

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik III Großhadern

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Wolfgang Hiddemann

# **Depression bei chronischer Graft-versus-Host- Erkrankung und der Einfluss auf die Lebensqualität**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Carmen Reissner

aus

München

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Hiddemann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. C. Bausewein
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. P. Heußner Dr. med. F. Mumm
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	16.10.2014

# Inhaltsverzeichnis

1	Zielsetzung .....	6
2	Einleitung .....	8
2.1	Stammzelltransplantation (SZT).....	8
2.2	Graft versus Host Disease (GVHD) .....	14
2.2.1	Akute GVHD .....	16
2.2.2	Chronische GVHD.....	16
2.3	Depression .....	24
2.3.1	Depression bei maligner Erkrankung .....	26
2.3.2	Depression nach Stammzelltransplantation .....	27
2.3.3	Depression bei chronischer GVHD .....	28
2.4	Lebensqualität .....	29
2.4.1	Lebensqualität nach Stammzelltransplantation.....	29
2.4.2	Lebensqualität bei chronischer GVHD.....	30
2.5	Depression und Lebensqualität.....	32
3	Fragestellung .....	33
4	Methoden und Material.....	34
4.1	Ethische Grundlage .....	34
4.2	Untersuchungskollektiv.....	35
4.3	Untersuchungsablauf.....	35
4.4	Messinstrumente .....	37

4.4.1	NIH- Stagingbogen chronische GVHD .....	37
4.4.2	HADS .....	38
4.4.3	FACT-BMT .....	39
4.4.4	Distress –Thermometer .....	41
4.5	Statistik .....	42
5	Ergebnisse .....	43
5.1	Deskriptive Ergebnisse.....	43
5.1.1	Beschreibung der Stichprobe .....	43
5.1.2	Soziodemographische Merkmale .....	45
5.1.3	Medizinische Daten.....	48
5.2	Depression .....	53
5.2.1	Prävalenz von Depression .....	53
5.2.2	Distress- individuelle Belastung.....	54
5.2.3	Soziodemographische Faktoren und Depression .....	56
5.2.4	Angst und Depression .....	59
5.2.5	Psychiatrische Vorerkrankung und Depression .....	59
5.2.6	Verlauf Depression .....	61
5.3	Lebensqualität .....	63
5.3.1	Lebensqualität in Bezug auf die chronische GVHD .....	63
5.3.2	Lebensqualität und Depression .....	66

6	Diskussion .....	67
6.1	Diskussion der Methoden.....	67
6.2	Depression bei chronischer GVHD .....	71
6.2.1	Schwierigkeit der Diagnosestellung Depression.....	71
6.2.2	Prävalenz von Depression bei chronischer GVHD .....	72
6.2.3	Soziodemographische Faktoren und Depression .....	78
6.2.4	Individuelle Belastung (Distress Thermometer).....	84
6.2.5	Angst und Depression .....	88
6.2.6	Psychiatrische Vorerkrankungen und Depression .....	88
6.2.7	Verlauf der Depression .....	90
6.3	Lebensqualität .....	91
6.3.1	Lebensqualität bei chronischer GVHD.....	91
6.3.2	Lebensqualität und Depression .....	94
7	Zusammenfassung .....	99
8	Literaturverzeichnis .....	102
9	Abbildungs-/Tabellenverzeichnis .....	113
10	Abkürzungsverzeichnis.....	115
11	Anhang .....	117
12	Danksagung .....	125

# 1 Zielsetzung

Die Stammzelltransplantation wird in zunehmendem Maße zur Therapie hämatologischer Erkrankungen eingesetzt [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.890ff.]. Häufig ist sie die einzige Chance auf langfristige Heilung, beziehungsweise Lebensverlängerung [Renz-Polster, 2004]. Im Rahmen einer immunologischen Auseinandersetzung durch immunkompetente Zellen des Spenders mit dem Gewebe oder den Organen des Empfängers, kann eine Graft-versus-Host-Reaktion auftreten [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.892]. Die chronische GVHD ist eine häufige Komplikation nach allogener SZT mit einer Inzidenz von 30-75% [Baker, 2008], [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.893], [Lee, 2002], [Lee (2),2002]. Trotz der Tatsache, dass bei Patienten, die wegen Leukämie transplantiert wurden, das Auftreten einer GVHD mit einem reduzierten Risiko eines Rezidivs assoziiert ist, ist die chronische GVHD die häufigste Ursache eines späten Todes bei Langzeit-Überlebenden nach SZT [Baker, 2008], [Lee (2),2002], [Socié, 1999]. Die chronische GVHD kann somit eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation sein und sich zu einem lebenslangem „Management Problem“ entwickeln [Andrykowski, 1998, S.291].

Aufgrund der teils beträchtlichen somatischen Einschränkung durch die chronische GVHD, stellt sich die Frage, inwieweit diese das psychische Befinden und die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigt. Diese Studie hat es sich zum Ziel gemacht, Depression im Zusammenhang mit der chronischen GVHD zu untersuchen. Es existieren einige Studien, die einen Zusammenhang von GVHD und verminderter Lebensqualität belegen [Andorsky, 2006], [Baker, 1994], [Chiodi, 2000], [Duell, 1997], [Heinonen, 2001], [Kiss, 2002], [Lee, 2006], [Marks, 1999], [Sociè, 2001], [Sutherland, 1997], [Worel, 2002]. Daten zur Prävalenz von Depression bei Patienten mit chronischer GVHD existieren jedoch bis heute nicht. Auch wurden in dem Kollektiv von Patienten mit chronischer GVHD Einflussfaktoren auf Depression bisher nicht genauer untersucht. Ziel dieser Studie war es daher, die Prävalenz von Depression bei chronischer GVHD zu bestimmen und mögliche Zusammenhänge zu untersuchen. Zudem sollte der Einfluss von chronischer GVHD und Depression auf die Lebensqualität überprüft werden.

Um den psychischen Kontext besser zu verstehen, ist es wichtig, die physischen Symptome der Erkrankung, sowie die Einschränkungen und Nebenwirkungen der Stammzell-

therapie zu berücksichtigen. Zudem müssen die psychische Belastung durch die lebensbedrohende physische Grunderkrankung, die Einschränkungen durch die Behandlung und die Lebensumstände mit einbezogen werden. So kann der Einfluss der chronischen GVHD auf die Lebensqualität, nicht ohne den Zusammenhang des Einflusses der SZT selbst auf die individuelle Lebensqualität, beurteilt werden [Baker, 2008]. Daher wird in nachfolgenden Kapiteln zuerst auf die SZT eingegangen.

Essentiell für dieses Studienvorhaben ist dabei die Anwendung standardisierter Messinstrumente. Nur so kann ein Vergleich mit anderen Studien erfolgen, die beispielsweise die Lebensqualität nach SZT untersucht haben.

Ziel ist es, einen Beitrag zur Verbesserung der medizinischen, wie auch psychologischen Betreuung von Patienten mit chronischer GVHD zu leisten. Erkenntnisse über Depression, beeinflussende Faktoren, sowie die Auswirkungen auf die Lebensqualität bieten die Chance durch ein besseres Verständnis der Betroffenen, Implikationen für eine bedarfsorientierte und individuelle Betreuung von Patienten abzuleiten.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Stammzelltransplantation (SZT)**

#### **Definition**

Die Entnahme und Übertragung hämatopoetischer Stammzellen wurde ursprünglich als Knochenmarktransplantation bezeichnet. Inzwischen wird der Begriff hämatopoetische Stammzelltransplantation bevorzugt, da peripheres Blut als Stammzellquelle zunehmend an Bedeutung gewonnen hat [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.890]. Die Stammzelltransplantation dient zum einen als (1) „Ersatz des in seiner Funktion möglicherweise gestörten, jedoch nicht maligne entarteten lymphohämatopoetischen Systems des Empfängers durch das eines gesunden Spenders“ oder (2) der „Behandlung einer malignen Erkrankung durch eine hoch dosierte myelosuppressive Therapie, deren Einsatz ohne die nachfolgende Übertragung hämatopoetischer Stammzellen nicht möglich wäre“ [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.890]. Wenige Stammzellen reichen aus, um das lymphohämatopoetische System eines anderen Menschen vollständig zu ersetzen. Dieses umfasst alle Zellen der roten Reihe, Granulozyten, Thrombozyten, B- und T-Lymphozyten, sowie Zellen des Makrophagensystems. [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.890]

Durch die nachgewiesene Effektivität bei zahlreichen Erkrankungen und die zunehmende Verfügbarkeit geeigneter Spender nahm der Einsatz hämatopoetischer Stammzelltransplantationen in den letzten Jahren stetig zu. Nach Angaben des internationalen Knochenmarktransplantationsregisters werden etwa 330.000 Transplantationen jährlich durchgeführt (International Bone Marrow Transplant Registry , [www.cibmtr.org](http://www.cibmtr.org), (Stand: 20.4.2013)). 6156 Transplantationen wurden 2011 in Deutschland registriert (DRST- Deutsches Register für Stammzelltransplantation, [www.drst.de](http://www.drst.de), (Stand: 20.4.2013)).

#### **Indikationen**

Zu den Indikationen der Stammzelltransplantation zählen heute vor allem maligne Erkrankungen, wie akute oder chronische Leukämie, Myelodysplasie, Lymphom und multiples Myelom. Bei Störungen der Blutbildung (aplastische Anämie, Hämoglobinopa-

thien) und des Immunsystems (angeborene schwere kombinierte Immundefekte, Immundefizienzsyndrome) kann eine hämatopoetische Stammzelltransplantation ebenso indiziert sein. [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.894-895]

Die vier häufigsten Indikationen für eine allogene Ersttransplantation sind die akute myeloische Leukämie, die akute lymphatische Leukämie, die chronische myeloische Leukämie und das myelodysplastische Syndrom (Zahlen vom DRST für den Zeitraum 1998 -2011, [www.drst.de](http://www.drst.de) (Stand: 20.4.2013)).

Heilungsaussichten von 55-60% bei akuter myeloischer Leukämie (AML) werden durch Transplantation in erster kompletter Remission erreicht. Da aber durch die Chemotherapie auch ein Teil der Patienten kurativ behandelt werden kann, wird eine frühe Transplantation kontrovers diskutiert. Bei Patienten mit AML, die nach Induktionstherapie keine komplette Remission erreichen, kann eine konventionelle Chemotherapie meist keine Heilung mehr bringen. 15-20% dieser Patienten können durch die allogene SZT kurativ behandelt werden. Die Heilungsraten von einer Transplantation in zweiter kompletter Remission oder im ersten Rezidiv liegen bei 30-35%. [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.895]

Bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) führt eine Transplantation in erster Remission in 55% zur Heilung. Bei Patienten die nach der Induktionstherapie keine komplette Remission erreichen, kann eine Heilungsrate von 15-20% durch eine direkte SZT erreicht werden. In zweiter Remission können 30-50% kurativ behandelt werden. [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.895]

Bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) ist die allogene SZT die einzige Therapieform, die einen Großteil der Betroffenen heilen kann. Bei einer Transplantation in chronischer Phase liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 60-70%, in der Blastenkrise bei 15-20% und bei Transplantation in akzelerierter Phase bei 25-50% [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.895].

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Fünf-Jahres-Überlebensraten im Überblick:

<b>ERKRANKUNG</b>	<b>nach allogener SZT (%)</b>	<b>nach autologer SZT (%)</b>
<b>akute myeloische Leukämie</b>		
Erste Remission	55-60	50
Zweite Remission	40	30
<b>akute lymphatische Leukämie</b>		
Erste Remission	50	40
Zweite Remission	40	30
<b>chronische myeloische Leukämie</b>		
chronische Phase	70	uD
Akzelerationsphase	40	uD
Blastenkrise	15	uD
<b>myelodysplastisches Syndrom</b>	45	uD

uD = unzureichende Datenlage

**Tabelle 1: Geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation für die vier häufigsten Indikationen**

[Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.894]

### **Formen der hämatopoetischen SZT**

Nach Spendertyp wird zwischen autologer und allogener Transplantation differenziert. Bei der autologen Stammzelltransplantation werden hämatopoetische Stammzellen aus dem peripheren Blut oder Knochenmark des Patienten selbst gewonnen. Bei der allogenen Transplantation stammen die Stammzellen oder das Knochenmark von einem kompatiblen Spender. Da Spender und Empfänger bei der allogenen Transplantation immunologisch nicht identisch sind, können im Transplantat enthaltene oder sich aus ihm entwickelnde immunkompetente Zellen sich gegen den Empfänger richten und eine Graft-versus-Host-Erkrankung hervorrufen. [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.890], [Renz-Polster, 2004]. Je nach Übereinstimmung der HLA-Moleküle und Verwandtschaft zwischen Spender und Empfänger differenziert man zwischen einer freiwilligen „matched“ oder „mismatched“ und verwandten oder Fremd-Spender Stammzell-

transplantation (matched voluntary related donor (mVRD) , matched voluntary unrelated donor (mVUD), mismatched voluntary related donor (mmVRD), mismatched voluntary unrelated donor (mmVUD)) (siehe auch Kapitel 2.2 „Graft versus Host Disease“) [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.890]. Bei einer haploidentischen SZT erfolgt die Übertragung von zur Hälfte HLA-identischen Stammzellen, meist von Eltern auf deren Kinder [Pschyrembel, 2002, S.1577].

Es wird zwischen der Knochenmark (KMT)- und der peripheren Stammzelltransplantation (PBSCT) unterschieden. Bei der Knochenmarktransplantation werden die Stammzellen durch Aspiration aus dem Knochenmark gewonnen. Bei der peripheren Blutstammzelltransplantation wird die Abgabe von Stammzellen ins periphere Blut durch einen Granulozyten- koloniestimulierenden Faktor (G-CSF) stimuliert. Als weitere Stammzellquelle kann Nabelschnurvenenblut verwendet werden. Da letztere in Deutschland noch sehr selten eingesetzt wird, soll auf diese nicht weiter eingegangen werden [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.890], [Ottinger, 2006].

### **Verlauf einer SZT**

Die SZT ist eine Behandlung, die Leben retten kann. Sie ist assoziiert mit einem signifikanten Risiko für langandauernde physische und psychische Morbidität [Andrykowski, 1998]. In nachfolgendem Abschnitt soll für das bessere Verständnis der Patienten, die sich einer SZT unterzogen haben, und für das Verständnis der Komplexität der vorliegenden Studie, der Verlauf einer SZT kurz skizziert werden.

Nach der Entscheidung für eine Stammzelltransplantation folgen eine Reihe von diagnostischen Testverfahren und die Gewinnung der Stammzellen [Andrykowski, 1998, S.290]. Die Konditionierung (Hochdosis-Chemotherapie, häufig mit Radiotherapie und T- Zell-zerstörenden-Antikörpern kombiniert [Shlomchik, 2007]) dient der Vorbereitung der Transplantation. Sie hat die Eradikation der zugrunde liegenden Erkrankung zum Ziel und soll bei allogener Transplantation zudem eine ausreichende Immunsuppression sicherstellen, um Transplantatabstoßungen zu verhindern [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.891]. Neben malignen Tumorzellen werden auch die blutbildenden Zellen im Knochenmark vernichtet [Renz-Polster, 2004]. In Abhängigkeit der Grunderkrankung existieren verschiedene myeloablative Konditionierungsregimes. Nach der

Konditionierung folgt die Transplantation der Stammzellen und das Engraftment. Die erneute Hämatopoese tritt circa 2-4 Wochen nach SZT ein [Andrykowski, 1998, S.290]. Die Regeneration ist unter anderem abhängig von der verwendeten Stammzellquelle, der Verwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und der Form der GVHD-Prophylaxe [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.892]. Die vollständige Erholung des Immunsystems erfordert einige Monate bei autologer Transplantation oder 1-2 Jahre bei den allogenen Empfängern [Andrykowski, 1998, S.290].

Neben den Stammzellen werden auch ausgereifte T-Zellen mitinfundiert. Diese T-Zellen können zu einem Graft-versus-Leukämie Effekt führen. Ungünstigerweise können diese T-Zellen des Spenders aber auch Gewebe des Empfängers angreifen, was als Graft-versus-Host-Reaktion bezeichnet wird. [Shlomchik, 2007]

Bei der hämatopoetischen Stammzelltransplantation kann eine Vielzahl von Komplikationen auftreten. Als wichtigste Komplikationen nach SZT gelten Infektionen unterschiedlicher Genese, konditionierungs-assoziierte Toxizitäten, wie beispielsweise die venookklusive Erkrankung der Leber, und die Graft-versus-host Erkrankung. Die Infektionen sind aufgrund der immunkompromittierten Patienten besonders problematisch. [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.892]

Chronische GVHD, pulmonale Probleme, Katarakt, Sterilität, Fatigue, ein Rezidiv der Grunderkrankung oder Entwicklung eines sekundären Malignoms gelten als physische Spätfolgen der SZT. Sie können alltägliche Aktivitäten, sowie das psychische Wohlbefinden der Patienten negativ beeinflussen [Andrykowski, 1998, S.294]. Nebenwirkungen der Medikation und die Folgen der Immunsuppression können mit weiteren Einschränkungen einhergehen.

Bei einigen Patienten wird die Heilung oder Kontrolle ihrer Erkrankung nicht von einer vollständigen Wiederherstellung der Gesundheit begleitet [Andrykowski, 1998, S.294].

Die chronische GVHD gilt als eine Hauptursache für späte Morbidität und Mortalität nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Trotz der Tatsache, dass die chronische GVHD mit einem reduzierten Risiko für ein Rezidiv bei transplantierten Patienten mit Leukämie assoziiert ist, ist sie die häufigste Ursache für einen späten Tod nach SZT. [Baker, 2008], [Lee (2),2002], [Socié, 1999]

## **Psychische Belastungen im Zusammenhang mit der SZT**

Für viele Patienten ist die Stammzelltransplantation die einzige Hoffnung auf Heilung und auf Leben. Häufig sind Betroffene durch die Grunderkrankung vor der SZT körperlich geschwächt und haben mitunter schon mehrere belastende Therapieversuche, wie beispielsweise Chemotherapie, hinter sich. Psychisch mussten sie sich mit ihrer schweren, eventuell tödlich verlaufenden Grunderkrankung auseinandersetzen. [Renz-Polster, 2004]. Die SZT selbst birgt neben den Heilungschancen die Gefahr ernster und langfristiger Belastungen. Neben den medizinischen Risiken sind dies eine Reihe außerordentlicher psychosozialer Belastungen im Verlauf der SZT [Schulz-Kindermann, 1998]. Diese sind unter anderem zurückzuführen auf die lebensbedrohende physische Grunderkrankung, die soziale Isolation bei SZT, sowie die lange Rekonvaleszenz (Genesungsphase) [Andrykowski, 1998, S.289 ff.]. Hinzu kommt das hohe Infektionsrisiko in der ersten Zeit nach der Transplantation [Renz-Polster, 2004]. Die SZT ist somit nur ein Abschnitt eines langen, mühsam schweren Prozesses der Adaptation an die Erkrankung und die Behandlung [Andrykowski, 1998, S.289 ff.], [Syrjala, 2004]. Im Vergleich zur konventionellen Therapie ist das kurzfristige Mortalitätsrisiko beträchtlich höher. Jedoch besteht die Möglichkeit auf Heilung [Andrykowski (2), 1995]. Psychische Komorbiditäten können zudem den Krankheitsprozess und die subjektive Lebensqualität beeinflussen.

Während des Prozesses der SZT durchleben Patienten regelhaft sieben Problembereiche [Lesko, 1994]. Dies ist zum einen die Auseinandersetzung mit Tod und Sterben (Death). Patienten fühlen häufig eine starke Abhängigkeit von Familie und Partnern, sowie vom medizinischem Behandlungsteam (Dependence). Sie berichten, dass sie aufgrund der Intensität und Komplexität der Therapie das Gefühl haben abhängig zu sein und keinen Einfluss über Vorgänge im eigenen Körper, sowie auf den Verlauf und Erfolg der Therapie zu haben. Die Entstellung und Veränderungen der körperlichen Erscheinung (Disfigurement), sowie die Schmerzen und die körperlichen Belastungen (Discomfort) können das psychische Wohlbefinden beeinflussen. Während der Zeit der Umkehrisolation kann die Isolierung vom sozialen Umfeld, als auch die Bindung an das Krankenzimmer, zu einer Unterbrechung wichtiger zwischenmenschlicher Beziehungen (Disruption), sowie zur Behinderung altersangemessener Rollen und Aufgaben (Disabilities) führen. Ein weiterer Abschnitt ist die Abkehr von der Patientenrolle und die Rückkehr in die Gesellschaft (Disengagement). [Lesko, 1994] nach [Schulz-Kindermann, 1998].

Auf diese Beschreibung trifft auch die allgemeine Definition von Jimmie Holland für den psycho-sozialen Distress von Krebspatienten zu:

„Distress is a multifactorial unpleasant emotional experience of a psychological (cognitive, behavioral, emotional), social, and/or spiritual nature that may interfere with the ability to cope effectively with cancer, its physical symptoms and its treatment. Distress extends along a continuum, ranging from common normal feelings of vulnerability, sadness, and fears to problems that can become disabling, such as depression, anxiety, panic, social isolation, and existential and spiritual crisis” [Holland, 2013].

Distress ist eine multifaktorielle unangenehme emotionale Erfahrung von psychologischer (kognitiver, behavioraler, emotionaler), sozialer, und/oder spiritueller Natur, die die Fähigkeit eines effektiven Copingprozesses, bezüglich der malignen Grunderkrankung, physischen Symptomen und der Therapie, beeinflussen kann. Distress erstreckt sich entlang eines Kontinuums von allgemein normalen Gefühlen von Verletzlichkeit, Traurigkeit und Angst, zu Beeinträchtigungen, wie z.B. Depression, Angst, Panik, sozialer Isolation, bis hin zur existenziellen und spirituellen Krise. [Holland, 2013]

## **2.2 Graft versus Host Disease (GVHD)**

### **Definition**

Die GVHD ist die klinische Manifestation einer immunologischen Auseinandersetzung von immunkompetenten T-Lymphozyten des Spenders mit dem Gewebe, bzw. den Organen des Empfängers [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.892].

Typischerweise tritt sie im Zusammenhang mit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation auf. Allogene T-Zellen des Spenders, die mit dem Transplantat übertragen wurden oder sich aus ihm entwickeln, erkennen antigene Zielstrukturen auf den Zellen des Empfängers und lösen eine Immunreaktion aus. [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.892], [Shlomchik, 2007]. Die Graft-versus-Host-Erkrankung ist daher abhängig vom Grad der Übereinstimmung der Moleküle des Human Leukocyte Antigen (HLA) von Spender und Empfänger. HLA werden durch Gene im Major Histo-

compatibility Complex kodiert und sind für die Präsentation von Proteinen gegenüber T-Zellen verantwortlich. [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.890], [Renz-Polster, 2004]

Die GVHD wird in eine akute und eine chronische Form unterteilt. Diese unterscheiden sich bezüglich ihres zeitlichen Auftretens, anhand der klinischen Symptome und der pathophysiologischen Vorgänge. [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.893], [Shlomchik, 2007]

### Klassifikation

Die GVHD wird nach Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen und charakteristischen Zeichen, wie klinischen Symptomen, in eine akute und chronische GVHD eingeteilt, wie nachfolgende Tabelle zeigt:

	<b>Zeitpunkt Beginn der Symptome nach SZT oder DLI</b>	<b>Zeichen der akuten GVHD</b>	<b>Zeichen der chronischen GVHD</b>
<b>Akute GVHD</b>			
klassische akute GVHD	≤ 100 Tage	ja	nein
persistierende, rezidivierende oder späte akute GVHD	> 100 Tage	ja	nein
<b>chronische GVHD</b>			
klassische chronische GVHD	kein Zeit Limit	nein	ja
Overlap syndrome (Mischbild akuter und chronischer GVHD)	kein Zeit Limit	ja	ja

DLI= Donor Lymphocyte Infusion

Tabelle 2: Kategorien der akuten und chronischen GVHD nach NIH Konsens

[Quelle: <http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/content/kliniken-institute/haematologie-onkologie/gvhd/deutsch/cgvhddiagnosekriterien.pdf>] (letzter Zugriff: 20.4.2013)

### **2.2.1 Akute GVHD**

Die akute GVH-Reaktion tritt zu Beginn der hämatopoetischen Regeneration auf und ist meist während der ersten 100 Tage nach Transplantation zu erwarten. Die pathophysiologischen Mechanismen sind bei der akuten GVHD die Gewebeschädigung durch die Konditionierungsbehandlung, die T-Zellaktivierung und die Wirkung von Entzündungsmediatoren [Ferrara, 1999]. Betroffene Organsysteme sind v.a. die Haut, der Gastrointestinaltrakt und die Leber. Mit Prophylaxe beträgt die Inzidenz einer klinisch relevanten akuten GVHD etwa 30% bei HLA-identischer Geschwistertransplantation und etwa 60% bei Fremdspendertransplantation [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.893].

### **2.2.2 Chronische GVHD**

Für die Diagnosestellung einer chronischen GVHD existiert kein Zeitlimit. Auch nach Jahren fehlender Symptome einer GVH-Reaktion können diese bei Patienten auftreten (siehe Tabelle 2: Kategorien der akuten und chronischen GVHD nach NIH Konsens).

Die Inzidenz der chronischen GVHD nach allogener Stammzelltransplantation liegt je nach Literatur bei 30-75% [Baker, 2008], [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.893], [Hiddemann, 2010, Autor: Scheffold], [Lee, 2002], [Lee (2),2002]. In Deutschland leiden circa 10 000 Patienten an chronischer GVHD [Wolff, 2011]. Jährlich kommen in etwa 500 Neudiagnosen hinzu [Wolff, 2011]. Ein erhöhtes Risiko einer chronischen GVHD konnte bei älteren Patienten, bei Fremdspender- oder einem HLA- differenten Spendertransplantat, bei Geschlechts- Mismatch, bei der Verwendung von peripheren Stammzellkonzentraten, dem Einsatz dosisreduzierter Konditionierungen, Spender-Lymphozyten-Transfusion, sowie bei vorausgegangener akuter GVHD beobachtet werden [Baker, 2008], [Cutler, 2001], [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.893], [Hiddemann, 2010, Autor: Scheffold], [Lee, 2002].

## **Pathogenese**

Die pathophysiologischen Vorgänge bei der chronischen GVHD sind bisher nur unzureichend geklärt und untersucht worden. Einiges spricht für die Hypothese der chronischen GVHD als Autoimmunerkrankung [Shlomchik, 2007]. Studienergebnisse weisen neben der Rolle der T-Lymphozyten unter anderem auf eine Rolle der B-Lymphozyten, sowie von Antikörpern und Plasma-Entzündungsmarkern hin [Griffith, 2008], [Shlomchik, 2007], [Toubai, 2008]. Neben Alloimmunreaktionen werden also auch zelluläre und humorale Autoimmunphänomene als Ursache der chronischen GVHD gesehen [Hiddemann, 2010, Autor: Scheffold].

## **Klinische Symptome und Diagnosekriterien**

Die chronische GVHD kann wechselnde Manifestationen aufweisen. Das klinische Bild der chronischen GVHD ähnelt dem einer Autoimmunerkrankung [Hiddemann, 2010, Autor: Scheffold], [Shlomchik, 2007]. Sie kann unzählige Manifestationen aufweisen und entgegen der akuten GVHD multiple Organsysteme betreffen [Toubai, 2008].

Häufig betroffene Manifestationsorgane sind:

- Sklerodermiforme und lichenoidale Haut-, Schleimhaut-, bzw. Weichteilmanifestationen
- Xerophthalmie, Xerostomie (Sicca-Syndrom)
- Entzündlich-desquamative und fibrosierende Manifestationen im Gastrointestinaltrakt bis hin zu Strikturen, Obstruktionen und Malabsorptionssyndromen
- Cholestatisch verlaufende Leberdysfunktion
- Lungenbeteiligung, z.B. in Form der Bronchiolitis obliterans

[Hiddemann, 2010, Autor: Scheffold]

Es wird unterschieden zwischen „diagnostischen Kriterien“, deren Auftreten für die Diagnosestellung einer chronischen GVHD ausreichen, und „typischen Symptomen“, die für die Diagnosestellung allein nicht ausreichend sind. Diagnostische Symptome

sind z.B. sklerodermiforme oder poikiloderme Hautveränderungen, sowie lichenoid Symptome. Wohingegen Depigmentationen an der Haut, als typisches Symptom bei der chronischen GVHD gelten, aber allein nicht das Vorliegen einer GVH-Reaktion beweisen. Einen Überblick über die genauen Einteilungskriterien gibt (Tabelle 3: Diagnosekriterien nach NIH- Konsens).

Die Stadieneinteilung erfolgt bei dem „NIH- Stagingbogen zur chronischen GVHD“ anhand der Schwere der Organbeteiligung von Haut, Mund, Augen, Gastrointestinaltrakt, Genitaltrakt, Leber, Lunge, Gelenke/Fascien und dem Allgemeinstatus des Betroffenen. Außerdem werden andere assoziierte Symptome, Organbeteiligungen oder Komplikationen erfasst (siehe auch Stagingbogen im Anhang).

<b>ORGAN</b>	<b>DIAGNOSTISCH</b>	<b>TYPISCHE SYMPTOME</b>	<b>ANDERE SYMPTOME</b>	<b>GEMEINSAM</b>
	ausreichend um die Diagnose einer chronischen GVHD zu stellen	treten nur bei der chronischen GVHD (nicht bei der akuten GVHD) auf, beweisen aber allein nicht das Vorliegen einer chronischen GVHD		tritt sowohl bei akuter und chronischer GVHD auf
<b>Haut</b>	Poikiloderma Lichen planus-Symptome Scleroderma-Symptome ( <b>siehe Abbildung 3 u. Abbildung 4</b> ) Morphea-Symptome Lichen sclerosus-Symptome	Depigmentation	Schweißdrüsenverlust Ichthyosis Keratosi pilaris Hypopigmentation Hyperpigmentation ( <b>siehe Abbildung 1</b> )	Erythem Maculopapular Exanthem Pruritus
<b>Nägel</b>		Dystrophie Longitudinale Riefen, Einreißen, Übereinanderschieben der Nägel Onycholysis Pterygium unguis Nagelverlust ** (häufig symmetrisch, befällt die Mehrzahl der Nägel)		
<b>Kopfhaar und Körperbehaarung</b>		Neue narbenbildende oder nicht narbenbildende Alopezie (nach Wiederwachsen nach Chemotherapie) Schuppige, papulosquamöse Läsionen ( <b>siehe Abbildung 2</b> )	Ausdünnung der Kopfhauthaare, typischerweise zunächst fleckhaft, brüchiges, stumpfes oder verdünntes Haar (ohne endokrine oder andere Ursache) Frühzeitiges Ergrauen der Haare	

<b>Mund</b>	Lichenoide Symptome Hyperkeratoische Plaques Einschränkung der Mundöffnung durch Sklerose	Xerostomie Mucocelen Mucosale Atrophie Pseudomembranen** Ulzerationen**		Gingivitis Mucositis Erythem Schmerzen
<b>Augen</b>		Neues Trockenheits Gefühl, „Sand in den Augen“ Augenschmerzen*** Symmetrische Konjunktivitis Keratoconjunctivitis sicca*** Konfluierende Areale einer punktförmigen Keratopathie	Photophobie Periorbitale Hyperpigmentation Blepharitis (Erythem der Augenlider mit Ödem)	
<b>Genitalien</b>	Lichen planus-Symptome Vaginale Vernarbung oder Stenosen	Erosionen** Fissuren** Ulzerationen**		
<b>GI-Trakt</b>	Ösophageale Netz-Strikturen oder Stenose im oberen oder mittleren Drittel des Ösophagus**		Exokrine pankreatische Insuffizienz	Anorexie Übelkeit Erbrechen Diarrhö Gewichtsverlust Wachstumsstörung (Kinder)
<b>Leber</b>				Gesamt Bilirubin, AP > 2 x oberer Normwert*** ALAT oder ASAT > 2x oberer Normwert***

<b>Lunge</b>	Bronchiolitis obliterans diagnostiziert in der Lungenbiopsie	Bronchiolitis obliterans diagnostiziert mit PFTs und HR-CT***		BOOP
<b>Muskeln, Faszien, Gelenke</b>	Fasciitis Gelenksversteifungen oder Kontraktionen in Folge Sklerose	Myositis oder Polymyositis ***	Ödeme Muskel Krämpfe Arthralgien oder Arthritis	
<b>Hämatopoese und Immunstatus</b>			Thrombozytopenie Eosinophilie Lymphopenie Hypo- oder Hypergammaglobulinämie Autoantikörper (AIHA, ITP)	
<b>Andere</b>			Perikard- oder Pleuraerguss, Aszites, Periphere Neuropathie, Nephrotisches Syndrom, Myasthenia gravis, Kardiale Reizleitungstörungen oder Kardiomyopathie	

\*kann als Symptom der chronischen GVHD gewertet werden, wenn die Diagnose einer chronischen GVHD bestätigt ist

\*\*Erfordert den Ausschluss einer Infektion, Medikamenten-Nebenwirkung, Malignom oder anderer Differentialdiagnosen.

\*\*\*Die Diagnose der chronischen GVHD erfolgt durch Biopsie oder radiologisch (oder Schirmer Test bei Augenbeteiligung).

GVHD (graft versus host disease); AP (alkalische Phosphatase); ALAT (Alanin Aminotransferase); ASAT (Aspartat Aminotransferase); BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia); PFTs (pulmonary function tests); AIHA (Autoimmun hämolytische Anämie); ITP (idiopathische thrombozytopenische Purpura).

