

Aus der Klinik für Hämatologie und Onkologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen depressiver Symptomatik und
somatischen Beschwerden bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien während der
initialen Chemotherapie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Julia Marlene Holzhäuser-Zeller, geb. Holzhäuser
aus Gießen
Magdeburg 2018

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Holzhäuser-Zeller, Julia:

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen depressiver Symptomatik und somatischen Beschwerden bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien während der initialen Chemotherapie. – 2018. – 137 Blatt, 9 Abbildungen, 67 Tabellen.

Kurzreferat

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und somatischen Beschwerden sowie Nebenwirkungen während einer zytotoxischen Chemotherapie bei hämato-onkologischen Patienten gibt. Bisher erfolgten standardisierte Verlaufserhebungen vor allem bei Patienten mit Stammzelltransplantation. In Studien konnten signifikante Zusammenhänge zwischen psychischen und somatischen Symptomen unter Tumortherapie gezeigt werden. Es wurden 57 Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Erhalt einer systemischen Therapie mit einem Fragebogen-Follow-up-Design an zwei Messzeitpunkten (T1 und T2) untersucht. Als methodische Neuerung wurde der Somatische BelastungsScore (SBS) zur Beurteilung der somatischen Belastung von Tumorpatienten aufgrund der Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen genutzt. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit anhand validierter Fragebögen erfassten somatischen Beschwerden auch unter depressiven Symptomen litten. Es zeigten sich geringe Zusammenhänge zwischen den anhand der standardisiert nach NCI-CTCAE erfassten Nebenwirkungen unter Chemotherapie und depressiven Symptomen (z. B. bei Schmerzen). Hinsichtlich der Ergebnisse ist zu beachten, dass sowohl Selbstberichte (depressive und somatische Symptome) als auch Fremdb Berichte (Nebenwirkungen) genutzt wurden. Durch die Daten wird deutlich, dass zukünftig weitere Studien notwendig sind um geeignete Screeninginstrumente zu entwickeln, die objektive und valide Ergebnisse liefern um den betroffenen Patienten eine geeignete supportive Therapie zukommen lassen zu können.

Schlüsselwörter: hämatologische Neoplasien, Lymphome, Leukämie, Krebs, psychischer Distress, Depression, Ängste, Somatisierung, Nebenwirkungen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	XI
1 Einführung	1
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Fragestellung.....	3
2 Grundlagen und Krankheitsbilder	4
2.1 Akute Leukämien.....	4
2.2 Therapie Akuter Leukämien.....	5
2.3 Lymphome.....	5
2.4 Therapie von Lymphomen.....	7
2.5 Psychischer Distress.....	8
3 Studienpopulation	10
3.1 Einschlusskriterien.....	10
3.2 Ausschlusskriterien.....	10
3.3 Patienten.....	11
4 Methoden	12
4.1 Erhebungszeitpunkte.....	12
4.2 Instrumente.....	13
4.2.1 PHQ-D Gesundheitsfragebogen für Patienten.....	13
4.2.1.1 Einführung in den PHQ-D.....	13
4.2.1.2 Anwendung und Auswertung des PHQ-D.....	13
4.2.1.3 Validierung des PHQ-D.....	15
4.2.1.4 Nutzung des PHQ-D als diagnostisches Instrument.....	15
4.2.2 Psychoonkologische Basisdokumentation (PO-Bado).....	16
4.2.3 Soziodemographische Dokumentation.....	18
4.2.4 Klinische Dokumentation nach NCI-CTCAE.....	18
4.2.5 Der Somatische BelastungsScore (SBS).....	20
4.3 Statistik.....	21
5 Darstellung und Begründung der zu untersuchenden Hypothesen	24
5.1 Darstellung der Hypothesen.....	24
5.2 Begründung der zu untersuchenden Hypothesen.....	24
6 Ergebnisse	26
6.1 Beschreibung der Stichprobe.....	26
6.2 Bildung von Untergruppen.....	27
6.3 Skalenniveaus und Verteilungsformen.....	28
6.4 Deskriptive Analyse.....	30
6.4.1 Depressive Symptomatik.....	30
6.4.2 Allgemeine somatische Beschwerden.....	33
6.4.3 Toxizitäten nach NCI-CTCAE.....	37
6.4.4 NCI-CTCAE-Toxizitäten nach der max-grade-Methode.....	39
6.4.5 NCI-CTCAE-Toxizitäten nach der max-time-Methode.....	40
6.4.6 Somatischer BelastungsScore (SBS).....	41
6.5 Zusammenhangsanalysen.....	43
6.5.1 Hypothesenüberprüfung.....	43

6.5.1.1	Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und allgemeinen somatischen Beschwerden.....	43
6.5.1.2	Depressive Symptomatik und Anämie	45
6.5.1.3	Depressive Symptomatik und die Overall Somatische Belastungs-Scores für die Nebenwirkungen (O-SBS-T1-T2).....	45
6.5.1.4	Depressive Symptomatik und Overall Somatische BelastungsScores (O-SBS-Nebenwirkung)	48
6.5.1.5	Zusammenhänge zwischen den O-SBS der Nebenwirkungen und n_{ery2}/z_2	49
6.5.2	Depressive Symptomatik und Somatische BelastungsScores für Untergruppen – Ein explorativer Ansatz.....	50
6.5.2.1	Depressive Symptomatik und die Overall Somatische Belastungs-Scores (O-SBS-T1-T2) für Untergruppen	50
6.5.2.2	Depressive Symptomatik und Overall Somatische BelastungsScores (O-SBS-Nebenwirkung) für die Untergruppen	52
6.5.3	Zusammenfassung der Ergebnisse der Zusammenhangsanalyse	53
7	Diskussion	54
7.1	Depressive Symptomatik und allgemeine somatische Beschwerden	54
7.2	Depressive Symptomatik und Somatischer BelastungsScore.....	60
7.3	Schlussfolgerung.....	65
8	Zusammenfassung.....	68
9	Anhang	70
9.1	Grundlagen und Krankheitsbilder.....	70
9.2	Untersuchte Merkmale und Deskriptive Statistik.....	79
9.3	Korrelationen zwischen depressiver Symptomatik und allgemeinen somatischen Beschwerden.....	99
9.4	Korrelationen zwischen Depressiver Symptomatik und den Overall Somatischen BelastungsScores (O-SBS-T1-T2)	102
9.5	Post-hoc Poweranalyse	108
10	Literaturverzeichnis	110
11	Danksagung.....	117
12	Ehrenerklärung	118
13	Curriculum Vitae	119
14	Anlage: PHQ-D Gesundheitsfragebogen für Patienten, Psychoonkologische Basisdokumentation (PO-Bado)	121

Abkürzungsverzeichnis

AE	-	Adverse Event
ALK	-	anaplastische Lymphomkinase/anaplastic lymphoma kinase
ALL	-	Akute lymphatische Leukämie
AML	-	Akute myeloische Leukämie
APL	-	Akute Promyelozyten-Leukämie
CD	-	Cluster of differentiation
CLL	-	Chronisch lymphatische Leukämie
CR	-	Complete remission, Vollremission
DLBCL	-	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom/diffuse large B-cell lymphoma
DSM	-	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EBV	-	Epstein-Barr-Virus
ECOG	-	Eastern Cooperative Oncology Group
FAB	-	French-American-British-Group
FBK	-	Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten
HADS	-	Hospital Anxiety and Depression Scale
HIV	-	Humanes Immundefizienz-Virus
HHV8	-	Humanes Herpesvirus Typ 8
HTLV	-	Humanes T-lymphotropes Virus
ICC	-	intraklassischer Korrelationskoeffizient
ICD	-	Internationale Klassifikation der Krankheiten/ International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IgM	-	Immunglobulin M
i.v.	-	intravenös
LGL	-	große granuläre Lymphozyten/large granular lymphocyte
MALT	-	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MDS	-	Myelodysplastisches Syndrom
M	-	Mittelwert
Md	-	Median
MGUS	-	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
n.a.	-	nicht anwendbar
NCCN	-	National Comprehensive Cancer Network

NCI-CTCAE	-	National Cancer Institut-Common Terminology Criteria for Adverse Events
NHL	-	Non-Hodgkin-Lymphom
n _{ery2}	-	Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2
NK	-	natürliche Killerzelle
NOS	-	not otherwise specified/nicht näher bezeichnet
npar	-	nichtparametrisch
PO-Bado	-	Psychoonkologische Basisdokumentation
POX	-	Myeloperoxidasereaktion
par	-	parametrisch
PHQ	-	PRIME-MD Patient Health Questionnaire
R.E.A.L.	-	Revised European American Lymphoma
s	-	Standardabweichung
SBS	-	Somatischer BelastungsScore
SKID	-	Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV
SPSS	-	Statistical Products and Service Solutions
TMS	-	Temperatur, Mukositis, Schmerz
TS	-	Temperatur, Schmerz
WHO	-	World Health Organization

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 6.1-1 Soziodemografische und medizinische Daten der Patienten
- Tabelle 6.4-1 Maße der zentralen Tendenz und der Dispersion von D-SYM für die Stichprobe und die untersuchten Untergruppen
- Tabelle 6.4-2 Häufigkeitsverteilung D-SYM im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung
- Tabelle 6.4-3 Maße der zentralen Tendenz und der Dispersion der allgemeinen somatischen Beschwerden (SOMSYM) für die Stichprobe und die untersuchten Untergruppen
- Tabelle 6.4-4 Häufigkeitsverteilung SOMSYM im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung
- Tabelle 6.4-5 Absolute und relative Häufigkeit der CTCAE-Toxizitäten nach Nebenwirkung und Schweregrad im Therapieintervall T1 - T2
- Tabelle 6.4-6 Verteilung der CTCAE-Toxizitäten in der Stichprobe nach der max-time-Methode
- Tabelle 6.4-7 Mittelwerte der O-SBS der Nebenwirkungen und Beiträge zum O-SBS-T1-T2
- Tabelle 6.4-8 Mittelwerte, Standardabweichungen, Signifikanzniveaus p für Mittelwertunterschiede und Effektstärken für O-SBS-T1-T2 und ausgewählte O-SBS-Nebenwirkung
- Tabelle 6.5-1 Rangkorrelationen nach Spearman und partielle Rangkorrelationen nach Johnson zwischen D-SYM und SOMSYM zu den Beobachtungzeitpunkten T1 und T2
- Tabelle 6.5-2 Rangkorrelationen nach Spearman für den Zusammenhang zwischen der depressiven Symptomatik, Somatisierung und der standardisierten Anzahl der Erythrozytenkonzentrate $n_{ery2/z2}$ mit Signifikanzniveaus für die Zeitpunkte T1 und T2
- Tabelle 6.5-3 Rangkorrelationen ρ nach Spearman sowie partielle Rangkorrelationen nach Johnson für den Zusammenhang zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS-T1-T2 mit Signifikanzniveaus und Effektstärken
- Tabelle 6.5-4 Rangkorrelationen ρ nach Spearman und partielle Rangkorrelationen nach Johnson zwischen D-SYM T1 und den O-SBS der Nebenwirkungen mit Signifikanzniveaus und Effektstärken
- Tabelle 6.5-5 Rangkorrelationen nach Spearman für den Zusammenhang zwischen den O-SBS-Nebenwirkung und $n_{ery2/z2}$ mit zugehörigen Signifikanzniveaus und Effektstärken
- Tabelle 6.5-6 Partielle Rangkorrelationen nach Johnson zwischen ausgewählten O-SBS-Nebenwirkung unter Kontrolle von $n_{ery2/z2}$

