSD) symptoms and DSM-IV symptom clusters in a cancer sample: exploratory factor analysis of the PTSD Checklist-Civilian Version*. *J Trauma Stress*, 2005. **18**(4): p. 347-57.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
APC	Antigenpräsentierende Zellen
ATG	anti-Thymozytenglobulin
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea = Carmustin
bzw.	Beziehungsweise
CB	Cordblood
CBT	cognitive-behavioral therapy
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CRF	Corticotropin Releasing Factor
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CRI	Coping Responses Inventory
d.h.	das heißt
DLI	Donor-Lymphozyteninfusion
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
DSM IV (-TR)	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage (Textrevision)
EMDR	Eye Movement Desensitization and Reprocessing
et al.	et alii (lateinisch für: und andere)
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GvHD (aGvHD, cGvHD)	Graft-versus-Host Disease (acute, chronic)
GvL	Graft versus Leukämie
GvM	Graft versus Malignancy
Gy	Gray = physikalische Einheit, Energiedosis
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HLA	humanes Leukozytenantigen
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
IES	Impact of Event Scale

KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarkstransplantation
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MMF	Mycophenolatmofetil
MRD	Matched-Related Donor
MSD	Matched-Sibling Donor
MSC	Mesenchymale Stammzelle
MUD	Matched-Unrelated Donor
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NIH	National Institute of Health
NK	Natürliche Killerzellen
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRM	non-relapse mortality
PBSZ	Periphere Blutstammzelle
PCL-C	The Posttraumatic Stress Disorder Checklist-Civilian Version
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder
RIC	Reduced intensity conditioning
SAM	situationally accessible memory
SCID	The Structured Clinical Interview
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake Inhibitoren
SZ	Stammzelle
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Total Body Irradiation
TCA	trizyklische Antidepressiva
Tx	Transplantation
VAM	verbally accessible memory
z.B.	zum Beispiel

## **8. Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1: Häufigkeit der Erkrankungen, bei denen in Deutschland eine allogene Stammzelltransplantation als Therapieform eingesetzt wird.....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildung 2: Anzahl der allogenen Stammzelltransplantationen in Deutschland pro Jahr ...</b>	<b>3</b>
<b>Abbildung 3: Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation.....</b>	<b>11</b>
<b>Abbildung 4: Fragebogen zur Erhebung klinischer und soziodemographischer Daten .....</b>	<b>62</b>
<b>Abbildung 5: PCL-C.....</b>	<b>65</b>

## **9. Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1: Regeneration des Immunsystems .....</b>	<b>6</b>
<b>Tabelle 2: NIH Klassifikation der GvHD .....</b>	<b>8</b>
<b>Tabelle 3: Risikofaktoren für die Entwicklung einer GvHD .....</b>	<b>8</b>
<b>Tabelle 4: Definition einer PTBS nach DSM-IV-TR.....</b>	<b>12</b>
<b>Tabelle 5: Definition einer PTBS nach ICD-10 .....</b>	<b>14</b>
<b>Tabelle 6: Prädiktoren einer PTBS .....</b>	<b>21</b>
<b>Tabelle 7: Ermittlung der Studienteilnehmerzahl .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabelle 8: Patientencharakteristika der endgültigen Studienteilnehmer.....</b>	<b>31</b>
<b>Tabelle 9: Verteilung von PTBS in unterschiedlichen Altersgruppen .....</b>	<b>32</b>
<b>Tabelle 10: Geschlechtsspezifische Verteilung von PTBS.....</b>	<b>32</b>
<b>Tabelle 11: Verteilung von PTBS in Abhängigkeit vom Familienstand .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabelle 12: Verteilung von PTBS in unterschiedlichen Zeitintervallen nach allogener SZT ....</b>	<b>33</b>
<b>Tabelle 13: Verteilung von PTBS in Abhängigkeit vom Auftreten einer akuten GvHD .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabelle 14: Verteilung von PTBS in Abhängigkeit vom Auftreten einer chronischen GvHD....</b>	<b>33</b>
<b>Tabelle 15: Verteilung von PTBS in Abhängigkeit vom Auftreten einer CMV Reaktivierung ..</b>	<b>33</b>
<b>Tabelle 16: Belastung nach allogener SZT .....</b>	<b>34</b>
<b>Tabelle 17: Therapie psychischer Störungen nach allogener SZT.....</b>	<b>35</b>
<b>Tabelle 18: Bisherige Studienlage .....</b>	<b>66</b>