[Quelle: <http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/content/kliniken-institute/haematologie-onkologie/gvhd/deutsch/cgvhddiagnosekriterien.pdf>, (letzter Zugriff: 20.4.2013)]

**Tabelle 3: Diagnosekriterien nach NIH- Konsens**



**Abbildung 1** Hypo- und Hyperpigmentation



**Abbildung 2** Haarbefall und ichtiöse Veränderungen (Schuppung)



**Abbildung 3** Sclerodermiforme Hautveränderung mit Bewegungseinschränkung, keine Faltenbildung möglich



**Abbildung 4** Sclerodermiforme Veränderungen mit kleinen Ulcera

[Abdruck der Fotos im Rahmen der Dissertationsarbeit mit Genehmigung der KMT-Ambulanz des Klinikums Großhadern, der Ludwig-Maximilians-Universität München]

## Therapie

Die Erstlinientherapie von chronischer GVHD basiert auf der Gabe von Steroiden mit 1 mg/kg/Tag Prednison. In Kombination mit Steroiden werden häufig Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus) eingesetzt. Die Rolle von anderen immunsuppressiven Medikamenten, wie Thalidomid, Mycophenolat Mofetil und Azathioprin, wie auch der Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren, bleibt umstritten. Um die Wirksamkeit zu verbessern oder systemische Immunsuppression einzusparen, werden topische Immunsuppressiva (topische Steroide, topische Calcineurin-Inhibitoren oder Phototherapie) angewendet. [Wolff, 2010], [Wolff, 2011]

Nach dem Versagen der primären Therapie stehen verschiedene weitere Behandlungsoptionen, wie beispielsweise immunmodulierende Optionen, wie Photopherese, oder Substanzen, wie beispielsweise mTOR-Inhibitoren (Sirolimus) oder Tyrosinkinase-Inhibitoren (Imatinib), zur Verfügung [Wolff, 2011], [Wolff (2), 2011].

Neben der immunsuppressiven Therapie hat die supportive Behandlung mit effektiver Infektionsprophylaxe, Impfungen, Hormonersatztherapie, Osteoporosetherapie und Physiotherapie einen wichtigen Stellenwert [Wolff, 2011]. Ein Mangel an kontrollierten Studien zur Therapie, fehlende Therapiestandards, unterschiedliche bzw. veraltete Diagnosekriterien, sowie eine heterogene Dokumentation der Behandlungsdaten erschweren den Fortschritt bei der Therapie der chronischen GVHD.

Prognostisch ungünstig für den Verlauf der GVHD sind:

- Extensive Hautbeteiligung (>50% der Körperoberfläche)
- Thrombozytopenie (<100.000/ $\mu$ l)
- Karnofsky-Index <50%
- Direkter Übergang einer akuten in eine chronische GVHD

[Hiddemann, 2010, Autor: Scheffold]

Die akute und chronische GVHD besitzt einen signifikanten Einfluss auf die kurz- und langfristige Morbidität, wie auch Mortalität, bei Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation [Baker, 2008], [Wolff, 2011]. Die chronische GVHD ist die führende Ursache für einen späten Tod nach SZT, trotz der Tatsache, dass sie mit einem reduzierten Risiko für ein Rezidiv bei transplantierten Patienten mit Leukämie assoziiert ist. [Baker, 2008], [Lee (2),2002], [Socié, 1999]

## **2.3 Depression**

### **Definition Depression**

Die Depression zählt zu den affektiven Störungen. Nach ICD-10 (International Classification of Diseases) wird die Diagnose einer “depressiven Episode” allein nach Symptomen und Verlauf gestellt. Die Ursache der psychiatrischen Störung, sei sie reaktiv, neurotisch oder endogen, wird in der Diagnosefindung nicht näher berücksichtigt. Neben dem ICD-10 existiert noch das DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ) Klassifikationssystem. Die beiden stimmen hinsichtlich der häufigsten Symptome und Merkmale einer Depression weitgehend überein. Eine gedrückte-depressive Verstimmung, Verlust von Freude (Anhedonie) und Interessen, sowie eine Verminderung des Antriebs und erhöhte Ermüdbarkeit über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen sind die Hauptkriterien einer Depression. Häufige weitere Symptome sind Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörung, ein vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und ein Gefühl der Wertlosigkeit, sowie eine pessimistische Einstellung zur Zukunft. Zudem finden sich Suizidgedanken und Suizidhandlungen. [Moeller, 2008, S.415]

Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Diagnosestellung einer Depression durch die ICD-10 Klassifikation:

<b>Hauptsymptome:</b>		<b>Zusatzsymptome:</b>				
Depressive Stimmung		Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit				
Verlust von Interesse und Freude (Anhedonie)		Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen				
Verminderung des Antriebs und erhöhte Ermüdbarkeit		Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit				
		Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven				
		Suizidphantasien/ -handlungen				
		Schlafstörungen				
		Verminderter Appetit				
		...				
				<b>Depressive Episode:</b>		
2	+	2	Leicht	Depressive Episode monophasisch	F32	
2	+	3- 4	Mittel	Depressive Episode rezidivierend	F33	
3	+	≥4	Schwer	Depressive Episode im Rahmen eines bipolaren Verlaufs	F31	
<b>Symptome ( ≥2 Wochen)</b>			<b>Schweregrad</b>	<b>Psychopathologisches Syndrom</b>	<b>ICD-10</b>	

Tabelle 4: ICD-10: Einteilung Depression

[Moeller, 2008, S.415]

## **Einfluss soziodemographischer und psychosozialer Variablen**

Bereits 1987 wurde von Kaplan et al. der multifaktorielle Ursprung von depressiven Symptomen beschrieben [Kaplan, 1987]. Neben physischen Einschränkungen und einem schlechten Gesundheitszustand können unter anderem auch soziale Isolation und frühere depressive Episoden zu einem erhöhten Risiko depressiver Symptome führen [Kaplan, 1987]. In dieser Studie sollen daher neben dem Einfluss der chronischen GVHD auf Depression, auch der Einfluss von soziodemographischen, sowie psychosozialen Faktoren auf Depression bei diesem Kollektiv untersucht werden. Aufgrund der Ergebnisse früherer Studien wird ein möglicher Zusammenhang von Alter [Andrykowski, 1998, S.294-295], [Baker, 2008], [Chiodi, 2000], [Heinonen, 2001], [Sutherland, 1997], Geschlecht [Hann, 2002], [Mystakidou, 2005], [Syrjala, 2004], Angst [Massie, 2004], sowie der Einfluss von Familie und sozialem Umfeld [Hann, 2002], [Hjermstad, 1995] auf Depressivität untersucht. Ebenso wird ein möglicher Zusammenhang zu psychiatrischen Vorerkrankungen [Jenks Kettmann, 2008] erfasst.

### **2.3.1 Depression bei maligner Erkrankung**

Untersucht man Depression bei Patienten mit chronischer GVHD, dürfen die begleitenden Umstände, wie die Erfahrung und die Auseinandersetzung mit einer malignen Grunderkrankung, sowie auch die psychischen Belastungen im Zusammenhang mit der SZT bei der Interpretation der Ergebnisse nicht außer Acht gelassen werden. Denn besonders die lebensbedrohende Erkrankung, mit beispielsweise der Angst vor einem Rezidiv oder dem Tod, können Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie nehmen. So findet sich bei Patienten mit malignen Erkrankungen eine Prävalenz von Depression von 25-40%, während die durchschnittliche Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung bei 10,4% liegt [Moeller, 2008, S.400]. In einem Review von über 100 Studien zur „Prävalenz von Depression bei Krebspatienten“ werden Schwankungen der Diagnose einer Major Depression zwischen 0%-38% angegeben und ein Spektrum depressiver Syndrome von 0%-58% [Massie, 2004]. Diese Schwankungen begründen sich in unterschiedlicher Begriffsdefinition einer Depression, dem Gebrauch unterschiedlicher Kriterien für die Diagnosestellung Depression, verschiedener methodischer Verfahren zur Erfassung einer Depression und die Untersuchung unterschiedlicher Populationen [Massie, 2004]. Trotz Schwankungen der Prävalenz von Depression in den verschiede-

nen Studien zwischen 0%-58% ist eine maligne Erkrankung, abgesehen von Lokalisation und Stadium der Erkrankung, assoziiert mit einem hohen Grad an Depression [Massie, 2004]. Gewöhnlich treten Depression und Angst gemeinsam auf, wobei ein Störungsbild meist überwiegt. Der andauernde reaktive Stress erfordert häufig eine fachspezifische Behandlung [Massie, 1998, S.518]. Eine unbehandelte Depression resultiert in signifikanter Morbidität und Mortalität [Massie, 2004].

### **2.3.2 Depression nach Stammzelltransplantation**

Depression wird bei Patienten, die sich einer Blutstammzell- bzw. Knochenmarktransplantation unterziehen mit einer Inzidenz von 5% bis über 40% angegeben [Mosher, 2009]. Die Prävalenzraten variieren nach verwendetem Instrumentarium, Studienpopulation und Messzeitpunkt. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass Depression zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung und Therapie eine Rolle spielt [Andrykowski, 1995], [Broers, 2000], [Hjermstad, 1999], [Hjermstad, 2004], [Jenkins, 1994], [Jenks Kettmann, 2008], [McQuellon, 1998], [Neitzert, 1998], [Prieto, 1996], [Prieto, 2005], [Rusiewicz, 2008], [Syrjala, 1993].

In einer Studie aus dem Jahr 2008 erfüllten 27,6% ein Jahr post-SZT die vorgeschlagenen Kriterien einer klinischen Depression [Jenks Kettmann, 2008]. Diese Studie weist darauf hin, dass bei vielen Patienten depressive Symptome, zumindest während des ersten Jahres nach der Transplantation, anhalten. Andere Studien konstatieren einen Rückgang von Depression im ersten Jahr nach der Blutstammzell- bzw. Knochenmarktransplantation [Fife, 2000], [Hjermstad, 1999], [McQuellon, 1998], [Syrjala, 1993]. Drei Jahre nach KMT wiesen beinahe 25% der Patienten einen hohen oder sehr hohen allgemeinen psychologischen Distress auf [Broers, 2000]. In einer anderen Studie von Hjermstad unterschieden sich Patienten 3 -5 Jahre post- SZT bezüglich Depression und emotionalem Wohlbefinden nicht von der allgemeinen Bevölkerung [Hjermstad, 2004].

Die Angst vor einem Rezidiv und dem Tod, sowie die Schwierigkeit des Wiedereinnehmens früherer Rollen, prägen die Zeit nach der Stammzelltransplantation. Zudem können physische und kognitive Nebenwirkungen besorgniserregend sein. Ein Gefühl der Isolation und der Stigmatisierung, sowie finanzielle Unsicherheit, können weiteren Distress bewirken. [Mosher, 2009]

Die Erfahrung einer hämatologischen SZT bei maligner Grunderkrankung hat somit einen weit reichenden, lange anhaltenden und tief greifenden Einfluss [Andrykowski, 2005]. Das Potential signifikanter psychosozialer Morbidität ist hoch [Andrykowski, 1998, S.289]. Aufgrund klinischer Erfahrung und der Datenlage in der Literatur ist daher mit einem erhöhten Level von Depression zu rechnen.

### **2.3.3 Depression bei chronischer GVHD**

Die chronische GVHD führt zu einer Einschränkung der Lebensqualität [Andorsky, 2006], [Baker, 1994], [Baker, 2008], [Broers, 2000], [Chiodi, 2000], [Duell, 1997], [Heinonen, 2001], [Kiss, 2002], [Lee, 2006], [Marks, 1999], [Sociè, 2001], [Sutherland, 1997], [Worel, 2002]. Es wird vermutet, dass psychische Komorbiditäten, wie eine Depression, hierbei eine wichtige Rolle spielen. In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass physische Einschränkungen und ein schlechter Gesundheitszustand das Risiko einer Depression erhöhen [Kaplan, 1987], [Mystakidou, 2005]. Couriel beschrieb, dass Patienten mit chronischer GVHD, die Veränderungen ihres körperlichen Erscheinungsbildes aufweisen, Depression, Frustration, Wut (Ärger), Schuld und Angst erleben. Zudem sind depressive Symptome nach der SZT schwerer und länger andauernd bei Patienten mit extensiver chronischer GVHD [Couriel, 2006]. Syrjala et al. konnte in einer prospektiven Longitudinalstudie zeigen, dass Patienten mit einer ausgeprägten chronischen GVHD ein Jahr nach der Transplantation eine deutlich eingeschränkte physische und psychosoziale Regeneration aufwiesen [Syrjala, 1993]. Zudem wurde ein verzögerter Rückgang von depressiven Symptomen bei extensiver GVHD beschrieben [Syrjala, 2004]. Bei der Untersuchung der Lebensqualitätsparameter „physical, role and social functioning“ konnten bei dem Kollektiv mit chronischer GVHD deutlich schlechtere Ergebnisse, als bei Patienten ohne chronische GVHD oder der Normalpopulation, beobachtet werden [Hjermstad (2), 1999] [Sutherland, 1997] [Worel, 2002].

Daten zur Prävalenz von Depression bei Patienten mit chronischer GVHD existieren bis heute nicht. Auch wurden in dem Kollektiv von Patienten mit chronischer GVHD Einflussfaktoren auf Depression bisher nicht genauer untersucht. Ziel dieser Studie war es daher, die Prävalenz von Depression bei diesem Kollektiv erstmals zu bestimmen und mögliche Zusammenhänge zu untersuchen. Zudem sollte der Einfluss von Depression auf die Lebensqualität bei chronischer GVHD überprüft werden.

## 2.4 Lebensqualität

### Definition Lebensqualität

„Lebensqualität ist die Wahrnehmung der eigenen Lebenssituation durch das Individuum im Kontext der jeweiligen Kultur und des Wertesystems, in welchem das Individuum lebt. Sie bezieht sich auf die jeweils individuellen Ziele, Erwartungen, Standards und Befürchtungen.“ ([http://www.who.int/mental\\_health/media/en/76.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/en/76.pdf), letzter Zugriff: 9.5.2013)

Die Erfassung der Lebensqualität hat sich neben der Lebensverlängerung in den letzten Jahren zu einem wichtigen Zielkriterium der onkologischen Therapie entwickelt [Cella, 1998, S.1135 ff]. Es besteht eine weite Übereinstimmung, dass Lebensqualität subjektiv, sowie multidimensional ist [Cella, 1998, S.1135 ff].

Als Basis zur Erfassung der Lebensqualität formulierte Cella „Quality of life refers to patients appraisal of and satisfaction with their current level of functioning as compared to what they perceive to be possible or ideal“ („Lebensqualität bezieht sich auf die Beurteilung und Zufriedenheit der Patienten mit ihrem aktuellen `Leben`, im Vergleich zu dem, was diese als möglich oder ideal verstehen“) [Cella, 1998, S.1135]. „Health-related quality of life (HRQOL) refers to the extent to which one`s usual or expected physical, emotional and social well-being are affected by a medical condition or its treatment“ („Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Grad inwiefern das gewöhnliche oder erwartete physische, emotionale und soziale Wohlbefinden durch den medizinischen Gesundheitszustand oder die Behandlung beeinflusst wird“) [Cella, 1998, S.1136]. Die HRQOL schließt sowohl physische Belange (z.B. Symptome), als auch Funktionalität (functional ability), soziales und emotionales Wohlbefinden (family well-being, emotional well-being), Sexualität, und „Zurechtkommen im sozialen Umfeld und den damit verbundenen Rollen“ (social functioning) ein [Andrykowski, 2005].

### 2.4.1 Lebensqualität nach Stammzelltransplantation

Somatische und psychosoziale Probleme können nach Stammzelltransplantation jahrelang die Lebensqualität der Patienten beeinflussen [Schulz-Kindermann, 1998]. Insgesamt zeigt sich in Untersuchungen mit zunehmendem Abstand zur SZT eine Verbesse-

rung einzelner Lebensqualitätsdomänen, wobei das erste Jahr nach der SZT für viele Patienten eine lebensentscheidende Hürde bedeuten kann [Syrjala, 1993].

Die Lebensqualität bei Langzeit- Überlebenden ist, besonders in den physischen Bereiche der Lebensqualität, noch Jahre nach der SZT beeinträchtigt [Kiss, 2002], [Kopp, 2005]. Insgesamt zeigen Patienten in Langzeitstudien aber eine hohe Zufriedenheit mit ihrer SZT und der allgemeinen Lebensqualität [Heinonen, 2001], [Kiss, 2002], [Kopp, 2005], [Sutherland, 1997]. Eingeschränkt wird die Lebensqualität durch geringe Selbstachtung, psychologischen Distress und Berufsunfähigkeit, beeinträchtigte soziale Beziehungen, Einschränkungen bei der Verrichtung von Routinetätigkeiten im Haushalt oder von Freizeitaktivitäten, sexueller Dysfunktion, kognitiven Beeinträchtigungen und Schlafstörungen [Andrykowski, 1998, S.294-295]. Funktionelle Einschränkungen wie z.B. Schlafstörungen, Müdigkeit, sexuelle Unzufriedenheit und Dysfunktion, beeinträchtigte soziale Beziehungen und finanzielle Probleme werden auch längere Zeit nach einer SZT- Behandlung häufig angegeben [Schulz-Kindermann, 1998].

Ein wichtiger Faktor der Bewertung der Lebensqualität ist die Rückkehr in eine angemessene soziale und gesellschaftliche Rolle [Schulz-Kindermann, 1998]. Baker beschreibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Wiederaufnahme der gesellschaftlichen und sozialen Rolle und der wahrgenommen Lebensqualität ([Schulz-Kindermann, 1998] zitiert [Baker, 1991]).

Die individuelle Lebensqualität wird trotz den Auswirkungen einer SZT von den meisten Patienten als akzeptabel eingestuft [Baker, 2008], [Bush, 1995]. Länger andauernde Komplikationen werden häufig als „relativ trivial“ abgetan und solange diese nicht akut lebensbedrohlich sind, fühlen sich Patienten geheilt und gesund [Bush, 1995]. Einige berichteten, dass ihr Leben durch die Erfahrung einer lebensbedrohlichen Erkrankung jetzt erfüllter und bedeutungsvoller sei [Belec, 1992].

#### **2.4.2 Lebensqualität bei chronischer GVHD**

Die physischen Konsequenzen der chronischen GVHD, abhängig von Organbefall und Schwere, beeinflussen den funktionellen Status („functional status“) und die Lebensqualität. Der funktionelle Status bezieht sich darauf, was aktuell an alltäglichen Aktivi-

täten geleistet werden kann. Die Lebensqualität hingegen besitzt ein weiter gefasstes Konzept, welches ebenso die Auswirkungen der Beschränkung einschließt [Lee, 2006].

Einige Studien beschrieben einen signifikanten Einfluss der chronischen GVHD auf die kurz- und langfristige Morbidität, sowie die Mortalität bei Patienten nach Stammzelltransplantation [Baker, 2008], [Lee (2),2002], [Lee, 2006], [Socié, 1999]. Physische, sowie emotionale Aspekte der SZT und das Auftretens einer GVHD konnten die Lebensqualität der Überlebenden nach Transplantation ungünstig beeinträchtigen [Baker, 2008]. Frühere Studien zeigten, dass die chronische GVHD mit einer verminderten Lebensqualität korrelierte [Andorsky, 2006], [Baker, 1994], [Chiodi, 2000], [Duell, 1997], [Heinonen, 2001], [Lee, 2006], [Kiss, 2002], [Marks, 1999], [Socié, 2001], [Sutherland, 1997], [Worel, 2002]. Neben den physischen Beeinträchtigungen beeinflusste die chronische GVHD auch die soziale Funktionsfähigkeit, die emotionale Rollenfunktion und das psychische Wohlbefinden [Kiss, 2002]. Andere Studien fanden keinen Zusammenhang von GVHD und Lebensqualität [Andrykowski (3), 1995], [McQuellon, 1997], [Molassiotis, 1996].

Wenige der letztgenannten Studien quantifizierten den Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne GVHD. Dies ist ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit.

Die Lebensqualität von Patienten mit chronischer GVHD kann nicht außerhalb des Kontextes des Einflusses der SZT selbst, beurteilt werden [Baker, 2008].

## 2.5 Depression und Lebensqualität

In früheren Studien konnte bereits eine allgemein geringere Lebensqualität bei depressiven Studienteilnehmern nach SZT beobachtet werden [Loberiza, 2002], [McQuellon, 1998], [Molassiotis, 1996]. Depression als signifikante, die Lebensqualität beeinträchtigende Spätfolge, wurde von Andrykowski beschrieben. In dieser Studie traten bei 30% der SZT-Überlebenden klinisch signifikante Fälle depressiver Symptome auf, bei der gesunden Kontrollgruppe waren es 8% ( $P < 0.0001$ ) [Andrykowski, 2005]. Doch wie hoch ist der Anteil von Studienteilnehmern mit depressiven Symptomen bei dem speziellen Kollektiv von SZT-Überlebenden mit chronischer GVHD? Gibt es auch hier einen signifikanten Zusammenhang von Depression und Lebensqualität?

Bei einer Studie mit 120 Krebspatienten in einem bereits fortgeschrittenen Stadium, waren signifikante Prädiktoren für depressive Symptome die Rollenfunktion, sowie physische, emotionale und soziale Funktionalität. Vor allem die emotionale Funktionalität, als eine Dimension der geprüften Lebensqualität, korrelierte hoch signifikant mit psychologischem Distress [Mystakidou, 2005]. In der vorliegenden Studie soll nun untersucht werden, ob sich diese Ergebnisse von Krebspatienten im Allgemeinen auf das Kollektiv der Patienten mit chronischer GVHD übertragen lassen.

### **3 Fragestellung**

Folgende Fragen sollen in der vorliegenden Arbeit über Depression und Lebensqualität bei Patienten mit chronischer GVHD beantwortet werden:

#### **DEPRESSION**

1. Wie hoch ist die Prävalenz von Depression bei Patienten mit chronischer GVHD?  
  
Gibt es einen Unterschied der Prävalenz von Depression bei Patienten mit chronischer GVHD und der Kontrollgruppe?
2. Ist die individuelle Belastung von Patienten mit chronischer GVHD unterschiedlich zu der Belastung der Kontrollgruppe nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation? Unterscheiden sich diese beiden Gruppen hinsichtlich praktischer, familiärer, emotionaler, spiritueller oder körperlichen Schwierigkeiten?
3. Soziodemographische Faktoren: Spielen Alter, Geschlecht, der Familienstand (=Personen im Haushalt, Verantwortung für andere) oder die Berufstätigkeit eine Rolle beim Auftreten einer Depression?
4. Wie korreliert Depression mit Angst und psychiatrischen Vorerkrankungen vor SZT?
5. Wie verändert sich das Auftreten von Depression im Verlauf der Studie?

#### **LEBENSQUALITÄT**

6. Unterscheiden sich Studienteilnehmer mit bzw. ohne chronische GVHD hinsichtlich der Lebensqualität voneinander?
7. Welchen Einfluss hat Depression auf die Lebensqualität?

## **4 Methoden und Material**

Diese Arbeit entstand im Rahmen der prospektiven multizentrischen Studie zur „Validierung der NIH-Klassifikationskriterien der chronischen GVHD hinsichtlich der Korrelation zur Lebensqualität und Leistungsfähigkeit“. Die teilnehmenden Transplantationszentren waren Rostock, Regensburg, Ulm, Berlin, Wien und München.

### **4.1 Ethische Grundlage**

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit der ärztlichen Berufsordnung und der Deklaration von Helsinki in der novellierten Fassung von Edinburgh 2000, sowie dem Bundesdatenschutzgesetz (BDSG), durchgeführt. Für diese Studie liegt ein positives Primärvotum der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommerns vom 23.06.2006 vor. Ebenfalls liegt ein positives Sekundärvotum der Medizinischen Fakultät der LMU München vom 08.08.2006 vor.

Die Studie wurde erst begonnen, als ein zustimmendes Votum ohne Einschränkungen vorlag.

Die ärztliche Schweigepflicht, sowie die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes wurden eingehalten. Dritte erhielten keinen Einblick in Originalunterlagen. Die gewonnenen Daten wurden ausschließlich anonymisiert verwendet. Die in die Behandlung der Patienten involvierten Mitarbeiter hatten keine Möglichkeit individuelle Angaben der Patienten einzusehen.

Die Patienten wurden vor Beginn der Studie mündlich und schriftlich durch eine Patienteninformation aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

## **4.2 Untersuchungskollektiv**

An den teilnehmenden Transplantationszentren wurden Patienten mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation ambulant weiter betreut. In diesem Rahmen wurden die Patienten für die vorliegende Studie rekrutiert. Patienten, die unten genannte Einschlusskriterien erfüllten und bei denen keine der Ausschlussbedingungen zutraf, wurden angesprochen, ob sie bereit seien, an dieser Studie teilzunehmen.

### **Einschlusskriterien:**

- Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation ohne chronische GVHD vom Tag 100-365 nach Transplantation
- Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit chronischer GVHD ab dem Tag 100 ohne Zeitlimit
- Unterschrift der Patienteneinverständniserklärung

### **Ausschlusskriterien:**

- kalkulierte Lebenserwartung < 3 Monaten
- Unfähigkeit zum selbstständigen Ausfüllen der Lebensqualitätsfragebögen (Sprache, Vigilanz)
- manifestes Rezidiv der Grundkrankheit nach Ende der Immunsuppression

## **4.3 Untersuchungsablauf**

Die Patienten wurden in einem Gespräch über Inhalt, Ablauf, Fragestellung und Ziel der Studie und durch eine Patienteninformation schriftlich aufgeklärt. Es bestand die Möglichkeit, offene Fragen zu klären und über eine Teilnahme an dieser Studie nachzudenken. Zudem wurde betont, dass die Teilnahme an dieser Studie keinerlei Konsequenzen

für die weitere Behandlung habe. Der Studieneinschluss erfolgte nach Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten.

In einem Gespräch und einer körperlichen Untersuchung wurden wichtige Grunddaten wie u.a. Diagnose und Stadium vor Transplantation, Vorliegen einer akuten oder chronischen GVH-Reaktion mit bisherigem Organbefall und Behandlung, aktuelle Behandlungsdiagnosen und weitere Nebendiagnosen, sowie die aktuelle Medikation und therapiepflichtige psychiatrische Vorerkrankungen erfasst. Anhand der Patientenakten wurden Spendertyp, Konditionierung, Stammzellquelle, der aktuelle Remissionsstatus der Grunderkrankung und der genaue Verlauf der GVHD dokumentiert.

Zusätzlich erfolgte bei Einschluss die Dokumentation soziodemographischer Daten (Alter, Geschlecht, Berufstätigkeit, Schulbildung). Bei dem Ambulanztermin zum Studieneinschluss wurde den Patienten das erste Fragebogenset mit einem vorfrankierten Umschlag mitgegeben. Die beantworteten Fragebögen wurden von den Teilnehmern in verschlossenen Couverts an das behandelnde Transplantationszentrum geschickt. Von dort wurden die verschlossenen Umschläge zusammen mit den Untersuchungsbefunden des jeweiligen Untersuchungszeitpunktes anonymisiert an die Studienzentrale (Institut für Medizinische Psychologie, Universität Leipzig) weitergeleitet.

Um eine vollständige Anonymität bei den ausgefüllten Fragebögen zu gewährleisten, wurden die Fragebogensets mit einer Nummer versehen, welche jeweils einem Patienten zugeordnet wurde. Um Verwechslungen auszuschließen, wurden die zur Verfügung stehenden Nummern von der Studienzentrale den einzelnen Transplantationszentren zugewiesen. In jedem Transplantationszentrum wurde eine Liste mit Namen und den entsprechenden Identifikationsnummern der teilnehmenden Patienten angelegt. Diese Liste wurde nicht an die Studienzentrale weitergegeben und verblieb bei den behandelnden Ärzten. Dies gewährleistete eine Anonymität bei der Auswertung ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen.

Für die Dokumentation des Langzeitverlaufs der Gesamtstudie, von eineinhalb Jahren, wurden Messzeitpunkte für die Monate 1,2,3,5,8,12 und 18 nach Einschlussdatum festgesetzt. Für diese Messzeitpunkte wurde eine Terminabweichung von bis zu 10 Tagen toleriert. Für die vorliegende Arbeit wurden die entsprechenden Fragebögen zu Studieneinschluss und den zwei folgenden Monaten ausgewertet. Zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten wurden die Symptome der GVHD, deren Ausprägung und Therapie,

(aktueller Remissionsstand), sowie Nebendiagnosen und aktuelle Medikation erfasst. Die auszufüllenden Fragebogensets wurden mit einem vorfrankierten Umschlag ausgehändigt.

## **4.4 Messinstrumente**

### **4.4.1 NIH- Stagingbogen chronische GVHD**

Vor Einschluss in die Studie wurde mit dem NIH (National Institutes of Health)-Stagingbogen bei den potentiellen Studienteilnehmern die Diagnose chronische GVHD überprüft. Dieser Stagingbogen zur chronischen GVHD wurde im Rahmen der NIH-Konsens-Konferenz im Juli 2005 erstellt [Filipovich, 2005]. Die Kriterien wurden per Konsens eines Experten-Gremiums definiert und sollen die Kriterien zur Diagnosestellung einer chronischen GVHD standardisieren (siehe Tabelle 3: Diagnosekriterien nach NIH- Konsens) [Filipovich, 2005]. Eine prospektive Analyse bezüglich der Anwendbarkeit im klinischen Alltag steht noch aus. Im Rahmen der multizentrischen Zusammenarbeit, in dessen Rahmen die vorliegende Arbeit entstand, sollen die vom NIH-Konsens definierten Klassifikationskriterien im deutschsprachigen Raum prospektiv validiert werden.

Die Diagnose einer chronischen GVHD erfordert mindestens ein „diagnostisches“ klinisches Kriterium der chronischen GVHD (z.B. Poikiloderma oder ösophageales Netz) oder mindestens ein „typisches“ Symptom (z.B. Keratokonjunctivitis sicca), bestätigt durch eine entsprechende Biopsie oder andere relevante Tests (z.B. Schirmer Test) im selben oder anderen Organ [Filipovich, 2005] (siehe Tabelle 3: Diagnosekriterien nach NIH- Konsens). Des Weiteren muss eine andere mögliche Diagnose für die klinischen Symptome ausgeschlossen werden. Es besteht kein oberes Zeitlimit für die Diagnose einer chronischen GVHD. [Filipovich, 2005]

#### 4.4.2 HADS

Der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)- Fragebogen diente als Screeningverfahren und zur Erfassung und Verlaufsdokumentation von Depression.

1983 wurde der HADS von Zigmond und Snaith als „Screeninginstrument zur Selbsteinschätzung entwickelt, um psychische Belastung (Distress) insgesamt, sowie Ausmaß an generalisierter Angst und Depressivität bei Patienten mit primär somatischen Erkrankungen zu ermitteln“ [Herschbach, 2008, Autor: Keller]. Dieses Screeninginstrument ist aufgeteilt in eine Subskala für Angst (HADS-A) und eine für Depression (HADS-D). Die Subskalen bestehen aus je 7 Items mit je 4 abgestuften Antwortmöglichkeiten (Likert-Skala). Die Items der Depressionskala umfassen die so genannten „endogenomorphen“ Symptome eines zentralen Verlustes an Motivation und Lebensfreude („Anhedonie“). So wurden die Leitsymptome einer depressiven Episode nach ICD-10, wie Freudlosigkeit (D1, D2, D3, D6), Verminderung des Antriebs (D4) und Interessenverlust (D5, D7) erfasst [Herrmann, 1995], [Herschbach, 2008, Autor: Keller].

Auf die Erfassung von, mit psychischen Erkrankungen oft einhergehenden, somatischen Beschwerden, wie z.B. Müdigkeit, Kopfschmerzen und Verwirrtheit, wurde bewusst verzichtet. Eine genaue Differenzierung der Ursache solcher Symptome, zwischen psychisch bedingt oder Folgen der somatischen Grunderkrankung, ist nur schwer möglich. Dieser Fragebogen zur Selbsteinschätzung der allgemeinen und seelischen Verfassung bezieht sich auf den Zeitraum der vorausgegangenen Woche. Die einzelnen Items der Subskalen wurden vermischt aufgeführt. Für die selbstständige Bearbeitung dieses Bogens werden von Patienten im Mittel etwa fünf Minuten benötigt [Herrmann, 1995].

Für die Auswertung werden die 2 Subskalen getrennt und die einzelnen Items, je nach getroffener Aussage, mit 0-3 Punkten bewertet. Daraus ergeben sich für die Subskalen Angst und Depression mit den je 7 Items ein Punktwert zwischen 0 und 21 Punkten. In den meisten Studien zur Sensitivität und Spezifität des HADS, als Screeninginstrument, wurde deren beste Balance bei einem Cut off von  $\geq 8$  Punkten erreicht [Bjelland, 2002]. Dies galt sowohl für den HADS-A, als auch den HADS-D. Die Sensitivität und Spezifität erreichten dann bei beiden Subskalen annähernd 0.80. Diese Ergebnisse sind ähnlich denen, die durch den General Health Questionnaire (GHQ) erfasst wurden. Die beste Übereinstimmung mit Fremdbeurteilungsverfahren wurde gefunden, wenn man die

Wertebereiche „unauffällig“ mit 0-7 Punkten, „grenzwertig“ mit 8-10 Punkten und „auffällig“ mit größer 11 Punkten festsetzte [Bjelland, 2002], [Herrmann, 1995].