- Tabelle 6.5-7 Bivariate Rangkorrelationen nach Spearman und partielle Rangkorrelationen nach Johnson zwischen D-SYM T1 und den O-SBS-T1-T2 mit Signifikanzniveaus p und Effektstärken für die Untergruppen mit und ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten
- Tabelle 6.5-8 Rangkorrelationskoeffizienten ρ nach Spearman und partielle Rangkorrelationen nach Johnson zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS-Nebenwirkung mit Signifikanzniveaus für die Untergruppen mit und ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten
- Tabelle 9.1-1 FAB-Klassifikation der AML (French-American-British-Group) nach morphologischen Kriterien
- Tabelle 9.1-2 WHO-Klassifikation der AML von 2001 (verkürzt)
- Tabelle 9.1-3 WHO-Klassifikation der AML von 2016
- Tabelle 9.1-4 ALL-Typen
- Tabelle 9.1-5 Immuntypisierung der ALL
- Tabelle 9.1-6 WHO-Klassifikation der ALL von 2016
- Tabelle 9.1-7 WHO-Klassifikation der NHL von 2001
- Tabelle 9.1-8 WHO-Klassifikation der reifen lymphatischen Neoplasien von 2016
- Tabelle 9.1-9 Klinische Gruppierung der NHL
- Tabelle 9.1-10 Stadieneinteilung des NHL nach der Ann-Arbor-Klassifikation
- Tabelle 9.1-11 Histologische Klassifikation des Hodgkin-Lymphoms (WHO)
- Tabelle 9.1-12 Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms nach der Ann-Arbor-Klassifikation
- Tabelle 9.1-13 Anzahl der Patienten in Abhängigkeit von der Diagnose und dem Therapieprotokoll
- Tabelle 9.2-1 Merkmale mit Skalenniveaus, asymptotischer Signifikanz p des Kolmogorov-Smirnov-Tests für die Messpunkte T1, T2
- Tabelle 9.2-2 Maße der zentralen Tendenz und der Dispersion für die depressive Symptomatik zu den Zeitpunkten T1 und T2
- Tabelle 9.2-3 Häufigkeitsverteilung der depressiven Symptomatik zu den Erhebungszeitpunkten T1 und T2 im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung
- Tabelle 9.2-4 Mittelwerte und Standardabweichung für die depressive Symptomatik und Vergleich zur Normalbevölkerung
- Tabelle 9.2-5 Signifikanzniveaus p und Effektstärken (Cohen's d) für Mittelwertunterschiede der depressiven Symptomatik zwischen Untergruppen
- Tabelle 9.2-6 Signifikanzniveaus p und Effektstärken (Cohen's d) für Unterschiede der mittleren depressiven Symptomatik zwischen den Beobachtungszeitpunkten T1 und T2
- Tabelle 9.2-7 Maße der zentralen Tendenz und der Dispersion für die Somatisierung zu den Beobachtungszeitpunkten T1 und T2
- Tabelle 9.2-8 Häufigkeitsverteilung der Somatisierung zu den Erhebungszeitpunkten T1 und T2 und Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung

- Tabelle 9.2-9 Mittelwerte und Standardabweichung der Somatisierung und Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung
- Tabelle 9.2-10 Signifikanzniveaus p und Effektstärken für Mittelwertunterschiede der Somatisierung
- Tabelle 9.2-11 Signifikanzniveaus p und Effektstärken (Cohen's d) für Unterschiede der mittleren Somatisierung zwischen den Beobachtungszeitpunkten T1 und T2
- Tabelle 9.2-12 Absolute und relative Häufigkeit der CTCAE-Toxizitäten nach Nebenwirkung und Schweregrad
- Tabelle 9.2-13 Absolute und relative Zahl der Patienten nach CTCAE-Toxizitäten und Nebenwirkungen
- Tabelle 9.2-14 Mittelwert und Standardabweichung der Anzahl Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad > 0 für die Stichprobe und Untergruppen mit Signifikanzniveaus und Effektstärke der Gruppenunterschiede
- Tabelle 9.2-15 Anzahl Patienten nach max-Grade-Toxizitäten für die Stichprobe und Untergruppen
- Tabelle 9.2-16 Mittelwert und Standardabweichung der max-grade-Toxizitäten mit CTCAE-Grad > 0 mit Signifikanzniveaus und Effektstärke der Gruppenunterschiede
- Tabelle 9.2-17 Absolute Anzahl n und prozentualer Anteil der Patienten nach Nebenwirkung und max-time-Toxizitäten
- Tabelle 9.2-18 Absolute und relative Anzahl n der Patienten nach max-time-Toxizitäten für ausgewählte Nebenwirkungen und Untergruppen
- Tabelle 9.2-19 Absolute Anzahl und relative Häufigkeit der max-time-Toxizitäten für Patienten mit de novo AML und aggr. NHL
- Tabelle 9.2-20 Absolute Anzahl und relative Häufigkeit der max-time-Toxizitäten für Patienten, die Erythrozytenkonzentrate erhalten haben ($n_{ery2} > 0$) bzw. nicht erhalten haben ($n_{ery2} = 0$)
- Tabelle 9.2-21 Mittelwerte der O-SBS-Nebenwirkung und Beiträge zum O-SBS-T1-T2
- Tabelle 9.2-22 Mittelwerte und Standardabweichungen für die O-SBS-T1-T2
- Tabelle 9.2-23 Mittelwerte, Standardabweichungen, Signifikanzniveaus und Effektstärken für Mittelwertunterschiede ausgewählter O-SBS der Nebenwirkungen
- Tabelle 9.3-1 Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für den Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und Somatisierung zu den Erhebungszeitpunkten T1 und T2
- Tabelle 9.3-2 Korrelationskoeffizienten nach Bravais-Pearson für den Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und Somatisierung zu den Erhebungszeitpunkten T1 und T2
- Tabelle 9.3-3 Rangkorrelationen ρ nach Spearman zwischen depressiver Symptomatik, Somatisierung und n_{ery2}/Z_2

- Tabelle 9.3-4 Korrelationen r nach Bravais-Pearson zwischen depressiver Symptomatik, Somatisierung und n_{ery2}/Z_2
- Tabelle 9.4-1 Rangkorrelationen ρ nach Spearman und partielle Rangkorrelationen zwischen depressiver Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS-T1-T2
- Tabelle 9.4-2 Korrelationen r nach Bravais-Pearson zwischen depressiver Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS-T1-T2
- Tabelle 9.4-3 Rangkorrelationen nach Spearman und partielle Rangkorrelationen zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS der Nebenwirkungen
- Tabelle 9.4-4 Korrelationen nach Bravais-Pearson und partielle Korrelationskoeffizienten zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und der O-SBS der Nebenwirkungen
- Tabelle 9.4-5 Rangkorrelationen ρ nach Spearman zwischen depressiver Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS der Nebenwirkungen im Zeitraum T1 - T2
- Tabelle 9.4-6 Korrelation r nach Bravais-Pearson zwischen depressiver Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS der Nebenwirkungen im Zeitraum T1 - T2
- Tabelle 9.4-7 Rangkorrelationen ρ nach Spearman und einseitige Signifikanz p zwischen den Somatischen BelastungScores und n_{ery2}/Z_2 für die Stichprobe
- Tabelle 9.4-8 Korrelationen r nach Bravais-Pearson zwischen den Somatischen BelastungScores und n_{ery2}/Z_2 für die Stichprobe
- Tabelle 9.4-9 Partielle Rangkorrelationskoeffizienten Φ nach Johnson für die Interkorrelationen der O-SBS der Nebenwirkungen unter Kontrolle von n_{ery2}/Z_2
- Tabelle 9.4-10 Partielle Korrelationskoeffizienten nach Bravais-Pearson für die Interkorrelationen der O-SBS der Nebenwirkungen unter Kontrolle von n_{ery2}/Z_2

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 4.1.1 Messzeitpunkte und Instrumente
- Abbildung 6.4.1 Verteilung D-SYM T1 und D-SYM T2 im Vergleich zur Normalbevölkerung
- Abbildung 6.4.2 Verteilung der allgemeinen somatischen Symptome zu den Messzeitpunkten T1 und T2 im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung
- Abbildung 6.4.3 Relative Anzahl der Patienten in der Stichprobe und den Untergruppen mit und ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten nach CTCAE-Graden
- Abbildung 6.4.4 Verteilung max-grade-Toxizitäten für die Stichprobe und die Untergruppen mit und ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten
- Abbildung 6.4.5 Verteilung der CTCAE-Toxizitäten für Schmerz in den Untergruppen mit und ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten
- Abbildung 9.5.1 Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art für $N = 57$ und $\alpha = 0,05$ in Abhängigkeit vom Korrelationskoeffizienten ρ H_1 (H_0 : Korrelationskoeffizient $\rho = 0$)
- Abbildung 9.5.2 Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art für $N = 29$ (Anzahl der Patienten ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten) und $\alpha = 0,05$ in Abhängigkeit vom Korrelationskoeffizienten ρ H_1 (H_0 : Korrelationskoeffizient $\rho = 0$)
- Abbildung 9.5.3 Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art für $N = 15$ (Anzahl der Patienten mit de novo AML) und $\alpha = 0,05$ in Abhängigkeit vom Korrelationskoeffizienten ρ H_1 (H_0 : Korrelationskoeffizient $\rho = 0$)

1 Einführung

1.1 Einleitung

In Studien konnte gezeigt werden, dass psychische und somatische Beschwerden sowohl bei Patienten der medizinischen Akutversorgung (1, 2, 3) als auch vermehrt bei Krebspatienten und unter Tumortherapie auftreten (4, 5). So wird in Literaturquellen beschrieben, dass bei Tumorpatienten fast 90% der psychiatrischen Störungen (u.a. Angststörungen und Depressionen) Reaktionen auf die Manifestation der Erkrankung oder die Behandlung darstellen (5). Des Weiteren kamen Andrykowski et al. in einer Untersuchung über Lebensqualität nach Knochenmarktransplantation zu dem Ergebnis, dass bei ungefähr 35% der Patienten mit Leukämien und Lymphomen während der Induktions- und Konsolidierungsphase hohe Levels für Angst und Depression bestanden (6).

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob anhand validierter Fragebögen erfasste somatische Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Rückenschmerzen etc.) und standardisiert nach NCI-CTCAE erfasste Nebenwirkungen (z.B. Fieber, Mukositis etc.), die zwangsläufig unter einer zytotoxischen Tumortherapie auftreten, positiv mit der Ausprägung von psychischem Distress wie zum Beispiel depressiver Symptomatik korrelieren. In Studien konnte eine Beziehung zwischen starken Schmerzen und Depressionen bei Krebspatienten als signifikant beschrieben werden (5, 7, 8, 9). Aber auch gastrointestinale Probleme, Infektionen und Mukositis sind häufig und bereits oft untersucht (10, 11, 12, 13, 14, 15). Dabei zeigen sich auch wiederholt Zusammenhänge zwischen psychischen und physischen Symptomen vor, während oder nach zytotoxischer Chemotherapie (16, 17, 18, 19, 20, 21). Ebenso sind somatische Beschwerden zahlreich beschrieben und oft ist schwer zu unterscheiden, ob diese ihren Ursprung in einer vorliegenden depressiven Symptomatik haben oder eine Folge der Krebsbehandlung und der Therapie sind (4, 22, 23, 24, 25). Signifikante Zusammenhänge zwischen psychischem Distress und somatischen Symptomen oder Nebenwirkungen der zytotoxischen Chemotherapie konnten bisher in einigen Studien in einer diagnostischen Verlaufserhebung gezeigt werden (7, 13, 15, 16, 25). Dabei wurden jedoch bisher in Studien meist hämato-onkologische Patienten ausgewählt, welche eine Knochenmark- oder Stammzelltransplantation erhielten (7, 13, 14, 15, 26, 27, 28).