## 10. Anhang

### 10.1 Verwendete Fragebögen

Datum: ..

Patientencode:

#### ANGABEN ZUR PERSON

<b>1.</b>	Sind Sie
<input type="radio"/>	männlich
<input type="radio"/>	weiblich
<b>2.</b>	Welche Staatsangehörigkeit besitzen Sie?
<input type="radio"/>	Deutsch
<input type="radio"/>	Nicht-Deutsch
<b>3.</b>	Wann sind Sie geboren?
	..... Monat ..... Jahr
<b>4.</b>	Wie ist Ihr Familienstand?
<input type="radio"/>	ledig
<input type="radio"/>	verheiratet
<input type="radio"/>	geschieden / getrennt lebend
<input type="radio"/>	verwitwet
<b>5.</b>	Leben Sie mit einem festen Partner zusammen?
<input type="radio"/>	ja
<input type="radio"/>	nein
<b>6.</b>	Wie viele Personen leben ständig in Ihrem Haushalt, Sie selbst eingeschlossen?
	insgesamt ..... Personen
<b>7.</b>	Wie viele davon sind 18 Jahre oder älter?
	..... Personen
<b>8.</b>	Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?
<input type="radio"/>	Hauptschule / Volksschule
<input type="radio"/>	Realschule / Mittlere Reife
<input type="radio"/>	Polytechnische Oberschule
<input type="radio"/>	Fachhochschulreife
<input type="radio"/>	Abitur / allgemeine Hochschulreife
<input type="radio"/>	anderen Schulabschluss
<input type="radio"/>	keinen Schulabschluss
<b>9.</b>	Welche Berufsausbildung haben Sie?
<input type="radio"/>	Lehre (beruflich-betriebliche Ausbildung)
<input type="radio"/>	Fachschule (Meister-, Technikerschule, Berufs- Fachakademie)
<input type="radio"/>	Fachhochschule, Ingenieurschule
<input type="radio"/>	Universität, Hochschule
<input type="radio"/>	andere Berufsausbildung
<input type="radio"/>	keine Berufsausbildung

<b>10.</b>	Sind Sie zur Zeit erwerbstätig?
<input type="radio"/>	ja, ganztags
<input type="radio"/>	ja, mindestens halbtags
<input type="radio"/>	ja, weniger als halbtags
<input type="radio"/>	nein, in Ausbildung
<input type="radio"/>	nein, arbeitslos / erwerbslos
<input type="radio"/>	nein, Erwerbs-, Berufsunfähigkeitsrente
<input type="radio"/>	nein, Altersrente
<input type="radio"/>	nein, anderes
<b>11.</b>	In welcher beruflichen Stellung sind Sie hauptsächlich derzeit beschäftigt bzw. (falls nicht mehr berufstätig) waren Sie zuletzt beschäftigt?
<input type="radio"/>	Arbeiter
<input type="radio"/>	Angestellter
<input type="radio"/>	Beamter
<input type="radio"/>	Selbständiger
<input type="radio"/>	Sonstiges
<b>12.</b>	Benutzen Sie einen Schwerbehindertenausweis?
<input type="radio"/>	nein
<input type="radio"/>	beantragt
<input type="radio"/>	ja
	→ mit welchem Behinderungsgrad? ..... %
<b>13.</b>	Haben Sie in den letzten fünf Jahren eine Erwerbs- oder Berufsunfähigkeitsrente beantragt?
<input type="radio"/>	nein
<input type="radio"/>	ja
<b>14.</b>	Sind Sie zur Zeit krankgeschrieben?
<input type="radio"/>	nein
<input type="radio"/>	ja
<b>15.</b>	An wie vielen Tagen waren Sie in den letzten 12 Monaten krankgeschrieben?
<input type="radio"/>	an ..... Tagen
<input type="radio"/>	nicht krankgeschrieben