Die dem englischen HADS gleichwertige deutsche Version wurde von Herrmann-Lingen et al. adaptiert. Cronbachs Alpha betrug in der deutschen Eichstichprobe (N = 6.200) für die Angst-Subskala  $\alpha = .80$  und für die Depressivitäts-Subskala  $\alpha = .81$ . Die Retestreliabilität betrug innerhalb von zwei Wochen  $rtt = .84$  bzw.  $rtt = .85$  und nach längeren Intervallen von über sechs Wochen jeweils  $rtt = .70$ . Für den HADS-D konnte also eine hinreichende Änderungssensitivität festgestellt werden. Die konvergente Validität wurde durch dokumentierte Zusammenhänge mit ähnlich konstruierten Verfahren belegt [Herrmann, 1995], [Herrmann, 1997].

Der HADS lieferte, als psychologisches Screeninginstrument, klinisch bedeutsame Ergebnisse bei klinischen Vergleichsgruppen und bei Korrelations-Studien mit verschiedenen Krankheitsaspekten oder in Bezug auf die Lebensqualität. Er war sensitiv bei Veränderungen, sowohl während des Krankheitsverlaufs als auch zur Untersuchung von psychotherapeutischen und psychopharmakologischen Interventionen [Herrmann, 1997].

Der HADS wurde als effektives primäres Screeninginstrument zum Erkennen einer Major Depression bei malignen Erkrankungen empfohlen [Walker, 2007]. „Der Test erlaubt jedoch keine klinische Diagnose von psychischen Störungen“ [Herschbach, 2008, Autor: Keller].

#### **4.4.3 FACT-BMT**

Der FACT-BMT (Functional Assessment of Cancer Therapy -Bone Marrow Transplant Scale) wurde entwickelt zur Erfassung von multidimensionalen Aspekten der Lebensqualität von knochenmarktransplantierten Patienten. Er ist ein Messinstrument zur Selbsteinschätzung. Er besteht aus dem allgemeinen Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G; G: generic) Messinstrument und der speziell für dieses Kollektiv entwickelten 23 Punkte umfassenden Subskala, der Bone Marrow Transplant Subscale (BMTS). Der zeitliche Bezugsrahmen sind die vergangenen 7 Tage.

Der FACT-G besteht aus 27 Punkten und umfasst Abschnitte zu den vier Lebensqualität-Bereichen körperliches Wohlbefinden, Soziales Wohlbefinden (Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie), Seelisches/ Emotionales Wohlbefinden und Funktionalität. Die einzelnen Skalen des FACT-G haben 6-7 Einzelitems und ergeben somit einen Summenwert von 0-24 bzw. 28 Punkten. Je höher der Punktwert, desto besser ist die Lebensqualität.

Die BMTS Subskala beinhaltet 23 zusätzliche Faktoren. Sie ist spezifisch darauf ausgerichtet die Lebensqualität von SZT Patienten zu erfassen. 18 Punkte davon beziehen sich speziell auf die SZT. Die Zusatzfragen erfassen Aspekte wie z.B. die somatischen oder sozialen Auswirkungen der Transplantation, Angst, die Arbeit zu verlieren, Sorgen über den fehlenden Erfolg der Transplantation oder die Fähigkeit, Kinder zu bekommen. Von den insgesamt 23 Punkten gehen 12 oder 10 Punkte in den BMTS Summenwert ein. In der Entwicklung und der Validierung der BMT Subskala korrelierten die Punkte „Ich mache mir Sorgen über meine Fähigkeit, Kinder zu bekommen“ und „Ich bereue die Knochenmarktransplantation“ der original 12 Punkte umfassenden Subskala nicht hoch genug mit den verbleibenden 10 Punkten, so dass diese noch mal getrennt ausgewertet werden. Die weiteren Punkte gehen nicht in das Scoring ein. Sie wurden von einer Expertengruppe von Onkologen und KMT-Spezialisten in dem Bestreben erstellt, eine umfassende QOL-Bewertung von KMT-Patienten zu gewährleisten, um den Veränderungen und dem Fortschritt in der KMT-Behandlung Rechnung zu tragen. [Cella DF, 1993], [McQuellon, 1997], [Yoo, 2006]

Jedes Item hat eine Bewertungsmöglichkeit von 0 „trifft überhaupt nicht zu“ bis 4 „trifft sehr zu“ (Likert-Skala). Die Berechnung der Summenwerte der einzelnen Subskalen erfolgt unter Beachtung der inversen Items [McQuellon, 1997].

Der Trial Outcome Index (TOI) erfasst präzise und optimal sensitiv die Auswirkung der Behandlung. Er setzt sich zusammen aus dem körperlichen Wohlbefinden, der Funktionalität und der 10-item umfassenden BMTS-Skala [McQuellon, 1997].

Der FACT-BMT ist ein valides und reliables Messinstrument. Er wird vom National Institute of Health zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer GVHD empfohlen [Pavletic, 2006].

#### 4.4.4 Distress –Thermometer

Das von Jimmie Holland entwickelte Distress-Thermometer dient der Erfassung der individuellen Belastung von Patienten. Dieses wurde 1999 in die NCCN Guidelines aufgenommen [Holland, 2001], [Holland 2013] und liegt seit 2006 in validierter deutscher Übersetzung vor [Mehnert, 2006]. Bisher wurde es nur vereinzelt an SZT Patienten eingesetzt [Ransom, 2006]. Dieses Instrument ist jedoch seit einigen Jahren in das Routinescreening von Krebspatienten in der Medizinischen Klinik III am Klinikum München-Großhadern implementiert.

Mit Hilfe dieses einfachen Messinstrumentes wurden psychische, soziale, spirituelle und somatische Belastungen, sowie praktische Probleme erfasst. Dies sind wichtige Faktoren für das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten und können Einfluss auf die Krankheitsverarbeitung nehmen [Heußner, 2005]. Der Aufbau des Distress-Thermometers war ähnlich der visuellen Analogskala zur Erfassung der subjektiv empfundenen Schmerzstärke. Die Skala reichte von 0-10, wobei 0 keine Belastung in der vergangenen Woche angab und 10 eine gefühlte extreme Belastung. Der anschließende Teil stellte eine Auflistung von möglichen Problemen praktischer, familiärer, emotionaler, spiritueller/religiöser und körperlicher Art zur Auswahl, die mit Ja oder Nein beantwortet werden konnten. Ziel dieses Screenings war es, den Grad der subjektiven Belastung der Patienten zu erfassen. Die Teilnehmer der Studie wurden aufgefordert die letzte Woche, einschließlich des Untersuchungstages, zu bewerten.

Ein Wert auf dem Distress-Thermometer von 5 oder höher zeigt eine auffällige Belastung des Patienten und dass dieser Unterstützung benötigt. Die Problemliste zeigt in welchen Bereichen die Ursache der Belastung liegt. Je nach Bereich sollte dann beispielsweise Sozialdienst, das psychologische oder onkologische Team, oder auch die Seelsorge hinzugezogen werden. [Herschbach, 2008, Autor: Mehnert]

Jacobsen et al. stellte eine gute Übereinstimmung des Distress-Thermometers mit längeren Screeninginstrumenten zur Erfassung von Distress dar. Die ROC (Receiver operating characteristic) -Analyse zeigte für einen Cut off Wert von 4 des Distress Thermometers eine optimale Sensitivität und Spezifität bezogen auf den HADS (Cut off 0.80) und den Brief Symptom Inventory, BSI-18 (Cut off 0.78). Krebspatienten mit Belastungen, die mit einem erhöhten psycho-sozialen Distress einhergehen, konnten so leicht identifiziert werden [Jacobsen 2005].

## 4.5 Statistik

Die Statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) in der Version 18.

Als deskriptive Parameter wurden Maße der zentralen Tendenz (arithmetisches Mittel, Median) und Dispersion (Standardabweichung, Minimum/Maximum) ermittelt.

Vor Anwendung der statistischen Testverfahren wurde die Verteilungscharakteristik der Daten geprüft. Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde auf eine Normalverteilung getestet [Brosius, 2007]. In Abhängigkeit vom Skalenniveau und den Verteilungscharakteristika der Daten kamen parametrische oder nicht parametrische Verfahren zum Einsatz.

Unterschiedshypothesen bei ordinalskalierten oder nicht normalverteilten Daten wurden mit dem U-Test nach Mann-Whitney für zwei unabhängige Stichproben geprüft. Bei zwei verbundenen Stichproben wurde der Unterschied zu zwei Erhebungszeitpunkten mithilfe des Wilcoxon-Tests überprüft [Radon, 2008]. Unterschiede wurden auf dem 5%-igen Fehlerniveau als signifikant interpretiert. Bei Nominaldaten wurden Kreuztabellen und der Chi-Quadrat-Test verwendet [Brosius, 2007], [Radon, 2008].

Die vergleichende statistische Analyse der Daten zweier Gruppen für unverbundene Stichproben erfolgte bei fehlender Normalverteilung der Daten mit der Spearman Korrelation [Brosius, 2007], [Radon, 2008]. Als signifikant wurden Ergebnisse mit  $p < 0,05$  bzw.  $p < 0,01$  bezeichnet.

### Fehlende Daten

Bei fehlenden Daten handelte es sich entweder um fehlende Items (ein oder mehrere fehlende Items, die in eine Skala eingehen) oder um fehlende Fragebögen. Auf die Berechnung mithilfe eines Schätzwerts bei fehlenden Items in Subskalen wurde verzichtet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Deskriptive Ergebnisse

#### 5.1.1 Beschreibung der Stichprobe

Von 2007 bis Anfang Januar 2010 konnten 196 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Von den 196 Patienten der Studie wurden 4 für die folgenden Auswertungen ausgeschlossen, da diese die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Diese 4 Patienten gehörten der Kontrollgruppe ohne chronische GVHD an. Sie wurden eingeschlossen mit weniger als 100 Tagen oder mehr als 365 Tagen nach allogener hämatopoetischer Transplantation. Somit ergab sich für die nachfolgenden Untersuchungen eine Fallzahl von 192 Patienten. Diese Studienteilnehmerzahl setzt sich aus Patienten der teilnehmenden Transplantationszentren Rostock, Berlin, Regensburg, Ulm, Wien und München zusammen. Diese Patienten wurden über einen Zeitraum von 2 Monaten beobachtet.

Von den 192 Patienten zu Studieneinschluss hatten 130 (68%) eine chronische GVHD. 62 (32%) Patienten bildeten die Kontrollgruppe ohne chronische GVHD.

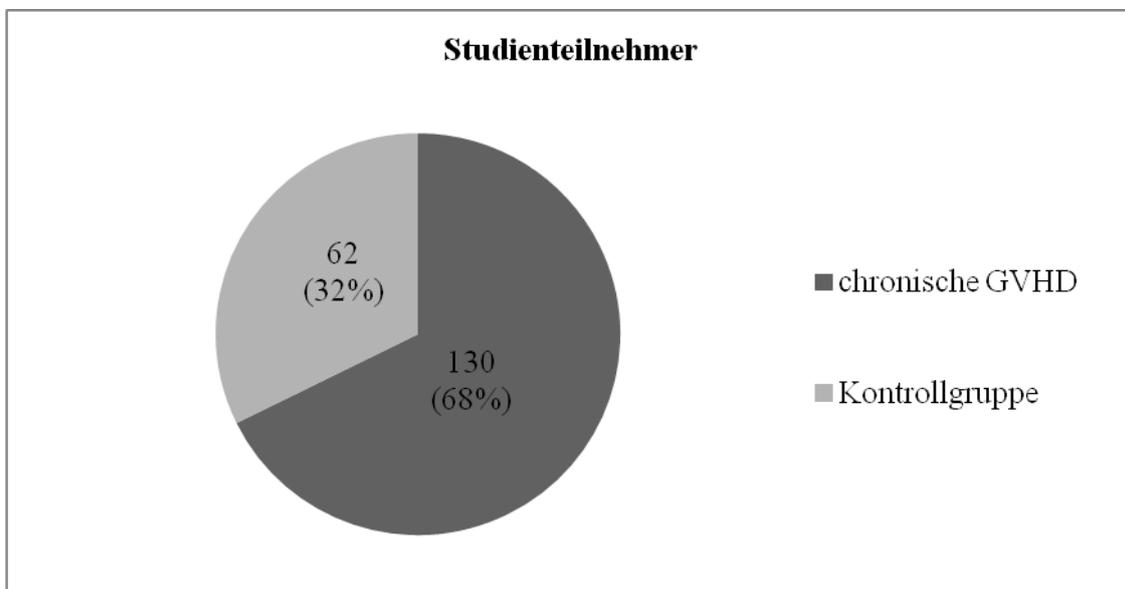


Abbildung 5: Studienteilnehmer mit und ohne chronische GVHD

Für die Beurteilung des Verlaufs auffälliger Depressionswerte wurde dieser zu den Messzeitpunkten ein Monat (**S2**) und zwei Monate (**S3**) nach Studieneinschluss (**S1**) kontrolliert. Ein Monat nach Studieneinschluss (**S2**) konnten die Daten von 156 Studienteilnehmern erfasst werden. 116 Patienten hatten eine chronische GHVD. Zwei Monate nach Studieneinschluss (**S3**) wurden 152 Studienteilnehmer kontrolliert. Von diesen waren 110 aus der Gruppe mit chronischer GVHD.

	<b>Studieneinschluss (S1)</b>	<b>1 Monat nach Studieneinschluss (S2)</b>	<b>2 Monate nach Studieneinschluss (S3)</b>
<b>Studienteilnehmer mit chronischer GVHD</b>	130	116	110
<b>Kontrollgruppe</b>	62	40	42
<b>Gesamt</b>	192	156	152

**Tabelle 5: Patientenzahlen zu den Messzeitpunkten**

## 5.1.2 Soziodemographische Merkmale

### Alter

Das Durchschnittsalter der 192 Patienten bei Einschluss in die Studie betrug 44,77 Jahre (Median 44 Jahre, der jüngste Studienteilnehmer war 18, der älteste 72 Jahre, Standardabweichung 12,822, 2 fehlende Angaben). Von den 130 (67,7%) Patienten mit chronischer GVHD betrug das durchschnittliche Alter 44,57 Jahre (Median 44, Altersspanne 19 bis 72 Jahre, Standardabweichung 12,154, 1 fehlender Wert). In der Kontrollgruppe (N=62 (32,3%)) ergab sich eine Altersspanne von 18 bis 67 Jahre, mit einem mittleren Alter von 45,21 Jahren (Median 47, Standardabweichung 14,229, 1 fehlende Angabe).

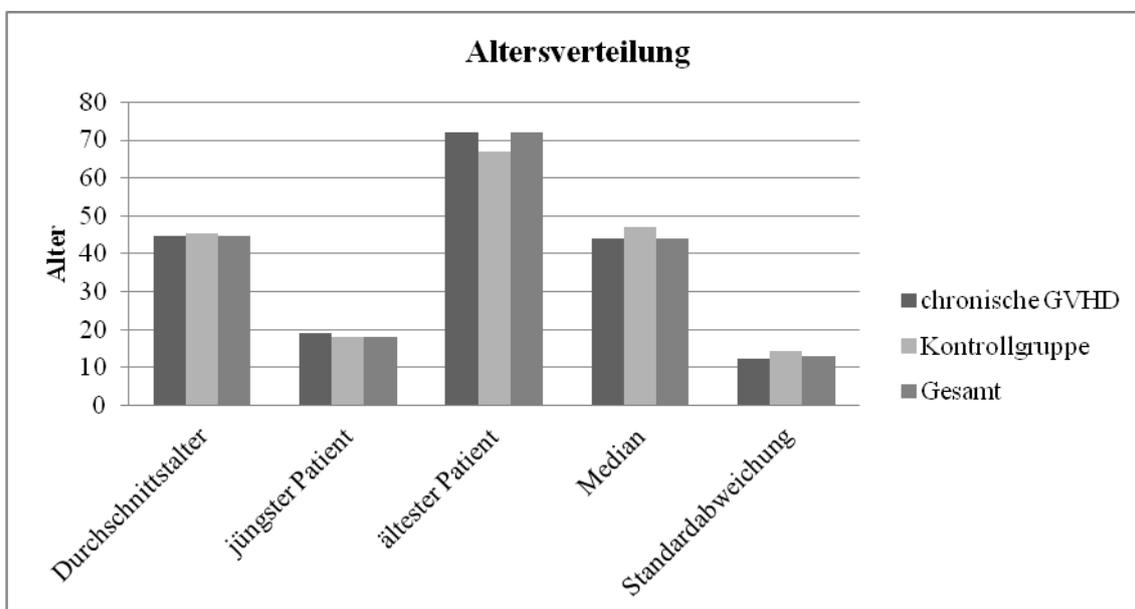
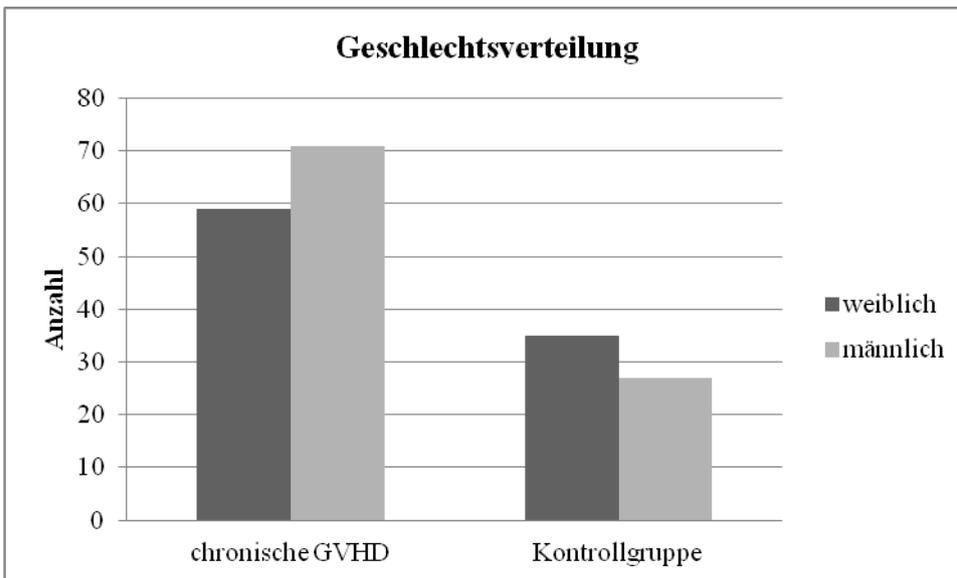


Abbildung 6: Altersverteilung

### Geschlecht

Es nahmen 94 (49,0 %) Frauen und 98 (51 %) Männer an dieser Studie teil. Das Geschlechterverhältnis war in den zwei Untergruppen folgendermaßen aufgeteilt:

Bei den Studienteilnehmern mit chronischer GVHD fanden sich 59 (45 %) Frauen, während in der Kontrollgruppe 35 (56,5 %) Frauen waren. Männer mit chronischen GVHD waren 71 (55 %) versus 27 (43,5 %).



**Abbildung 7: Geschlechtsverteilung**

### **Schulbildung und Berufstätigkeit**

52 (27,1 %) der Patienten konnten einen Hauptschulabschluss vorweisen. 70 (36,5 %) besaßen die Mittlere Reife (Realschule, 10. Klasse), 51 (26,6 %) Abitur, 2 waren ohne Schulabschluss und 13 hatten einen anderweitigen Schulabschluss (4 fehlende Datenangaben).

Bei der Auswertung der Daten bezüglich der Berufstätigkeit konnten die Patienten neben vier Tätigkeitsbeschreibungen („berufstätig“, „Hausfrau/-mann“, „in Rente / pensioniert“, „arbeitslos“) noch die Option „sonstige Angaben“ wählen. Wurde von den Studienteilnehmern diese Kategorie gewählt, wurde auch nur diese gewertet. Bei der näheren Betrachtung der bei „sonstigen Angaben“ von den Patienten selbst angegebenen Angaben fielen noch mal detaillierte Rentenangaben, sowie eine häufigere Nennung von Krankschreibungen auf.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ergab sich für die Erwerbstätigkeit somit folgendes Bild:

		chronische GVHD				Gesamt	
		ja		nein		N	
		N	%	N	%		
<b>Tätigkeit</b>	berufstätig	39	31,2	26	42,6	65	34,9
	Hausfrau/-mann	12	9,6	4	6,6	16	8,6
	in Rente / pensioniert	57	45,6	25	41,0	82	44,1
	arbeitslos	5	4	2	3,3	7	3,8
<b>sonstige Angaben</b>		12	9,6	4	6,6	16	8,6
	zusätzliche Rentenangaben	3	2,4	3	4,9	6	3,2
	krankgeschrieben	3	2,4	0	0,0	3	1,6
<b>Gesamt</b>		125		61		186	

Tabelle 6: Übersicht über die Erwerbstätigkeit

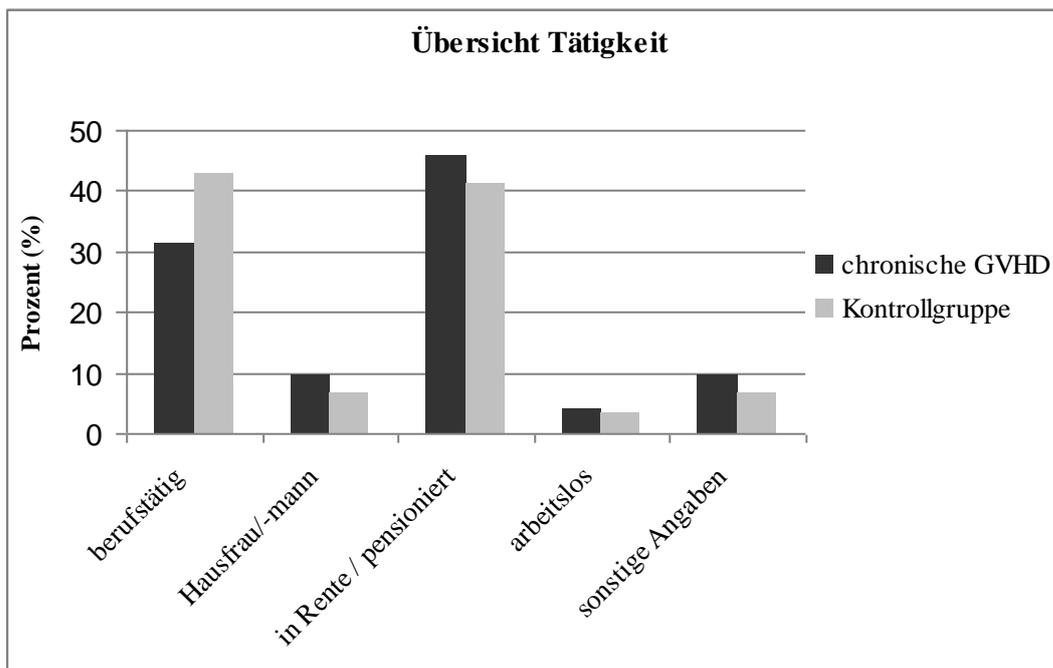


Abbildung 8: Übersicht Tätigkeit

Bei den Studienteilnehmern mit chronischer GVHD ergab die Erwerbstätigkeit, in Abhängigkeit vom Geschlecht, folgende Verteilung:

	Tätigkeit					Gesamt
	berufstätig	Hausfrau/-mann	in Rente / pensioniert	arbeitslos	sonstiges	
<b>Geschlecht weiblich</b>	15 25,4%	12 20,3%	24 40,7%	2 3,4%	6 10,2%	59
männlich	24 36,4%	0 0,0%	33 50,0%	3 4,5%	6 9,0%	66
<b>Gesamt</b>	39 31,2%	12 9,6%	57 45,6%	5 4,0%	12 10,0%	125

Tabelle 7: Übersicht der Tätigkeit in Abhängigkeit des Geschlechts

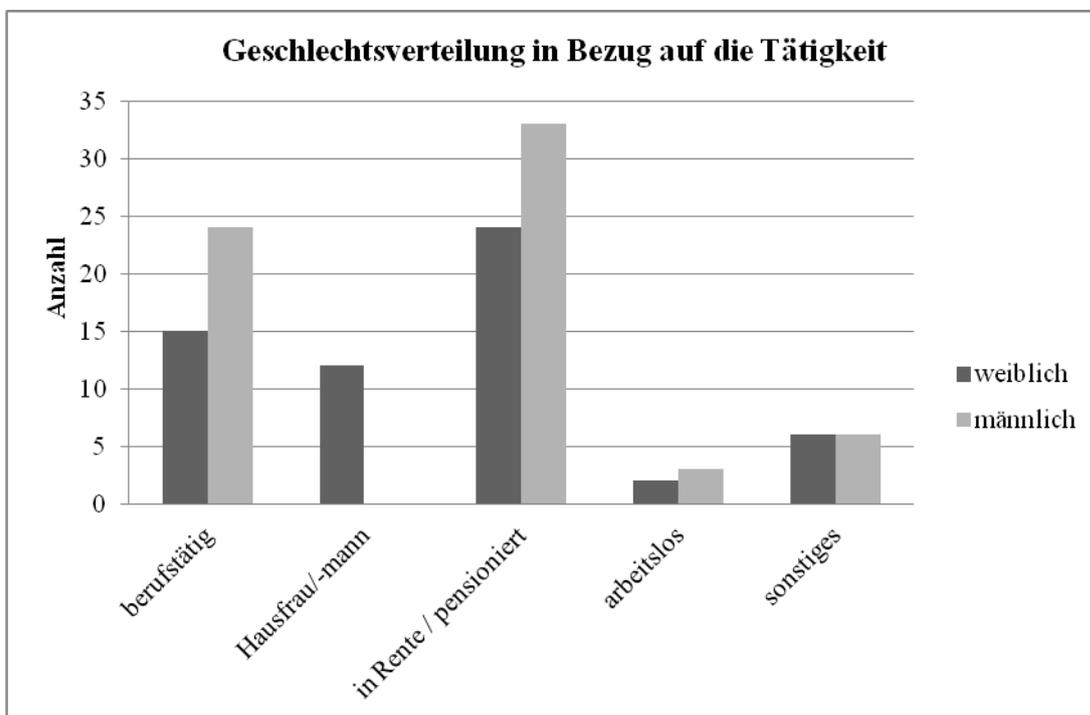


Abbildung 9: Geschlechtsverteilung in Bezug auf die Tätigkeit

### 5.1.3 Medizinische Daten

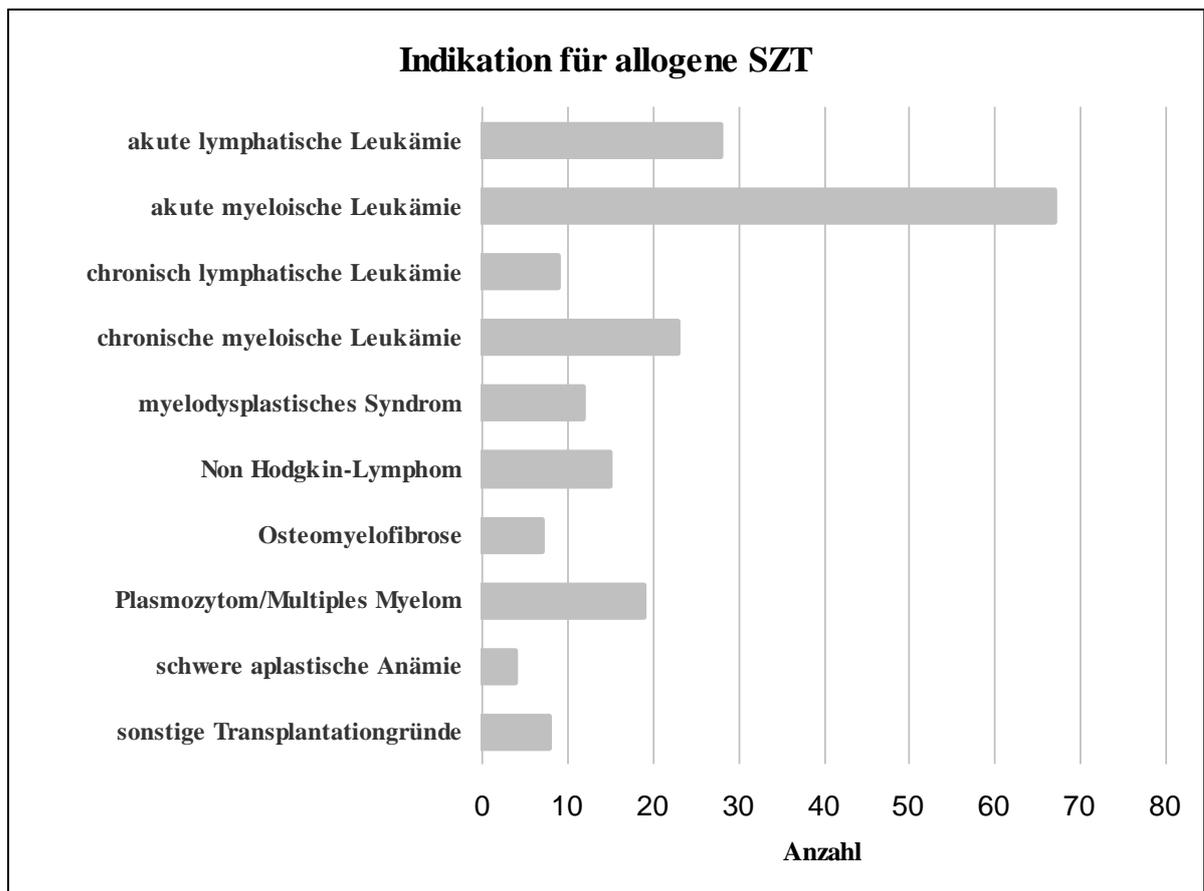
#### Maligne Grunderkrankung, die zur Transplantation führte

Die Akute Myeloische Leukämie (n=67; 34,9 %) war die häufigste gestellte Diagnose, die zur Transplantation führte. Weitere häufige Erkrankungen waren die Akute Lym-

phatische Leukämie (n= 28; 14,6 %), die Chronisch Myeloische Leukämie (n=23; 12,0 %), das Plasmozytom/ Multiples Myelom (n=19, 9,9 %), das Myelodysplastische Syndrom (n=12; 6,3 %) und das Non-Hodgkin-Lymphom (n=15; 7,8 %). Unter sonstige Diagnosen fielen die Akute Promyelozytenleukämie, weitere Leukämieformen (biphenotypisch, undifferenziert) und die Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie. Die Diagnosen zeigt nachfolgende Tabelle:

<b>Diagnose</b>	Differenzierung der häufigsten Indikationen (N≥4)	<b>Anzahl (N)</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>akute lymphatische Leukämie</b>		28	14,6
	erste komplette Remission	10	5,2
	zweite komplette Remission	4	2,1
<b>akute myeloische Leukämie</b>		67	34,9
	erste komplette Remission	15	7,8
	zweite komplette Remission	7	3,6
	erstes Rezidiv	8	4,2
	erste partielle Remission	4	2,1
<b>chronisch lymphatische Leukämie</b>		9	4,7
<b>chronische myeloische Leukämie</b>		23	12,0
	chronische Phase	12	6,3
<b>myelodysplastisches Syndrom</b>		12	6,3
<b>Plasmozytom/Multiples Myelom</b>		19	9,9
<b>Non Hodgkin-Lymphom</b>		15	7,8
<b>Osteomyelofibrose</b>		7	3,6
<b>schwere aplastische Anämie</b>		4	2,1
<b>sonstige Transplantationsgründe</b>		8	4,2
<b>Gesamt</b>		192	

**Tabelle 8: Indikationen für die allogene SZT**



**Abbildung 10: Indikation für die allogene SZT**

### **Transplantationsdaten**

Folgende Tabelle liefert eine Übersicht über die Verteilung von Art der Transplantation, Spendertyp, akute GVHD und Anzahl der Tage nach Transplantation bei Studieneinschluss (Median, Maximum, Minimum, Standardabweichung). Bei den Spendertypen wurde nach HLA-Übereinstimmung zwischen „matched“ oder „mismatched“ und zwischen verwandten oder Fremd-Spendern, sowie den haploidenten Spendern unterschieden (siehe auch Kapitel 2.1 „Formen der hämatopoetischen SZT“).

Für eine bessere Vergleichbarkeit sind Studienteilnehmer mit chronischer GVHD (n=130) und die Kontrollgruppe (n=62) in nachfolgender Tabelle gegenübergestellt.