Des Weiteren findet man in Literaturquellen häufiger Studien unter Einbeziehung von Patienten mit anderen Krebserkrankungen wie zum Beispiel Mammakarzinom oder Bronchialkarzinom, welche Zusammenhänge zwischen psychischem Distress und standardisiert erfassten somatischen Beschwerden oder Nebenwirkungen der zytotoxischen Chemotherapie betrachten (16, 19, 20, 29, 30, 31).

Eine standardisierte Verlaufserhebung bei hämato-onkologischen Patienten, welche eine repetitive zytotoxische Chemotherapie erhalten, wurde Recherche zufolge (die Literaturrecherche erfolgte im Zeitraum von 2004 bis 2016 in den Datenbanken Medline und Pubmed unter den Schlüsselwörtern hematological malignancies, lymphoma, leukemia, Hodgkin's disease, cancer, psychosocial, psychological, psychiatric, distress, depression, anxiety, somatization, side effects) bisher noch nicht in diesem Setting durchgeführt. Dabei findet sich bei der Datenerhebung der vorliegenden Arbeit als interessanter Aspekt eine Gegenüberstellung der Selbstberichte der Patienten und der objektiven Datenerhebung durch betreuendes Pflegepersonal. In der Literatur findet man Vergleiche zwischen Selbstberichten der Patienten und Fremdbereichten durch Angehörige (32) oder Vergleiche zwischen Selbstberichten der Patienten und standardisierten Interviews durch Ärzte, Psychologen oder Studienleiter (2, 8, 13, 29, 33). Häufig werden auch nur Selbstberichte oder Fragebogendesigns ausgewertet (9, 26, 28, 34, 35, 36, 37, 38). Dabei konnte bereits gezeigt werden, dass die aktive Erfassung von Symptomen wie zum Beispiel Schmerz, Depressionen und Fatigue durch Patienten und Klinikpersonal während einer onkologischen Therapie dabei helfen kann, die jeweilige Ausprägung und Belastung zu reduzieren oder besser damit umzugehen (7, 23, 39).

Für die Datenerhebung wurden standardisierte psychologische Testverfahren in Form von Fragebögen genutzt, die die Patienten selbst ausgefüllt haben. Die Auswahl der Patienten konzentrierte sich primär auf solche, die im stationären Rahmen aufgrund einer Akuten Leukämie oder eines Lymphoms eine zytostatische Tumortherapie erhielten. Die Nebenwirkungen wurden anhand der klinischen Dokumentation als Toxizitäten nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) bei den stationären Patienten durch das betreuende Pflegepersonal erhoben. Dabei entstand als methodische Neuentwicklung der Somatische BelastungsScore (SBS) (Kapitel 4.2.5). Durch ihn wurde es erstmalig möglich, objektive intervallskalierte Daten über Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen darzustellen. Die Daten wurden an mindestens zwei Messzeitpunkten erhoben um eine Verlaufsbeobachtung zu ermöglichen.

1.2 Fragestellung

Entsprechend der eingangs dargestellten Problematik wurde das Ziel dieser Arbeit formuliert. Mit Hilfe einer standardisierten Verlaufserhebung, die zum einen aus einem Fragebogen Follow-up-Design aus psychologischen Testverfahren, zum zweiten aus der klinischen Dokumentation nach NCI-CTCAE und dem daraus abgeleiteten Somatischen BelastungsScore bestand, wurden die somatopsychischen Zusammenhänge bei hämatologischen Patienten als prospektive Untersuchung bis zum Zwischenstaging unter zytotoxischer Chemotherapie untersucht. Anhand einer Korrelationsanalyse sollte untersucht werden, ob die Ausprägung patientenbeurteilter allgemeiner somatischer Beschwerden und die relative Häufigkeit objektiv erhobener Chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen mit der durch die Patienten selbstbeurteilten depressiven Symptomatik korrelieren. Abschließend sollten die Ergebnisse mit der Literatur verglichen und in Bezug zur klinischen Praxis gesetzt werden. Die hypothesenüberprüfende Datenanalyse gab Anlass, im Rahmen eines explorativen Ansatzes den Zusammenhang zwischen der depressiven Symptomatik und den allgemeinen somatischen Beschwerden bzw. den Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen für Patientenuntergruppen (im Wesentlichen getrennt nach den Diagnosen Akute Leukämien und Lymphome) zu untersuchen und daraus Hypothesen für weitere Untersuchungen anzuregen.

2 Grundlagen und Krankheitsbilder

Die folgenden Kapitel 2.1 - 2.4 folgen der Darstellung in (40).

2.1 Akute Leukämien

Die Akute Leukämie wird definiert als maligne klonale Neoplasie der hämatopoetischen Zelle, wobei eine systematisierte diffuse autonome Proliferation einer Leukozytenrasse mit Ausschwemmung unreifzelliger Blasten ins Blut stattfindet. Je nach der betroffenen Blutzell-Linie (myeloisch oder lymphatisch) werden die Akute myeloische Leukämie (AML) und die Akute lymphatische Leukämie (ALL) unterschieden. Die AML lässt sich anhand der FAB-Klassifikation (French-American-British-Group) (siehe Anhang Tabelle 9.1-1) wiederum in Subtypen nach morphologischen Kriterien einteilen, sowie anhand der WHO-Klassifikation von 2001 in vier Formen (siehe Anhang Tabelle 9.1-2). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die WHO-Klassifikation von 2001 aktuell und die hier untersuchten Patienten wurden nach dieser eingeteilt. Mittlerweile ist die WHO-Klassifikation von 2016 aktuell, nach dieser werden die Patienten in sechs Subgruppen mit weiteren Spezifikationen eingeteilt (siehe Anhang Tabelle 9.1-3). Ebenso wird die ALL in drei morphologische Subtypen L1 bis L3 (siehe Anhang Tabelle 9.1-4) unterteilt und die Unterscheidung zwischen einer B-Zelllinien-ALL und einer T-Zelllinien-ALL (siehe Anhang Tabelle 9.1-5) getroffen. Auch hier gilt mittlerweile die WHO-Klassifikation von 2016 (siehe Anhang Tabelle 9.1-6), jedoch war zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch die von 2001 aktuell. Bezüglich der Inzidenz werden für die AML 2,5 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner pro Jahr angegeben und für die ALL 1,5 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner pro Jahr. Die AML ist mit einem Anteil von 80% der akuten Leukämien im Erwachsenenalter die häufigste, wohingegen 80% der akuten Leukämien sich im Kindesalter als ALL manifestieren und auch die häufigste maligne Erkrankung in dieser Altersgruppe darstellen.

Ätiologisch werden verschiedenen Faktoren diskutiert, wie eine virale Infektion (ALL durch HTLV1 oder 2-Viren), eine Knochenmarkschädigung durch bestimmte Noxen (Benzol, Lost, Zytostatika, ionisierende Strahlen), genetische Faktoren oder eine Entwicklung (v.a. AML) aus einer vorausgegangen hämatologischen Erkrankung.

Durch die einwirkende Noxe kommt es zur genetischen Schädigung der Stammzelle und daraufhin zu einer neoplastischen Transformation der hämatopoetischen Stammzelle sowie Expansion des Zellklons auf Kosten der normalen Hämatopoese. Daraus resultiert

eine progrediente Knochenmarkinsuffizienz, die sich klinisch als erhöhte Infektanfälligkeit durch Schädigung des B- und T-Zellsystems, Anämie durch Erythrozytopenie und Blutungen infolge Thrombozytopenie manifestiert. Zusätzlich bestehen Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Fieber und Nachtschweiß und fakultativ Lymphknotenschwellungen (30%), Splenomegalie, seltener Hepatomegalie und weitere Symptome.

2.2 Therapie Akuter Leukämien

Die Therapie der Akuten Leukämien richtet sich nach aktuellen Therapieprotokollen innerhalb von Studiengruppen und findet in Zentren statt. Neben der unterstützenden symptomatischen Behandlung (supportive care) erfolgt eine Chemotherapie nach aktuellen Protokollen mit der Zielsetzung, eine komplette Remission (CR) zu erreichen. Die CR ist definiert als Normalisierung von Blutbild und Knochenmark und Verschwinden eventueller extramedullärer Manifestationen. Hierzu erfolgen zunächst die Remissionsinduktionstherapie, anschließend eine Konsolidierungstherapie und danach die remissionserhaltende Chemotherapie. Anschließend kann eine allogene Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen in Erwägung gezogen werden. Seit der Datenerhebung hat sich die Primärtherapie der AML und der ALL zum Teil verändert und ist differenzierter geworden. Nur ein Teil der Patienten wird mittlerweile noch so behandelt wie zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

2.3 Lymphome

Die Lymphome werden als Neoplasien des lymphatischen Systems definiert und in zwei Gruppen eingeteilt, nämlich die Hodgkin-Lymphome (M.Hodgkin) und die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL).

Bei den NHL handelt es sich um eine maligne klonale Neoplasie, die von den B- oder T-Lymphozyten des lymphatischen Gewebes ihren Ausgang nimmt. Als Sonderformen werden das Plasmozytom mit primärer Manifestation im Knochenmark und die chronische lymphatische Leukämie (= leukämisches B-Zelllymphom) gesehen. Die Klassifikation der NHL erfolgt nach klinischen, morphologischen, immunphänotypischen und molekulargenetischen Kriterien. Nachdem die in den 90er Jahren noch genutzte Kiel-Klassifikation und die Revised European American Lymphoma (R.E.A.L.) -Klassifikation überarbeitet und aktualisiert wurden, ist nun seit 2001 die WHO-Klassifikation mit Aktualisierungen in den Jahren 2008 und 2016 gültig (siehe Anhang Tabelle 9.1-7 und

Tabelle 9.1-8). In der vorliegenden Arbeit wurde die Klassifikation von 2001 benutzt, da sie zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuell war. Eine klinische Gruppierung unterscheidet zwischen Lymphomen der B-Zellreihe (ca. 90% der Fälle) und Lymphomen der T-Zellreihe (ca. 10% der Fälle), wobei jeweils eine Unterscheidung zwischen indolenten und aggressiven Lymphomen getroffen wird (siehe Anhang Tabelle 9.1-9). Trotz der Aktualisierung der Klassifikationen hat diese Einteilung weiterhin Bestand. Diese wurde auch in der vorliegenden Arbeit genutzt. Mit zunehmender Häufigkeit erkranken ca. 10/100.000 Einwohner pro Jahr neu an einem Lymphom, wobei die Geschlechterverteilung Männer: Frauen einem Verhältnis von 1,5:1 entspricht. Es besteht ein Häufigkeitsgipfel im höheren Lebensalter.