Abbildung 4: Fragebogen zur Erhebung klinischer und soziodemographischer Daten

(angelehnt an [134])

PCL-C

Wir möchten gerne untersuchen, ob Sie im Verlauf der allogenen Blutstammzelltransplantation eine Situation erlebt haben, die wir als traumatisch einschätzen.

Bitte beantworten Sie zunächst die folgenden Fragen und Aussagen (Ankreuzen bei „Ja“ oder „Nein“):

**A1.1)** Waren Sie mindestens einmal mit einem Ereignis konfrontiert, bei dem Sie

- den tatsächlichen oder drohenden Tod oder
- ernsthafte Verletzung oder
- die Gefährdung der körperlichen Unversehrtheit

der eigenen Person oder anderer Menschen erlebten bzw. beobachteten?

\_\_\_\_\_ Ja                      \_\_\_\_\_ Nein

Falls Ja, welches Ereignis: \_\_\_\_\_

**A1.2)** Das Ereignis liegt mindestens einen Monat zurück

\_\_\_\_\_ Ja                      \_\_\_\_\_ Nein

**A2)** Erlebten Sie dabei extreme Angst, Hilflosigkeit oder Grauen?

\_\_\_\_\_ Ja                      \_\_\_\_\_ Nein

Bitte beantworten Sie nun die folgenden Fragen.

Code: .....

## 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

9. Vermindert 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

**Abbildung 5: PCL-C**

(mit freundlicher Genehmigung von [138])

## 10.2. Übersichtstabelle – bisherige Studienlage

Tabelle 18: Bisherige Studienlage

Autor	Krebsart	Studiendesign	Teilnehmer	Erhebungsinstrument	Ergebnisse
DuHamel et al. 2001 [28]	Krebspatienten nach KMT	Querschnittsstudie - im Mittel 4,4 J nach Tx - 83% nach allo Tx	- n=100 - 76% Kaukasier 51% Frauen - mittleres Alter = 34,1 J	- PCL-C	<u>PTBS Prädiktoren:</u> - negative/besonders belastende Ereignisse - nach autologer Tx - schlechte körperliche Verfassung
El-Jawhri et al. 2016 [114]	Maligne hämatologische Erkrankungen	Prospektive Longitudinalstudie: - T1: SZT - T2: im Krankenhaus - T3: 6 Monate danach	- n=90 - mittleres Alter = 58,1 J - 91,1% Kaukasier - 58.9% Männer - 1/3 autologe SZT - 1/3 allogene SZT - 1/3 allogene SZT(RIC)	- PCL-C	<u>6 Monate nach SZT (T3):</u> <b>28,4% PTBS</b> , 39% Wiedererleben, 33% Vermeidung, 48% Arousal Prädiktoren: abnehmende Lebensqualität und Anstieg depressiver Symptome - Krankenhausaufenthalt = Trauma - verheiratete Personen weniger betroffen
Jacobsen et al. 1998 [109]	Brustkrebs (Stage III oder IV)	Querschnittsstudie - im Mittel 19,4 Monate nach autologer Tx	- n=43 - 100% Frauen - mittleres Alter = 44,3 J - 98% Kaukasier - im Mittel 37,6 Tage Krankenhausaufenthalt	- PCL-C	<u>PTBS:</u> - <b>12% (Cut off Methode)</b> - <b>19% (Symptommethode)</b> <u>stärkere PTBS Symptomatik bei:</u> - fortgeschrittener Krankheit bei Tx - geringerem Bildungsstand - längerem Krankenhausaufenthalt - schlechterer geistiger und körperlicher Gesundheit und stärkeren Schlafstörungen - Tx belastender als andere Therapiearten
Jacobsen et al. 2002 [110]	-67% Brustkrebs -12% Leukämie -13% Multiples Myelom -8% Lymphom, -83% autologe Tx -17% allogene Tx	Longitudinalstudie - T1: 1 Monat vor Tx - T2: 8 Monate danach	- n=70 nach KMT - 93% Kaukasier - 76% Frauen - im Mittel 24 Tage Krankenhausaufenthalt - mittleres Alter = 48 J	- PCL-C	<u>PTBS:</u> - <b>6% (Cut off)</b> - <b>9% (Symptom Methode)</b> <u>PTBS Prädiktoren:</u> - vermeidende Copingstrategie - geringere soziale Unterstützung
Lee et al. 2005 [74]	nicht angegeben	Longitudinalstudie - T1: vor SZT - T2: erster Klinikbesuch nach der Entlassung - T3: 100 Tage nach SZT	- n=80 - mittleres Alter = 49 J - 51% Männer - 98% Kaukasier - 56% allo, 44% auto Tx - Stammzellquelle:	- PCL-C - NCCN Distress Thermometer	<b>44% Angst, Depression und PTBS</b> <u>Prädiktoren psychischer Belastung nach Tx:</u> - psychische Belastung davor - Korrelation: Stärke des Leidens nach SZT und medikamentöse Non-Compliance - distress vor SZT vorhanden und durch Eingriff