		<b>chronische GVHD</b>		Gesamt
		ja	nein	
<b>Stammzellquelle</b>	PBSCT	117	54	171
	KMT	11	5	16
	sonstiges	2	3	5
	Gesamt	130	62	192
<b>Spendertyp</b>	mVRD	50	17	67
	mVUD	59	29	88
	mmVRD	2	2	4
	mmVUD	13	11	24
	haploidentisch	2	3	5
	sonstiges	4	0	4
Gesamt	130	62	192	
<b>akute GVHD</b>	ja	85	28	113
	nein	45	34	79
Gesamt	130	62	192	
<b>Tag nach Transplantation</b>	Mittelwert	667,6	168,98	
	Median	424	145	
	Standardabweichung	685,214	72,986	
	Minimum	100	100	
	Maximum	4003	365	
	fehlend	1	0	

(mVRD: matched voluntary related donor, mVUD: matched voluntary unrelated donor, mmVRD: mismatched voluntary related donor, mmVUD: mismatched voluntary unrelated donor)

**Tabelle 9: Transplantationsdaten und akute GVHD**

## Psychische Erkrankung in der Vergangenheit

21 (11,2 %) der Studienteilnehmer waren wegen einer psychischen Erkrankung in der Vergangenheit in Behandlung. Als Gründe hierfür wurden z.B. Depression, Alkoholismus, Angststörung, Burn Out, Panikattacken, Schwierigkeiten in der Partnerschaft genannt. 167 (88,8 %) gaben an, keine Behandlung aufgrund psychischer Komorbidität in Anspruch genommen zu haben (4 fehlende Angaben).

		chronische GVHD	Kontrollgruppe
Behandlung bei psychischer Vorerkrankung	nein	111	56
	ja	15	6

Tabelle 10: Behandlung bei psychischer Vorerkrankung

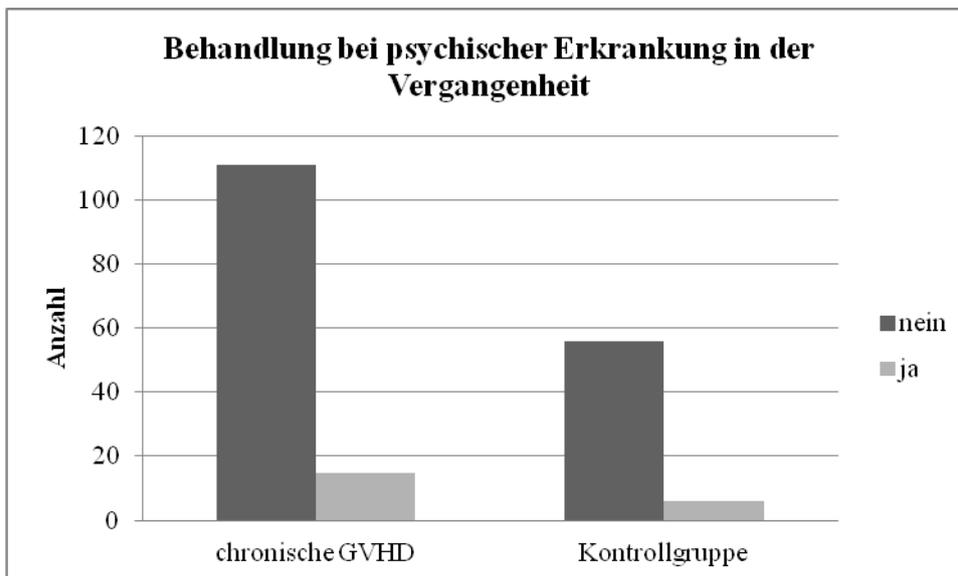


Abbildung 11: Behandlung bei psychischer Erkrankung in der Vergangenheit

Zudem gaben 29 (15,5 %) an, aufgrund seelischer Probleme, wie z.B. Niedergeschlagenheit oder Ängstlichkeit, Schwierigkeiten bei alltäglichen Tätigkeiten im Beruf oder im häuslichen Umfeld gehabt zu haben. 158 (84,5 %) verneinten dies (5 fehlende Angaben).

## 5.2 Depression

### 5.2.1 Prävalenz von Depression

Als gängige Cut Off Werte des HADS-Depressionsscores wurden Summenwerte von  $\geq 8$  als „grenzwertig“, von  $\geq 11$  Punkten als „auffällig“ definiert [Herrmann, 1995].

Bei Studieneinschluss wiesen insgesamt 52 (28,1 %) Patienten auffällige Depressionsskoren bei einem Cut Off für HADS-D  $\geq 8$  auf. Bei einem Cut off von  $\geq 11$  waren es 22 (11,9 %) Studienteilnehmer (7 fehlende Angaben).

Bei den 130 Patienten mit chronischer GVHD hatten 40 (32,0 %) auffällige Werte (Cut Off  $\geq 8$ , 5 fehlende Angaben). Die Prävalenz von Depression bei einem Cut Off  $\geq 11$  betrug 14,4% (n=18).

Niedrigere Werte fanden sich bei den Studienteilnehmern ohne chronische GVHD. Die Prävalenzdaten lagen für HADS-Depressionsskoren  $\geq 8$  bei 20,0% (n=12), für  $\geq 11$  bei 6,7 % (n= 4) (2 fehlende Angaben).

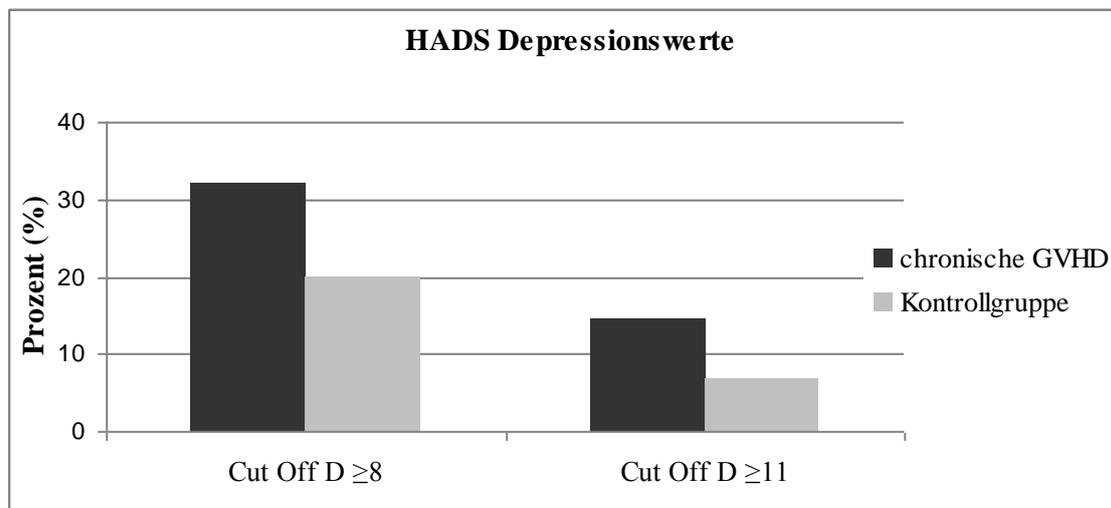


Abbildung 12: HADS Depressionsskore

Die Auswertung der Daten ergab einen auffälligen Unterschied zwischen Studienteilnehmern mit bzw. ohne chronische GVHD und den Depressionsskoren des HADS (Mann-Whitney U-Test: Sig. 0,013\*, 7 fehlende Angaben).

HADS Depressionsscore		Chronische GVHD	Kontrollgruppe
N	Gültig	125	60
	Fehlend	5	2
Mittelwert		5,76	4,2
Median		5	3
Standardabweichung		4,08	3,46
Minimum		0	0
Maximum		16	13
Cut Off D $\geq$ 8	N	40	12
	%	32	20
Cut Off D $\geq$ 11	N	18	4
	%	14,4	6,7

Tabelle 11: HADS Depressionswerte

### 5.2.2 Distress- individuelle Belastung

Das Distress -Thermometer fragte die gefühlte Belastung in der vorangegangenen Woche ab. Studienteilnehmer mit chronischer GVHD hatten auf der Distress –Skala von 0-10 einen Median von 5 (Mittelwert 4,90, Standardabweichung 2,465, Min.=0, Max.=10, N=125). Nachfolgende Graphik veranschaulicht die gefühlte Belastung der Patienten mit chronischer GVHD (Abbildung 13: Distress- Thermometer)

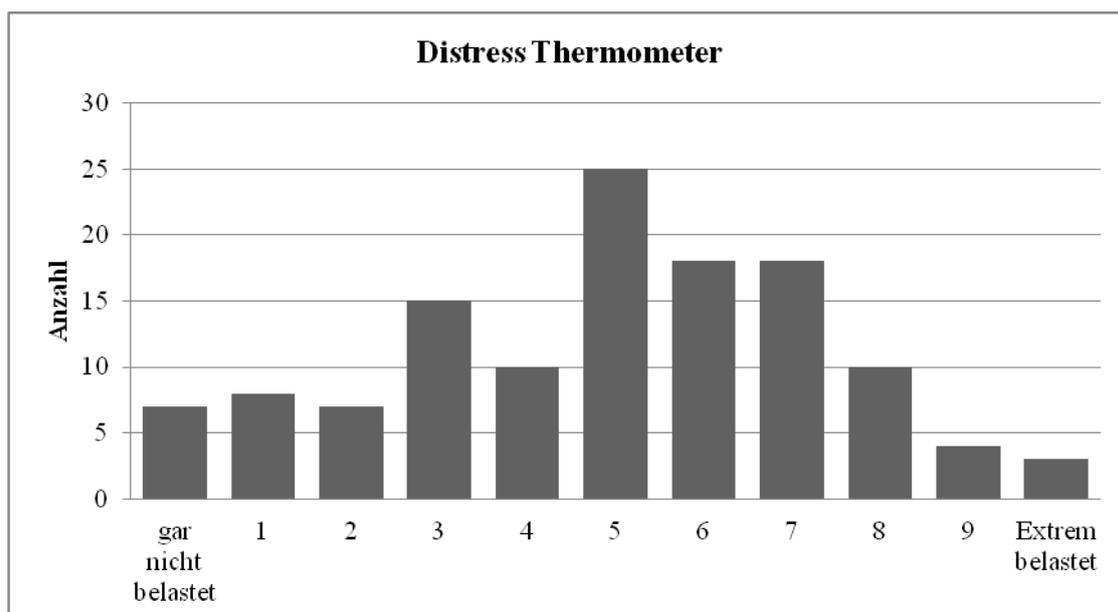


Abbildung 13: Distress- Thermometer

In der Kontrollgruppe ohne chronische GVHD wurde ein Median von 4 erreicht (Mittelwert 4,12, Standardabweichung 2,500, Min.=0, Max.=10, N=58, 4 fehlende Werte).

Der Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen ergab in Bezug auf die Höhe der Belastung, die durch das Distress -Thermometer erfasst wurde, einen auffälligen Unterschied (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,046\*).

Unterschiede dieser beiden Gruppen hinsichtlich praktischer, familiärer, emotionaler, spiritueller und körperlichen Schwierigkeiten zeigt nachfolgende Tabelle 12:

DISTRESS- Thermometer Zusatzfragen	Patienten mit cGVHD			Patienten ohne cGVHD			Vergleich mit Kontroll- gruppe (Kreuztabelle)		
	N gültig	Probleme N	%	N gültig	Probleme N	%	Chi- Quadrat	df	Asympto- tische Signifi- kanz (2-seitig)
<b>Praktische Probleme</b>									
Wohnsituation	123	13	10,6	61	4	6,6	0,783	1	0,376
Versicherung	123	12	9,8	61	7	11,5	0,13	1	0,718
Arbeit/ Schule	122	17	13,9	61	5	8,2	1,266	1	0,261
Beförderung (Transport)	122	12	9,8	61	6	9,8	0	1	1
Kinderbetreuung	120	3	2,5	61	2	3,3	0,091	1	0,763
<b>Familiäre Probleme</b>									
im Umgang mit Partner	122	19	15,6	61	5	8,2	1,942	1	0,163
im Umgang mit Kindern	119	16	13,4	59	2	3,4	4,388	1	0,036*
<b>Emotionale Probleme</b>									
Sorgen	122	61	50	60	22	36,7	2,882	1	0,09
Ängste	122	43	35,2	60	13	21,7	3,482	1	0,062
Traurigkeit	123	47	38,2	60	12	20	6,122	1	0,013*
Depression	121	21	17,4	61	5	8,2	2,778	1	0,096
Nervosität	122	40	32,8	61	8	13,1	8,133	1	0,004**
<b>Spirituelle/religiöse Belange</b>									
in Bezug auf Gott	119	8	6,7	60	1	1,7	2,135	1	0,144
Verlust des Glaubens	120	8	6,7	59	1	1,7	2,047	1	0,152
<b>Körperliche Probleme</b>									
Schmerzen	125	68	54,4	61	21	34,4	6,554	1	0,010**
Übelkeit	125	29	23,3	61	12	19,7	0,297	1	0,586

Erschöpfung	127	91	71,7	59	29	49,2	8,909	1	0,003**
Schlaf	127	60	47,2	61	15	24,6	8,819	1	0,003**
Bewegung/ Mobilität	125	73	58,4	59	25	42,4	4,136	1	0,042*
Waschen, Ankleiden	127	21	16,5	61	5	8,2	2,404	1	0,121
Äußeres Erscheinungsbild	126	38	30,2	61	6	9,8	9,434	1	0,002**
Atmung	126	35	27,8	61	10	16,4	2,915	1	0,088
Entzündungen im Mundbereich	127	54	42,5	61	8	13,1	16,12	1	0,000**
Essen/ Ernährung	126	41	32,5	61	12	19,7	3,351	1	0,067
Verdauungsstörungen	126	34	27	61	9	14,8	3,472	1	0,062
Verstopfung	126	11	8,7	61	4	6,6	0,263	1	0,608
Durchfall	127	23	18,1	60	9	15	0,278	1	0,598
Veränderung beim Wasser lassen	126	15	11,9	61	3	4,9	2,306	1	0,129
Fieber	126	6	4,8	61	1	1,6	1,112	1	0,292
trockene/ juckende Haut	126	70	55,6	61	28	45,9	1,536	1	0,215
trockene/ verstopfte Nase	126	37	29,4	61	10	16,4	3,675	1	0,055
Kribbeln in Händen/ Füßen	127	63	49,6	60	14	23,3	11,613	1	0,001**
angeschwollen/ aufgedunsen fühlen	126	55	43,7	61	10	16,4	13,466	1	0,000**
sexuelle Probleme	126	40	31,7	59	12	20,3	2,588	1	0,108

[Tab.: \* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. \*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.]

**Tabelle 12: Distress- Thermometer**

### 5.2.3 Soziodemographische Faktoren und Depression

#### Alter und Depression

Bei Patienten mit chronischer GVHD besteht kein auffallender Zusammenhang zwischen dem Alter und einem erhöhten Depressionsscore (Spearman-Rho Korrelationskoeffizient 0,019, Sig. (2-seitig) 0,834, N=124, 1 Altersangabe und 5 Depressionswerte fehlen).

## Geschlecht und Depression

Es scheint ein Unterschied zwischen den Geschlechtern und Höhe des Depressionssummenscores (5 fehlende Werte) bei den Studienteilnehmern mit chronischer GVHD zu bestehen (Mann-Whitney-U-Test Sig.0,048\*).

Um dieser Auffälligkeit weiter nachzugehen, wurden einzelne Aussagen der verschiedenen Messinstrumente auf Unterschiede der Verteilung zwischen den Geschlechtern untersucht. So wurde die Funktionsfähigkeit (Summe GF1-GF7, FACT-BMT), finanzielle Aspekte (Zusatzfrage 23 BMT der Subskala des FACT-BMT), sowie familiäre Probleme (Zusatzfrage 22 BMT der Subskala des FACT-BMT, „Fragen nach Problemen im Umgang mit Partner oder Kind“ des Distress- Thermometers) auf Verteilungsunterschiede überprüft. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden, wie folgende Tabelle zeigt:

	<b>Mann-Whitney-U-Test Sig.</b>
<b>Funktionsfähigkeit</b> (Summe GF1-GF7, FACT-BMT)	0,150
<b>„Meine Krankheit ist eine besondere Härte für meine nächsten Angehörigen.“</b> (Zusatzfrage 22 BMT der Subskala des FACT-BMT)	0,480
<b>„Die Behandlungskosten sind eine Belastung für mich oder meine Familie.“</b> (Zusatzfrage 23 BMT der Subskala des FACT-BMT)	0,889
<b>„Familiäre Probleme im Umgang mit dem Partner“</b> (Distress-Thermometer)	0,174
<b>„Familiäre Probleme im Umgang mit den Kindern“</b> (Distress-Thermometer)	0,185

Tabelle 13: Geschlechtsunterschiede bei verschiedenen Fragestellungen

## Familienstand und Depression

Ob Patienten mit chronischer GVHD allein oder mit weiteren Personen gemeinsam in einem Haushalt lebten (5 fehlende Werte), ließ keinen auffälligen Unterschied in Bezug auf den Depressionsscore erkennen (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,955). Den Cut-Off-Wert für Depression von  $\geq 8$  Punkten erreichten 4 (25 %) der 16 Alleinlebenden und 36 (33,6 %) der 107 in einem Mehrpersonenhaushalt-Lebenden (2 fehlende Depressionsangaben) (Cut off  $\geq 11$  alleinlebend: 3 (18,8 %), mit mehreren Personen im Haushalt: 15 (14 %)).

36 (28,3 %) der Studienteilnehmer mit chronischer GVHD gaben an, sich um betreuungsbedürftige Angehörige (Kinder oder Pflegebedürftige) kümmern zu müssen (versus 91 (71,7 %), die dies verneinten; 3 fehlende Werte). Die Verantwortung für betreuungsbedürftige Angehörige (Kinder oder Pflegebedürftige) lässt keinen auffälligen Unterschied mit dem Depressionsscore erkennen (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,393).

## Berufstätigkeit und Depression

Nachfolgende Tabelle zeigt die Depressionssummenwerte bei den beiden Cut off Werten des HADS in Abhängigkeit der Berufstätigkeit bei den Studienteilnehmern mit chronischer GVHD:

	Depressionssummenwerte (Prozent)		Depressionssummenwerte (Prozent)		Gesamt
	<8	$\geq 8$	<11	$\geq 11$	
<b>Tätigkeit</b> berufstätig	30 78,9%	8 21,1%	37 97,4%	1 2,6%	38
Hausfrau/ mann	11 91,7%	1 8,3%	12 100,0%	0 0,0%	12
in Rente / pensi- oniert	33 57,9%	24 42,1%	44 77,2%	13 22,8%	57
arbeitslos	3 60,0%	2 40,0%	3 60,0%	2 40,0%	5
sonstiges	6 54,5%	5 45,5%	9 81,8%	2 18,2%	11
<b>Gesamt</b>	83 67,5%	40 32,5%	105 85,4%	18 14,6%	123

**Tabelle 14: Berufstätigkeit und Depression**

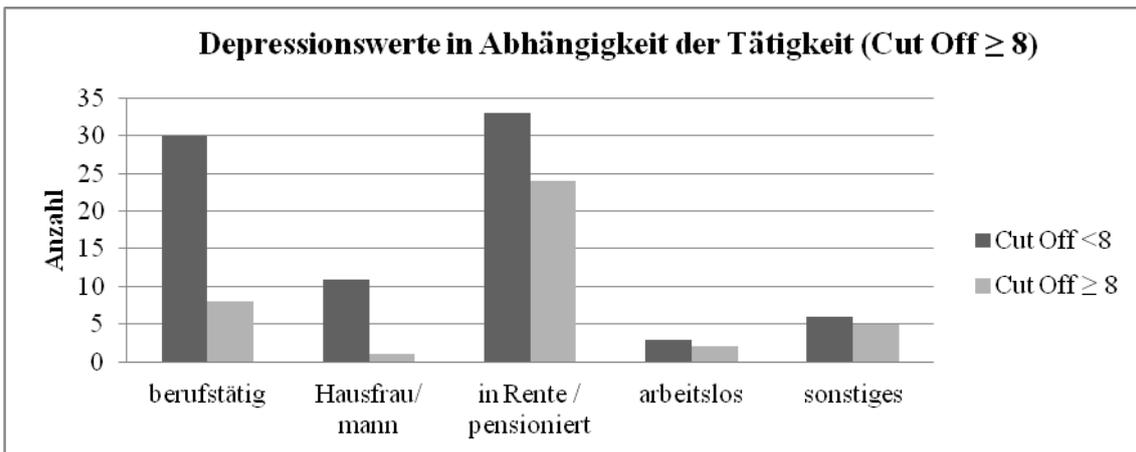


Abbildung 14: Depressionswerte in Abhängigkeit der Tätigkeit (Cut Off  $\geq 8$ )

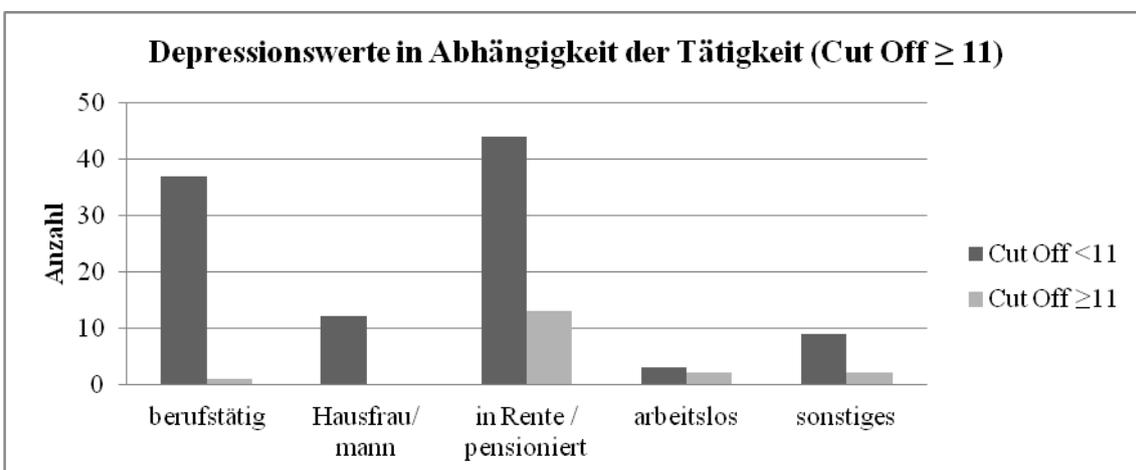


Abbildung 15: Depressionswerte in Abhängigkeit der Tätigkeit (Cut Off  $\geq 11$ )

#### 5.2.4 Angst und Depression

Angst und Depression, gemessen mit dem HADS, korrelierten bei den Studienteilnehmern mit chronischer GVHD auffällig miteinander (Spearman- Rho Korrelationskoeffizient 0,588\*\*, Sig. (2-seitig) 0,000, N=123, 6 fehlende Angstwerte, 5 fehlende Depressionswerte).

#### 5.2.5 Psychiatrische Vorerkrankung und Depression

Von den 130 Patienten mit chronischer GVHD waren 15 (11,9 %) „in der Vergangenheit wegen seelischer Erkrankung in Behandlung“ (4 fehlende Angaben). Als Ursachen

wurden Depression, Burn Out, Alkoholismus, Panikattacken, Partnerschaftsprobleme und Unterstützung zur Krankheitsverarbeitung genannt.

Eine frühere behandlungsbedürftige seelische Erkrankung ergab mit dem Depressions-score keinen auffälligen Unterschied (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,414).

23 (18,4 %) der Studienteilnehmer mit chronischer GVHD gaben an, „in ihrem Leben schon einmal wegen seelischer Probleme, Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten“ gehabt zu haben. Ein Gefühl der Niedergeschlagenheit oder Ängstlichkeit waren beispielsweise die Ursache für die Schwierigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (5 fehlende Angaben).

Frühere Schwierigkeiten bei alltäglichen Tätigkeiten waren, bei einem Signifikanzniveau von 0,05, mit den aktuellen Depressionswerten des HADS nicht auffällig (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,068).

## 5.2.6 Verlauf Depression

Für die Beurteilung des Verlaufs auffälliger Werte des Depressionsscores bei Studienteilnehmern mit chronischer GVHD wurde dieser zu den Messzeitpunkten ein Monat (**S2**) und zwei Monate (**S3**) nach Studieneinschluss (**S1**) kontrolliert.

Untersuchungszeitpunkt	Patienten mit chronischer GVHD zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten	N gültig	cut off $\geq 8$	cut off $\geq 11$
<b>S1</b>	130	125	40 (32,0%)	18 (14,4%)
<b>S2</b>	116	112	32 (28,6%)	19 (17,0%)
<b>S3</b>	110	103	34 (33,0%)	12 (11,7%)

**Tabelle 15: Verlaufsbeobachtung Depression**

Für nachfolgende statistische Verlaufsbeurteilung (Tabelle 16) wurden nur Studienteilnehmer eingeschlossen, die den HADS zu allen drei Untersuchungszeitpunkten komplett ausgefüllt hatten. Dies waren 76 Studienteilnehmer mit chronischer GVHD.

Untersuchungszeitpunkt	Patienten mit chronischer GVHD zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten	N gültig	cut off $\geq 8$	cut off $\geq 11$
<b>S1</b>	130	76	25 (32,9%)	11 (14,5%)
<b>S2</b>	116	76	21 (27,6%)	13 (17,1%)
<b>S3</b>	110	76	26 (34,2%)	10 (13,2%)

**Tabelle 16: Verlaufsbeobachtung Depression von 76 Studienteilnehmern**

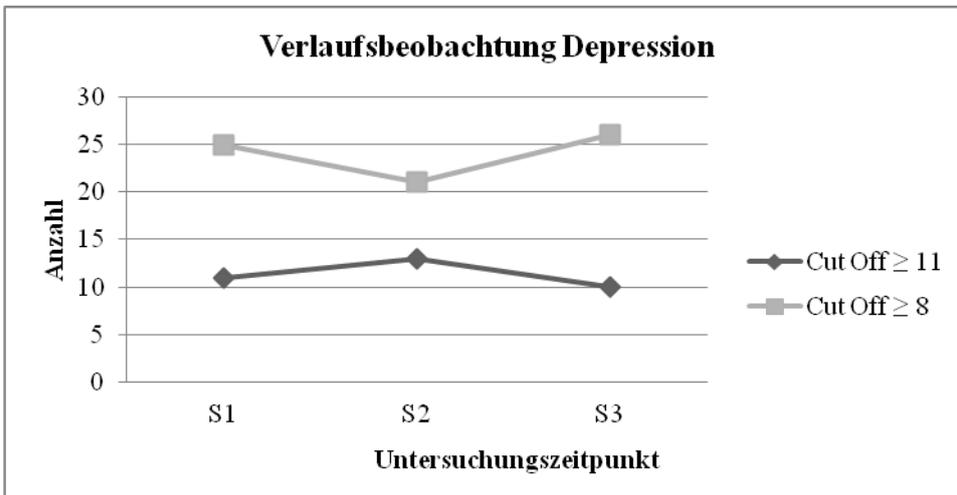


Abbildung 16: Verlauf Depression

Der Median des Depressionsscores schwankte zu allen drei Messzeitpunkten um die 5 (siehe Tabelle 17). Die statistische Auswertung ergab keinen auffälligen Unterschied. Die Nullhypothese, dass der Median der Differenzen zwischen dem Depressionswert von 2 Messzeitpunkten gleich null sei, konnte beibehalten werden (Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben S1-S2: Sig.: 0,803; S2-S3: Sig.: 0,740; S1-S3: Sig.: 0,655).

	Depressionsswert		
	S1 Einschluss	S2 nach 1 Monat	S3 nach 2 Monaten
N Gültig	76	76	76
Mittelwert	5,97	5,86	5,88
Median	5	5,5	5,5
Standardabweichung	4,14	4,17	4,1
Minimum	0	0	0
Maximum	16	16	17

Tabelle 17: Depressionssummenwerte im Verlauf

## 5.3 Lebensqualität

### 5.3.1 Lebensqualität in Bezug auf die chronische GVHD

Folgende Tabellen (Tabelle 18, Tabelle 19) zeigen den Vergleich der Patienten mit chronischer GVHD und der Kontrollgruppe ohne chronische GVHD nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, in den verschiedenen Bereichen der Lebensqualität.

In nachfolgender Tabelle 18 sind die Ergebnisse in den zwei Kategorien, chronische GVHD versus Kontrollgruppe ohne chronische GVHD, nebeneinander aufgeführt:

		<b>chronische GVHD</b>	<b>Kontroll - gruppe</b>
<b>Körperliches Wohlbefinden</b>	N	123	60
	Gültig		
	Fehlend	7	2
	Mittelwert	19,0325	21,75
	Median	20	23
	Standardabweichung	5,69287	5,66471
	Varianz	32,409	32,089
	Maximum	28	28
<b>Soziales Wohlbefinden/ Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie</b>	N	97	37
	Gültig		
	Fehlend	33	25
	Mittelwert	20,1031	23,4054
	Median	22	24
	Standardabweichung	5,25294	3,52341
	Varianz	27,593	12,414
	Maximum	28	28
<b>Seelisches/ Emotionales Wohlbefinden</b>	N	120	62
	Gültig		
	Fehlend	10	0
	Mittelwert	18,375	19,7258
	Median	19	21
	Standardabweichung	4,19896	4,14559
	Varianz	17,631	17,186
	Maximum	24	24

<b>Funktionsfähigkeit</b>	N	Gültig	124	58
		Fehlend	6	4
		Mittelwert	15,629	17,931
		Median	16	19
		Standardabweichung	5,78541	5,51191
		Varianz	33,471	30,381
		Minimum	1	5
		Maximum	27	27
<b>FACT-G</b>	N	Gültig	90	35
		Fehlend	40	27
		Mittelwert	73,9889	83,6857
		Median	76,5	90
		Standardabweichung	15,62014	16,84143
		Varianz	243,989	283,634
		Minimum	33	27
		Maximum	101	107
<b>FACT-BMT mit 10 Fragen</b>	N	Gültig	87	34
		Fehlend	43	28
		Mittelwert	101,046	113,3824
		Median	105	119
		Standardabweichung	20,73303	22,42295
		Varianz	429,858	502,789
		Minimum	50	48
		Maximum	138	146
<b>FACT-BMT mit 12 Fragen</b>	N	Gültig	81	33
		Fehlend	49	29
		Mittelwert	107,2963	119,8182
		Median	110	126
		Standardabweichung	20,5149	22,64461
		Varianz	420,861	512,778
		Minimum	58	56
		Maximum	146	154
<b>TOI - Trial Outcome Index</b>	N	Gültig	108	52
		Fehlend	22	10
		Mittelwert	61,0278	69,5769
		Median	65	74
		Standardabweichung	15,90595	16,18199
		Varianz	252,999	261,857
		Minimum	25	28
		Maximum	90	94

Tabelle 18: Lebensqualität in Bezug auf die chronische GVHD (FACT-BMT)

Die Überprüfung auf Unterschiede zwischen den beiden Kategorien chronische GVHD versus Kontrollgruppe ohne chronische GVHD, in den verschiedenen Bereichen der Lebensqualität, ergab folgende Ergebnisse (Tabelle 19):

	<b>Mann-Whitney- U-Test Sig.</b>
<b>körperliches Wohlbefinden</b>	0,001**
<b>soziales Wohlbefinden</b>	0,001**
<b>Seelisches/ Emotionales Wohlbefinden</b>	0,007**
<b>Funktionalität</b>	0,008**
<b>FACT-G</b>	0,000**
<b>FACT-BMT mit 10 Fragen</b>	0,001**
<b>FACT-BMT mit 12 Fragen</b>	0,001**
<b>TOI - Trial Outcome Index</b>	0,001**

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

**Tabelle 19: Vergleich der Lebensqualität bei chronischer GVHD und Kontrollgruppe**

### 5.3.2 Lebensqualität und Depression

Bei den Studienteilnehmern mit chronischer GVHD korrelierte der Depressionsscore (5 fehlende Werte) mit den verschiedenen Bereichen der Lebensqualität, gemessen mit dem FACT-BMT, wie folgt:

		N	Signifikanz (2-seitig)	Spearman-Rho Korrelations- koeffizient
<b>Körperliches Wohlbefinden</b>	(7 fehlende Werte)	121	0,000	-0,650**
<b>Soziales Wohlbefinden (Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie)</b>	(33 fehlende Werte)	95	0,000	-0,551**
<b>Seelisches/ Emotionales Wohlbefinden</b>	(10 fehlende Werte)	118	0,000	-0,631**
<b>Funktionsfähigkeit</b>	(6 fehlende Werte)	122	0,000	-0,687**
<b>FACT-G Total Score</b>	(40 fehlende Werte)	88	0,000	-0,786**
<b>FACT-BMT Total Score mit 10 BMTS Fragen</b>	(43 fehlende Werte)	85	0,000	-0,797**
<b>FACT-BMT Total Score mit 12 BMTS Fragen</b>	(49 fehlende Werte)	79	0,000	-0,790**
<b>TOI- Trial Outcome Index</b> (Summe Körperliches Wohlbefinden + Summe Funktionsfähigkeit + 10 Fragen BMTS)	(22 fehlende Werte)	106	0,000	-0,779**

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

**Tabelle 20: Lebensqualität und Depression**

## **6 Diskussion**

Die vorliegende Arbeit untersuchte Depression und den Einfluss auf die Lebensqualität bei 130 Studienteilnehmern mit chronischer GVHD nach allogener SZT. Zu verschiedenen Aspekten wurde der Unterschied zu einer Kontrollgruppe von 62 Teilnehmern nach allogener SZT ohne chronische GVHD untersucht.

### **6.1 Diskussion der Methoden**

#### **Stichprobe**

Die potentiellen Studienteilnehmer wurden in den teilnehmenden Transplantationszentren Rostock, Berlin, Regensburg, Ulm, Wien und München nach SZT weiter ambulant betreut und für die Studienteilnahme überprüft. Einige schieden aus, da sie nicht die Diagnosekriterien nach dem NIH- Stagingbogen für chronische GVHD erfüllten, ein Rezidiv aufgetreten war, oder aus anderweitigen Gründen, wie z.B. mangelndes Sprachverständnis oder einer autologen SZT. Wenige verweigerten die Teilnahme an der sehr umfangreichen Gesamtstudie aus persönlichen Gründen.