Ätiologisch werden verschiedene Faktoren genannt, wie Immundefekte, Spätkomplikationen nach Bestrahlung, Exposition gegenüber radioaktiven Stoffen, Infektionen (Viren, Helicobacter) und bisher unbekannte Ursachen.

Durch die einwirkende Noxe kommt es zur chromosomalen Schädigung im Sinne einer Translokation. Die entstehenden Hybrid-Gene führen zur malignen klonalen Neoplasie mit der klinischen Manifestation als Lymphknotenschwellung, Allgemeinsymptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme = B-Symptome) und eventuellen Hauterscheinungen. Da in ca. 50% das Knochenmark ebenfalls infiltriert ist, kann es zu Blutbildveränderungen im Sinne einer Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie und entsprechender Symptomatik kommen.

Die Stadieneinteilung (Staging) erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation (siehe Anhang Tabelle 9.1-10) und unterscheidet zwischen einem primär nodalen Befall und einem primär extranodalen Befall.

Bei den Hodgkin-Lymphomen, auch Lymphogranulomatose genannt, handelt es sich um ein monoklonales B-Zell-Lymphom. Im Frühstadium handelt es sich um eine lokalisierte Lymphknotenerkrankung, im fortgeschrittenen Stadium werden auch extralymphatische Organe befallen (Knochenmark und Leber). Es handelt sich dann um eine Systemerkrankung. Die Inzidenz beträgt 3/100.000 Personen im Jahr und die Geschlechterverteilung zeigt sich Männer: Frauen im Verhältnis 3:2. In Europa und in den USA gibt es einen Häufigkeitsgipfel um das 30. und einen um das 60. Lebensjahr.

Die Ätiologie ist nicht bekannt, als Kofaktoren gelten eine HIV- und EBV-Infektion sowie immunsuppressive Therapien und toxische Substanzen (z.B. Holzschutzmittel).

Die Einteilung erfolgt nach histologischen Kriterien (siehe Anhang Tabelle 9.1-11), wobei zwischen dem klassischen Hodgkin-Lymphom und dem Lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom unterschieden wird. Da sich die Morphologie der Zellen unter der Therapie ändern kann ist eine histologische Klassifizierung vor dem Beginn einer Therapie obligat.

In der Regel beginnt das Hodgkin-Lymphom in einer Lymphknotengruppe, und zwar in 60% im Kopf-Hals-Gebiet und in ca. 95% oberhalb des Zwerchfells. Zu Beginn der Erkrankung erfolgt die Ausbreitung lymphogen, später auch hämatogen.

Auf zellulärer Ebene kommt es zu einer immunologischen Funktionsstörung der T-Zellen und es besteht dadurch eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Tuberkulose, Pilz- und Virusinfektionen usw.

Wie bei den Non-Hodgkin-Lymphomen erfolgt die Stadieneinteilung, das Staging, nach der Ann-Arbor-Klassifikation (siehe Anhang Tabelle 9.1-12).

In der Regel haben 80-90% zum Zeitpunkt der Diagnose Lymphknotenschwellungen (meist zervikal, aber auch mediastinal und abdominal), aber auch Allgemeinsymptome (B-Symptomatik) sowie eventuell Hepato- und Splenomegalie.

2.4 Therapie von Lymphomen

Die Therapie der Lymphome erfolgt in entsprechenden Zentren nach aktuellen Therapieprotokollen und berücksichtigt die entsprechenden Stadieneinteilungen, Risikofaktoren und die Histologie. Bei den aggressiven (hochmalignen) NHL ist das primäre Therapieziel zunächst immer kurativ und diese müssen schnell behandelt werden. Die indolenten (niedrigmalignen) NHL sind in der Regel nicht kurativ zu behandeln und haben einen schleichenden Verlauf. Eine Behandlung erfolgt erst bei klinischen Symptomen und das Therapieziel ist, eine Remission über einen möglichst langen Zeitraum zu erreichen. Aufgrund der unterschiedlichen Untergruppen der NHL sind die Therapieprotokolle dementsprechend verschiedenartig. Entweder wird eine alleinige zytotoxische Chemotherapie gewählt oder eine kombinierte Therapie mit Radiatio. Die Strahlentherapie wird in den frühen und mittleren Stadien des Hodgkin-Lymphoms nach der Chemotherapie eingesetzt. Bei den indolenten NHL im Stadium I und II erfolgt die Radiatio als alleinige Therapiemodalität, und zwar - anders als die Chemotherapie in den fortgeschrittenen Stadien - mit kurativer Intention. Im Fall eines Rezidivs gibt es ebenfalls Therapieempfehlungen.

Seit der Datenerhebung hat sich die Primärtherapie vor allem bei den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nicht wesentlich geändert.

2.5 Psychischer Distress

Unter dem Begriff psychischer Distress wird die depressive Symptomatik und die Angstsymptomatik summiert, wobei sich in dieser Arbeit auf die depressive Symptomatik konzentriert wurde. Nach dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird psychischer Distress als multifaktorielles, unangenehmes, emotionales Erlebnis von psychologischer (kognitiv, verhaltenstechnisch, emotional), sozialer und/oder spiritueller Natur definiert, welches mit der Fähigkeit zum effektiven Coping (Fertigwerden, Umgehen) mit Krebs, seinen körperlichen Symptomen und seiner Behandlung interferiert. Distress erstreckt sich über ein Kontinuum, beginnend mit allgemeinen normalen Gefühlen wie Verwundbarkeit, Traurigkeit und Ängsten bis zu einschränkenden Problemen wie Depression, Angst, Panik, soziale Isolation und essentielle sowie spirituelle Krisen (41).

Die depressive Symptomatik kann sich als vielfältiges Bild zeigen, Hauptsymptome sind gedrückte Stimmung, Hemmung von Denken und Antrieb und körperlich-vegetative Störungen. Anhand der Kriterien des DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen) liegt eine Episode einer „Major Depression“ vor, wenn mindestens fünf Symptome innerhalb von zwei Wochen an fast jedem Tag und zur überwiegenden Zeit des Tages vorliegen und eine Änderung gegenüber der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit darstellen. Die Symptome umfassen depressive Verstimmung, deutlich vermindertes Interesse oder Freude, deutlicher Gewichtsverlust oder Gewichtszunahme bzw. vermindertes oder vermehrtes Appetit, Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Müdigkeit oder Energieverlust, Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle, verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit, wiederkehrende Gedanken an den Tod, wiederkehrende Suizidvorstellungen, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids. Dabei muss mindestens eines der fünf Symptome die depressive Verstimmung oder der Verlust an Freude oder Interesse darstellen. Die Symptome müssen zu Leiden oder einer Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen führen, sie dürfen nicht auf eine körperlich wirksame Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eine organische

Erkrankung (z.B. Hypothyreose) zurückzuführen sein, nicht durch „Einfache Trauer“ erklärbar sein oder den Kriterien einer „Gemischten Episode“ entsprechen (42).

3 Studienpopulation

3.1 Einschlusskriterien

Die Auswahl der Patienten für die Studie erfolgte anhand folgender Einschlusskriterien:

- erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre
- aktuell durch systemische Therapie behandlungsbedürftige hämatologische neoplastische Erkrankungen:
 - Non-Hodgkin-Lymphome:
 - aggressive/hochmaligne Lymphome
 - indolente/niedrigmaligne Lymphome
 - Mantelzelllymphome
 - Hodgkin-Lymphome (M.Hodgkin)
 - Leukämien:
 - akute myeloische Leukämien
 - akute lymphatische Leukämien
- Behandlung mit zytostatischer Tumortherapie
- ausreichendes Beherrschen der deutschen Sprache
- ausreichend kognitive Fähigkeiten zum Verständnis von Diagnose und Behandlung
- ärztliche Aufklärung zur Diagnose und Behandlung durchgeführt
- schriftliche und mündliche Informationen zur psychologischen Standarddiagnostik hat der Patient erhalten
- schriftliche Einverständniserklärung
- Erhebung der Diagnostik an mindestens zwei Messzeitpunkten

3.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien beinhalteten folgende Punkte:

- aktuell psychiatrische/psychotherapeutische Behandlung

- Einnahme von stark sedierenden oder stark psychotrop wirkenden Medikamenten
- hirnorganisches Psychosyndrom
- Hirnmetastasen
- aktueller Funktionsstatus ECOG ≥ 3

3.3 Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden Patienten der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Zentrums für Innere Medizin der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg im Zeitraum von November 2004 bis Mai 2007 untersucht. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zu Studienbeginn. Die Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Magdeburg zugelassen.

Anhand der oben genannten Kriterien wurden zunächst die Daten von 71 Patienten erhoben. Durch Therapieänderung, Therapieabbruch oder das Auftreten eines Rezidivs entstand eine drop out-Gruppe, die 14 Patienten beinhaltete und lediglich an einem Messzeitpunkt (T1) untersucht wurde. Die Gründe für eine Therapieänderung oder einen Therapieabbruch ergaben sich aus dem Tod des Patienten, aus einem Versagen der gewählten Therapie oder einer Stammzelltransplantation. Anhand der Einschlusskriterien waren die erhobenen Daten von 57 Patienten auswertbar.

4 Methoden

Die Untersuchung erfolgte als prospektive, quantitative Fragebogenerhebung mittels PHQ-D Gesundheitsfragebogen für Patienten.

4.1 Erhebungszeitpunkte

Die Patienten wurden zunächst nach Diagnosestellung, aber vor Therapiebeginn befragt (T1); das bedeutete in der ersten Woche ihres Krankenhausaufenthaltes. Die zweite Erhebung (T2) fand zum Zeitpunkt des onkologischen Re- oder Zwischenstaging statt. Dieser Zeitpunkt war fest definiert und richtete sich bei allen Patienten nach dem Therapieprotokoll, d.h. bei den AML-Patienten wurde das Zwischenstaging nach der Induktion 1 durchgeführt, bei den ALL-Patienten zur Konsolidierung 1; bei den Lymphom-Patienten nach der Hälfte der applizierten Therapiezyklen. Die Erhebungszeitpunkte waren demnach gleichermaßen relevant für die onkologische Verlaufskontrolle wie auch für die Patientenbeurteilung der somatischen und depressiven Symptomatik. Die depressive Symptomatik (D-SYM) und allgemeine somatische Beschwerden (SOMSYM) wurden jeweils zum Messzeitpunkt 1 (T1) und zum Messzeitpunkt 2 (T2) mit Hilfe des PHQ-D Gesundheitsfragebogen erhoben. Die im zeitlichen Verlauf (z2) zwischen Messzeitpunkt 1 (T1) und Messzeitpunkt 2 (T2) auftretenden Nebenwirkungen unter zytotoxischer Chemotherapie wurden in Anlehnung an die National Cancer Institut - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) dokumentiert (Abbildung 4.1.1). Anhand der Nebenwirkungen nach NCI-CTCAE, deren Gewichtung in Graden und dem Zeitverlauf z2 wurde ein Score gebildet, der die relative somatische Belastung in einem definierten Behandlungsintervall abbildet. Des Weiteren erfolgte zum Messzeitpunkt 1 (T1) eine psychoonkologische Basisdokumentation durch die PO-Bado und eine soziodemographische Dokumentation.