			10% KM, 88% PBSZ, 2% beides		und Komplikationen nur verstärkt - <10% wollen psychiatrische Hilfe
Lesko et al. 1992 [141]	akute Leukämie	Querschnittsstudie - im Mittel 5 Jahre nach Therapieende	- n=70 - Chemo (n=49) - Chemo + allogene KMT (n=21) - mittleres Alter = 31 J	- IES	- psychische Belastung stärker als bei gesunder Normalbevölkerung, keine Unterschiede zwischen Chemo und Chemo + KMT - Männer eher im Beruf beeinträchtigt - Frauen eher Probleme im familiären Umfeld
Mundy et al. 2000 [111]	Brustkrebs	retrospektive Studie - Datenerhebung frühestens 100 Tage nach Behandlung - die Teilnehmer wurden nach ihrem Befinden 3, 6 und 12 Monate nach Behandlung gefragt	- n=37 - 100% Frauen - 100% Kaukasier  Gruppe1: - autologe Tx - n=17 - mittleres Alter = 43,3 J  Gruppe2: - OP, Chemo und/oder Bestrahlung - n=20 - mittleres Alter = 50,2 J  - Frauen der Tx-gruppe in fortgeschritteneren Krankheitsstadien als Kontrollgruppe, zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Remission	-SCID(DSM IV)	<b><u>PTBS Symptome:</u></b> - <b>KMT Gruppe: 41,2% (stringent: 29,4%)</b> - <b>Nicht-KMT-Gruppe: 30% (20%)</b> <b><u>PTBS:</u></b> - <b>0%</b> <b><u>Lifetime PTBS (beide Gruppen zusammen):</u></b> - <b>35,1% (24,3%)</b> <b><u>PTBS Inzidenz nach Diagnosestellung:</u></b> - <b>KMT Gruppe: 29,4% (17,6%)</b> - <b>nicht-KMT Gruppe: 25% (15%)</b> - <b>beide Gruppen zusammen: 27% (16,2%)</b> - <b>höchste PTBS Rate bisher (insgesamt 35%)</b> - <b>KEINE der 17 KMT Patientinnen entwickelte PTBS als Reaktion auf Tx!!!</b> - 27% der Fälle: Krebsdiagnose = Trauma - 2 Pat. zeigten nach Tx eine partielle PTBS - Tx auch als zweite Chance empfunden - 2 Individuen partielle PTBS bei Krankheitsrückfall (2/6 = 33%) <u>PTBS korreliert mit:</u> -früherer Angst, Depression und PTBS -signifikant mit Major Depression -v.a. jüngere Frauen von einer PTBS betroffen
Smith et al. 1999 [53]	Unbekannt	Querschnittsstudie - im Mittel 4 Jahre nach Tx (allogen und autolog)	- n=111 - 49% weiblich, 51% männlich - mittleres Alter = 39,3 J - 77% Kaukasier	- PCL-C - IES	<b><u>PTBS:</u></b> - <b>5% (Cut off Methode)</b> - <b>13%(Symptom Methode)</b> <b><u>partielle PTBS:</u></b> - <b>60%</b> PCL-C = effektives Screeninginstrument <u>Prädiktoren:</u> - geringe soziale Unterstützung - psychische Belastung und Angst