192 Patienten konnten in den genannten Transplantationszentren für die vorliegende Studie gewonnen werden. Im Rahmen dieser multizentrischen Gesamtstudie mit weiteren Fragestellungen die chronische GVHD betreffend, konnte der Verlauf von Depression bis zwei Monate nach Studieneinschluss untersucht werden. Insgesamt wurden die Teilnehmer über einen Zeitraum von 18 Monaten beobachtet. In der späteren Verlaufsbeobachtung wurden die für die vorliegende Studie nötigen Daten teils nicht mehr erhoben. Von daher konnte diese erste Beurteilung des Verlaufs von Depression bei chronischer GVHD vorerst nur über den Zeitraum von zwei Monaten nach Studieneinschluss erfolgen. Diese Studie weist gegenüber früheren Studien zur chronischen GVHD eine hohe Fallzahl mit 130 Patienten mit chronischer GVHD auf. Von beispielsweise Yoo wurde die Lebensqualität bei einem Kollektiv von 18 Patienten mit chronischer GVHD erfasst [Yoo, 2006]. Bei McQuellon waren es 7 Patienten mit chronischer GVHD [McQuellon, 1997]. Diese multizentrische Zusammenarbeit war somit für die Gewinnung der Daten und einer breiten Erfassung von Depression und den

Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patienten mit chronischer GVHD von großer Bedeutung.

## **Studiendesign**

Der HADS ist ein Messinstrument, welches in internationalen Untersuchungen umfangreich validiert wurde [Herrmann, 1997]. Er ist als Screening- Verfahren im Kontext somatischer Medizin gut geeignet [Herrmann, 1995] und wurde, als effektives primäres Screeninginstrument, für das Erkennen einer Major Depression bei malignen Erkrankungen empfohlen [Walker, 2007]. Es wurde nachgewiesen, dass der HADS, als psychologisches Screeninginstrument, klinisch bedeutsame Ergebnisse bei klinischen Vergleichsgruppen und bei Korrelations-Studien mit verschiedenen Krankheitsaspekten oder auch in Bezug auf die Lebensqualität lieferte [Herrmann, 1997]. Zudem war er sensitiv bei Veränderungen während des Krankheitsverlaufs [Herrmann, 1997].

Dennoch sind die Ergebnisse des HADS grundsätzlich mit der für Fragebögen gebotenen Zurückhaltung zu interpretieren. Sie sind als Orientierung zu verstehen und sind im individuellen Einsatz nicht diagnoseweisend [Herrmann, 1995]. In der vorliegenden Studie sollte jedoch nicht die individuelle Diagnosestellung erfasst, sondern das Auftreten von Depression und mögliche Zusammenhänge bei dem Kollektiv von Patienten mit chronischer GVHD untersucht werden. Ein suspekter, bzw. auffälliger Wert in einer der HADS- Subskalen sollte durch ein genaueres und aufwendigeres Untersuchungsverfahren verifiziert werden, wie von Herrmann postuliert wurde [Herrmann, 1995]. Dies ist für die individuelle Diagnostik von psychischen Komorbiditäten und die weitere Behandlungsplanung der Betroffenen dringend erforderlich.

Die Beurteilung des HADS bezog sich auf die vorangegangene Woche. In den DSM-IV oder ICD-10 Kriterien wird für die Diagnose eine Depressionssymptomatik von mindestens 2 Wochen verlangt. Wie die Verlaufsbeobachtung jedoch zeigte, hielten sich die hohen Depressionssummenwerte meist über den Beobachtungszeitraum von 2 Monaten (siehe Kapitel 5.2.6 „Verlauf Depression“). Somit konnte diese mögliche Fehlerquelle vernachlässigt werden.

Von Herrmann wurde die Berechnung eines Schätzwertes für fehlende Items des HADS empfohlen [Herrmann, 1995]. Aufgrund der nur geringen Zahl von 5 Patienten mit

chronischer GVHD mit fehlenden Daten wurde auf spezielle Verfahren zur Ergänzung dieser Daten verzichtet, um weitere Confounder zu vermeiden.

Zur Bestimmung der Lebensqualität wurde der vom NIH-Konsens, neben dem SF36, empfohlene FACT-BMT verwendet. Er gilt als valides und reliables Messinstrument. Daher wurde er vom National Institute of Health zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer GVHD empfohlen [Pavletic, 2006]. Der FACT-BMT wurde bisher noch nicht in deutscher Sprache an Transplantationspatienten validiert. Diese Validierung sollte im Rahmen dieser multizentrischen Gesamtstudie für die deutschsprachige Version erfolgen. Das Validierungskonzept orientierte sich an der Originalarbeit zur Validierung des FACT-BMT in englischer Sprache [McQuellon, 1997]. Mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen in deutscher Sprache hätte die Lebensqualität auch erfasst werden können. Kopp et al. zeigten jedoch in einer prospektiven Studie, dass signifikante Differenzen bei Transplantationspatienten zwischen dem EORTC QLQ-C30 und dem FACT-BMT bestanden. Der EORTC-Bogen erfasste transplantationspezifische Fragen teils schlechter, wobei der FACT-BMT im Vergleich einen umfassenderen Überblick über das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität ermöglichte. [Kopp, 2000]

So wurde für die vorliegende Studie im Interesse der Vergleichbarkeit von zukünftigen Studien zur chronischen GVHD, trotz der noch ausstehenden Validierung in deutscher Sprache, bereits der vom NIH-Konsens empfohlene FACT-BMT verwendet [Pavletic, 2006].

Das Distress- Thermometer diene als Ergänzung mit dem Ziel, den Grad der subjektiven Belastung der Patienten zu erfassen und die Art der Belastung bei Patienten mit chronischer GVHD zu identifizieren.

Patienten mit chronischer GVHD wurden unabhängig von der Zeitspanne seit der SZT in die Studie eingeschlossen. Der erste erhobene Messzeitpunkt lag unabhängig vom Zeitpunkt der SZT. Der Zeitraum nach SZT der Patienten mit chronischer GVHD schwankte zwischen 100 und 4003 Tagen (fast 11 Jahre) post SZT bei Studieneinschluss (Median 424 Tage). Die Studie umfasste so ein breites Spektrum von Betroffenen mit ihren unterschiedlichen Belastungen, die teils abhängig vom Zeitpunkt der SZT waren. In der Zeit unmittelbar nach der SZT war dies vor allem die physische Regeneration, später beispielsweise die berufliche Wiedereingliederung.

Für weitere Studien wäre ein spannender Aspekt den Verlauf von depressiver Symptomatik bei chronischer GVHD in Abhängigkeit des Abstands zur SZT zu untersuchen.

Der Fragebogenumfang der Gesamtstudie war beträchtlich. So wurden neben den für die vorliegende Studie benötigten Screeninginstrumenten, andere umfangreiche Fragebögen, wie z.B. der HAP-Aktivitätsbogen zur „Erfassung der Leistungsfähigkeit von Patienten nach allogener SZT“ für weitere Fragestellungen zur chronischen GVHD ausgegeben. Das bedeutete für die Studienteilnehmer einen mittleren Zeitaufwand pro Fragebogenset von ca. 30 Minuten, um die Vielzahl an Fragebögen zu den jeweiligen Messzeitpunkten, mit leider teils redundanten Fragen in den verschiedenen Messinstrumenten, auszufüllen. Im klinischen Eindruck schienen die Studienteilnehmer besonders motiviert zu sein, an dieser breit angelegten Studie zur Erfassung der verschiedenen Aspekte zur chronischen GVHD teilzunehmen.

In vorliegender Studie wurde eine hohe Anzahl an Tests („multiple comparison“) in derselben Stichprobe durchgeführt. Der dadurch erhöhte Fehlerwahrscheinlichkeit wird durch eine kritische Interpretation der Ergebnisse entgegengewirkt. Auch wenn die vorliegende Studie somit an einigen Stellen statistische Schwäche besitzt, können aus den vorliegenden Ergebnissen wichtige Schlussfolgerungen für das spezielle Kollektiv von Patienten mit chronischer GVHD gezogen werden.

Die vorliegende Studie zeichnet sich durch die hohe Fallzahl aus und die erstmals differenzierte Untersuchung bei dem speziellen Kollektiv von Patienten mit chronischer GVHD in Bezug auf Depression.

## **6.2 Depression bei chronischer GVHD**

### **6.2.1 Schwierigkeit der Diagnosestellung Depression**

Die Diagnose einer Depression bei physisch gesunden Patienten stützt sich unter anderem auf das Auftreten somatischer Symptome, wie beispielsweise Gewichtsverlust, Anorexie, Schlafstörungen und Fatigue. Diese Symptome finden sich auch bei maligner Erkrankung. Als diagnostische Kriterien für Depression bei Patienten mit maligner Grunderkrankung und somit auch für Patienten mit chronischer GVHD sind sie wenig aussagekräftig. Die Diagnose muss sich daher auf psychische und nicht somatische Symptome stützen. Psychische Symptome sind dysphorische Stimmung, Anhedonie, Gefühle von Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit, geringe Selbstachtung, Gefühle der Wertlosigkeit oder Schuld, Gedanken an Todeswünsche und Suizid. [Massie, 1998, S.531]

In der vorliegenden Studie wurde als Screeninginstrument für Depression der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)-Fragebogen (siehe Kapitel 4.4.2 "HADS") verwendet. Dieser Fragebogen diente zur Selbsteinschätzung der allgemeinen und seelischen Verfassung und wurde speziell für die Erfassung psychiatrischer Erkrankungen bei somatischen Grunderkrankungen entwickelt. Er verzichtet bewusst auf Kriterien körperlicher Symptome, bei denen eine Unterscheidung zur somatischen Erkrankung schwer möglich ist.

Bei depressiven Symptomen muss bei dem Kollektiv von Patienten nach Stammzelltransplantation zwischen einer depressiven Episode, einer reaktiven Störung, wie der Anpassungsstörung bzw. Belastungsstörung und einer adäquaten depressiven Reaktion differenziert werden. Die reaktiven Störungen stehen in „zeitlichem und inhaltlichem Zusammenhang mit besonderen psychischen Belastungen, z.B. sozialen Problemen, Krisen, chronischen sozialen Konflikten oder Überforderung oder auch mit körperlichen Erkrankungen. In Abgrenzung von neurotischen Störungen entstehen sie unabhängig von einer neurotischen Disposition“ [Ermann, 2007, S.131]. In Phasen der Auseinandersetzung mit der malignen Grunderkrankung, im Rahmen der langen Rekonvaleszenz nach der SZT, der Zerstörung von Lebenszielen oder in schwierigen Entscheidungsphasen beispielsweise, muss bei der individuellen Diagnosestellung zwischen signifikantem, aber vorübergehendem psychischen Distress und psychischer Morbidität, die die

diagnostischen Kriterien des DSM-IV, bzw. ICD- 10 erfüllt, unterschieden werden [Hjermstad, 1999].

Studienteilnehmer können in einer belastenden Lebenssituation erhöhte Depressionswerte in den Screeninginstrumenten, wie dem HADS, aufweisen. Eine Differenzierung der erwähnten Differentialdiagnosen mittels des HADS ist schwierig.

Bei der Untersuchung des Auftretens von Depression und möglicher Zusammenhänge bei Patienten mit chronischer GVHD ist die Unterscheidung der Differentialdiagnosen nicht von derselben Tragweite (besonders im Bezug auf die Therapie), wie bei der individuellen Diagnosestellung und kann somit vernachlässigt werden.

### **6.2.2 Prävalenz von Depression bei chronischer GVHD**

In der vorliegenden Studie hatten von den 130 Patienten mit chronischer GVHD 32,0 % (n=40) auffällige Depressionssummenwerte (Cut Off  $\geq 8$ ) und 14,4% (n=18) bei einem Cut Off  $\geq 11$ . 7 Patienten wiesen einen relativ hohen Depressionssummenscore von 10 Punkten auf, der aber bei dem höher gewählten Cut off von  $\geq 11$  nicht mit erfasst wurde.

Auffällig war besonders der Unterschied zu den Prävalenzdaten von Patienten nach allogener SZT ohne chronische GVHD (Cut Off  $\geq 8$  n=12 (20,0 %), Cut Off  $\geq 11$  n=4 (6,7 %)). Der Unterschied zwischen Studienteilnehmern mit bzw. ohne chronische GVHD bezüglich der Depressionssummenwerte war somit signifikant (Mann-Whitney U-Test: Sig. 0,013\*). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern damit erstmals eine genauere Unterscheidung bezüglich Depression zwischen Patienten mit und ohne chronische GVHD nach allogener SZT.

Für das Gesamtkollektiv lagen die Prävalenzdaten für die HADS- Depressionswerte  $\geq 8$  bei 28,1% (n=52) und für solche  $\geq 11$  bei 11,9% (n=22). Die von Herrmann genannten Kontrollwerte zum Vergleich schwanken für den HADS bei hämatologischen und onkologischen Patienten zwischen 17-40% (Cut off  $\geq 8$ ), bzw. 0-31% (Cut off  $\geq 11$ ) [Herrmann, 1995]. Somit lagen die Prävalenzdaten dieser Studie in dem Bereich der Prävalenzdaten früherer Studien zu Patienten mit gemischten Diagnosen aus dem Bereich der Hämatologie und Onkologie. Die Schwankungen der Prävalenzen waren in den ver-

schiedenen Studien nach Herrmann durch unterschiedliche Krankheitsstadien der Gruppen bedingt [Herrmann, 1995].

Der Unterschied überschwellig erhöhter Depressionssummenwerte von Patienten mit chronischer GVHD von 32%, im Vergleich zu 20% ohne chronische GVHD, ist hoch auffällig. In der Allgemeinbevölkerung liegt die durchschnittliche Prävalenz von Depression bei 10,4% [Moeller, 2008, S.400]. Patienten mit chronischer GVHD leiden somit häufiger unter depressiven Symptomen. Einige Studien belegten das erhöhte Risiko einer Depression bei physischer Einschränkung und schlechtem Gesundheitszustand [Jenkins (2), 1991], [Kaplan, 1987], [Mystakidou, 2005]. Ein Zusammenhang zwischen Veränderungen des körperlichen Erscheinungsbildes von Patienten mit chronischer GVHD und Depression wurde von Couriel beschrieben [Couriel, 2006]. Auch Syrjala et al. zeigten in einer prospektiven Longitudinalstudie, dass Patienten mit einer ausgeprägten chronischen GVHD neben einer eingeschränkten physischen, auch eine eingeschränkte psychosoziale Regeneration aufwiesen [Syrjala, 1993].

Doch lassen sich die unterschiedlichen Depressionssummenwerte durch die physischen Einschränkungen der chronischen GVHD erklären?

Um auf diese Frage genauer einzugehen zunächst einmal ein Literaturvergleich.

Die Inzidenz von Depression nach einer SZT wurde in einem Review zwischen 5% bis über 40% angegeben [Mosher, 2009]. In den zugrunde liegenden Studien wurden häufig Patienten mit autologer, als auch allogener SZT eingeschlossen. Einige beobachteten auch nur Patienten mit autologer SZT. Ein Vergleich der Ergebnisse und abgeleiteten Aussagen ist daher schwierig. Besonders ein Vergleich mit dem speziellen Kollektiv von Patienten mit chronischer GVHD nach allogener SZT kann aufgrund der fehlenden Differenzierung von Studienteilnehmern mit oder ohne chronische GVHD einiger Studien und somit anderen Gegebenheiten nur unzureichend diskutiert werden. In einer Studie von Syrjala (17% mit autologer, 83% mit allogener SZT) wiesen 19% der Patienten fünf Jahre nach SZT depressive Symptome auf. Patienten mit chronischer GVHD berichteten nach dieser Studie häufiger über depressive Symptome [Syrjala, 2004]. Genaue Zahlenwerte zum Vergleich wurden in der Veröffentlichung dieser Studie nicht genannt. Zudem wurde ein verzögerter Rückgang von depressiven Symptomen bei extensiver GVHD beschrieben [Syrjala, 2004]. Zu dem letzten Aspekt kann anhand der hier ausgewerteten Daten aufgrund der kurzen Beobachtungszeit keine Aussage getrof-

fen werden. Couriel beschrieb im Rahmen des NIH-Projektes, dass bei Patienten mit extensiver chronischen GVHD depressive Symptome schwerer und langanhaltender seien [Couriel, 2006]. Er bezog sich dabei auf eine Arbeit Beanlands [Beanlands, 2003]. Diese Studie untersuchte das Selbstverständnis („self concept“) allogenen transplantierten Stammzellempfänger als „KMT- Patient“, die Auswirkungen der Erkrankung („illness intrusiveness“) und das „Vereinnahmtwerden“ („engulfment“). Aussagen über den Zusammenhang zwischen GVHD und Depression sind daher nur indirekt abzuleiten. Das Selbstverständnis als „KMT- Patient“ nahm mit zunehmender Einschränkung des Lebensstils („lifestyle“) durch die maligne Erkrankung und ihrer Therapie zu. Diese Effekte wurden verstärkt, wenn die Selbsterfahrung durch Erkrankung und Behandlung dominiert wurde und Patienten sich hilflos, hoffnungslos und stark belastet fühlten („engulfment“). Die GVHD konnte in dieser Studie als eine Ursache der negativen Veränderung des Selbst-Konzepts identifiziert werden. Beanlands beschrieb Veränderungen der Affektivität, wie z.B. Hoffnungslosigkeit, beeinflusst durch die maligne Grunderkrankung, die Therapie und das veränderte Selbstverständnis [Beanlands, 2003]. Dieses sind unter anderen auch diagnostisch relevante Kriterien einer Depression. Ein Zusammenhang zwischen chronischer GVHD und Depression kann aus dieser Studie jedoch nicht eindeutig abgeleitet werden.

Bei der Diskussion von Depression bei chronischer GVHD sollten, wie auch in oben genannter Studie, die begleitenden Umstände, wie die Erfahrung und die Auseinandersetzung mit einer malignen Grunderkrankung, sowie die psychischen Belastungen und Hoffnung auf Heilung im Zusammenhang mit einer SZT und die individuellen Einstellungen und Voraussetzungen nicht außer Acht gelassen werden. Die verschiedenen, im folgenden Abschnitt genannten, psychologischen Belastungen wurden von den Studienpatienten im klinischen Kontakt geäußert.

Der Grad der psychosozialen Belastung bei maligner Grunderkrankung ist hoch. Medizinische Faktoren, wie z.B. Verlauf der malignen Erkrankung und Vorhandensein von Schmerzen, sowie soziale Faktoren, wie die emotionale Unterstützung durch Familie, Freunde und Mitarbeiter und die Verfügbarkeit finanzieller Unterstützung können das psychische Wohlbefinden bestimmen. Psychologische Faktoren, wie die Grundeinstellung („prior adjustment“), Copingstrategien, emotionale Reife („maturity“), die Zerstörung von Lebenszielen und die Fähigkeit Pläne zu ändern, sind von zentraler Bedeutung. Die Ängste der Betroffenen, wie z.B. die Angst vor einem schmerzhaften Tod,

Abhängigkeit, vor einer Veränderung des äußeren Erscheinungsbildes oder der körperlichen Funktion, sowie die Angst vor dem Verlust sozialer Kontakte werden durch diese verschiedenen Faktoren geprägt. [Massie, 1998, S.518 ff.]. Ebenso nehmen diese Aspekte Einfluss auf die depressiven Symptome.

Neben der Erfahrung und der Auseinandersetzung mit einer malignen Grunderkrankung ist auch die psychische Belastung, im Zusammenhang mit einer allogenen SZT, ein wichtiger Faktor. Das Gefühl der Isolation und der Stigmatisierung, sowie finanzielle Unsicherheit können Distress bewirken und sich auf die Affektivität auswirken [Mosher, 2009]. Hjermstad zeigte ein erhöhtes Level von Depression nach SZT [Hjermstad, 1999]. Der weit reichende, lange anhaltende und tief greifende Einfluss der Erfahrung einer SZT bei maligner Erkrankung wurde von Andrykowski beschrieben [Andrykowski, 2005]. Frühere, etwas ältere Studien beschrieben treffend die von den Studienteilnehmern genannten Problembereiche und psychosoziale Belastungsfaktoren bei der SZT: Während des Prozesses der SZT durchleben Patienten regelhaft sieben Problembereiche [Lesko, 1994]. Dies ist zum einen die Auseinandersetzung mit Tod und Sterben (Death). Patienten fühlen häufig eine starke Abhängigkeit von Familie und Partnern, sowie vom medizinischen Behandlungsteam (Dependence). Sie berichten, dass sie aufgrund der Intensität und Komplexität der Therapie das Gefühl haben abhängig zu sein und keinen Einfluss über Vorgänge im eigenen Körper, sowie auf den Verlauf und Erfolg der Therapie zu haben. Die Entstellung und Veränderungen der körperlichen Erscheinung (Disfigurement), sowie die Schmerzen und die körperlichen Belastungen (Discomfort) können das psychische Wohlbefinden beeinflussen. Während der Zeit der Umkehrisolation kann die Isolierung vom sozialen Umfeld, als auch die Bindung an das Krankenzimmer zu einer Unterbrechung wichtiger zwischenmenschlicher Beziehungen (Disruption), sowie zur Behinderung altersangemessener Rollen und Aufgaben (Disabilities) führen. Ein weiterer Abschnitt ist die Abkehr von der Patientenrolle und die Rückkehr in die Gesellschaft (Disengagement). [Lesko, 1994] nach [Schulz-Kindermann, 1998]. Somatische und psychosoziale Probleme können teilweise jahrelang die psychische Befindlichkeit, soziale Beziehungen und die Lebensqualität der Patienten prägen [Schulz-Kindermann, 1998].

Betroffene mit chronischer GVHD haben sich demnach mit der Beeinträchtigungen der körperlichen Intaktheit und der vitalen Bedrohung auseinander setzen müssen. Sie mussten Einschränkungen der Lebensqualität und teils gravierende Veränderungen in

der Lebensführung hinnehmen. Um die vielfältigen Belastungen zu bewältigen, mussten sie sich wiederholt darum bemühen, ihr inneres Gleichgewicht aufrecht zu erhalten oder nach Anpassungsarbeit wiederherzustellen. Sie haben damit eine enorme Anpassungsleistung erbracht. Die deskriptive psychiatrische Klassifikation der ICD versucht, ätiologische Aspekte bei der nosologischen Zuordnung von Störungen zu vermeiden. Bei der Diskussion von Depression bei diesem besonderen Kollektiv müssen diese Umstände jedoch Beachtung finden und dürfen nicht unberücksichtigt bleiben. Betroffene mit chronischer GVHD verdienen, aufgrund der enormen Belastung und Anpassungsleistung, die sie im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte geleistet haben, besonderen Respekt und Beachtung. Die psychischen Belastungen mit oft chronischen Konflikten, Überforderung und/ oder die körperliche Erkrankung selbst hätten das Potential, in einer reaktiven Störung, wie der Anpassungsstörung, oder einer depressiven Episode zu resultieren. Die Erfahrung mit den Patienten mit chronischer GVHD und die Ergebnisse dieser und früherer Studien zeigen, dass sich Depression nicht linear aus krankheits- und therapiebedingten Einschränkungen ableiten lässt. Der Hintergrund persönlicher Erfahrungen und Erwartungen im Kontext von persönlichen und soziokulturellen Wertvorstellungen und Normen, sowie die individuellen Einstellungen und Voraussetzungen scheinen hierbei von großer Bedeutung zu sein und zu enormen Anpassungsleistungen zu befähigen.

Ein weiterer zu beachtender Aspekt in der weiterführenden Diskussion ist der Zusammenhang von Depression und steigender Mortalität, im Besonderen auch Suizidalität. Eine steigende Mortalität bei Depression ist in der allgemeinen Bevölkerung (gut) belegt, bei hämatopoetischer Stammzelltransplantation wurden die Auswirkungen von Depression bisher allerdings wenig untersucht [Loberiza, 2002]. Eine Studie aus dem Jahr 2002 ergab für depressive Patienten 6-12 Monate nach SZT ein dreimal höheres Risiko zu sterben, als für nicht-depressive Patienten. Diese Studie schlussfolgerte, dass das depressive Syndrom nach hämatopoetischer SZT assoziiert ist mit vermindertem Überleben [Loberiza, 2002]. Der negative Einfluss von Depression bei SZT-Patienten auf die Überlebenslänge wurde auch von Colòn et al. beschrieben [Colòn, 1991]. Prieto et al. beschrieb eine erhöhte Mortalität in Assoziation mit Depression ein und drei Jahre nach der Transplantation [Prieto, 2005]. Eine weitere Studie belegte, dass depressive Symptome bei Krebspatienten vermutlich zu reduzierter Überlebenszeit und einem schlechteren klinischem Outcome führten [Hann, 2002]. Aufgrund der Belastung die

mit einer Krebsdiagnose und der Transplantation verbunden ist, kann Depression zu höheren Suizidraten unter KMT Patienten im Vergleich zur allgemeinen Erwachsenen-Population führen [Jenks Kettmann, 2008]. Einzelne Fallberichte über Suizide nach Transplantation wurden publiziert [Jenkins, 1991], [Molassiotis, 1997]. Suizidalität tritt häufig im Rahmen akuter Krisensituationen und im Verlauf verschiedener psychischer Erkrankungen, wie z.B. der Depression, auf [Ermann, 2007, S.316 ff.]. Daten zur Mortalität im Zusammenhang mit Depression und Suizidalität bei Patienten mit chronischer GVHD konnten nicht gefunden werden. Jedoch ist dem Aspekt von Mortalität und im speziellen Suizidalität, bei der Diskussion von Depression bei dem nachgewiesenen besonders belasteten Kollektiv von Patienten mit chronischer GVHD, besondere Aufmerksamkeit zu schenken. In der vorliegenden Studie wurde Suizidalität nicht explizit erfasst. Suizide traten nach meinem Wissen und dem Kenntnisstand der Studienzentrale nicht auf. Suizidalität sollte jedoch in weiteren Studien, besonders im Zusammenhang mit Depression bei Patienten mit chronischer GVHD, unbedingt miterfasst werden. Auch in der Therapieplanung und –gestaltung von Depression sollte eine mögliche Suizidalität eine wichtige Rolle spielen.

Auch wäre der Einfluss von Depressivität auf den Erkrankungsverlauf von chronischer GVHD ein spannendes Untersuchungsvorhaben weiterer Studien.

### 6.2.3 Soziodemographische Faktoren und Depression

#### Alter und Depression

In der vorliegenden Studie konnte kein auffälliger Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Depressionsscore nachgewiesen werden (Spearman-Rho Korrelationskoeffizient 0,019, Sig. (2-seitig) 0,834, N=124).

Bisher wurde ein solcher Zusammenhang nach allogener SZT nur in wenigen Studien untersucht. In der Arbeit von Jenks Kettmann konnte, wie in vorliegender Studie, keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und Depression nach allogener SZT nachgewiesen werden [Jenks Kettmann, 2008]. Bei „Krebspatienten“ wurde ein solcher Zusammenhang häufiger beschrieben. So beschrieb Mystakidou einen signifikanten Zusammenhang zwischen höherem Alter und vermehrten depressiven Symptomen bei „Krebspatienten“ [Mystakidou, 2005]. In einigen Studien wurde die Lebensqualität nach SZT von „älteren“ Patienten signifikant schlechter beurteilt [Andrykowski, 1998, S.294-295], [Baker, 2008], [Chiodi, 2000]. Betrachtet man die Studien genauer, fällt auf, dass Chiodi beispielsweise das Alter in „bis 25 Jahre“ und „über 25 Jahre“ gruppierte. In der vorliegenden Studie betrug das Durchschnittsalter 45 Jahre. Das Verständnis von „älter“ ist somit sehr definitionsabhängig und Schlussfolgerungen sind daher schwierig. Man könnte erwarten, dass Betroffene, die gerade ins Berufsleben gestartet sind oder eine Familie gegründet haben, die in Umbrüchen ihrer Entwicklung stehen, belasteter sein könnten. Denn „vor dem Hintergrund dieser Entwicklungsaufgaben muss die Entscheidung für eine derart eingreifende Behandlung, (wie die Stammzelltransplantation), als extremer Einschnitt erlebt werden“ [Schulz-Kindermann, 1998]. Dennoch scheinen die Einschränkungen, im Vergleich zu Gleichaltrigen, durch maligne Grunderkrankung, Therapie und deren Nebenwirkungen nicht zwingend zu erhöhter Depressivität zu führen. Die Diskussion des Altersaspektes scheint von den individuellen Ressourcen und dem individuellen Umgang, mit den beispielsweise somatisch bedingten Einschränkungen im Alltag, abhängig zu sein. Die Erfahrung von Einschränkungen im Berufs-, wie auch Sozialleben, führen zu verminderter Lebensqualität [Chiodi, 2000]. Der Altersaspekt muss daher mit der individuellen Beeinträchtigung der Rollenfunktion und Einschränkung der einzelnen Betroffenen diskutiert werden.

Zusätzlich müssten bei der Diskussion des Altersaspektes andere Confounder des höheren Lebensalters, wie beispielsweise Immobilität, soziale Isolation oder finanzielle Un-

sicherheit identifiziert und herausgerechnet werden. Hierauf wurde verzichtet, da nach den Ergebnissen und oben aufgeführten Überlegungen der Altersaspekt bei Depression in unserer Untersuchung nur eine untergeordnete Rolle spielt.

### **Geschlecht und Depression**

Ähnlich widersprüchlich sind die Ergebnisse verschiedener Studien über den Einfluss des Geschlechts auf Depression nach SZT. Entgegen Studien bei denen sich Frauen häufiger depressiv zeigten [Andrykowski, 1999], [Mystakidou, 2005], [Syrjala, 2004], hatten in vorliegender Studie die Männer im Vergleich auffälligere Depressionswerte (Mann-Whitney-U-Test Sig.0,048). 37,9% der Männer gegenüber 25,4% der Frauen wiesen grenzwertige Depressionswerte auf. Vergleicht man diese beiden Gruppen, fällt auf, dass 59 (45,4 %) Frauen und 71 (54,6 %) Männer mit chronischen GVHD an dieser Studie teilnahmen. Es wurde somit ein höherer prozentualer Anteil von Männern mit chronischer GVHD eingeschlossen. Es könnte somit sein, dass die Belastungen durch die chronische GVHD zu erhöhten Depressionswerten bei den Männern führte oder diese zu geschlechtsspezifischen Problemen und somit zu erhöhter Belastung. Um der Auffälligkeit der erhöhten Depressionssummenwerten bei den Männern weiter nachzugehen, wurden daher einzelne Aussagen der verschiedenen Messinstrumente auf Unterschiede der Verteilung zwischen den Geschlechtern untersucht. Der Fokus lag hierbei auf möglichen Einschränkungen des Wiedererlangens der früheren Rollenfunktion, bzw. der Funktionsfähigkeit, Unterschiede bei finanzieller Belastung und bei Schwierigkeiten innerhalb der Familie.

Nachdem die chronische GVHD zu funktioneller Beeinträchtigung führen kann [Baker, 2008] und somit die berufliche Regeneration mit Wiedererlangen der früheren Rollenfunktion beeinflussen kann, sollte die Funktionsfähigkeit (Summe GF1-GF7, FACT-BMT) auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern überprüft werden. Eine genaue geschlechtsspezifische Differenzierung von Berufstätigkeit, Rente, Arbeitslosigkeit oder einer Tätigkeit als Hausfrau/-mann ist in Tabelle 7: Übersicht der Tätigkeit in Abhängigkeit des Geschlechts“ und im folgenden Abschnitt bei „Beruf“ aufgeführt. Die Hypothese, dass sich die wiedererlangte Funktionsfähigkeit bei Männern und Frauen unterscheidet, konnte jedoch nicht bestätigt werden (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,150).

Von Mosher wurden die Auswirkungen von finanzieller Unsicherheit auf den Distress beschrieben [Mosher, 2009]. Daher wurde die finanzielle Belastung (Zusatzfrage der BMT Subskala des FACT-BMT „Die Behandlungskosten sind eine Belastung für mich oder meine Familie“) und, im Hinblick auf die meist noch klassische Rollenfunktion innerhalb der Familie, „die empfundene Härte der eigenen Krankheit für die nächsten Angehörigen“ (Zusatzfrage der BMT Subskala des FACT-BMT „Meine Krankheit ist eine besondere Härte für meine nächsten Angehörigen“) bei den Geschlechtern untersucht. Weder die Frage nach der „empfundenen Härte der eigenen Krankheit für die nächsten Angehörigen“ (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,480), noch nach der „finanziellen Belastung durch die Behandlungskosten“ (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,889) zeigte einen auffälligen Geschlechtsunterschied. Bei der Untersuchung von Problemen im Umgang mit Partner oder Kind (Frage des Distress-Thermometers nach familiären Problemen „im Umgang mit dem Partner/ den Kindern“) ergab sich ebenfalls zwischen Männern und Frauen kein auffälliger Unterschied („Familiäre Probleme im Umgang mit dem Partner“: Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,174, „Familiäre Probleme im Umgang mit den Kindern“: Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,185).

Somit ließen sich die, in der vorliegenden Untersuchung, auffällig erhöhten Depressionssummenwerte bei Männern nicht näher durch die getesteten Hypothesen erklären. Es könnte auch sein, dass dies ein zufälliger Befund war, denn es existieren einige Studien, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem Auftreten von depressiven Symptomen bei Krebspatienten, bzw. nach SZT feststellen konnten [Hann, 2002], [Jenks Kettmann, 2008].