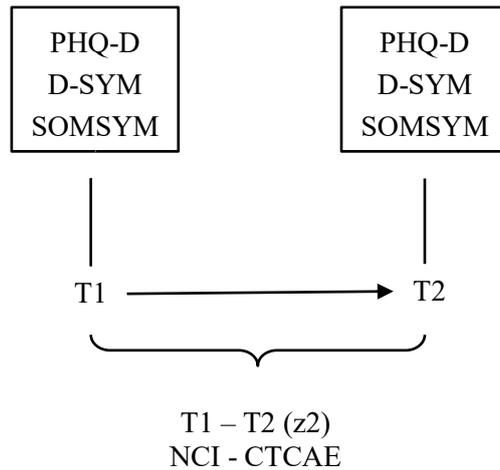


Abbildung 4.1.1 Messzeitpunkte und Instrumente

4.2 Instrumente

4.2.1 PHQ-D Gesundheitsfragebogen für Patienten

4.2.1.1 Einführung in den PHQ-D

Der PHQ-D Gesundheitsfragebogen ist die autorisierte deutsche Version des „PRIME-MD Patient Health Questionnaire (PHQ)“. Nach aktuellen Untersuchungen liegen psychische Störungen bei 20 bis 35% der Patienten mit körperlichen Beschwerden vor. Häufig verursachen die körperlichen Beschwerden subjektiven Leidensdruck, somatische Symptome, verlängerte Krankenhausaufenthalte und verringerte Produktivität am Arbeitsplatz. Durch ein Screening auf psychische Komorbidität kann eine adäquate Diagnostik, Behandlung und Verlaufskontrolle von betroffenen Personen ermöglicht werden. Der PHQ-D soll die Diagnose der häufigsten psychischen Erkrankungen von Patienten erleichtern und dient in Kombination mit dem psychotherapeutischen/ärztlichen Gespräch als valides Screeninginstrument (43).

4.2.1.2 Anwendung und Auswertung des PHQ-D

Der PHQ-D Gesundheitsfragebogen liegt als Kompletversion und als Kurzform vor. Im Sinne eines Modulsystems kann man den PHQ-D an die jeweilige inhaltliche Fragestellung anpassen. In der Kompletversion wird die Diagnostik von somatoformen Störungen, depressiven Störungen, Angststörungen, Essstörungen und Alkoholmissbrauch ermög-

licht. Daneben gibt es Items zur psychosozialen Funktionsfähigkeit, zu Stressoren, kritischen Lebensereignissen und für Frauen zur Menstruation, Schwangerschaft und Geburt. Die Kurzform ermöglicht es, depressive Störungen, die Panikstörung und die psychosoziale Funktionsfähigkeit zu erfassen. Neben der kategorialen Diagnostik von psychischen Störungen kann auch eine kontinuierliche Diagnostik vorgenommen werden und die Schweregrade für die Bereiche Depressivität, somatische Symptome und Stress beurteilt werden. In der kategorialen Auswertung werden die ausgewählten Module hinsichtlich der Beantwortung der Items betrachtet. Am Beispiel der depressiven Symptomatik wird bei dem entsprechenden Item ausgewertet, wie viele Fragen mit der Aussage „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet wurden. Sind fünf oder mehr Fragen mit mindestens dieser Aussage beantwortet worden, kann man die Diagnose eines Major Depressive Syndroms stellen. Bei der kontinuierlichen Diagnostik werden Skalensummenwerte aufgrund der numerischen Bewertung der einzelnen Items gebildet. Zum Beispiel wird der Skalensummenwert „Depressivität“ durch Verwendung der neun Items des Depressionsmoduls berechnet. Die vier Antwortkategorien erhalten die Werte 0 bis 4 und der Skalenpunktwert „Depressivität“ entspricht der Summe der einzelnen Items und bewegt sich zwischen 0 und 27 Punkten. Bei einem Punktwert unter 5 kann man von dem Fehlen einer depressiven Störung ausgehen. Die höheren Abstufungen geben dann den Schweregrad und das Ausmaß der depressiven Störung an. Diese Werte können u. a. auch zur Verlaufsdagnostik eingesetzt werden. Der PHQ-D kann sowohl als psychodiagnostisches Instrument als auch im Rahmen von Forschungsfragestellungen eingesetzt werden. Außerdem ist er zur Erstdiagnostik und auch zur Verlaufsbeurteilung (z.B. Therapiekontrolle, Follow-up) von psychischen Störungen geeignet. Die Diagnose mittels PHQ-D beruht ausschließlich auf den Selbstangaben des Patienten. Um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen, sollten im Gespräch ergänzende eigen- und/oder fremdanamnestiche Informationen hinzugezogen werden. Es findet lediglich eine Diagnostik auf Syndromebene statt, da mit dem Fragebogen nicht alle Informationen erfasst werden können, die für eine vollständige Psychodiagnostik notwendig sind. Die amerikanische Originalversion des PHQ-D ist in Hinblick auf die in USA angewendeten Kriterien des DSM-IV konstruiert. Daher entsprechen die abgefragten diagnostischen Kriterien weitgehend diesem System. In Deutschland wird im Wesentlichen die ICD-10 als diagnostischer Schlüssel eingesetzt. Deshalb sind in einer Tabelle die diagnostischen Kategorien sowohl nach ICD-10 als auch nach DSM-IV angegeben. Auf Basis dieser Tabelle kann durch die Syndromdiagnose aus

dem Gesundheitsfragebogen und dem ärztlichen Gespräch eine entsprechende Störungsdiagnose gestellt werden (43).

4.2.1.3 Validierung des PHQ-D

Die Validierung des deutschen PHQ-D erfolgte anhand einer Stichprobe von ambulanten Klinikpatienten und Hausarztpatienten, wobei als diagnostischer Goldstandard das „Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID-I)“ genutzt wurde. Die Untersuchung mit dem PHQ-D erfolgte an einer Stichprobe von 1619 Patienten. Bei einer Substichprobe von 528 Patienten wurde das SKID-I durchgeführt und der PHQ-D erhoben. In der Substichprobe zeigte sich bei der Diagnose der Major Depression eine sehr gute Kriteriumsvalidität bei medizinischen Patienten. Die Sensitivität lag bei 95% und die Spezifität bei 86%. Des Weiteren ergaben sich gute Testergebnisse für die Diagnose einer Panikstörung mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 98% bei medizinischen Patienten. Somit kann von einer guten Validität des Instrumentes bei der Diagnostik psychischer Störungen ausgegangen werden (43, 44). Thekkumpurath et al. haben die diagnostische Genauigkeit des PHQ-D beim Screening auf eine Major Depression bei Krebspatienten untersucht. Bisher gab es noch keine Einigung über ein geeignetes Screeninginstrument bei Krebspatienten. Die Patienten wurden mit der „Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)“ getestet und erhielten zusätzlich ein SKID-I, wenn sie den cut-off-Wert für eine Major Depression erreicht hatten. Zusätzlich wurde der PHQ-D erhoben. Es zeigte sich eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 81% für die Diagnose einer Major Depression, wenn der cut-off-Wert etwas niedriger als der übliche Algorithmus gewählt wurde (≥ 8). Zusammenfassend wurde der PHQ-D jedoch als Screeninginstrument für eine Major Depression empfohlen. Bei positivem Ergebnis sollte ein Interview zur Diagnosesicherung erfolgen (45).

4.2.1.4 Nutzung des PHQ-D als diagnostisches Instrument

In der vorliegenden Studie wurde der PHQ-D genutzt, um zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten die depressive Symptomatik (D-SYM) und allgemeine somatische Beschwerden (SOMSYM) mit den dazugehörigen Modulen zu erheben. Als Module wurden die Themenbereiche Somatoforme Störungen, Depressive Störungen, Angststörungen, Alkoholmissbrauch, Psychosoziale Funktionsfähigkeit und Psychosoziale Stressoren ausgewählt. In der Auswertung wurde die kontinuierliche Diagnostik wie oben

beschrieben vorgenommen. Durch die Skalensummenwerte für die depressive Symptomatik und die somatischen Beschwerden konnten die Schweregrade der Symptome erfasst und im Verlauf miteinander verglichen werden (43).

Eine Abbildung des verwendeten Fragebogens ist als Anlage dargestellt.

4.2.2 Psychoonkologische Basisdokumentation (PO-Bado)

Die psychoonkologische Basisdokumentation ist eine Fremdeinschätzungsskala zur Beschreibung des subjektiven Befindens von Tumorpatienten. Sie hat die Zielstellung, die psychologische Einordnung des Patienten zu vereinheitlichen und transparente Grundlagen zur Feststellung der psychosozialen Unterstützungsbedürftigkeit zu schaffen. Des Weiteren trägt sie zur Verbesserung der klinischen Kommunikation mit und über den Patienten bei und unterstützt die psychoonkologische Forschung (46, 47).

In der Regel erfolgt die Dokumentation nach dem Erstgespräch durch den Behandelnden. Sie erfasst den aktuellen Zustand des Patienten während der letzten drei Tage. Als Voraussetzung für die Dokumentation gilt das persönliche Gespräch mit dem Patienten, welches im Umfang auch ausreichend Zeit zur nonverbalen Kommunikation erlauben sollte. Der Interviewer soll verschiedene Teilbereiche besprechen, wie körperliche Belastungen und das somatische Befinden des Patienten, psychische Belastungen und das seelische Befinden sowie zusätzliche Belastungsfaktoren (familiäre, wirtschaftliche/berufliche und andere krankheitsbedingte oder krankheitsunabhängige Probleme). Bei den Angaben geht es nicht um eine Symptombeschreibung, sondern um das individuelle Erleben des Patienten. Bei der Bewertung sollte man immer die zentrale Frage bedenken „Wie stark leidet der Patient unter den einzelnen Aspekten oder Folgen seiner Krankheit?“ Die einzelnen Faktoren werden anhand einer Skala von 0 (= nicht) bis 4 (= sehr) gewertet, wobei die Abstände zwischen den einzelnen Werten als gleich anzusehen sind. Zu den somatischen Belastungen werden sowohl körperliche Beschwerden als auch funktionelle Einschränkungen gezählt wie Erschöpfung/Mattigkeit, Schmerzen, Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens und weitere somatische Belastungen (z.B. Übelkeit, Verlust von Körperteilen, sexuelle Funktionsstörungen). Im Bereich der psychischen Belastungen und dem seelischen Befinden werden Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen/Verunsicherung, kognitive Einschränkungen (z.B. Konzentrations-/Gedächtnisstörung), Hilflosigkeit/Ausgeliefertsein, Angst/Sorgen/Anspannung,

Scham/Selbstunsicherheit, Trauer/Niedergeschlagenheit/Depressivität und weitere psychische Belastungen (z.B. Wut, Ärger, Schuldgefühle) bewertet. Aus den vier Items zu den somatischen Belastungen und den acht Items zu den psychischen Belastungen wird jeweils zusätzlich ein Summenwert gebildet. Der Bereich der zusätzlichen Belastungsfaktoren beinhaltet vier Items und behandelt belastende Probleme im Familien- oder Freundeskreis, belastende wirtschaftliche/berufliche Probleme sowie krankheitsbedingte und -unabhängige Belastungsfaktoren. Ein weiterer Bereich enthält soziodemographische und medizinische Angaben und besteht aus 15 Items. Es werden zum Beispiel Angaben zur familiären Situation, zur Tumordiagnose, weiteren somatischen Erkrankungen und zum aktuellen Funktionsstatus (WHO-ECOG-Skala) gemacht. Schließlich erfragt ein Item die Indikationsstellung für eine professionelle psychoonkologische Unterstützung.