Smith et al. 2008 [112]	Non-Hodgkin Lymphom	Querschnittsstudie - im Mittel 10,2 Jahre nach Diagnose	- n=886 - 50,9% Frauen - mittleres Alter = 63 J	- PCL-C	<p>- <b>61% keine PTBS Symptome</b>  - <b>7,9% zeigten das Vollbild einer PTBS</b>  - <b>9,1% litten an einer partiellen PTBS</b>  - <b>39% erfüllten zumindest die Kriterien eines PTBS Symptomclusters</b>  - <b>fast 16% der nicht-weißen Bevölkerung litt an dem Vollbild einer PTBS</b></p> <p><u>PTBS Prädiktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- geringe soziale Unterstützung</li> <li>- negative Bewertung der Krankheit</li> <li>- Behandlungsintensität</li> <li>- Einflüsse aus Arbeit und Versicherung</li> <li>- nicht-weiße Bevölkerung</li> <li>- jüngeres Alter</li> <li>- geringere Schulbildung</li> <li>- erst kürzliche Diagnosestellung</li> <li>- mehr Komorbiditäten</li> <li>- Krankheitsaktivität</li> <li>- mindestens einen Krankheitsrückfall erlebt</li> </ul> <p>- <b>Behandlung mittels Knochenmark- oder Stammzelltransplantation!!!</b></p>
Smith et al. 2011 [119]	Non-Hodgkin Lymphom	Longitudinalstudie - T2=2011 - im Mittel 12,9 Jahre nach Diagnosestellung	- n=566 - 52% Frauen - 87% Kaukasier	- PCL-C	<p>- <b>50,4% keine PTBS Symptomatik</b>  - <b>12,2% Verbesserung der Symptome</b>  - <b>37% (18% Persistenz+19% Verschlechterung) Persistenz oder Verschlechterung der Symptome über einen Zeitraum von 5 Jahren</b></p> <p><u>PTBS Prädiktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) geringes Einkommen</li> <li>b) Krankheitsstadium <math>\geq 2</math> bei Diagnosestellung</li> <li>c) aggressive Lymphomart</li> <li>d) Chemo</li> <li>e) negativer Einfluss der Krebserkrankung</li> <li>f) PTBS Erkrankung zum Zeitpunkt T1</li> </ul> <p><u>Stärkste Beeinträchtigung durch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schlaf-, Konzentrationsstörungen</li> <li>- verringertes Interesse an Aktivitäten</li> <li>- Nichtteilnahme an Follow up Studie geht mit schlechterem Befinden zu Zeitpunkt T1 einher</li> </ul> <p>- <b>KMT/SZT hat in dieser Studie nicht zu einem signifikanten Auftreten von PTBS geführt!</b></p>