## **Familienstand**

Psychosoziale Probleme resultieren unter anderem durch die Unfähigkeit soziale Rollenerwartungen zu erfüllen [Hjermstad, 1995]. In dieser Studie wurde daher untersucht, ob die Verantwortung für betreuungsbedürftige Angehörige Einfluss auf die Höhe des Depressionsscores nahm. Patienten mit chronischer GVHD können, durch ihre somatischen Einschränkungen, in der Erfüllung ihrer gesellschaftlichen Funktion beeinträchtigt sein. In der vorliegenden Studie konnte im Bereich des sozialen Wohlbefindens und dem Verhältnis zur Familie, Freunden und Bekannten ein verminderter Lebensqualitäts-Wert bei Patienten mit chronischer GVHD gefunden werden (siehe Kapitel 5.3.1

„Lebensqualität in Bezug auf die chronische GVHD“). Bei den 28,3% der Studienteilnehmer mit chronischer GVHD, die sich um Kinder oder Pflegebedürftige kümmern, konnte kein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne betreuungsbedürftige Angehörige, hinsichtlich des Depressionswertes gefunden werden (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,393). Allerdings gaben 13,4% der Studienteilnehmer mit chronischer GVHD „familiären Schwierigkeiten im Umgang mit den Kindern“ und 15,6% „familiäre Probleme im Umgang mit dem Partner“ an (siehe Tabelle 12: Distress- Thermometer). In der Literatur wurde bei Patienten mit Kindern unter 18 Jahren eine scheinbar erhöhte Wahrscheinlichkeit von Depression beschrieben [Gulke, 2008]. Diese Korrelation wurde als plausibel bewertet, aufgrund depressiver Gefühle, die bei den Gedanken an die Zukunft des eigenen Kindes entstehen können, vor dem Hintergrund der eigenen lebensbedrohlichen Erkrankung mit einer lebensbedrohenden Behandlung [Gulke, 2008]. Syrjala beschrieb den wichtigen Einfluss familiärer Beziehungen auf die physische und emotionale Genesung nach SZT. Familiäre Konflikte können zu erhöhtem Distress führen und die physische Regeneration beeinträchtigen [Syrjala, 1993]. Es wurde allerdings auch gezeigt, dass die Familie einen stark positiven Einfluss auf die allgemeine Wahrnehmung der Lebensqualität nach SZT besitzt [Belec, 1992].

Ob Patienten mit chronischer GVHD allein oder mit weiteren Personen gemeinsam in einem Haushalt lebten, ließ keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den Depressionscore erkennen (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,955). 18,8% der Alleinlebenden, gegenüber 14% der in einem Mehrpersonenhaushalt-Lebenden, hatten auffällige Depressionswerte.

Die etwas freieren Formulierungen mit Fragen nach „betreuungsbedürftigen Angehörigen (Kinder oder Pflegebedürftige), um die Sie sich kümmern“ und der „Anzahl von Personen in Ihrem Haushalt“ wurden statt der klassischen Einteilungen, wie z.B. „verheiratet“, gewählt, um den modernen Gesellschaftsstrukturen der heutigen Zeit gerecht zu werden. So konnte anhand der Fragestellung die aktuelle Lebenssituation näher klassifiziert werden, ohne die klassische Familienstruktur, in denen beispielsweise Mann und Frau verheiratet zusammenleben und die Kinder bei beiden Eltern aufwachsen, vorauszusetzen.

Wichtig bei der Beurteilung der Auswirkung der Familienstrukturen und Wohnverhältnisse auf die Depressionswerte sind die zur Verfügung stehende und wahrgenommene

soziale Unterstützung und die Zufriedenheit der Patienten mit dieser. Eine angemessene Unterstützung und Zufriedenheit mit familiären Strukturen steht in Beziehung zu weniger schweren Depressionen [Hann, 2002]. Somit sind auch die in Kapitel 6.3.2 „Lebensqualität und Depression“ erwähnten Zusammenhänge zwischen dem sozialen Wohlbefinden bzw. der Beurteilung von sozialen Verhältnissen mit dem Auftreten depressiver Symptome für diese Fragestellung von Relevanz.

Bei erhöhten Depressionswerten sollte Betroffenen das Angebot gemacht werden, die Familie und das soziale Umfeld zur Unterstützung miteinzubeziehen. Häufig führt die chronische Belastung und schwierige Situation durch die vielfältigen Einschränkungen der Erkrankung zu einer psychosozialen Belastung der ganzen Familie. Partnerschaftliche Konflikte und eine veränderte Familiendynamik können resultieren. Daher sollte allen Beteiligten die Möglichkeit gegeben werden, offen über Ängste, Sorgen und Wünsche, sowie über bisher vermiedene Themen zu sprechen. Durch Information und Aufklärung über die Erkrankung, sowie durch verschiedene Problemlösungs-, Interaktions-, und Kommunikationsinterventionen kann die Bewältigung von psychosozialen Belastungen unterstützt werden.

## **Beruf**

Von den 40 Studienteilnehmern mit auffälligen Depressionssummenwerten von  $\geq 8$  waren 24 in Rente bzw. pensioniert. Auch bei den Depressionssummenwerten von  $\geq 11$  waren die meisten (N=13) pensioniert. Sieht man sich die Rentner für sich an, wiesen 24 (42%) bei einem Summenwert  $\geq 8$ , bzw. 13 (23%) bei einem Summenwert  $\geq 11$  auffällige Werte auf. Eine genauere Differenzierung, von beispielsweise Alters- oder Berufsunfähigkeitsrentnern, wurde nicht erhoben. Für die Diskussion von psychosozialen Auswirkungen wäre dies jedoch ein wichtiger Aspekt. Bei der sehr kleinen Untergruppe von Arbeitslosen (N=5) hatten 2 (40%) auffällig hohe Depressionswerte (Summenwerte  $\geq 11$ ). Auch wenn sich aus einer solch kleinen Subgruppe keine Schlussfolgerungen ableiten lassen, wäre eine erhöhte Belastung in dieser Gruppe, neben den pensionierten Studienteilnehmern, gut nachvollziehbar.

Im Vergleich dazu scheinen die Berufstätigen mit 21% (N=8) und die Hausfrauen bzw. Hausmänner mit 8% (N=1) weniger unter depressiven Symptomen zu leiden. Bei einem

Cut off von  $\geq 11$  sind es sogar nur noch 1 (3%) bei den Berufstätigen und keiner bei den Hausfrauen bzw. Hausmännern. Für Schlussfolgerungen sind die Subgruppen sehr viel zu klein.

Betrachtet man in Ergänzung die Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer mit chronischer GVHD bei den Tätigkeitsangaben, so fällt auf, dass in der Untergruppe der Hausfrauen/ Hausmänner nur weibliche Studienteilnehmer zu finden sind. Sie machen 20% (N=12) der weiblichen Studienteilnehmer mit chronischer GVHD aus. Die Hälfte der Männer mit chronischer GVHD war pensioniert (N=33), wohingegen dies bei den Frauen 41% (N=24) waren. 3% der Frauen (N=2) und 5% der Männer (N=3) waren arbeitslos. Von den 39 (31%) Berufstätigen waren 15 (38%) weiblich und 24 (62%) männlich. Syrjala beschrieb 2004 die verzögerte Rückkehr von Frauen in einen Vollzeitjob [Syrjala, 2004]. In ihrer Studie hatten fünf Jahre nach SZT 34% einen Vollzeitjob. Unter den 5 Jahre Überlebenden ohne Rezidiv und einem Beruf oder Ausbildung außerhalb der Wohnung kehrten sogar 84% wieder zu ihrer Tätigkeit zurück. Patienten mit extensiver chronischer GVHD zeigten eine geringfügig verzögerte Rückkehr ins Berufsleben [Syrjala, 2004]. Im Vergleich zu dieser Studie ist zu erwähnen, dass in vorliegender Arbeit der Einschluss der chronischen GVHD- Patienten nicht zu einem vorgegebenen Zeitpunkt nach Stammzelltransplantation stattfand. Somit lässt sich der Verlauf bezüglich der Rückkehr ins Berufsleben nicht vergleichbar beurteilen. Im Mittel lag die allogene Stammzelltransplantation bei Datenerhebung bei den Studienteilnehmern mit chronischer GVHD knapp zwei Jahre (Mittelwert 668 Tage) zurück (siehe Tabelle 9: Transplantationsdaten und akute GVHD). Auch andere Studien beschrieben eine hohe Rate an Rückkehrern in den Beruf oder die Ausbildung [Bush, 1995], [Duell, 1997]. Entgegen möglichen Erwartungen durch Einschränkung der körperlichen Funktion, stellte sich die berufliche Integration in diesen Untersuchungen erstaunlich positiv dar, wie bereits Schulz-Kindermann feststellte [Schulz-Kindermann, 1998]. In vorliegender Studie waren jedoch von den 125 Patienten mit chronischer GVHD (bei 5 Patienten fehlte die entsprechende Antwort) nur 39 (31%) berufstätig. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe, bei der die Transplantation noch kein Jahr zurücklag, schnitten chronische GVHD Patienten bei der Berufstätigkeit deutlich schlechter ab (Kontrollgruppe: 43% berufstätig). Die chronische GVHD scheint somit einen erheblichen negativen Einfluss auf die Berufsfähigkeit zu nehmen.

#### 6.2.4 Individuelle Belastung (Distress Thermometer)

Neben dem Einfluss der chronischen GVHD auf das Auftreten von Depression war es ein weiteres Ziel dieser Studie, verschiedene Problembereiche der individuellen Belastung von Studienteilnehmern mit chronischer GVHD zu identifizieren und die subjektiv empfundene Belastung zwischen Studienteilnehmern mit und ohne chronische GVHD auf Unterschiede zu prüfen. Hierfür wurde das von Holland konzipierte Distress-Thermometer verwendet [Holland, 2013].

Auf der Distress-Skala (0 (keine)-10 (extreme Belastung)) ergab sich ein auffälliger Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne chronische GVHD (Mann-Whitney U-Test: 0,046). Der Median für Studienteilnehmer mit chronischer GVHD lag bei 5, der für die Kontrollgruppe bei 4. Dies bestätigte frühere Aussagen über den Einfluss chronischer GVHD auf emotionalen Distress [Couriel, 2006], [Syrjala, 1993]. „Ein Cut-off-Wert von 5 wird als Schwellenwert für eine behandlungsbedürftige Belastung empfohlen“ [Herschbach, 2008, Autor: Mehnert]. Die Problemliste des Distress-Thermometers zeigte in welchen Bereichen die Ursache der Belastung lag. Je nach angegebenem primären Problembereich sollte die jeweils zuständige Berufsgruppe (onkologisches Team, Sozialarbeiter, psychoonkologisches Team oder Seelsorge) zur Unterstützung des Patienten hinzugezogen werden [Herschbach, 2008, Autor: Mehnert], [Holland, 2013]. Der Median mit einem Wert von 5 von Studienteilnehmern mit chronischer GVHD zeigt, dass sehr häufig eine behandlungsbedürftige Belastung vorliegt und es der Unterstützung durch Beratungsangebote und die entsprechenden Fachkräfte bedarf und/oder eine Aktivierung des sozialen Umfeldes erfolgen sollte.

Betrachtet man zunächst die körperlichen Beschwerden, die sich durch eine chronische GVHD erklären können, fanden sich zwischen Studienteilnehmern mit und ohne chronische GVHD auffällige Unterschiede. Erwartungsgemäß unterschieden sich die beiden Gruppen in den Bereichen Bewegung/Mobilität (Chi-Quadrat 4,136, df 1, Sig. (2-seitig)0,042), Entzündungen im Mundbereich (Chi-Quadrat 16,12, df 1, Sig. (2-seitig)0,000) und Kribbeln in Händen und Füßen (Chi-Quadrat 11,613, df 1, Sig. (2-seitig)0,001). Diese Unterschiede sind durch Symptome der chronischen GVHD (siehe auch Tabelle 3: Diagnosekriterien nach NIH- Konsens) plausibel. Die Einschränkungen in Bezug auf Bewegung/Mobilität treten beispielsweise durch sklerodermiforme Hautveränderungen auf. Probleme mit dem, unter anderem auch durch sklerodermiforme

Hautveränderungen, veränderten äußeren Erscheinungsbild (siehe Bilder in Kap.2.2.2 „Chronische GVHD“) gaben 30,2% an. 43,7 % fühlten sich angeschwollen oder aufgedunsen. Auch in diesen beiden Punkten unterschieden sich Studienteilnehmer mit chronischer GVHD von der Kontrollgruppe (Chi-Quadrat 9,434, df 1, Sig. (2-seitig)0,002, Chi-Quadrat 13,466, df 1, Sig. (2-seitig)0,000). Im klinischen Kontakt wurden die Schwierigkeiten mit dem auffällig veränderten Erscheinungsbild der Haut, bedingt durch die chronische GVHD, gehäuft angesprochen. Neben dem eigenen Körpergefühl, wurden auch die Schwierigkeiten mit den Reaktionen des sozialen Umfeldes als belastend empfunden. Patienten jeden Alters mit chronischer GVHD, die Veränderungen ihres körperlichen Erscheinungsbildes aufweisen, können Depression, sowie Frustration, Wut, Angst und Schuld erleben [Couriel, 2006]. Ein Zusammenhang von GVHD und der Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper, sowie einem negativen Körpergefühl wurde auch von Marks beschrieben. Er erwähnte zudem, dass Depression möglicherweise ein schlechteres Körpergefühl verursache [Marks, 1999]. Mystakidou beschrieb den Einfluss eines beeinträchtigten Gesundheitsstatus („performance status“) auf den empfundenen psychischen Distress [Mystakidou, 2005]. Auch Syrjala bestätigte, dass Überlebende der SZT mit zurückbleibenden physischen Beeinträchtigungen ein höheres Risiko hatten, depressiv zu sein [Syrjala, 2004]. Die langfristigen (mehr als 10 Jahre post SZT) physischen Auswirkungen der chronischen GVHD und ihre negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität wurden von Kiss beschrieben [Kiss, 2002]. Bei diesen Aussagen stellt sich die Frage nach dem Ausmaß der „physischen Beeinträchtigungen“ und der Abhängigkeit von Organmanifestation und Grad der chronischen GVHD. In einigen Studien, wie beispielsweise in der von Syrjala [Syrjala, 2004], erfolgte die Einteilung der chronischen GVHD noch in „limited disease“ (lokaler Hautbefall und/oder hepatische Dysfunktion im Rahmen der chronischen GVHD) oder „extensive disease“ (generalisierter Hautbefall und/oder Befall anderer Organsysteme) [Shulman, 1980]. Diese veraltete Einteilung wurde in der vorliegenden Studie zugunsten des „NIH-Stagingbogen zur chronischen GVHD“, nach Empfehlung der NIH-Konsens-Konferenz, ersetzt [Filipovich, 2005] (siehe Kapitel 4.4.1 „NIH- Stagingbogen chronische GVHD“). Denn erstere ließ unter anderem eine weitere Differenzierung der deutlich häufigeren „extensive disease“ und somit eine genauere medizinische Einschätzung der chronischen GVHD nicht zu [Shulman, 1980]. Eine Untersuchung des Einflusses der chronischen GVHD, erfasst und differenziert mit dem NIH-Stagingbogen, auf das psychische Wohlbefinden könnte wichtige Zusammenhänge aufzeigen. Stehen beispiels-

weise depressive Symptome in Zusammenhang zu Organbeteiligung und Stadium, oder in Abhängigkeit zur Risikogruppe? Eine genauere Einteilung und Differenzierung der chronischen GVHD bei der Diskussion des Einflusses von chronischer GVHD auf das psychische Wohlbefinden in den vorher genannten Studien fehlt. Pidala et al. konnten bereits zeigen, dass die subjektive Lebensqualität signifikant mit der Schwere der chronischen GVHD nach NIH Kriterien assoziiert ist [Pidala, 2011]. Für weitere Forschungsvorhaben ließen sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie Hypothesen ableiten, um den Zusammenhang von psychischer Belastung mit einer genauen Differenzierung der chronischen GVHD zu untersuchen. So wäre beispielsweise die Hautbeteiligung in diesem Zusammenhang und als möglicher Risikofaktor für Depression näher zu untersuchen.

Aus den bisherigen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass körperliche Symptome der GVHD zu einer erhöhten Belastung führen, die bis hin zu psychischen Komorbiditäten führen kann. Ebenso kann psychische Belastung in einer sensibleren Wahrnehmung und Fokussierung von körperlichen Beschwerden und deren Einschränkungen resultieren.

Bei der Diskussion eines solchen Zusammenhangs sollte unbedingt auch auf Schmerzen geachtet werden. 54,4% der Studienteilnehmer mit chronischer GVHD klagten über Schmerzen. Sie unterschieden sich bezüglich der Schmerzen hoch auffällig von der Kontrollgruppe (34,4%, Chi-Quadrat 6,554, df 1, Sig. (2-seitig) 0,010). Gerade im Hinblick auf den untersuchten Einfluss von chronischer GVHD auf Depression könnte Schmerz ein wichtiger Confounder sein. Derogatis beschrieb bereits 1983 den Einfluss von Schmerz auf depressive Symptome bei Patienten mit maligner Erkrankung [Derogatis, 1983]. Dieser Zusammenhang wird auch in einem Review aus dem Jahr 2004 erwähnt [Massie, 2004]. Die Intensität des Schmerzerlebens wird durch verschiedene Faktoren bestimmt. Man geht heute davon aus, dass komplexe Regelmechanismen an der Schmerzwahrnehmung beteiligt sind. Das Schmerzerleben hängt unter anderem von Stimmungen, wie im besonderen Depressivität, und subjektiver Bewertung und Bedeutung ab [Ermann, 2007, S.269]. Ob Schmerz nun zu erhöhten Depressionswerten führt oder Schmerzen gehäuft bei Patienten mit depressiven Symptomen empfunden werden, ist schwer zu differenzieren. Der Bedarf und die Notwendigkeit einer effektiven Schmerztherapie, sowie die Behandlung der somatischen Symptome der chronischen GVHD, werden hier jedoch deutlich und sollten dringend genauer untersucht und die notwendigen Implikationen umgesetzt werden. Nach einer umfassenden Schmerzanam-

nese und zielgerichteten Diagnostik sollte die kausale oder palliative Behandlung der Schmerzursache erfolgen. Neben der medikamentösen Behandlung können beispielsweise auch psychotherapeutische Therapieansätze mit Beachtung des psychischen Hintergrundes zu einer Reduktion der Schmerzen führen. Auch physikalische Anwendungen und körperbezogene Übungen, wie Autogenes Training oder Progressive Muskelentspannung können helfen.

Auffällig war zwischen Studienteilnehmern mit und ohne chronischer GVHD auch der Unterschied bezüglich der Angaben zu Schlaf und Erschöpfung (Chi-Quadrat 8,819, df 1, Sig. (2-seitig) 0,003, bzw. Chi-Quadrat 8,909, df 1, Sig. (2-seitig) 0,003). So gaben 71,7% der Patienten mit chronischer GVHD an, unter Erschöpfung zu leiden. Ohne an dieser Stelle weiter nach Ursachen dafür zu spekulieren, oder das Auftreten im Rahmen einer Fatigue zu diskutieren, sei noch mal der dringende Bedarf von Unterstützung dieses psychisch belasteten und erschöpften Kollektivs hervorgehoben. Zudem gab die Hälfte aller Patienten mit chronischer GVHD bezüglich „emotionaler Probleme“ an, sich Sorgen zu machen. Von Studienteilnehmern ohne chronische GVHD unterschieden sie sich signifikant bezüglich Traurigkeit (Chi-Quadrat 6,122, df 1, Sig. (2-seitig) 0,013) und Nervosität (Chi-Quadrat 8,133, df 1, Sig. (2-seitig) 0,004). Auf die verschiedenen Aspekte und Ursachen der Traurigkeit, sowie die Belastung der Patienten mit chronischer GVHD und der so erklärbaren Erschöpfung, wurde bereits bei der Diskussion der erhöhten Depressionswerte näher eingegangen (siehe Kapitel 6.2.2 „Prävalenz von Depression bei chronischer GVHD“). Zudem ist eine gewisse Traurigkeit, bei den in diesem Kapitel erwähnten Einschränkungen und Belastungen, leicht nachzuvollziehen.

Keine auffälligen Unterschiede zu der Kontrollgruppe fanden sich bezüglich Übelkeit, Essen/ Ernährung, Verdauungsstörungen, Waschen/ Ankleiden, trockener/ juckender Haut, trockener/ verstopfter Nase, Atmung oder Fieber. Die im Rahmen einer chronischen GVH-Reaktion möglichen Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt, sowie die Atmungsorgane schienen die Patienten mit chronischer GVHD nicht auffällig mehr zu beeinträchtigen, als die Kontrollgruppe (siehe Tabelle 12: Distress- Thermometer). Dieses Ergebnis könnte daran liegen, dass auch die Studienteilnehmer ohne chronische GVHD nach Stammzelltransplantation in diesen Bereichen im ersten Jahr ähnliche Schwierigkeiten aufwiesen oder GVH Reaktionen in diesen Bereichen weniger problematisch beurteilt wurden.

### **6.2.5 Angst und Depression**

Die vermutete Korrelation von Angst und Depression konnte bestätigt werden (Spearman- Rho Korrelationskoeffizient 0,588, Sig. (2-seitig) 0,000, N=123).

Der Zusammenhang von Angst und Depression bei malignen Erkrankungen wurde unter anderem von Massie beschrieben. Sie beschrieb die verschiedenen Ängste, wie beispielsweise die Angst vor dem Tod oder die Angst vor dem Verlust sozialer Kontakte, die diese Patienten begleiten [Massie, 2004]. Auch die Angst vor einem Rezidiv, sowie die Schwierigkeit des Wiedereinnehmens früherer Rollen prägen die Zeit nach der Stammzelltransplantation [Mosher, 2009]. Besonders psychische Faktoren bestimmen sowohl die depressiven Symptome, als auch die Angst entscheidend. Wichtige Faktoren sind hier beispielsweise Copingstrategien, die Grundeinstellung, der Umgang mit zerstörten Lebenszielen oder die Fähigkeit, Pläne zu ändern [Massie, 1998, S.518]. Zu den Aufgaben der Betreuung der Patienten gehört daher eine stützende Beziehung, in der es möglich sein sollte, über Ängste und Gefühle zu sprechen. Ziel der Unterstützung sollte es sein, das emotionale Gleichgewicht der Betroffenen möglichst stabil zu halten oder soweit wie möglich wiederherzustellen, damit diese ihr Schicksal und ihre Zukunft bewältigen können. Neben den klärenden und stützenden Ansätzen sind auch häufig sozialtherapeutische Maßnahmen erforderlich.

Auch die emotionale Unterstützung des sozialen Umfelds ist ein wichtiger Faktor, der Depression und Angst beeinflussen kann. Das soziale Umfeld sollte daher zur Verbesserung der emotionalen Unterstützung bei der Therapie miteinbezogen werden [Massie, 1998, S.518].

### **6.2.6 Psychiatrische Vorerkrankungen und Depression**

Von den 130 Patienten mit chronischer GVHD waren 15 (11,9 %) „in der Vergangenheit wegen seelischer Erkrankung in Behandlung“. Als Ursachen wurden Depression, Burn Out, Alkoholismus, Panikattacken, Partnerschaftsprobleme und Unterstützung zur Krankheitsverarbeitung genannt. Eine frühere behandlungsbedürftige seelische Erkrankung ergab bezüglich des Depressionsscores keinen auffälligen Zusammenhang (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,414).

Von Syrjala wurde eine langsamere physische und psychische Erholung unter Studienteilnehmern mit einer Depression vor SZT beschrieben [Syrjala, 2004]. Auch nach Jenks Kettmann und Altmaier besaßen psychiatrische Vorerkrankungen, wie eine Depression vor SZT, einen prädiktiven Wert für Depression [Jenks Kettmann, 2008]. In der vorliegenden Studie wurden keine Daten von komorbiden psychischen Erkrankungen vor SZT erfasst. Um aber eine erste Einschätzung darüber zu erhalten, inwieweit seelische, behandlungsbedürftige Erkrankungen in der Vergangenheit Auswirkungen auf den Verlauf von Depression haben, wurde eine allgemein gehaltene Fragestellung gewählt („in der Vergangenheit wegen seelischer Erkrankung in Behandlung“). Eine genauere Diskriminierung war somit allerdings nicht möglich. Erstaunlich war jedoch, dass nur 11,9% (n=15) der Studienteilnehmer mit chronischer GVHD eine „Behandlung aufgrund seelischer Erkrankung“ angaben (vergleiche Kapitel 5.2.5 „Psychiatrische Vorerkrankung und Depression“). Dies zeigte, dass nur wenige der Patienten mit chronischer GVHD trotz auffälliger Depressionssummenwerte (32,0 % (n=40) bei einem Cut Off  $\geq 8$  und 14,4% (n=18) bei einem Cut Off  $\geq 11$  bisher eine psychotherapeutische Unterstützung erhielten. Dies ist alarmierend, da eine unbehandelte Depression in signifikanter Morbidität und Mortalität resultieren kann [Massie, 2004].

23 (18,4 %) der Studienteilnehmer mit chronischer GVHD gaben an, „in ihrem Leben schon einmal wegen seelischer Probleme Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten“ gehabt zu haben. Niedergeschlagenheit oder Ängstlichkeit wurden beispielsweise als mögliche Ursache für Schwierigkeiten im Beruf bzw. zu Hause genannt. „Frühere Schwierigkeiten bei alltäglichen Tätigkeiten wegen seelischer Probleme“ zeigten bei einem Signifikanzniveau von 0,05 mit den aktuellen Depressionswerten des HADS keinen auffälligen Zusammenhang (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,068). Während 23 Patienten mit chronischer GVHD „Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten aufgrund seelischer Probleme“ angaben, waren dies in der Kontrollgruppe nur 6 Patienten (siehe Ergebnisse in Kapitel 5.1.3 „Medizinische Daten“ und 5.2.5 „Psychiatrische Vorerkrankung und Depression“). Vor dem Hintergrund, dass Patienten mit extensiver chronischer GVHD eine verzögerte Rückkehr ins Berufsleben aufwiesen [Syrjala, 2004], sollte der mögliche Zusammenhang mit seelischen Problemen unbedingt weiter untersucht werden. Zudem sollte bei Identifikation von belasteten Patienten eine bedarfsorientierte und individuelle Betreu-

ung erfolgen. Der Zugang zu psychosozialen Beratungsangeboten oder anderweitiger therapeutischer Unterstützung sollte leichter zugänglich gemacht werden.

### **6.2.7 Verlauf der Depression**

Die Beurteilung des Verlaufs des Depressionsscores konnte mit 76 Studienteilnehmern mit chronischer GVHD, die den HADS zu allen 3 Messzeitpunkten ausgefüllt hatten, erfolgen. Zu allen drei Messzeitpunkten schwankte der Median des Depressionsscores um die 5. Im Zeitraum von Studieneinschluss, ein und zwei Monate später konnte kein auffälliger Unterschied zwischen den Erhebungszeitpunkten gefunden werden (Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben S1-S2: Sig. 0,803; S2-S3: Sig. 0,740; S1-S3: Sig. 0,655). Bei der Durchsicht der einzelnen Daten im Verlauf fiel auf, dass sich die Depressionssummenwerte im Verlauf von 2 Monaten nur geringfügig veränderten. So blieben die auffälligen Depressionswerte meist im auffälligen Bereich mit nur geringen Schwankungen. Dies lässt den Bedarf dieses Kollektivs und die dringende Notwendigkeit eines Therapieangebots erkennen.

Die Prävalenzzahlen sanken im Verlauf bei einem Cut off von  $\geq 8$  von 32,9% auf 27,6% und lagen 2 Monate nach Studieneinschluss bei 34,2%. Bei einem Cut off von  $\geq 11$  lagen sie bei Studieneinschluss bei 14,5%, stiegen auf 17,1% und waren 2 Monate nach Studieneinschluss bei 13,2%.

Damit lagen die Zahlen im Vergleich im oberen Bereich der Inzidenzzahlen (5- 40%) anderer Studien für Depression nach SZT [Mosher, 2009]. Die gerade genannten Vergleichszahlen variierten nach verwendetem Instrumentarium, Studienpopulation und Messzeitpunkt. Ein Vergleich der vorliegenden Studienzahlen mit anderen Verlaufsstudien von Depression nach SZT war schwierig, da die meisten den Verlauf von der SZT über die nachfolgenden Jahre dokumentierten. In vorliegender Studie wurden Patienten mit chronischer GVHD ab dem Tag 100 nach SZT ohne Zeitlimit eingeschlossen, da der Fokus auf der Untersuchung und dem Einfluss der chronischen GVHD lag. Somit finden sich in unserem Kollektiv Studienteilnehmer mit unterschiedlichem Zeitabstand zur SZT bei Studieneinschluss. Bei einigen lag die SZT bereits mehrere Jahre zurück (Mittelwert 668 Tage, Maximum 4003 Tage nach SZT, also fast 11 Jahre). Während von einigen Studien ein Rückgang von Depression im ersten Jahr nach der SZT konsta-

tiert wurde [Fife, 2000], [Hjermstad, 1999], [McQuellon, 1998], [Syrjala, 1993] oder sich Patienten 3 bis 5 Jahre post- SZT bezüglich Depression und emotionalem Wohlbefinden nicht von der allgemeinen Bevölkerung unterschieden [Hjermstad, 2004], zeigte das Kollektiv von Patienten mit chronischer GVHD in unserer Studie auffällig hohe Depressionswerte. Die vorliegende Studie zeigt somit eindrücklich, dass die chronische GVHD ein Risikofaktor für Depression ist. Sie kann auch Jahre nach SZT zu einer Beeinträchtigung des psychischen Wohlbefindens führen.

Aussagen über einen Zusammenhang von Depression und Mortalität können aufgrund der kurzen Verlaufsbeobachtung von zwei Monaten und einem Überleben aller Studienteilnehmer in diesem Zeitraum nicht getroffen werden.

## **6.3 Lebensqualität**

### **6.3.1 Lebensqualität bei chronischer GVHD**

Patienten mit chronischer GVHD zeigten, im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne chronische GVHD nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, eine verminderte Lebensqualität. In allen durch den FACT-BMT erfassten verschiedenen Bereichen der Lebensqualität hatten Patienten mit chronischer GVHD niedrigere Summenwerte. Sie unterschieden sich signifikant von der Kontrollgruppe nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Frühere Studien belegten bereits einen Zusammenhang von GVHD und verminderter Lebensqualität [Andorsky, 2006], [Baker, 1994], [Baker, 2008], [Broers, 2000], [Chiodi, 2000], [Duell, 1997], [Heinonen, 2001], [Kiss, 2002], [Lee, 2006], [Marks, 1999], [Pidala, 2011], [Sociè, 2001], [Sutherland, 1997], [Wong, 2010], [Worrel, 2002]. In Ergänzung zu einigen der genannten Studien, die die Assoziation von akuter und chronischer GVHD und reduzierter Lebensqualität beschrieben, wurde in der vorliegenden Arbeit der Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne chronische GVHD auch quantifiziert. Der Unterschied zwischen Studienteilnehmern mit bzw. ohne chronische GVHD bezüglich der Lebensqualität wurde so deutlicher.

Unter den Studien über die Lebensqualität der Patienten nach Stammzelltransplantation, waren wenige darunter, die ausschließlich das Kollektiv allogener SZT- Patienten be-

trachteten. Ein Vergleich mit dem untersuchten Kollektiv von McQuellon, der den FACT-BMT entwickelte, wurde aufgrund von nur 4 Patienten mit allogener gegenüber 41 mit autologer SZT nicht gewählt. Zudem wurden in dieser Studie 42% aufgrund eines Mammakarzinoms transplantiert [McQuellon,1998]. Vergleicht man die Angaben der Lebensqualität der vorliegenden Studie mit einer koreanischen Studie [Yoo, 2006], die die Lebensqualität von 18 Patienten mit chronischer GVHD sechs Monate nach SZT erfasste, fanden sich folgende Unterschiede: Im Bereich des sozialen Wohlbefindens fand sich im Vergleich zu der koreanischen Studie ein höherer Summenwert von 20,10 (sd 5,3) (versus 16,22 (sd 5,34)), sowie beim FACT-G 73,99 (sd 15,6) (vs 69,87 (sd 15,17)) und FACT-BMT 101,05 (sd 20,73) (vs 89,02 (sd 18,59)). Vergleichbare Werte der beiden Studien fanden sich im Bereich des körperlichen, emotionalen Wohlbefindens, sowie bei der Funktionalität (PWB 19,03 (sd 5,7) (vs 19,01(sd 4,16)), EWB 18,38 (sd 4,2), (vs18,01 (sd 4,19)), FWB 15,63 (sd 5,8) (vs 14,75 (sd 5,60))). Die Abweichungen könnten evtl. durch die kleine Fallzahl der koreanischen Studie mit 18 Patienten oder durch den abweichenden Messzeitpunkt bedingt sein. Durch die interkulturellen Differenzen ist der Unterschied im Bereich des sozialen Wohlbefindens (Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie) und der daraus folgenden Abweichungen des Summenscores mit großer Vorsicht zu betrachten.

Mit besonderer Aufmerksamkeit sollte der in allen Bereichen der Lebensqualität, sowie allen Summenwerten hoch auffällige Unterschied zwischen den Patienten mit bzw. ohne chronische GVHD betrachtet werden. Bei Studienteilnehmern mit chronischer GVHD fanden sich in allen Subskalen niedrigere Werte (Median mindestens um 2 Summenpunkten niedriger, maximal möglicher Summenwert 0-28 bzw. 24), die auf eine geringere Lebensqualität hinweisen. Neben den eventuell durch die körperlichen Einschränkungen der chronischen GVHD erklärbarer Beeinträchtigung des körperlichen Wohlbefindens (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,001\*\*), der Funktionalität (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,008\*\*), sowie des Trial Outcome Indexes (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,001\*\*), waren auch die Lebensqualitäts- Bereiche des Soziallebens (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,001\*\*) und des Emotionalen Wohlbefindens (Mann-Whitney-U-Test Sig. 0,007\*\*) hoch auffällig beeinträchtigt. Bei der Bewertung des Trial Outcome Indexes wird ein Summenunterschied von 5-7 Punkten bei anderen malignen Erkrankungen als klinisch bedeutsam gewertet [Lee, 2006]. In vorliegender Studie betrug die Differenz zwischen dem Summenwert der Studienteilnehmer mit chronischer GVHD (TOI Mit-

telwert 61) zu denen ohne chronische GVHD (TOI Mittelwert 70) 9 Punkte. Die Patienten mit chronischer GVHD sind somit in ihrem körperlichen Wohlbefinden und ihrer Funktionalität deutlich beeinträchtigt (vergleiche auch Kapitel 6.2.4 „Individuelle Belastung (Distress Thermometer)“).