Die PO-Bado wurde in einem 3jährigen Entwicklungsprozess hinsichtlich einheitlicher Begriffe und Beurteilungskriterien, mit denen das seelische und körperliche Befinden von Tumorpatienten zutreffend beschrieben und eingeordnet werden kann, bearbeitet. Durch schrittweise Strukturierung und Konzentrierung einer Basisversion entstand ein Variablenatz, der sich auf die wichtigsten psychosozialen Faktoren beschränkt. Die psychometrische Prüfung der PO-Bado schloss die Evaluation der konvergenten und diskriminanten Validität und die Homogenität der einzelnen Skalen (Cronbachs Alpha) ein. Die entsprechenden Daten entstammten einer Patientenstichprobe von 746 Patienten. Als Validierungstests wurden der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS-D; Herrmann et al., 1995) und der „Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten“ (FBK-R23; Herschbach et al., 2003) genutzt. Die Inter-Rater-Reliabilität wurde über eine Übereinstimmung der Urteile verschiedener Rater bei gleichen Patienten berechnet (der intraklassische Korrelationskoeffizient (ICC) variierte zwischen 0,79-0,85 für die körperlichen Items und lag zwischen 0,75-0,90 für die psychologischen Items, lediglich der ICC für Hoffnungslosigkeit lag nur bei 0,47) (47). In den verschiedenen Entwicklungsphasen wurde die PO-Bado in über 70 Einrichtungen von mehr als 100 Untersuchern bei über 2000 Patienten erprobt, wobei deutlich wurde, dass die Dokumentation für den Akut- und Rehabilitationsbereich geeignet ist und sowohl in der stationären als auch ambulanten Behandlung eingesetzt werden kann. Die PO-Bado kann nach entsprechender Einweisung von Ärzten, Krankenpflegekräften, Psychologen und Sozialarbeitern angewendet werden.

Durch die PO-Bado kann bei allen Krebspatienten bundesweit die Befunderhebung nicht nur unter organmedizinischen, sondern auch unter seelischen Gesichtspunkten auf einem einheitlichen Niveau und mit hoher Qualität durchgeführt werden. Außerdem wird sichergestellt, dass die Qualitätssicherung auch im Bereich der psychischen Diagnostik und Versorgung verankert wird (48).

Bei den stationären Patienten der vorliegenden Erhebung wurde die psychoonkologische Basisdokumentation als zusätzliches diagnostisches Instrument durch den Psychologen der Klinik durchgeführt.

Eine Abbildung des verwendeten Instruments ist in der Anlage ersichtlich.

4.2.3 Soziodemographische Dokumentation

Durch die soziodemographische Dokumentation wurden Angaben der Patienten bezüglich ihrer familiären Situation, der Nationalität, der Schul- und Ausbildung, der momentanen Erwerbstätigkeit und des Einkommens erfasst. Diese Angaben wurden im Rahmen der Psychotherapeutischen Standarddiagnostik durch den Psychoonkologen der Klinik für Hämatologie und Onkologie mit erhoben.

4.2.4 Klinische Dokumentation nach NCI-CTCAE

Um die Nebenwirkungen und Komplikationen im Verlauf der zytostatischen Chemotherapie erfassen zu können, wurden die Krankenakten der stationären Patienten durchgearbeitet und anhand einer Dokumentation in Anlehnung an die National Cancer Institut-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) ausgewertet. Die „NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events“ ist eine Nomenklatur, welche genutzt wird um unerwünschte Ereignisse (Adverse Events, AE) zu beschreiben. Dabei existiert eine Einteilung in verschiedene Organsysteme (zum Beispiel Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems), wobei für jedes Organsystem eine Schweregrad-Skala der unerwünschten Ereignisse erstellt wurde. Die Schweregrade reichen von Grad 1 (= mild; asymptomatisch oder milde Symptome; klinische oder diagnostische Beobachtung; keine Intervention indiziert) bis Grad 5 (= Tod, verursacht durch das unerwünschte Ereignis). Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als ungünstiges und unbeabsichtigtes Zeichen (eingeschlossen ist ein von der Norm abweichendes Laborergebnis), Symptom oder eine Erkrankung, die zeitlich assoziiert ist mit einer medizinischen Behandlung oder einem

Eingriff. Dabei kann die medizinische Behandlung oder der Eingriff ursächlich sein, muss es aber nicht zwingend sein.

Die CTCAE-Skalen wurden vom National Cancer Institut des U.S. Department of Health and Human Services, USA erstellt und gelten als Standard zur Erfassung von unerwünschten Ereignissen in der Onkologie. Sie wurden 1998 als CTC v2.0 eingeführt und werden seitdem regelmäßig aktualisiert (49).

Folgende biomedizinischen Parameter wurden in der vorliegenden Arbeit erfasst:

- Fieber/Temperatur
- Infektionen
- Antibiotikagabe
- Diarrhoe
- Erbrechen
- Mukositis
- Schmerzen
- Schüttelfrost
- Erythrozytenkonzentrate

Die Dokumentation erfolgte täglich durch medizinisches Pflegepersonal bei Auftreten von Symptomen. Die Erfassung erfolgte wie bei den NCI-CTCAE in einem fünfstufigen System, wobei in der vorliegenden Arbeit die Gradeinteilung von Grad 0 (= keine Symptome) bis Grad 4 (= lebensbedrohlich) für die Parameter Fieber/Temperatur, Infektion, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis und Schmerz erfolgte. Für die graduelle Bewertung des Parameters Infektion wurde die Gabe von Antibiotika berücksichtigt und es erfolgte eine Einteilung nach Grad 0 = keine, Grad 1 = gering, nicht therapiebedürftig, Grad 2 = mäßig, orale Antibiotika notwendig, Grad 3 = stark, i.v.-Antibiotika/Antimykotika und Grad 4 = lebensbedrohliche Sepsis. Der Parameter Schüttelfrost wurde in drei Schweregraden erfasst, und zwar Grad 0 = kein, Grad 1 = gering oder kurzfristig und Grad 2 = ausgeprägt und langanhaltend. Die Einteilung der Schweregrade für den Parameter Schmerzen erfolgte in Grad 0 = keine, Grad 1 = gering, ohne Schmerzmittel, Grad 2 = mäßig, mit Schmerzmittelgabe, Grad 3 = stark, mit Schmerzmittelgabe und Grad 4 = trotz Schmerzmittelgabe stark. Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten wurde numerisch erfasst.

4.2.5 Der Somatische BelastungsScore (SBS)

Für die Berechnung des Somatische BelastungsScore nach Koehler et al. (50) wurden nach Erfassung der Symptome die Anzahl der Tage für jede einzelne Nebenwirkung getrennt nach den Schweregraden gezählt. Sie wurden anschließend durch die Dauer des Therapieintervalls T1 - T2 dividiert. Dadurch ist die Bewertung relevanter Nebenwirkungen unabhängig vom Einfluss unterschiedlicher Zeitintervalle möglich, die bei hämatologischen Erkrankungen vom Therapieregime abhängig sind. Die Werte dieses Scores liegen zwischen 0 und 1. Ein Wert von 0,25 für die Nebenwirkung Temperatur mit Schweregrad 2 bedeutet also, dass in einem Zeitintervall von zum Beispiel 40 Tagen an 10 Tagen Fieber bis 40 Grad vorgelegen hat. Um der mit dem Schweregrad zunehmenden somatischen Belastung Rechnung zu tragen, wurde jeder Score mit dem Wert des NCI-CTCAE-Grades multipliziert, also im oben genannten Beispiel mit 2. Um eine gute mnemotechnische Präsentation zu erreichen wurde anschließend mit 100 multipliziert, so dass vier Scores pro Nebenwirkung entstehen (G1-SBS bis G4-SBS), im Beispiel also G2-SBS Temperatur: $0,25 \times 2 \times 100 = 50$. Sie präsentieren die relative somatische Belastung durch eine Nebenwirkung und einen Schweregrad in Anlehnung an NCI-CTCAE in einem definierten Behandlungsintervall. In dieser Untersuchung wird aus den G1-SBS bis G4-SBS ein Overall-SBS (O-SBS, Gesamt-SBS) gebildet (50), der die einzelnen Grade durch Summation zusammenfasst und die Gesamt-Belastung durch eine Nebenwirkung im entsprechenden Zeitintervall darstellt, zum Beispiel O-SBS-Temperatur = G1-SBS + G2-SBS + G3-SBS + G4-SBS. Schließlich wird ein Overall-SBS für das Behandlungsintervall (O-SBS-T1-T2) als Mittelwert der O-SBS der Nebenwirkungen (O-SBS-Nebenwirkung) berechnet (50). Er gibt die mittlere somatische Belastung des Patienten aufgrund der erfassten Nebenwirkungen an, beispielsweise

$$\text{O-SBS-T1-T2} = (\text{O-SBS-Temperatur} + \text{O-SBS-Diarrhoe} + \text{O-SBS-Mukositis} + \text{O-SBS-Schmerzen}) / 4)$$

Es ist üblich, die erhobenen Nebenwirkungen nach NCI-CTCAE in einem Toxizitätsprofil zusammenzufassen, in dem eine von mehreren Varianten der „worst-grade-Methode“ angewendet werden (51). In dieser Arbeit werden zusätzlich zu den beschriebenen Somatischen BelastungsScores die Ergebnisse der max-grade- und der max-time-Methoden angegeben. Die max-time-Methode gibt für jeden Patienten den höchsten Grad nach NCI-CTCAE für jede der erfassten Nebenwirkungen im Therapieintervall an (50). Die max-grade-Methode verdichtet die max-time-Toxizitäten zu einer Zahl pro Patient,

in dem sie den höchsten Grad nach NCI-CTCAE aller erfassten Nebenwirkungen angibt (51).

In dieser Arbeit wird der Zusammenhang zwischen den O-SBS und der depressiven Symptomatik untersucht.

4.3 Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS („Statistical Products and Service Solutions“, früher „Statistical Package for the Social Sciences“) für Windows durchgeführt. SPSS ist ein Programmsystem zur Datenverwaltung und statistischen Datenanalyse.

Jeweils in Abhängigkeit von den Skalenniveaus und Verteilungsformen der erhobenen Merkmale wurden entweder parametrische oder nichtparametrische Methoden angewendet. Von besonderer Bedeutung für diese Untersuchung ist die Entscheidung, ob die Summenskalenwerte des PHQ-D, insbesondere die der Teilmodule zu den depressiven Erkrankungen und zu den allgemeinen somatischen Beschwerden, ordinal- oder intervallskaliert sind. Die depressive Symptomatik wurde in den Forschungshypothesen dieser Arbeit als Kriteriumsvariable ausgewählt. Würde man sie als ordinale Variable behandeln, könnten alle Hypothesen nur mit nichtparametrischen Methoden überprüft werden.