<p>Widows et al. 2000 [113]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 49% Brustkrebs</li> <li>- 15% Non-Hodgkin Lymphom</li> <li>- 10% CML</li> </ul>	<p>Querschnittstudie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- im Mittel 20 Monate nach Tx</li> <li>- 83% autologe Tx</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n=102</li> <li>- 91% Kaukasier</li> <li>- 79% Frauen</li> <li>- mittleres Alter = 45 J</li> <li>- im Mittel 28 Tage Krankenhausaufenthalt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PCL-C</li> <li>- SCID</li> </ul>	<p><b>PTBS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5% PTBS (SCID DSM IV)</li> <li>- 6% PTBS (PCL-C Cut off)</li> <li>- 9% PTBS (PCL-C Symptom Methode)</li> </ul> <p><b>Lifetime PTBS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4% lifetime PTBS (SCID DSM IV)</li> <li>- im Mittel 3-4 PTBS Symptome</li> </ul> <p><u>PTBS Prädiktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- geringe soziale Unterstützung</li> <li>- soziale Zwänge</li> <li>- negative Bewertung der KMT</li> <li>- vermeidende Bewältigungsstrategien</li> <li>- Angst oder Depression im Vorfeld der Tx</li> <li>- nicht signifikant, aber Tendenz: junges Alter</li> </ul> <p><u>Kein Einfluss:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einkommen</li> <li>- Bildung</li> <li>- Geschlecht</li> <li>- Krankenhausaufenthalt</li> <li>- Zeit seit der Tx</li> <li>- Transplantationsart</li> <li>- Krebsart</li> <li>- Krankheitsrisiko</li> </ul> <p><u>Trend:</u> geringere PTBS Symptome nach ambulanter Behandlung</p>
<p>Wettergren et al. 1999 [142]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-(Non)Hodgkin Lymphome</li> <li>- AML</li> <li>- ALL</li> <li>- CML</li> <li>- Multiples Myelom</li> <li>- Plasmozytom</li> </ul>	<p>Longitudinalstudie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- T1: 1 Woche vor Tx</li> <li>- T2: 2-6 Monate nach Tx</li> <li>- T3: 6 Monate nach dem ersten Follow up</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n=20</li> <li>- nach autologer SZT</li> <li>- 60% Männer</li> <li>- mittleres Alter = 37 J</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IES</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>zu jedem Messzeitpunkt: mehr als 50% mittlere oder hohe IES Werte</b></li> <li>- <b>hohe Werte im Bereich der Vermeidungssymptomatik: 35%-14%-25%</b></li> <li>- PTBS Symptome sowohl vor als auch nach Tx</li> <li>- Vermeidungssymptomatik nahm ab</li> <li>- Intrusion nahm im Verlauf signifikant ab</li> <li>- Intrusion und Vermeidungssymptome korrelieren mit Angst und Depression</li> </ul>

## **Danksagung**

Nach Vollendung meiner Dissertation möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf dem Weg dorthin intensiv unterstützt und begleitet haben.

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Herbert Csef für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung bei meiner Dissertation.

Herr Prof. Dr. med. Stephan Mielke nahm seine Rolle als Koreferent und Betreuer sehr ernst und begleitete mich mit hoher fachlicher Kompetenz und viel Engagement. Durch Ihn habe ich gelernt eine wissenschaftliche Arbeit richtig aufzubauen. Er ermöglichte die Befragung der Studienteilnehmer in der ihm unterstellten Abteilung und trug wesentlich dazu bei, dass diese Arbeit auf der DGHO Jahrestagung in Wien 2013 Gehör fand und in dem renommierten Bone Marrow Transplant 2014 veröffentlicht wurde. Vielen Dank für diese Ehre.

Ein weiteres Dankeschön im Rahmen dieser Arbeit gilt Herrn Dr. med. Jochen Hefner, dem Betreuer meiner Dissertation. Der regelmäßige fachliche Austausch, seine zahlreichen Hilfestellungen, Korrekturen und nicht zuletzt seine Motivation halfen maßgeblich bei der Bearbeitung der Thematik und Fertigstellung dieser Arbeit.

Widmen möchte ich diese Arbeit meiner Familie. Danke, dass ihr stets ein offenes Ohr für mich habt und mich in allen Lebenslagen unterstützt.