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse dieser Untersuchung, wie die somatischen Einschränkungen durch die chronische GVHD das Leben der Patienten weit reichend negativ beeinflussten. Besonders der Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne chronische GVHD zeigte, dass Studienteilnehmer mit chronischer GVHD ihre Lebensqualität, bei ähnlichen Erfahrungen der Kontrollgruppe mit maligner Grunderkrankung und hämatopoetischer Stammzelltransplantation, negativer bewerteten. Pidala et al. konnten zudem zeigen, dass abhängig von der Schwere der chronischen GVHD nach den NIH- Kriterien multiple Bereiche der Lebensqualität negativer bewertet wurden [Pidala, 2011]. Das Auftreten und der Schweregrad der chronischen GVHD beeinflussen somit das Leben und die individuelle Lebensqualität der Betroffenen negativ.

Zehn Jahre nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation unterschieden sich in einer Studie von Kiss die Studienteilnehmer von der Normvergleichsgruppe signifikant nur noch bezüglich körperlicher Funktionalität, physischer Rollenfunktion und allgemeiner Gesundheit [Kiss, 2002]. Die chronische GVHD stand in einem signifikanten Zusammenhang und war prädiktiv für eine langfristig verminderte Lebensqualität. Neben den physischen Beeinträchtigungen beeinflusste die chronische GVHD, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, auch die soziale Funktionsfähigkeit, die emotionale Rollenfunktion und das psychische Wohlbefinden [Kiss, 2002]. In einer anderen Studie korrelierte das Vorhandensein einer chronischen GVHD am stärksten mit verminderter Lebensqualität und beeinträchtigtem funktionellen Status [Baker, 2008]. Während die subjektive Lebensqualität bei SZT Überlebenden ohne chronische GVHD 1-2 Jahre nach SZT der Vergleichsgruppe im allgemeinen sehr ähnlich war, wirkte sich das Auftreten einer chronischen GVHD negativ auf die individuelle allgemeine und geistige Gesundheit aus [Baker, 2008]. Auch nach Lee war die GVHD einer der Haupteinflussfaktoren auf die langfristige Lebensqualität der SZT- Überlebenden und korrelierte am stärksten mit einer verminderten Lebensqualität [Lee, 2006]. Ein Vergleich mit weiteren Studien zur Lebensqualität nach SZT war aufgrund verschiedener Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität, die teils nicht für SZT- Patienten konzipiert wurden und deren Besonderheit somit nicht berücksichtigten, schwierig.

So wurde beispielsweise in der Studie von Broers [Broers, 2000] kein SZT- spezifisches Messinstrument verwendet, wie bereits Yoo anmerkte [Yoo, 2006]. Auch unterschieden viele Studien nicht bezüglich des Auftretens einer chronischen GVHD, bzw. quantifizierten den Unterschied bei diesem Kollektiv.

Die Abweichung von Studien, die keinen Zusammenhang zwischen chronischer GVHD und Lebensqualität nachweisen konnten [Andrykowski (3), 1995], [McQuellon, 1997], [Molassiotis, 1996], könnte durch deren kleine Fallzahlen, den (schwächeren) Ausprägungsgrad der chronischen GVHD bei den eingeschlossenen Patienten und die verwendeten Instrumente erklärbar sein.

Bei einer erfolgreichen Behandlung der chronischen GVHD unterschieden sich, bezüglich der Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitsstatus, Patienten mit behandelter chronischer GVHD nicht mehr von denen ohne Auftreten einer chronischen GVHD [Baker, 2008]. Nach Couriel et al. war die extensive chronische GVHD prädiktiv für eine beeinträchtigte Lebensqualität, während die kontinuierliche immunsuppressive Therapie selbst die Lebensqualität nicht negativ zu beeinträchtigen schien [Couriel, 2006], [Chiodi, 2000]. Diese Ergebnisse zeigten eindrücklich, wie wichtig eine effektive Therapie der chronischen GVHD und die Entwicklung von Therapiestandards sind, um die Lebensqualität dieser belasteten Patienten zu verbessern.

### **6.3.2 Lebensqualität und Depression**

Es konnte ein starker Zusammenhang von Depression mit den multidimensionalen Aspekten der Lebensqualität (FACT-BMT) bei den Studienteilnehmern mit chronischer GVHD nachgewiesen werden. Neben dem seelischen/ emotionalen Wohlbefinden (Spearman-Rho Korrelationskoeffizient  $-0,631^{**}$ , Sig. (2-seitig) 0,000) korrelierten auch körperliches (Spearman-Rho Korrelationskoeffizient  $-0,650^{**}$ , Sig. (2-seitig) 0,000) und soziales Wohlbefinden (Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie) (Spearman-Rho Korrelationskoeffizient  $-0,551^{**}$ , Sig. (2-seitig) 0,000) relativ stark mit dem Depressionsscore des HADS. Hohe Werte im Depressionsscore gingen mit einem verminderten Summenwert in den verschiedenen Teilbereichen der Lebensqualität des FACT-BMT einher. Auch die Funktionsfähigkeit (Spearman-Rho Korrelationskoeffizient  $-0,687^{**}$ , Sig. (2-seitig) 0,000) und der Trial Outcome Index (Summe Körperli-

ches Wohlbefinden + Summe Funktionsfähigkeit + 10 Fragen BMTS) (Spearman-Rho Korrelationskoeffizient  $-0,779^{**}$ , Sig. (2-seitig) 0,000) zeigten niedrigere Werte bei erhöhtem Depressionsscore. Die allgemeine und seelische Verfassung wirkte sich also nicht nur auf das gefühlte Wohlbefinden in den verschiedenen Bereichen, sondern auch auf physische Komponenten aus.

Die allgemeine Lebensqualität (FACT-G Total Score) war nach Selbsteinschätzung bei erhöhtem Depressionsscore vermindert (Spearman-Rho Korrelationskoeffizient  $-0,786^{**}$ , Sig. (2-seitig) 0,000). In anderen Studien konnte bereits eine allgemein geringere Lebensqualität bei depressiven Studienteilnehmern nach SZT beobachtet werden [Andrykowski, 2005], [Loberiza, 2002], [McQuellon, 1998], [Molassiotis, 1996]. Depression als signifikante, die Lebensqualität beeinträchtigende Spätfolge, wurde von Andrykowski beschrieben [Andrykowski, 2005]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass bei dem speziellen Kollektiv von SZT-Überlebenden mit chronischer GVHD eine verminderte Lebensqualität mit erhöhten Depressionswerten assoziiert war.

Bei einer Studie mit 120 Krebspatienten in einem bereits fortgeschrittenen Stadium, waren signifikante Prädiktoren für depressive Symptome die Rollenfunktion, sowie physische, emotionale und soziale Funktionalität. Vor allem die emotionale Funktionalität, als eine Dimension der geprüften Lebensqualität, korrelierte hoch signifikant mit psychischem Distress [Mystakidou, 2005]. Diese Ergebnisse von Krebspatienten im Allgemeinen scheinen sich auf das Kollektiv der Patienten mit chronischer GVHD übertragen zu lassen. Somit stimmt der in der vorliegenden Studie nachgewiesene Zusammenhang von Depression und verminderter Lebensqualität mit der Aussage über einen solchen Zusammenhang bei Patienten mit maligner Grunderkrankung, aus einem Review aus dem Jahr 2004, überein [Massie, 2004]. Nach einer Studie von Hann war eine positiv wahrgenommene, angemessene Unterstützung und größere Zufriedenheit mit der familiären Situation verbunden mit weniger schwerer Depression [Hann, 2002]. Das durch den FACT-BMT abgefragte soziale Wohlbefinden, das das Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie erfasste, korrelierte relativ stark mit den Depressionssummenwerten bei den Patienten mit chronischer GVHD.

Kritisch zu erwähnen ist, dass bei der vorliegenden Studie keine Erhebungen der Lebensqualität oder von Depression vor der hämatopoetischen SZT stattfanden. Somit ist der spezifische negative Einfluss der SZT selber, oder der der chronischen GVHD,

schwieriger zu beurteilen. Das Ausmaß des Einflusses kann schwerer abgeschätzt und beurteilt werden. Die Lebensqualität wird jedoch, sowohl durch die chronische GVHD, als auch durch eine depressive Verstimmung, negativ beeinflusst.

Auch wenn sich die Lebensqualität nicht linear aus den krankheits- und therapiebedingten Einschränkungen ergibt, zeigt die vorliegende Studie eindrücklich, die negativen Auswirkungen von chronischer GVHD und Depression auf die subjektive Lebensqualität. Die Lebensqualität wird durch individuelle Erfahrungen und Erwartungen, im Bezug auf persönliche und soziokulturelle Wertvorstellungen und Normen, erfahren. Diese letzte Beobachtung wurde schon von Führer beschrieben, die die Lebensqualität von Kindern nach einer Blutstammzelltransplantation untersuchte [Führer, 2006]. Nach den Ergebnissen und besonders nach den klinischen Erfahrungen der vorliegenden Studie kann die Aussage auf das Erwachsenenkollektiv von Patienten mit chronischer GVHD übertragen werden.

Mit den Messinstrumenten zur Lebensqualität in dieser Studie wurden Auswirkungen von körperlichen Einschränkungen auf die körperlichen, psychischen und sozialen Funktionen erfasst. Auch kam ein spezielles Zusatzmodul für Patienten nach SZT zum Einsatz [Kopp, 2000], [McQuellon, 1997]. Es muss jedoch erwähnt werden, dass die Erfassung der Lebensqualität mit den verwendeten Messinstrumenten nicht die gesamte Last der Erkrankung und Therapie umfasst. Die weiteren Auswirkungen der chronischen GVHD und der SZT selber, auf das Leben der Betroffenen mit ihren individuellen Wünschen, Erwartungen, Wertvorstellungen und soziokulturellen Umständen, bleiben teilweise unberücksichtigt. Die Schwierigkeit bei der Erfassung mit standardisierten Fragebögen besteht darin, dass sie auf unterschiedlichste Lebenssituationen von unterschiedlichsten Individuen eingehen müssen. Im offenen Gespräch mit Betroffenen erzielte man im Gegensatz dazu, einen Eindruck davon, wie die unterschiedlichen individuellen Wünsche, Erwartungen und Wertvorstellungen, das Leben der Studienteilnehmer prägten. Durch die subjektive Wahrnehmung des Untersuchers würde sich ein offenes Gespräch zur wissenschaftlichen Datenerhebung nur teilweise, im Sinne sehr aufwendiger halbstrukturierter Interviews oder qualitativer Forschungsmethoden, eignen.

In anderen Studien wurde die individuelle Lebensqualität, trotz der Auswirkungen der SZT, von den meisten Patienten als akzeptabel eingestuft [Baker, 2008], [Bush, 1995]. In einer Studie aus dem Jahr 1995 von Bush et al. führten über 90%, zehn Jahre nach

SZT, ein erfülltes und bedeutungsvolles Leben. 74% beurteilten ihre aktuelle Lebensqualität gleich oder besser, als vor SZT [Bush, 1995]. Länger andauernde Komplikationen wurden häufig als „relativ trivial“ abgetan und solange diese nicht akut lebensbedrohlich waren, fühlten sich Patienten geheilt und gesund [Bush, 1995]. Einige berichteten, dass ihr Leben durch die Erfahrung einer lebensbedrohlichen Erkrankung erfüllter und bedeutungsvoller sei [Belec, 1992].

Wie können die Ergebnisse von verbesserter oder gar exzellenter Lebensqualität in einigen Studien, trotz anhaltender physischer und psychosozialer Morbidität erklärt werden? Wie kann dies sein, vor dem Hintergrund aufdringlicher, belastender Erinnerungen, besorgniserregender physischer und kognitiver Nebenwirkungen und der Angst vor einem Rezidiv und dem Tod? Auch die klinische Erfahrung zeigte, dass SZT Überlebende von einer guten Lebensqualität berichteten, trotz verschiedener gesundheitlicher Beschwerden und, trotz physischer und psychosozialer Einschränkungen, noch dankbar über ihren Zustand sind. [Mosher, 2009]

Mosher begriff in seinem Review, die lebensbedrohende Erkrankung des Patienten und die Transplantation, als eine psychosoziale Entwicklung („psychosocial transition“) [Mosher, 2009]. Diese psychosoziale Entwicklung zeichnet sich durch eine bedeutende Lebenserfahrung aus. Sie erfordert vom Individuum seine persönlichen Einstellungen, Sichtweisen und Lebenspläne zu hinterfragen und eventuell zu restrukturieren. So kann die persönliche Tragödie zu Bemühungen führen, diese in das eigene Leben zu integrieren und nach einem persönlichen Gewinn dieser Erfahrung zu suchen. Dies kann zu einer verbesserten Wahrnehmung der Lebensqualität führen. Besonders der Vergleich mit anderen SZT- Empfängern, die die Erkrankung oder Behandlung nicht überlebten, kann zu einem aktiven Coping- Prozess mit positiver Neubewertung führen, der die Anpassung erleichtert. Daher kann für viele SZT- Überlebenden die Definition von Lebensqualität das Leben selber sein. Trotz zunehmender Verbesserung des Outcomes der SZT sterben ungefähr 40% der Patienten mit fortgeschrittener maligner Erkrankung, die sich einer SZT unterziehen, an Komplikationen in Verbindung mit der Transplantation. [Mosher, 2009]

Auch Sutherland beschrieb, dass es durch die lebensbedrohliche Erkrankung zu einer existenziellen Neubewertung des Lebens kommen kann. Einstellungen veränderten sich, der Vergleichspunkt war nicht länger „perfekte Gesundheit“ und es konnte zu einer

Werteverschiebung, besonders im psychosozialen Bereich, kommen [Sutherland, 1997]. Andrykowski berichtete, dass die Erfahrung der Erkrankung interpersonelle Beziehungen verbesserte, den Sinn des Lebens steigerte, Prioritäten im Leben neu ordnete, Empathie und Selbstachtung zunahm oder die Spiritualität vertieft wurde [Andrykowski, 2005].

In vorliegender Studie fiel die Beurteilung der Lebensqualität deutlich schlechter aus. Studienteilnehmer mit chronischer GVHD und Depression schienen die physischen Einschränkungen und die Nebenwirkungen der Therapie, mithilfe solcher Copingstrategien, nicht für eine deutliche Verbesserung der subjektiven Lebensqualität nutzen zu können. Dankbarkeit und Freude noch am Leben zu sein, wurden im klinischen Kontakt geäußert. Die negativen Aspekte schienen allerdings eine tiefgreifende positive Neubeurteilung, unter den gegebenen Umständen, zu behindern. Durch die Erfahrung der existenziellen Bedrohung äußerten Patienten zwar häufig, neue Maßstäbe für ihr Leben nach der Transplantation angelegt zu haben und berichteten von einer Werteverschiebung. Dennoch war, bei dem hier untersuchten Kollektiv, die Lebensqualität getrübt und durch die verschiedenen Belastungsfaktoren geprägt. Auch könnte der Vergleich mit anderen Stammzelltransplantierten, die keine chronischen GVHD entwickelten und deren Rekonvaleszenz kürzer war, eine Anpassung und positive neue Bewertung behindern.

## 7 Zusammenfassung

Hämatopoetische Stammzelltransplantationen sind bei einigen malignen Erkrankungen häufig die einzige Chance auf Heilung bzw. Lebensverlängerung. Im Rahmen einer immunologischen Auseinandersetzung durch immunkompetente Zellen des Spenders mit dem Gewebe, beziehungsweise den Organen des Empfängers, tritt bei 30-75% nach allogener Stammzelltransplantation eine chronische Graft-versus-Host-Reaktion auf [Baker, 2008], [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum, S.893], [Hiddemann, 2010, Autor: Scheffold], [Lee, 2002], [Lee (2),2002]. Vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den psychischen Auswirkungen der chronischen GVHD, insbesondere dem Zusammenhang mit Depression und dem Einfluss auf die Lebensqualität.

Im Vergleich zu anderen früheren Studien zeichnet sich die vorliegende Studie besonders durch das große Patientenkollektiv von 130 Studienteilnehmern mit chronischer GVHD aus. Die Kontrollgruppe bildeten 62 Patienten ohne chronische GVHD. Ein wichtiges Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz von Depression bei Patienten mit chronischer GVHD erstmals zu bestimmen und Einflussfaktoren auf Depression zu identifizieren.

Von den Studienteilnehmern mit chronischer GVHD hatten 32% überschwellig erhöhte Depressionswerte. In der Kontrollgruppe wiesen 20% auffällige Depressionswerte auf. Der Unterschied zwischen Studienteilnehmern mit bzw. ohne chronische GVHD bezüglich der Depressionssummenwerte war hoch auffällig. In der Allgemeinbevölkerung liegt die durchschnittliche Prävalenz von Depression bei 10,4% [Moeller, 2008, S.400]. Patienten mit chronischer GVHD leiden somit häufiger unter depressiven Symptomen. Das Distress- Thermometer zeigte zudem, dass bei Studienteilnehmern mit chronischer GVHD sehr häufig eine behandlungsbedürftige Belastung vorlag.

In der vorliegenden Studie konnten verschiedene soziodemographische und psychosoziale Belastungsfaktoren identifiziert werden. Körperliche Symptome, wie beispielsweise Einschränkungen bei der Bewegung und Mobilität, Schmerzen, sowie das äußere Erscheinungsbild belasteten Patienten mit chronischer GVHD besonders. Ein weiterer wichtiger Zusammenhang mit Depression bestand, wie erwartet, mit der Angst. Diese Belastungsfaktoren können mitunter zu einer depressiven Episode beitragen. Die bekannten physischen, psychischen und sozialen Auswirkungen von Depression und die

hohe Prävalenz von Depression bei Patienten mit chronischer GVHD lassen die dringende Notwendigkeit eines optimalen Managements und nötige Interventionen bei dieser psychischen Komorbidität erkennen. Auf die empfohlenen Maßnahmen soll später ausführlicher eingegangen werden.

Die Lebensqualität wurde mit dem speziell für das Kollektiv nach SZT erweiterten FACT-BMT erfasst. Studienteilnehmer mit chronischer GVHD zeigten eine verminderte Lebensqualität. Sie wiesen in allen Subskalen des FACT-BMT auffällig niedrigere Werte als die Kontrollgruppe auf. Die chronische GVHD beeinflusste somit nicht nur das, durch die körperlichen Einschränkungen und Beeinträchtigungen der chronischen GVHD erklärbare, körperliche Wohlbefinden und die Funktionalität, sondern auch die Lebensqualitäts- Bereiche des sozialen und des emotionalen Wohlbefindens. Auch konnte ein starker Zusammenhang von Depressivität mit den multidimensionalen Aspekten der Lebensqualität bei den Studienteilnehmern mit chronischer GVHD nachgewiesen werden.

Aufgrund der in dieser Studie unter anderem gewonnenen Erkenntnisse über psychosoziale Belastungsfaktoren, ihrer Identifikation und der spürbaren besonderen Belastung des Kollektivs von Patienten mit chronischer GVHD, sollte nun an Implikationen für die Praxis und einer bedarfsorientierten und individuellen Betreuung der Patienten gearbeitet werden.

Zuerst sollte ein Beratungsangebot, sowie eine psychosoziale Unterstützung noch leichter zugänglich gemacht werden. Denn nach den Erfahrungen benötigt dieses Kollektiv viel stärker aufsuchende Angebote, da aufgrund von Erschöpfung und Resignation, Eigenmotivation oft nur gering und eingeschränkt aufgebracht werden kann. Verständnis, die Anerkennung ihrer Sorgen und der Stimmung, sowie ein Unterstützungsangebot könnten die Auswirkungen depressiver Symptome reduzieren. Die Variabilität depressiver Symptome erfordert ein sorgfältiges Screening und die Entwicklung von individuellen Behandlungsplänen. Problemlöseinterventionen und aktive Copingstrategien könnten helfen, sowohl die Stimmung als auch die Lebensqualität zu verbessern.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verdeutlichen die Wichtigkeit eines besseren Verständnisses des allgemeinen Einflusses der chronischen GVHD auf das Leben und die Lebensqualität der Patienten. Neben den geforderten psychosozialen Implikationen, sollte auch die Effektivität neuer Behandlungen der chronischen GVHD, im Hinblick

auf psychische Auswirkungen, untersucht werden. Bei einer erfolgreichen Behandlung der chronischen GVHD unterschieden sich, bezüglich der Lebensqualität, Patienten mit chronischer GVHD nicht mehr von denen ohne Auftreten einer chronischen GVHD [Baker, 2008].

Durch die Erfahrungen und den wertvollen Kontakt mit den Studienteilnehmern zeigte sich, dass Depression und Lebensqualität sich nicht direkt von krankheits- oder therapiebedingten Einschränkungen ableiten lassen. Sie werden vielmehr vor dem Hintergrund persönlicher Erfahrungen und Erwartungen, im Kontext von persönlichen und soziokulturellen Wertvorstellungen und Normen, erfahren. Dennoch zeigte diese Studie mit ihren Ergebnissen eindrücklich, wie stark die Verbindung von chronischer GVHD mit einer Depression ist und welche Einschränkungen der Lebensqualität daraus resultieren.

## 8 Literaturverzeichnis

- [Andorsky, 2006] Andorsky DJ, Loberiza FR, Lee SJ. Pre-transplantation physical and mental functioning is strongly associated with self-reported recovery from stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006 May;37(9):889-95.
- [Andrykowski, 1995] Andrykowski MA, Bruehl S, Brady MJ, Henslee-Downey PJ. Physical and psychosocial status of adults one-year after bone marrow transplantation: a prospective study. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:837-844.
- [Andrykowski (2), 1995] Andrykowski, M. A., M. J. Brady, C. B. Greiner, E. M. Altmaier, T. G. Burish, J. H. Antin, R. Gingrich, C. McGarigle and P. J. Henslee Downey. Returning to normal' following bone marrow transplantation: outcomes, expectations and informed consent. *Bone Marrow Transplant (1995):15(4): 573-81.*
- [Andrykowski (3), 1995] Andrykowski MA, Greiner CB, Altmaier EM, Burish TG, Antin JH, Gingrich R, McGarigle C, Henslee-Downey PJ. Quality of life following bone marrow transplantation: findings from a multicentre study. *Br J Cancer.* 1995 Jun;71(6):1322-9.
- [Andrykowski, 1998] Andrykowski MA, McQuellon RP. Bone Marrow Transplantation. in *Psycho-oncology.* Holland, Jimmie C. Oxford Univ. Press. New York. 1998. S.289-299.
- [Andrykowski, 1999] Andrykowski MA, Cordova MJ, Hann DM, Jacobsen PB, Fields KK, Phillips G. Patients' psychosocial concerns following stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Nov; 24(10):1121-9.
- [Andrykowski, 2005] Andrykowski MA, Bishop MM, Hahn EA, Cella DF, Beaumont JL, Brady MJ, Horowitz MM, Sobocinski KA, Rizzo JD, Wingard JR. Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 20;23(3):599-608.
- [Baker, 1991] Baker F, Curbow B, Wingard JR. Role retention and quality of life of bone marrow transplant survivors. *Soc Sci Med.* 1991; 32:697-704.

- [Baker, 1994] Baker F, Wingard JR, Curbow B. Quality of life of bone marrow transplant long-term survivors. *Bone Marrow Transplant*. 1994; 13:589-596.
- [Baker, 2008] Baker KS, Fraser CJ. Quality of life and recovery after graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008 Jun;21(2):333-41.
- [Beanlands, 2003] Beanlands HJ, Lipton JH, McCay EA, Schimmer AD, Elliott ME, Messner HA, Devins GM. Self-concept as a "BMT patient", illness intrusiveness, and engulfment in allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Psychosom Res*. 2003 Nov;55(5):419-25.
- [Belec, 1992] Belec, RH. Quality of life: Perceptions of long-term survivors of bone marrow transplantation. *Oncology Nursing Forum* 1992 19: 31-37.
- [Bjelland, 2002] Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002 Feb;52(2):69-77. Review.
- [Broers, 2000] Broers S, Kaptein AA, Le Cessie S, Fibbe W, Hengeveld MW. Psychological functioning and quality of life following bone marrow transplantation: a 3-year follow-up study. *J Psychosom Res*. 2000;48:11-21.
- [Brosius, 2007] Brosius F. SPSS. WILEY-VCH Verlag. 2007.
- [Bush, 1995] Bush NE, Haberman M, Donaldson G, Sullivan KM. Quality of life of 125 adults surviving 6-18 years after bone marrow transplantation. *Soc Sci Med*. 1995 Feb;40(4):479-90
- [Cella DF, 1993] Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993 Mar;11 (3): 570-9.
- [Cella, 1998] Cella D. Quality of life. in *Psycho-oncology*. Holland, Jimmie C. Oxford Univ. Press. New York. 1998. S.1135-1146.

- [Chiodi, 2000] Chiodi S, Spinelli S, Ravera G et al. Quality of life in 244 recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2000;110:614-619.
- [Colon, 1991] Colon EA, Callies AL, Popkin MK, McGlave PB. Depressed mood and other variables related to bone marrow transplantation survival in acute leukemia. *Psychosomatics.* 1991;32:420-425.
- [Couriel, 2006] Couriel D, Carpenter PA, Cutler C et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:375-396.
- [Cutler, 2001] Cutler, C., Giri, S., Jeyapalan, S., Paniagua, D., Viswanathan, A. and Antin, J. H. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol* (19:16), 2001, pp. 3685—3691
- [Derogatis, 1983] Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, Henrichs M, Carnicke CL Jr. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA.* 1983 Feb 11;249(6):751-7.
- [Duell, 1997] Duell T, Van Lint MT, Ljungman P et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Intern Med.* 1997;126:184-192.
- [Ermann, 2007] Ermann M. *Psychosomatische Medizin und Psychotherapie. Ein Lehrbuch auf psychoanalytischer Grundlage.* Kohlhammer Verlag. 5., überarbeitete Auflage 2007. S.316 ff.
- [Ferrara, 1999] Ferrara JL, Levy R, Chao NJ. Pathophysiologic mechanisms of acute graft-vs.-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1999;5(6):347-56. Review.
- [Fife, 2000] Fife BL, Huster GA, Cornetta KG et al. Longitudinal study of adaptation to the stress of bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 2000;18:1539-1549.

- [Filipovich, 2005] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:945-956.
- [Führer, 2006] Führer M. Lebensqualität in der Blutstammzelltransplantation. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006 · 154:650–656
- [Griffith, 2008] Griffith LM, Pavletic SZ, Lee SJ, Martin PJ, Schultz KR, Vogelsang GB. Chronic Graft-versus-Host Disease--implementation of the National Institutes of Health Consensus Criteria for Clinical Trials. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Apr;14(4):379-84.
- [Grulke, 2008] Grulke N, Larbig W, Kächele H, Bailer H. Pre-transplant depression as risk factor for survival of patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology.* 2008 May;17(5):480-7.
- [Hann, 2002] Hann D, Baker F, Denniston M, Gesme D, Reding D, Flynn T, Kennedy J, Kieltyka RL. The influence of social support on depressive symptoms in cancer patients: age and gender differences. *J Psychosom Res.* 2002 May;52(5):279-83.
- [Harrisons, 2009, Autor: Appelbaum] Harrisons Innere Medizin. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M. Deutsche Ausgabe. ABW Wissenschaftsverlag. 17. Auflage. 2009. Kapitelautor: Appelbaum. S.890-896.
- [Heinonen, 2001] Heinonen H, Volin L, Uutela A, Zevon M, Barrick C, Ruutu T. Quality of life and factors related to perceived satisfaction with quality of life after allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol.* 2001 Mar;80(3):137-43.
- [Herschbach, 2008] Herschbach P, Weis J. Screeningverfahren in der Psychoonkologie. Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten. Eine Empfehlung der PSO für die psychoonkologische Behandlungspraxis. Deutsche Krebsgesellschaft E.V. 2008  
  
Quelle: [www.krebsgesellschaft.de/download/ps0\\_broschuere.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/ps0_broschuere.pdf) (letzter Zugriff 20.4.2013)
- [Herrmann, 1995] Herrmann C, Buss U, Snaith RP. HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Hans Huber Verlag.1995

- [Herrmann, 1997] Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale - a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res.* 1997 Jan;42(1):17-41. Review.
- [Heußner, 2005] Heußner P, Riedner C. Psychosocial distress as a concomitant symptom in cancer patients. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005 Sep 23;130(38):2155-7. Review.
- [Hiddemann, 2010, Autor: Scheffold] Hiddemann W, Huber H, Bartram CR. *Die Onkologie.* Springer-Verlag. 2. Auflage. 2010. Kapitelautor: Scheffold C, Berdel WE, Kienast J. Teil 1. S.559
- [Hjermstad, 1995] Hjermstad MJ, Kaasa S. Quality of life in adult cancer patients treated with bone marrow transplantation--a review of the literature. *Eur J Cancer.* 1995;31A(2):163-73. Review.
- [Hjermstad, 1999] Hjermstad MJ, Loge JH, Evensen SA et al. The course of anxiety and depression during the first year after allogeneic or autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Dec;24(11):1219-1228.
- [Hjermstad (2), 1999] Hjermstad MJ, Evensen SA, Kvaloy SO, Fayers PM, Kaasa S. Health-related quality of life 1 year after allogeneic or autologous stem-cell transplantation: a prospective study. *J Clin Oncol.* 1999;17:706-718.
- [Hjermstad, 2004] Hjermstad MJ, Knobel H, Brinch L, Fayers PM, Loge JH, Holte H, Kaasa S. A prospective study of health-related quality of life, fatigue, anxiety and depression 3-5 years after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Aug;34(3):257-66.
- [Holland, 2001] Holland J, Jacobsen P, Riba M. NCCN Fever and Neutropenia Practice Guidelines Panel. NCCN: Distress management. *Cancer Control.* 2001;8:88-93.
- [Holland, 2013] Holland JC, Andersen B, Breitbart WS, Buchmann LO, Compas B, Deshields TL, Dudley MM, Fleishman S, Fulcher CD, Greenberg DB, Greiner CB, Handzo GF, Hoofring L, Hoover C, Jacobsen PB, Kvale E, Levy MH, Loscalzo MJ, McAllister-Black R, Mechanic KY, Palesh O, Pazar JP, Riba MB, Roper K, Valentine AD, Wagner LI, Zevon MA, McMillian NR, Freedman-Cass DA. Distress management. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013 Feb 1;11(2):190-209.

- [Jacobsen, 2005] Jacobsen PB, Donovan KA, Trask PC, Fleishman SB, Zabora J, Baker F, Holland JC. Screening for psychologic distress in ambulatory cancer patients. *Cancer*. 2005 Apr 1;103(7):1494-502.
- [Jenkins, 1991] Jenkins PL, Roberts DJ. Suicidal behaviour after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1991;7:159-161.
- [Jenkins (2), 1991] Jenkins PL, Linington A, Whittaker JA. A retrospective study of psychosocial morbidity in bone marrow transplant recipients. *Psychosomatics*. 1991 Winter;32(1):65-71.
- [Jenkins, 1994] Jenkins PL, Lester H, Alexander J, Whittaker J. A prospective study of psychosocial morbidity in adult bone marrow transplant recipients. *Psychosomatics*. 1994;35:361-367.
- [Jenks Kettmann, 2008] Jenks Kettmann JD, Altmaier EM. Social support and depression among bone marrow transplant patients. *J Health Psychol*. 2008 Jan;13(1):39-46.
- [Kaplan, 1987] Kaplan GA, Roberts RE, Camacho TC, Coyne JC. Psychosocial predictors of depression. Prospective evidence from the human population laboratory studies. *Am J Epidemiol*. 1987 Feb;125(2):206-20.
- [Kiss, 2002] Kiss TL, Abdoell M, Jamal N, Minden MD, Lipton JH, Messner HA. Long-term medical outcomes and quality-of-life assessment of patients with chronic myeloid leukemia followed at least 10 years after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2002 May 1;20(9):2334-43.
- [Kopp, 2000] Kopp M, Schweigkofler H, Holzner B et al. EORTC QLQ-C30 and FACT-BMT for the measurement of quality of life in bone marrow transplant recipients: a comparison. *Eur J Haematol*. 2000;65:97-103.
- [Kopp, 2005] Kopp M, Holzner B, Meraner V, Sperner-Unterweger B, Kemmler G, Nguyen-Van-Tam DP, Nachbaur D. Quality of life in adult hematopoietic cell transplant patients at least 5 yr after treatment: a comparison with healthy controls. *Eur J Haematol*. 2005 Apr;74(4):304-8.