Die Items des PHQ-D, aus denen die Summenskalenwerte durch Addition gebildet werden, sind kategorial skaliert. Für die Summenskalenwerte der depressiven Symptomatik und der allgemeinen somatischen Beschwerden werden in der Literatur hingegen häufig Stichprobenmittelwerte und -standardabweichungen angegeben (s. z. B. 44). Hinz et al führen eine multiple lineare Regression mit der depressiven Symptomatik als abhängige Variable durch (52). In diesen Fällen werden die PHQ-D-Summenskalenwerte offensichtlich als intervallskaliert betrachtet. Die Diskussion über die Skalenniveaus von Summenskalenwerten kategorial skaliertter Items, den sogenannten Likert-Skalen, wird kontrovers geführt (s. z. B. 53, S.80; 54)

Da die Frage nach dem Skalenniveau nicht eindeutig beantwortet werden kann, werden in dieser Untersuchung für Auswertungen der Summenskalenwerte des PHQ-D auch parametrische Verfahren eingesetzt, wenn gleichzeitig die Verteilungsvoraussetzungen

erfüllt sind. Wenn Verteilungsvoraussetzungen nicht erfüllt sind, werden nichtparametrische Methoden angewendet. Im Anhang werden dagegen die Ergebnisse von parametrischen und entsprechenden nichtparametrischen Methoden zu Vergleichszwecken nebeneinandergestellt. Damit wird der Robustheit der parametrischen Verfahren gegenüber Verletzungen der Verteilungsvoraussetzungen Rechnung getragen (53, S.80).

Die Skalenniveaus für die untersuchten Merkmale sind im Anhang Tabelle 9.2-1 wiedergegeben. Für die Summenskalenwerte der Teilmodule des PHQ-D sind beide in der Fachliteratur verwendeten Skalenniveaus angegeben.

Als Signifikanzniveau wurde hier bei allen folgenden statistischen Tests a priori $\alpha < ,05$ festgelegt.

Für die Merkmale mit Intervallskalierung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest mit Lilliefors-Korrektur (55) auf Normalverteilung geprüft. Die Korrektur ist notwendig, weil die Parameter der theoretisch postulierten Normalverteilung nicht im Voraus bekannt sind. Werden sie, wie im vorliegenden Fall, aus der auf Anpassung zu beurteilenden Stichprobe geschätzt, entscheidet der Anpassungstest häufiger zugunsten der Normalverteilung (53, S.321f.). Die Anpassungsprüfung auf Normalverteilung wurde trotz der beschriebenen Unsicherheit des Skalenniveaus auch für die Summenskalenwerte des PHQ-D durchgeführt.

Im Rahmen der deskriptiven Analyse werden Mittelwert und Median als Maße der zentralen Tendenz und als Dispersionsmaß Standardabweichung und mittlere Quartildifferenz $Q = (P_{75} - P_{25})/2$ verwendet, wobei P_{25} und P_{75} die Perzentile bei 25% bzw. 75% bezeichnen (53, S.75).

Gruppenunterschiede wurden abhängig von Annahmen über Skalenniveau und Verteilungsform mit dem Mann-Whitney-Test (zwei unabhängige Stichproben), Kruskal-Wallis-Test (mehr als zwei unabhängige Stichproben) als nichtparametrische Methoden und mit t-Test (zwei unabhängige Stichproben) und einfaktorieller ANOVA (mehr als zwei unabhängige Stichproben) als parametrischer Methode getestet. Für Gruppenunterschiede zu den Beobachtungszeitpunkten T1 und T2 wurden der Wilcoxon-Test und der t-Test bei verbundenen Stichproben als nichtparametrische bzw. parametrische Methode verwendet. Als Maß für die Effektstärken wurde Cohen's d mit der t-Statistik für un-

hängige Stichproben

$$d = t \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

bzw. Cohen's d für verbundene Stichproben $d = t \cdot \sqrt{\frac{1}{N}}$

verwendet (56).

Die Effektstärken werden nach den Richtlinien von Cohen (57) als klein für $d = 0,2$; mittel für $d = 0,5$ und groß für $d = 0,8$ eingeschätzt. Bivariate Korrelationskoeffizienten wurden mit

$$d = \frac{2 \cdot r}{\sqrt{1 - r^2}}$$

in Cohens' d konvertiert (58).

Die Forschungshypothesen dieser Arbeit sind Zusammenhangshypothesen. Sie wurden a priori formuliert und sind gerichtet, so dass einseitig zu testen ist. Als Zusammenhangsmaße werden primär Rangkorrelationen nach Spearman mit der Korrektur auf Rangbindung nach Horns (53, S.414) verwendet, da die abhängige Variable nicht normalverteilt ist. Partielle Rangkorrelationen werden nach dem Verfahren von Johnson (53, S.444f; 59) gebildet und mittels χ^2 -Test auf Signifikanz überprüft. Bei Rangbindungen wird die Methode der Rangaufteilung eingesetzt (53, S.69). Zusätzlich werden im Hinblick auf die Robustheit parametrischer Tests gegenüber Verletzungen ihrer Voraussetzungen die Korrelationskoeffizienten nach Bravais-Pearson und die partiellen Korrelationskoeffizienten angegeben.

In den gebildeten Subgruppen werden nur die Effektstärken betrachtet und die Signifikanzniveaus in den zugehörigen Tabellen angegeben.

Die Forschungshypothesen der prospektiven Studie sind auf den Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den allgemeinen somatischen Beschwerden bzw. dem O-SBS-T1-T2 bezogen. Die Thesen wurden a priori formuliert und begründet. Bei den untersuchten Zusammenhängen zwischen depressiver Symptomatik und den einzelnen O-SBS der Nebenwirkungen handelt es sich um abhängige Tests, da triviale Korrelationen zwischen den O-SBS der Nebenwirkungen und dem aus ihnen gebildeten Durchschnittswert O-SBS-T1-T2 bestehen. Eine α -Fehler-Korrektur ist daher nicht notwendig (53, S.54).

Die Daten der drop out-Stichprobe konnte nicht ausgewertet werden, da diese lediglich an einem Messzeitpunkt (T1) untersucht werden konnte und somit keine Verlaufsbeurteilung möglich war.

5 Darstellung und Begründung der zu untersuchenden Hypothesen

5.1 Darstellung der Hypothesen

- I Die Ausprägung der depressiven Symptomatik (D-SYM) korreliert positiv mit den allgemeinen somatischen Beschwerden (SOMSYM) im Behandlungsverlauf (T1, T2).
- II Die Ausprägung der depressiven Symptomatik (D-SYM) zu Behandlungsbeginn korreliert positiv mit der somatischen Belastung aufgrund Chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen im Behandlungsintervall 1 (T1 - T2).

5.2 Begründung der zu untersuchenden Hypothesen

Die Hypothese I ist unter der Annahme formuliert, dass die Ausprägung des psychischen Distresses, in diesem Fall die depressive Symptomatik, in Zusammenhang mit körperlichen Beschwerden während der Tumortherapie steht. Diesbezüglich existieren bereits begründete Aussagen. Kroenke et al. konnten zeigen, dass zahlreiche somatische Symptome bei 98% der untersuchten Krebspatienten, die unter Schmerzen und/oder Depressionen litten, vorhanden waren. Die Beschwerden traten dabei unabhängig von der Art der Krebserkrankung und dem Stadium auf und es wurde diskutiert, dass die Therapie ein wesentlicher Einflussfaktor ist (4). Auch bei hämato-onkologischen Patienten konnte bereits in einigen Untersuchungen gezeigt werden, dass verschiedene somatische Symptome in Zusammenhang mit psychischen Distress wie zum Beispiel depressiver Symptomatik oder Ängsten stehen und im Behandlungsverlauf zunehmen (7, 15, 21, 26, 33). Zittoun et al. beschreiben sogar eine mögliche „psychische Aplasie“ parallel zu der im Knochenmark nach zytotoxischer Chemotherapie, da mit vermehrten somatischen Beschwerden und ansteigenden Nebenwirkungen während der Therapie auch der psychische Distress anstieg. Mit anschließender Erholung der hämatologischen Parameter zeigte sich auch ein Rückgang des psychischen Distresses (15).

Die Hypothese II ist unter der Annahme formuliert, dass eine ausgeprägtere depressive Symptomatik auch stärkere und vermehrte Nebenwirkungen im Behandlungszeitraum zur Folge hat. Zusammenhänge zwischen psychischem Distress wie zum Beispiel Ängste und Depressionen und Nebenwirkungen einer Tumortherapie sowie das gleichzeitige Auftreten sind häufig beschrieben (7, 8, 12, 13).

Schulz-Kindermann et al. konnten jedoch in einer Studie zur Vorhersage von Mundschmerz (durch Mukositis verursacht) und psychischem Distress bei hämatologischen Patienten nach Knochenmarktransplantation nur geringe Zusammenhänge zwischen stärkerem Mundschmerz/Mukositis und vermehrten Ängsten oder depressiver Stimmung im Behandlungsverlauf finden. Es zeigte sich jedoch eine tendenziell positive Korrelation zwischen Depression zu Beginn der Behandlung und Schmerzen in der ersten Woche nach Transplantation, so dass die Depression als prädiktiver Faktor gewertet wurde (13). Prieto et al. konnten in einer Untersuchung, ob psychiatrische Morbidität (Anpassungsstörungen, affektive Störungen, Angststörungen und Delirien) den Krankenhausaufenthalt bei hämatologischen Transplantationspatienten verlängert, einen positiven Zusammenhang finden. Sie postulierten, dass die psychiatrische Morbidität ein indirekter Hinweis für die Schwere der Komplikationen oder die behandlungsabhängige Toxizität ist (27). Ansonsten findet man häufig Studien, die sich mit erlernten Ängsten und negativen Erwartungen bezüglich bestimmter Nebenwirkungen (vor allem Übelkeit und Erbrechen) unter einer repetitiven zytotoxischen Chemotherapie befassen und signifikante Zusammenhänge beschreiben (16, 18, 19, 20).

6 Ergebnisse

6.1 Beschreibung der Stichprobe

Das Patientenkollektiv bestand aus 57 Patienten, davon waren 27 weiblich und 30 männlich. Der Altersmittelwert lag bei 51,1 Jahren. Hinsichtlich der untersuchten Erkrankungen konnten 25 Patienten mit einer akuten Leukämie und 29 Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom verzeichnet werden, sowie 3 Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom. Bei 49 Patienten lag eine Ersterkrankung vor, bei drei Patienten ein Zweitumor und bei fünf Patienten ein Rezidiv (Tabelle 6.1-1).