- [Lee, 2002] Lee S, Cook EF, Soiffer R, Antin JH. Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8:444-452.
- [Lee (2),2002 ] Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood.* 2002;100:406-414.
- [Lee, 2006] Lee SJ, Kim HT, Ho VT, Cutler C, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH. Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Aug;38(4):305-10. Epub 2006 Jul 3.
- [Lesko, 1994] Lesko LM. Bone marrow transplantation: support of the patient and his/her family. *Support Care Cancer.* 1994 Jan;2(1):35-49. Review.
- [Loberiza, 2002] Loberiza FR, Jr., Rizzo JD, Bredeson CN et al. Association of depressive syndrome and early deaths among patients after stem-cell transplantation for malignant diseases. *J Clin Oncol.* 2002;20:2118-2126.
- [Marks, 1999] Marks DI, Gale DJ, Vedhara K, Bird JM. A quality of life study in 20 adult long-term survivors of unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:191-195.
- [Massie, 1998] Massie MJ, Popkin MK. Depressive Disorders. in *Psycho-oncology.* Holland, Jimmie C. Oxford Univ. Press. New York. 1998, S.518-540
- [Massie, 2004] Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004;(32):57-71. Review.
- [McQuellon, 1997] McQuellon RP, Russell GB, Cella DF et al. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19:357-368.
- [McQuellon, 1998] McQuellon RP, Russell GB, Rambo TD, Craven BL, Radford J, Perry JJ, Cruz J, Hurd DD. Quality of life and psychological distress of bone marrow transplant recipients: the 'time trajectory' to recovery over the first year. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Mar;21(5):477-86.

- [Mehnert, 2006] Mehnert A, Müller D, Lehmann C, Koch U. Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers. ZPPP. 2006;54:213-223.
- [Moeller, 2008] Moeller JJ, Laux G, Kapfhammer HP. Psychiatrie und Psychotherapie. 3.Auflage Springer Verlag 2008. Band 2.
- [Molassiotis, 1996] Molassiotis A, van den Akker OB, Milligan DW, Goldman JM, Boughton BJ, Holmes JA, Thomas S. Quality of life in long-term survivors of marrow transplantation: comparison with a matched group receiving maintenance chemotherapy. Bone Marrow Transplant. 1996 Feb;17(2):249-58.
- [Molassiotis, 1997] Molassiotis A, Morris PJ. Suicide and suicidal ideation after marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1997;19:87-90.
- [Mosher, 2009] Mosher CE, Redd WH, Rini CM, Burkhalter JE, DuHamel KN. Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. Psychooncology. 2009 Feb;18(2):113-27. Review.
- [Mystakidou, 2005] Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Katsouda E, Galanos A, Vlahos L. Assessment of anxiety and depression in advanced cancer patients and their relationship with quality of life. Qual Life Res. 2005 Oct;14(8):1825-33.
- [Neitzert, 1998] Neitzert CS, Ritvo P, Dancey J et al. The psychosocial impact of bone marrow transplantation: a review of the literature. Bone Marrow Transplant. 1998;22:409-422.
- [Ottinger, 2006] Ottinger H, Müller C, Beelen DW, Ehninger G, Schmitz N, Zander A, Schrezenmeier H. Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen. Dtsch Arztebl 2006; 103(37): A 2381–6.
- [Pavletic, 2006] Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:252-266.

- [Pidala, 2011] Pidala J, Kurland B, Chai X, Majhail N, Weisdorf DJ, Pavletic S, Cutler C, Jacobsohn D, Palmer J, Arai S, Jagasia M, Lee SJ. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood*. 2011 Apr 28; 117(17): 4651-7.
- [Prieto, 1996] Prieto JM, Saez R, Carreras E et al. Physical and psychosocial functioning of 117 survivors of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:1133-1142.
- [Prieto, 2005] Prieto JM, Atala J, Blanch J et al. Role of depression as a predictor of mortality among cancer patients after stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2005;23:6063-6071.
- [Pschyrembel, 2002] Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 259., neu bearbeitete Auflage, de Gruyter, Berlin New York 2002.
- [Radon, 2008] Radon K. Skript SPSS-Seminar. LMU. 2008
- [Ransom, 2006] Ransom S, Jacobsen P, Booth-Jones M. Validation of the Distress Thermometer with bone marrow transplant patients. *Psychooncology*. 2006;15:604-612.
- [Renz-Polster, 2004] Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. *Basislehrbuch Innere Medizin*. Urban&Fischer Verlag 3.Auflage 2004, S.303
- [Rusiewicz, 2008] Rusiewicz A, DuHamel KN, Burkhalter J, Ostroff J, Winkel G, Scigliano E, Papadopoulos E, Moskowitz C, Redd W. Psychological distress in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*. 2008 Apr;17(4):329-37.
- [Schulz-Kindermann, 1998] Schulz-Kindermann F, Weis J, Ramm G, Linhart D, Birmele M, Zander AR, Hasenbring M. Psychologische Probleme und Handlungsmöglichkeiten in der Intensivmedizin am Beispiel der Knochenmarktransplantation. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 1998 Sep-Oct;48(9-10):390-7. Review.
- [Shlomchik, 2007] Shlomchik WD. Graft-versus-host disease. *Nat Rev Immunol*. 2007 May;7(5):340-52. Review.

- [Shulman, 1980] Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, Hackman R, Tsoi MS, Storb R, Thomas ED. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med.* 1980 Aug;69(2):204-17.
- [Socié, 1999] Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, Cahn JY, Passweg JR, Rowlings PA, Schouten HC, Kolb HJ, Klein JP. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med.* 1999 Jul 1;341(1):14-21.
- [Socié, 2001] Socié G, Mary JY, Esperou H et al. Health and functional status of adult recipients 1 year after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2001;113:194-201.
- [Sutherland, 1997] Sutherland HJ, Fyles GM, Adams G et al. Quality of life following bone marrow transplantation: a comparison of patient reports with population norms. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19:1129-1136.
- [Syrjala, 1993] Syrjala KL, Chapko MK, Vitaliano PP, Cummings C, Sullivan KM. Recovery after allogeneic marrow transplantation: prospective study of predictors of long-term physical and psychosocial functioning. *Bone Marrow Transplant.* 1993;11:319-327.
- [Syrjala, 2004] Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, Storer B, Sanders JE, Flowers ME, Martin PJ. Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA.* 2004 May 19;291(19):2335-43.
- [Toubai, 2008] Toubai T, Sun Y, Reddy P. GVHD pathophysiology: is acute different from chronic? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008 Jun;21(2):101-17.
- [Walker, 2007] Walker J, Postma K, McHugh GS, Rush R, Coyle B, Strong V, Sharpe M. Performance of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool for major depressive disorder in cancer patients. *J Psychosom Res.* 2007 Jul;63(1):83-91.

- [Wolff, 2010] Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, Elad S, Lawitschka A, Socie G, Pavletic SZ, Holler E, Greinix H. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Dec;16(12):1611-28.
- [Wolff, 2011] Wolff D, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Halter J, Holler E. The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Oct; 108 (43): 732-40.
- [Wolff (2), 2011] Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, Ayuk F, Kiani A, Schwerdtfeger R, Vogelsang GB, Kobbe G, Gramatzki M, Lawitschka A, Mohty M, Pavletic SZ, Greinix H, Holler E. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Jan;17(1):1-17.
- [Wong, 2010] Wong FL, Francisco L, Togawa K, Bosworth A, Gonzales M, Hanby C, Sabado M, Grant M, Forman SJ, Bhatia S. Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns. *Blood*. 2010 Mar 25;115(12):2508-19. Epub 2010 Jan 20.
- [Worel, 2002] Worel N, Biener D, Kalhs P et al. Long-term outcome and quality of life of patients who are alive and in complete remission more than two years after allogeneic and syngeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:619-626.
- [Yoo, 2006] Yoo H, Lee K, Lee J, Eremenco S, Choi S, Kim H, Lee J. Korean translation and validity of FACT-BMT version 4 and the quality of life in allogeneic bone marrow transplantation patients. *Qual Life Res*. 2006 Apr;15(3):559-64.

## 9 Abbildungs-/Tabellenverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Hypo- und Hyperpigmentation.....	22
Abbildung 2 Haarbefall und ichtiöse Veränderungen (Schuppung) .....	22
Abbildung 3 Sclerodermiforme Hautveränderung mit Bewegungseinschränkung, keine Faltenbildung möglich .....	22
Abbildung 4 Sclerodermiforme Veränderungen mit kleinen Ulcera.....	22
Abbildung 5: Studienteilnehmer mit und ohne chronische GVHD.....	43
Abbildung 6: Altersverteilung.....	45
Abbildung 7: Geschlechtsverteilung .....	46
Abbildung 8: Übersicht Tätigkeit.....	47
Abbildung 9: Geschlechtsverteilung in Bezug auf die Tätigkeit .....	48
Abbildung 10: Indikation für die allogene SZT.....	50
Abbildung 11: Behandlung bei psychischer Erkrankung in der Vergangenheit.....	52
Abbildung 12: HADS Depressionswerte.....	53
Abbildung 13: Distress- Thermometer .....	54
Abbildung 14: Depressionswerte in Abhängigkeit der Tätigkeit (Cut Off $\geq 8$ ) .....	59
Abbildung 15: Depressionswerte in Abhängigkeit der Tätigkeit (Cut Off $\geq 11$ ) .....	59
Abbildung 16: Verlauf Depression.....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation für die vier häufigsten Indikationen.....	10
Tabelle 2: Kategorien der akuten und chronischen GVHD nach NIH Konsens.....	15
Tabelle 3: Diagnosekriterien nach NIH- Konsens .....	21
Tabelle 4: ICD-10: Einteilung Depression .....	25
Tabelle 5: Patientenzahlen zu den Messzeitpunkten.....	44
Tabelle 6: Übersicht über die Erwerbstätigkeit .....	47
Tabelle 7: Übersicht der Tätigkeit in Abhängigkeit des Geschlechts .....	48
Tabelle 8: Indikationen für die allogene SZT .....	49
Tabelle 9: Transplantationsdaten und akute GVHD .....	51
Tabelle 10: Behandlung bei psychischer Vorerkrankung .....	52
Tabelle 11: HADS Depressionswerte.....	54
Tabelle 12: Distress- Thermometer .....	56
Tabelle 13: Geschlechtsunterschiede bei verschiedenen Fragestellungen .....	57
Tabelle 14: Berufstätigkeit und Depression .....	58
Tabelle 15: Verlaufsbeobachtung Depression .....	61
Tabelle 16: Verlaufsbeobachtung Depression von 76 Studienteilnehmern.....	61
Tabelle 17: Depressionssummenwerte im Verlauf .....	62
Tabelle 18: Lebensqualität in Bezug auf die chronische GVHD (FACT-BMT).....	64
Tabelle 19: Vergleich der Lebensqualität bei chronischer GVHD und Kontrollgruppe.	65
Tabelle 20: Lebensqualität und Depression.....	66

## 10 Abkürzungsverzeichnis

AIHA - Autoimmun hämolytische Anämie

ALAT - Alanin Aminotransferase

ALL - akute lymphatische Leukämie

AML - akute myeloische Leukämie

AP – Alkalische Phosphatase

ASAT - Aspartat Aminotransferase

BOOP - bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonitis)

cGVHD – chronische Graft-versus-Host-Reaktion

CML - chronische myeloische Leukämie

DLI - Donor Lymphocyte Infusion (Spender-Lymphozyten-Transfusion)

GVHD - Graft-versus-Host-Reaktion

HLA - Human Leukocyte Antigen

ITP - idiopathische thrombozytopenische Purpura

KMT - Knochenmarktransplantation

mmVRD - mismatched voluntary related donor

mmVUD - mismatched voluntary unrelated donor

mVRD - matched voluntary related donor

mVUD - matched voluntary unrelated donor

PBSCT - peripheren Blutstammzelltransplantation

PFTs - pulmonary function tests

SZT – Stammzelltransplantation

uD – unzureichende Datenlage

# 11 Anhang

Identifikation: \_\_\_\_\_

Set 1

Angaben zu Ihrer Person	
<b>Alter:</b>	.....(Jahre)
<b>Geschlecht:</b>	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
<b>1. Wie viele Personen leben in Ihrem Haushalt (Sie selbst eingeschlossen)?</b>	..... (Anzahl)
<b>2. Haben Sie betreuungsbedürftige Angehörige (Kinder oder Pflegebedürftige), um die Sie sich kümmern?</b>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<b>3. Sind Sie:</b>	<input type="checkbox"/> berufstätig?      wenn ja: <input type="checkbox"/> angestellt/beamtet <input type="checkbox"/> selbständig <input type="checkbox"/> Hausfrau /-mann? <input type="checkbox"/> in Rente / pensioniert? <input type="checkbox"/> arbeitslos? <input type="checkbox"/> sonstiges? ..... (bitte nennen)
<b>4. Welchen Schulabschluss haben Sie?</b>	<input type="checkbox"/> Hauptschulabschluss <input type="checkbox"/> Mittlere Reife (Realschule, 10. Klasse) <input type="checkbox"/> Abitur <input type="checkbox"/> ohne Schulabschluss <input type="checkbox"/> sonstiges ..... (bitte nennen)
Angaben zu Ihrer Erkrankung	
<b>5. Wann trat bei Ihnen zum ersten Mal eine Tumorerkrankung auf?</b>	...../..... (Monat / Jahr)
<b>6. Haben Sie weitere körperliche Erkrankungen?</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, folgende(bitte nennen):.....
<b>7. Sind Sie in der Vergangenheit wegen seelischer Erkrankungen in Behandlung gewesen?</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, wegen (bitte nennen):.....
<b>7. Hatten Sie schon einmal in ihrem Leben aufgrund <i>seelischer Probleme</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja

Identifikation: \_\_\_\_\_

Set 1

**Stagingbogen zur chronischen GVHD chronische GVHD: o ja o nein**

Stadium	Organbeteiligung			
	0	I	II	III
<b>Allgemeinzustand</b>	<input type="checkbox"/> Asymptomatisch und voll aktiv (ECOG 0, KPS/Lansky 100%)	<input type="checkbox"/> Symptomatisch; aber keine Einschränkung im Alltag, ambulante Betreuung; Körperliche Einschränkung bei Anstrengung (ECOG 1, KPS/Lansky 80-90%)	<input type="checkbox"/> Symptomatisch; ambulante Betreuung; Pat. kann sich selbst versorgen; > 50% der wachen Stunden außerhalb des Bettes (ECOG 2, KPS/Lansky 60-70%)	<input type="checkbox"/> Symptomatisch; Pat. kann sich nur eingeschränkt selbst versorgen; > 50% der wachen Stunden im Bett (ECOG 3-4, KPS/Lansky < 60%)
<b>Haut</b> <input type="checkbox"/> maculopapilläres Exanthem <input type="checkbox"/> ichenoides Exanthem <input type="checkbox"/> papulär-squamös <input type="checkbox"/> ichtiös (extreme Schuppung) <input type="checkbox"/> Hyperpigmentation <input type="checkbox"/> Hypopigmentation <input type="checkbox"/> Keratosis pilaris <input type="checkbox"/> Erythem <input type="checkbox"/> Erythroderma <input type="checkbox"/> Poikiloderma <input type="checkbox"/> Scleroderma <input type="checkbox"/> Pruritus <input type="checkbox"/> Haarbefall <input type="checkbox"/> Nägelveränderungen  _____ % KOF	<input type="checkbox"/> Keine Veränderungen	<input type="checkbox"/> < 18% KOF mit lichenoiden, oder Ichthyosis-artigen Veränderungen, <u>keine</u> sklerodermiformen Veränderungen	<input type="checkbox"/> 18-50% KOF mit lichenoiden oder sklerodermiformen oder Ichthyosis-artigen Veränderungen aber keine „gefesselte Haut“, (Falten können noch erzeugt werden)	<input type="checkbox"/> > 50% KOF mit lichenoiden oder sklerodermiformen oder Ichthyosis-artigen Veränderungen, sklerodermiforme Veränderungen, keine Faltenbildung möglich, „gefesselte Haut“ oder Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke oder Ulzerationen oder extremen Pruritus
<b>Mund</b>	<input type="checkbox"/> keine Symptome Keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	<input type="checkbox"/> milde Symptome mit typischen Veränderungen, aber normale orale Ernährung möglich	<input type="checkbox"/> moderate Symptome und partielle Einschränkung der oralen Einfuhr	<input type="checkbox"/> schwere Symptome mit typischen Veränderungen erhebliche Einschränkung der oralen Einfuhr
<b>Augen</b> Schirmer-Test <input type="checkbox"/> >10 <input type="checkbox"/> 6-10 <input type="checkbox"/> <5 <input type="checkbox"/> nicht erfolgt	<input type="checkbox"/> Keine Veränderungen	<input type="checkbox"/> milde Augentrockenheit ohne Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität, <3x /Tag Augentropfen, asymptomatische Keratokonjunktivitis sicca	<input type="checkbox"/> moderate symptomatische Keratokonjunktivitis, >3x/Tag Augentropfen oder Verschluss Tränenkanal <u>ohne</u> Beeinträchtigung des Sehvermögens	<input type="checkbox"/> schwere Beeinträchtigung des Sehvermögens durch <input type="checkbox"/> Pseudomembranen <input type="checkbox"/> Comealulcera <input type="checkbox"/> Sehverlust <input type="checkbox"/> Schmerzen, welche spezielle Brillengläser erfordert
<b>GI-Trakt</b>	<input type="checkbox"/> Keine Veränderungen	<input type="checkbox"/> Schluckbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Durchfall ohne signifikanten Gewichtsverlust (Gewichtsverlust <5%)	<input type="checkbox"/> Symptome mit Gewichtsverlust 5-15%	<input type="checkbox"/> Symptome mit Gewichtsverlust >15%  parenterale Zusatzernährung erforderlich oder Ösophagiale Dilatation erforderlich
<b>Genital-Trakt</b>	<input type="checkbox"/> keine Symptome Keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	<input type="checkbox"/> Symptome mit milden typischen Veränderungen aber kein Effekt auf Koitus und minimale Beschwerden bei gyn. Untersuchung	<input type="checkbox"/> Symptome mit typischen Veränderungen und Schmerzen bei Koitus oder gyn. Untersuchung	<input type="checkbox"/> Symptome mit schweren typischen Veränderungen (Strikturen, Verwachsungen der Labien, schwere Ulzerationen, Einführen des Spekulum nicht möglich)
<b>Leber</b>	<input type="checkbox"/> Keine Veränderungen, normale Leberfunktion	<input type="checkbox"/> Bili, ALAT, ASAT, AP < als 2x oberer Normwert (Bili < 51mmol/l)	<input type="checkbox"/> Bili > 3mg/dl (>51mmol/l) oder Bilirubin und ALAT, ASAT, AP 2-5x oberer Normwert	<input type="checkbox"/> Bili (>110mmol/l, <5,5mg/dl) oder ALAT, ASAT, AP >5x oberer Normwert

Identifikation: \_\_\_\_\_

Set 1

<b>Lunge *</b>	<input type="checkbox"/> keine Symptome <input type="checkbox"/> FEV1 < 80% oder LFS = 2	<input type="checkbox"/> milde Symptome (z.B. Luftnot bei Treppensteigen) <input type="checkbox"/> FEV1 60-79% oder LFS 3-5	<input type="checkbox"/> moderate Symptome (z.B. Luftnot bei Gehen auf ebener Fläche) <input type="checkbox"/> FEV1 40-59% oder LFS 6-9	<input type="checkbox"/> Ruhedyspnoe (O2 Bedarf) <input type="checkbox"/> FEV1 ≤ 39 oder LFS 10-12 <input type="checkbox"/> Sauerstoffgabe erforderlich
<b>Gelenke/Fascien</b>	<input type="checkbox"/> Keine Kontrakturen	<input type="checkbox"/> leichte Steifheit der Arme und Beine, leichte Bewegungseinschränkung ohne Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	<input type="checkbox"/> Steifheit der Arme und Beine oder Gelenkkontrakturen oder Erythem durch Fasciitis, moderate Beeinträchtigung der Beweglichkeit, (milde Beeinträchtigung der ATL***)	<input type="checkbox"/> Schwere Gelenkkontrakturen mit Beeinträchtigung der ATL (Unfähigkeit sich die Schuhe zuzubinden, Knöpfe aufzuknöpfen oder sich anzuziehen)

\*) Das Staging der pulmonalen Beteiligung sollte immer nach Symptomen und der pulmonalen Funktion (PFT) erfolgen. Im Falle einer Diskrepanz von Symptomen und der PFT sollte der höhere von beiden Werten benutzt werden. Das Staging sollte primär mit dem Lung Function Score (LFS) erfolgen. Falls die DLCO nicht verfügbar ist, sollte die FEV<sub>1</sub> benutzt werden. Der LFS ist ein globaler Lungenfunktionswert bei Diagnose der Bronchiolitis obliterans. Dabei wird der % Wert des erwarteten Wertes von FEV<sub>1</sub> und DLCO (korrigiert mit Hämatokrit aber nicht mit alveolar Volumen) in einen numerischen Wert umgewandelt: > 80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; < 40% = 6. Der LFS entsteht durch die Summe aus FEV<sub>1</sub> Wert + DLCO Wert, mit einem Bereich von 2-12.

\*\*\* ) ATL = Aktivitäten des tägl. Lebens.

andere Organbeteiligungen: \_\_\_\_\_

(die Schwere wird nach Beeinträchtigung der ATL beurteilt (mild =1, moderat =2, schwer =3))

**Andere assoziierte Symptome, Organbeteiligungen oder Komplikationen (bitte ankreuzen falls zutreffend)**

**Schweregrad nach Grad der Einschränkung (mild =1, moderat =2, schwer =3) angeben:**

- progressiver Beginn (direkter Übergang aGVHD in cGVHD)     Thrombozytopenie (<100Gpt/l)
- Myasthenia gravis \_\_\_\_\_     kardiale Reizleitungsstörung \_\_\_\_\_
- BOOP (Lunge) \_\_\_\_\_     Kardiomyopathie \_\_\_\_\_
- Eosinophilie (>500/µl) \_\_\_\_\_     Polymyositis \_\_\_\_\_
- Serositis (Ascites) \_\_\_\_\_     Serositis (Pleuraerguß/Perikarderguß) \_\_\_\_\_
- koronare Beteiligung \_\_\_\_\_     periphere Neuropathie \_\_\_\_\_
- nephrotisches Syndrom \_\_\_\_\_     Ösophagus-Strikturen oder Netz \_\_\_\_\_

**Biopsie erfolgt:**  ja     nein    Organ der Biopsie: \_\_\_\_\_

GVHD bestätigt:  ja     nein    Organ: \_\_\_\_\_

Risikogruppe	Niedrig	Mittel	Hoch
Zahl der betroffenen Organsysteme	1-2	≥3	≥3
Schwere der Organmanifestationen	1 (außer Lunge)	≥2 (oder Lunge 1)	≥ 2 (oder Lunge 2-3)
Risikoparameter Thrombozytopenie und/oder progressiver Beginn	keiner	einer	beide
Karnofski-Index	≥80%	<80%	<80%

Hoch Risiko: Mittleres Risiko + Thrombozytopenie und progressive onsets oder Lunge Grad 2-3

Mittleres Risiko: 3 oder mehr Organsysteme, Schwere der Organmanifestation ≥2, oder progressiver Beginn oder Thrombozytopenie

**Derzeitige Medikation und Behandlung:**

- |                              |   |                    |   |
|------------------------------|---|--------------------|---|
| Prednison                    | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein | Methylpred. Bolus  | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein |
| Ciclosporin A                | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein | Tacrolimus         | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein |
| Sirolimus                    | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein | Thalidomid         | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein |
| MMF (Cellcept®, Myfortic®)   | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein | Hydroxychloroquine | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein |
| MTX po/iv                    | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein | Daclizumab         | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein |
| PUVA                         | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein | Photopherese       | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein |
| Pentostatin                  | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein | Everolimus         | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein |
| topische Steroide/Tacrolimus | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein | Physiotherapie     | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein |
| Andere (bitte angeben)       |   |                    | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein |

Identifikation: \_\_\_\_\_

Set 1

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Wir bitten Sie, die Fragen so zu beantworten, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus. Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint.

<p>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <p><input type="checkbox"/> meistens  <input type="checkbox"/> oft  <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit / gelegentlich  <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</p> <p><input type="checkbox"/> fast immer  <input type="checkbox"/> sehr oft  <input type="checkbox"/> manchmal  <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</p> <p><input type="checkbox"/> ganz genau so  <input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr  <input type="checkbox"/> nur noch ein wenig  <input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht</p>	<p>Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht  <input type="checkbox"/> gelegentlich  <input type="checkbox"/> ziemlich oft  <input type="checkbox"/> sehr oft</p>
<p>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr stark  <input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark  <input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen  <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</p> <p><input type="checkbox"/> ja, stimmt genau  <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum wie ich sollte  <input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum  <input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer</p>
<p>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <p><input type="checkbox"/> ja, so wie immer  <input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel  <input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger  <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr  <input type="checkbox"/> ziemlich  <input type="checkbox"/> nicht sehr  <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <p><input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit  <input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft  <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit / aber nicht allzu oft  <input type="checkbox"/> nur gelegentlich / nie</p>	<p>Ich blicke mit Freuden in die Zukunft</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr  <input type="checkbox"/> eher weniger als früher  <input type="checkbox"/> viel weniger als früher  <input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht</p>
<p>Ich fühle mich glücklich</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht  <input type="checkbox"/> selten  <input type="checkbox"/> manchmal  <input type="checkbox"/> meistens</p>	<p>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft  <input type="checkbox"/> ziemlich oft  <input type="checkbox"/> nicht sehr oft  <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann behaglich dasitzen und entspannen</p> <p><input type="checkbox"/> ja natürlich  <input type="checkbox"/> gewöhnlich schon  <input type="checkbox"/> nicht oft  <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio - oder Fernsehsendung freuen</p> <p><input type="checkbox"/> oft  <input type="checkbox"/> manchmal  <input type="checkbox"/> eher selten  <input type="checkbox"/> sehr selten</p>

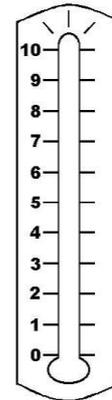
Identifikation: \_\_\_\_\_

Set 1

**Anleitung:**

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

Extrem belastet



Gar nicht belastet

**ZWEITENS:** Bitte geben Sie an, ob Sie in einem der nachfolgenden Bereiche in der letzten Woche einschließlich heute Probleme hatten. Kreuzen Sie für jeden Bereich JA oder NEIN an.

JA NEIN

- Praktische Probleme**
- Wohnsituation
  - Versicherung
  - Arbeit/Schule
  - Beförderung (Transport)
  - Kinderbetreuung

- Familiäre Probleme**
- Im Umgang mit dem Partner
  - Im Umgang mit den Kindern

- Emotionale Probleme**
- Sorgen
  - Ängste
  - Traurigkeit
  - Depression
  - Nervosität

- Spirituelle/religiöse Belange**
- In Bezug auf Gott
  - Verlust des Glaubens

JA NEIN

- Körperliche Probleme**
- Schmerzen
  - Übelkeit
  - Erschöpfung
  - Schlaf
  - Bewegung/Mobilität
  - Waschen, Ankleiden
  - Äußeres Erscheinungsbild
  - Atmung
  - Entzündungen im Mundbereich
  - Essen/Ernährung
  - Verdauungsstörungen
  - Verstopfung
  - Durchfall
  - Veränderungen beim Wasser lassen
  - Fieber
  - Trockene/juckende Haut
  - Trockene/verstopfte Nase
  - Kribbeln in Händen/Füßen
  - Angeschwollen/aufgedunsen fühlen
  - Sexuelle Probleme

Sonstige Probleme: \_\_\_\_\_

Identifikation: \_\_\_\_\_

Set 1

<b>FACT - BMT</b>
-------------------

Nachfolgend finden Sie eine Liste von Aussagen, die von anderen Personen mit Ihrer Krankheit für wichtig befunden wurden. **Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.**

KÖRPERLICHES WOHLBEFINDEN

		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
GP 1	Mir fehlt es an Energie	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GP 2	Mir ist übel	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GP 3	Wegen meiner körperlichen Verfassung habe ich Schwierigkeiten, den Bedürfnissen meiner Familie gerecht zu werden	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GP 4	Ich habe Schmerzen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GP 5	Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GP 6	Ich fühle mich krank	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GP 7	Ich muss zeitweilig im Bett bleiben	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

VERHÄLTNIS ZU FREUNDEN, BEKANNTEN UND IHRER FAMILIE

		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
GS 1	Ich stehe meinen Freunden nahe	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GS 2	Ich bekomme seelische Unterstützung von meiner Familie	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GS 3	Ich bekomme Unterstützung von meinen Freunden	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GS 4	Meine Familie hat meine Krankheit akzeptiert	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GS 5	Ich bin damit zufrieden, wie wir innerhalb meiner Familie über meine Krankheit reden	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GS 6	Ich fühle mich meinem Partner oder der Person, die mir am nächsten steht, eng verbunden	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q1	Beantworten Sie bitte die folgende Frage unabhängig davon, inwieweit Sie zur Zeit sexuell aktiv sind. Wenn Sie die Frage lieber nicht beantworten möchten, kreuzen Sie das nebenstehende Kästchen an <input type="checkbox"/> und fahren Sie mit dem nächsten Abschnitt fort.					
GS 7	Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Identifikation: \_\_\_\_\_

Set 1

**Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen *im Laufe der letzten 7 Tage* auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.**

SEELISCHE WOHLBEFINDEN

		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
GE 1	Ich bin traurig	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GE 2	Ich bin damit zufrieden, wie ich meine Krankheit bewältige	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GE 3	Ich verliere die Hoffnung im Kampf gegen meine Krankheit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GE 4	Ich bin nervös	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GE 5	Ich mache mir Sorgen über den Tod	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GE 6	Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

FUNKTIONSFÄHIGKEIT

		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
GF 1	Ich bin in der Lage zu arbeiten (einschließlich Arbeit zu Hause)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GF 2	Meine Arbeit (einschließlich Arbeit zu Hause) füllt mich aus	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GF 3	Ich kann mein Leben genießen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GF 4	Ich habe mich mit meiner Krankheit abgefunden	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GF 5	Ich schlafe gut	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GF 6	Ich kann meine Freizeit genießen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
GF 7	Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Identifikation: \_\_\_\_\_

Set 1

**Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen *im Laufe der letzten 7 Tage* auf Sie zugefallen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.**

		Zusätzliche Faktoren	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
BM T 1		Ich habe Angst, meine Arbeit zu verlieren bzw. meine Hausarbeit nicht mehr verrichten zu können	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 2		Ich fühle mich von anderen Menschen innerlich fern	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 3		Ich mache mir Sorgen, dass die Transplantation nicht erfolgreich sein könnte	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 4		Die Folgen der Behandlung sind schlimmer, als ich sie mir vorgestellt habe	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
C 6		Ich habe einen guten Appetit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
C 7		Ich mag wie mein Körper aussieht	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 8		Ich bin in der Lage, mich alleine fortzubewegen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 9		Ich werde leicht müde	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
EL 4		Ich habe Interesse an Sex	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 10		Ich mache mir Sorgen über meine Fähigkeit, Kinder zu bekommen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 11		Ich habe Vertrauen zum Pflegepersonal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 12		Ich bereue die Knochenmark -Transplantation	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 13		Ich kann mir Dinge merken	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Er 1		Ich kann mich konzentrieren (z.B. beim Lesen)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 14		Ich habe oft Erkältungen/Infektionen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 15		Ich sehe verschwommen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 16		Der veränderte Geschmack von Speisen macht mir zu schaffen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 17		Ich leide unter Zittern	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
B 1		Ich leide unter Atemnot	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 18		Ich habe Hautprobleme (z.B. Ausschlag, Juckreiz) <u>die mir zu schaffen machen</u>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 19		Ich habe Probleme mit dem Stuhlgang	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 20		Meine Krankheit ist eine besondere Härte für meine nächsten Angehörigen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
BM T 21		Die Behandlungskosten sind eine Belastung für mich oder meine Familie	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

## 12 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann, Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Universitätsklinikum München, Standort Großhadern, danke ich für die Möglichkeit dieser Doktorarbeit und für sein großes Engagement im Bereich der Psychoonkologie.

Frau Dr. Pia Heußner danke ich ganz besonders. Sie hat mir das Themengebiet der Psychoonkologie eröffnet, mir dieses spannende Thema der Studie überlassen und diese Arbeit betreut. Ich danke ihr für die umfassende Betreuung, ihren erfahrenen Rat, ihre Unterstützung in meinen psychotherapeutischen und wissenschaftlichen Anfangsjahren und für die klinischen Erfahrungen, die ich durch diese Arbeit sammeln durfte.

Frau Dr. Friederike H.A. Mumm danke ich herzlich für ihr Engagement, ihre tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie, dem anregenden Erfahrungsaustausch und der guten Zusammenarbeit.

Ich danke den Mitarbeitern der KMT-Ambulanz, Frau Dr. J. Tischer, Herrn Dr. G. Ledderose und besonders auch den Schwestern, die mich an ihrer Erfahrung und ihrem Wissen teilhaben ließen und für den wertvollen Erfahrungsaustausch.

Den anderen teilnehmenden Transplantationszentren danke ich für die Bereitschaft zur Forschungskooperation, die Erhebung und die Überlassung der nötigen Daten für diese Arbeit.

Meinen lieben Eltern danke ich, dass sie mich stets unterstützten.

Ich danke Lars für seine nicht endende Geduld und seine liebevolle Unterstützung.

Den vielen Patientinnen und Patienten gilt mein größter Dank. Durch ihre Teilnahme an dieser Studie und ihren Angaben zu psychischen, physischen und sozialen Veränderungen ermöglichten sie uns diesen Einblick in ihr Leben mit beziehungsweise ohne chronische GVHD. Ich bin Ihnen allen sehr dankbar für all die wertvollen Erfahrungen, die ich während dieser Zusammenarbeit sammeln durfte und die mich prägten.

## Eidesstattliche Versicherung

Reissner, Carmen

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Depression bei chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung und der Einfluss auf die Lebensqualität“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 20.3.2014

Ort, Datum

\_\_\_\_\_

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Eidesstattliche Versicherung