Tabelle 6.1-1 Soziodemografische und medizinische Daten der Patienten (N = 57)

		n (%)
Geschlecht	männlich	30 (52,6)
	weiblich	27 (47,4)
Alter	Mittelwert	51,1
Diagnose	de novo AML	15 (26,3)
	sekundäre AML	3 (5,3)
	B-ALL	7 (12,3)
	aggressives NHL	29 (50,8)
	Hodgkin-Lymphom	3 (5,3)
aktueller Krankheitsstatus	Ersterkrankung	49 (86,0)
	Zweitumor	3 (5,3)
	Rezidiv	5 (8,7)

Alle Patienten wurden nach aktuellen Therapieprotokollen, in den meisten Fällen im Rahmen von Studien, behandelt. Bei den Patienten mit der Diagnose Akute myeloische Leukämie bestand die Therapie altersabhängig aus einem Induktionszyklus gefolgt von in der Regel drei Konsolidierungszyklen, wenn eine komplette Remission erreicht worden war. Die verabreichten Substanzen waren Cytarabin, Idarubicin und Mitoxantron. Die Patienten mit AML waren im Mittel 48 Tage in stationärer Behandlung bis zum zweiten Messzeitpunkt (T2) und elf Tage zuhause. Die Patienten mit Akuter lymphatischer Leukämie

der B-Zellen wurden ebenfalls altersabhängig mit folgenden Substanzen behandelt: Cyclophosphamid, Rituximab, Vincristin, Daunorubicin, Idarubicin, Cytosin-Arabinosid, Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Asparaginase, Doxorubicin, Cytarabin, Prednisolon, Dexamethason. Je nach Alter, Stadium der Erkrankung, Risikoprofil und Therapieprotokoll bzw. Therapieempfehlungen wurden die B-ALL-Patienten bis zum Messzeitpunkt 2 (T2) mit ein bis drei Zyklen behandelt. Sie verbrachten durchschnittlich 37 Tage in stationärer Behandlung und 28 Tage zuhause bis zum zweiten Erhebungszeitpunkt. Die Behandlung der Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen bestand aus einigen unterschiedlichen Therapieprotokollen, je nach Krankheitsentität, Alter der Patienten, Stadium der Erkrankung oder Befall. Daraus folgte auch eine variable Anzahl an Zyklen, diese lag zwischen zwei und vier bis zum zweiten Messzeitpunkt (T2). An Substanzen erhielten die NHL-Patienten Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Adriamycin, Prednisolon/Prednison, Rituximab, Fludarabin, Interferon-alpha, Mitoxantron, Etoposid, Bendamustin, Cytarabin, Cisplatin und Dexamethason. Die NHL-Patienten waren im Mittel 20 Tage in stationärer Behandlung und 43 Tage zuhause bis zum zweiten Messzeitpunkt (T2). Die Patienten mit Hodgkin-Lymphom wurden nach der zu diesem Zeitpunkt aktuellen Studie mit sechs Zyklen BEACOPP eskaliert behandelt, wobei sie drei Zyklen bis zum zweiten Erhebungszeitpunkt erhielten. Das Behandlungsschema bestand aus Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison. Sie waren durchschnittlich 28 Tage im Krankenhaus und 57 Tage zuhause bis zum Messzeitpunkt 2 (T2).

Im Anhang Tabelle 9.1-13 sind die Patientenzahlen in Abhängigkeit von der Diagnose und den zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuellen Therapieprotokollen angegeben.

6.2 Bildung von Untergruppen

Die Stichprobe enthält Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern. Die Ergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv sind Aggregationen über Krankheitsbilder, die sich möglicherweise hinsichtlich der untersuchten Zusammenhänge unterscheiden. Skarstein et al. weisen für ein Kollektiv von Krebspatienten einen Zusammenhang zwischen Depressivität und der Konzentration von Hämoglobin im Blut nach (61). Etwa die Hälfte der Patienten der hier untersuchten Stichprobe hat aufgrund niedriger Hämoglobinkonzentrationen Erythrozytenkonzentrate erhalten. Die Häufigkeit, mit der auf kritische

Werte der Hämoglobinkonzentration reagiert werden muss, kann als Maß für die durchschnittliche Konzentration von Hämoglobin im Blut betrachtet werden. Der von Skarstein et al. beobachtete Zusammenhang zwischen Depressivität und Hämoglobinkonzentration im Blut (61) lässt vermuten, dass die depressive Symptomatik zwischen den Patienten *mit* und *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten signifikante Unterschiede aufweist. Diese Vermutung wurde in einer ergänzenden explorativen Analyse mit dem Ziel untersucht, Hypothesen für weitere Untersuchungen zu generieren.

Fast alle Patienten, die unter Leukämien litten, haben Erythrozytenkonzentrate erhalten (23 von 25 Patienten). Fast alle Patienten, die unter Lymphomen litten, haben keine Erythrozytenkonzentrate erhalten (27 von 32 Patienten), die übrigen 5 Lymphompatienten haben vergleichsweise wenige Konzentrate erhalten (durchschnittlich 3 gegenüber durchschnittlich 9,5 Konzentraten in der der Leukämie-Gruppe). Die Gruppierung nach Erythrozytenkonzentraten entspricht damit ungefähr einer Gruppierung nach Leukämie bzw. Lymphomen.

Im Anhang werden weiterhin die Ergebnisse für eine Gruppeneinteilung nach Krankheitsbildern (de novo AML und aggressive NHL) angegeben. Die Ergebnisse zeigen keine grundlegenden Unterschiede zu der Gruppenbildung nach Gabe von Erythrozytenkonzentraten.

6.3 Skalenniveaus und Verteilungsformen

Für die Summenskalenwerte der depressiven Symptomatik (D-SYM) und der allgemeinen somatischen Beschwerden (SOMSYM) werden in der Literatur entweder ordinale Verteilungen oder Intervall-Skalierung angenommen (siehe Kapitel 4.3). Die O-SBS der Nebenwirkungen und die O-SBS-T1-T2 sind intervallskaliert.

Die Skalenniveaus für alle in dieser Arbeit untersuchten Merkmale und die Analyseergebnisse zu ihren Verteilungsformen sind im Anhang Tabelle 9.2-1 zusammengefasst.

Wenn für die depressive Symptomatik (D-SYM) und die allgemeinen somatischen Beschwerden (SOMSYM) Intervallskalierung unterstellt wird, können folgende Aussagen zu den Verteilungsformen gemacht werden:

Für die gesamte Stichprobe sind die Skalenwerte der depressiven Symptomatik (D-SYM) an beiden Beobachtungszeitpunkten (T1 und T2) nicht normalverteilt. Die Skalenwerte

der allgemeinen somatischen Beschwerden (SOMSYM) sind zum Erhebungszeitpunkt T1 nicht normalverteilt, zum Zeitpunkt T2 liegt eine Normalverteilung vor.

In der Untergruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten sowie in der Gruppe mit der Diagnose de novo AML sind die depressive Symptomatik zum Zeitpunkt T1 (D-SYM T1) und die allgemeinen somatischen Beschwerden zum Zeitpunkt T1 (SOMSYM T1) normalverteilt. Zum Zeitpunkt T2 ist die depressive Symptomatik (D-SYM T2) in den beiden Gruppen nicht normalverteilt, bei den allgemeinen somatischen Beschwerden liegt zum Zeitpunkt T2 (SOMSYM T2) jeweils Normalverteilung vor.

Für die Patientengruppe *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten sind die depressive Symptomatik und die allgemeinen somatischen Beschwerden zum Zeitpunkt T1 (D-SYM T1 und SOMSYM T1) nicht normalverteilt, zum Zeitpunkt T2 sind beide Merkmale normalverteilt. Bei den Patienten mit aggressiven NHL sind sowohl die depressive Symptomatik (D-SYM) als auch die allgemeinen somatischen Beschwerden (SOMSYM) an beiden Erhebungszeitpunkten normalverteilt.

In der gesamten Stichprobe, der Untergruppe *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten und der Untergruppe mit aggressiven NHL sind alle in der Arbeit untersuchten O-SBS-T1-T2 nicht normalverteilt. Die O-SBS-T1-T2 in der Gruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten und in der Gruppe mit de novo AML sind normalverteilt.

Die berechneten O-SBS über die verschiedenen Nebenwirkungen sind für die gesamte Stichprobe nicht normalverteilt, aber intervallskaliert. Der O-SBS-Erbrechen und der O-SBS-Schüttelfrost sind auch für alle Untergruppen nicht normalverteilt. Der O-SBS-Diarrhoe ist für alle Untergruppen außer für die Patienten mit de novo AML nicht normalverteilt. Die übrigen O-SBS der Nebenwirkungen sind für Patienten *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten und für die Untergruppe mit de novo AML normalverteilt. Für die Untergruppe *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten und die Gruppe mit aggressiven NHL sind sie nicht normalverteilt.

Aufgrund der beobachteten Verteilungsformen sind die primären Hypothesen unabhängig von Annahmen zum Skalenniveau der depressiven Symptomatik (D-SYM) und den allgemeinen somatischen Beschwerden (SOMSYM) parameterfrei zu testen. Wenn ebenfalls die Untergruppen der Stichprobe in die Prüfung einbezogen werden, kann in einigen Fällen parametrisch getestet werden. Dies ist möglich, wenn bei den Summenskalenwer-

ten der depressiven Symptomatik (D-SYM) und den allgemeinen somatischen Beschwerden (SOMSYM) Intervallskalierung unterstellt wird. Lediglich in diesen wenigen Fällen sind Annahmen zum Skalenniveau notwendig. Auf die inhaltliche Interpretation ergeben sich nur dann Auswirkungen, wenn die Ergebnisse durch die getroffene Wahl signifikant beeinflusst werden. In den Kapiteln 9.2 bis 9.4 des Anhangs werden die Ergebnisse der nichtparametrischen und parametrischen Tests gegenübergestellt. Daraus geht hervor, dass für die vorliegende Untersuchung nur zwei Ergebnisse von Annahmen über das Skalenniveau der depressiven Symptomatik (D-SYM) abhängig sind, nämlich der Mittelwertunterschied der depressiven Symptomatik zwischen weiblichen und männlichen Patienten und der Mittelwertunterschied zwischen Patienten mit de novo AML und aggressiven NHL, siehe Anhang Tabelle 9.2-5.

6.4 Deskriptive Analyse

6.4.1 Depressive Symptomatik

In der Tabelle 6.4-1 werden die Maße der zentralen Tendenz und der Dispersion der depressiven Symptomatik für die Stichprobe und die untersuchten Untergruppen dargestellt.

Der Mittelwert und die Standardabweichung der Summenskalenwerte für die depressive Symptomatik in der gesamten Stichprobe betragen $M = 4,7$ und $s = 4,6$ zum Erhebungszeitpunkt T1 (D-SYM T1) und $M = 4,0$ sowie $s = 3,4$ zum Erhebungszeitpunkt T2 (D-SYM T2) (Tabelle 6.4-1).

In der Gesamtstichprobe ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der depressiven Symptomatik zu den Erhebungszeitpunkten T1 und T2 (siehe Anhang Tabelle 9.2-6).

Die depressive Symptomatik ist bei den weiblichen Patienten an beiden Erhebungszeitpunkten (D-SYM T1 und D-SYM T2) signifikant höher als bei den männlichen Patienten mit kleiner Effektstärke ($,38$ bzw. $,28$). In einer Studie wurden Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der depressiven Symptomatik auch in der Normalbevölkerung ($M = 2,7$; $s = 3,5$ für männliche und $M = 3,1$; $s = 3,5$ für weibliche Personen; $p < ,001$; Cohens's $d = ,12$) beobachtet (62).

Tabelle 6.4-1 Maße der zentralen Tendenz und der Dispersion von D-SYM für die Stichprobe und die untersuchten Untergruppen

	n (%)	D-SYM T1		D-SYM T2	
		M (s)	Md (Q)	M (s)	Md (Q)
Stichprobe	57 (100)	4,7 (4,6)	4,0 (3,0)	4,0 (3,4)	3,0 (2,5)
männliche Patienten	30 (53)	3,8 (4,9)	3,0 (2,0)	3,1 (3,1)	2,0 (2,3)
weibliche Patienten	27 (47)	5,6 (4,3)	5,0 (3,0)	5,1 (3,3)	5,0 (2,5)
Alter ≤ 44	19 (33)	4,4 (3,2)	4,0 (3,0)	3,6 (3,9)	2,0 (2,5)
Alter 45 - 62	19 (33)	4,3 (4,5)	4,0 (2,5)	4,5 (2,9)	5,0 (2,5)
Alter > 62	19 (33)	5,4 (6,0)	4,0 (3,5)	4,0 (3,4)	3,0 (2,5)
de novo AML	15 (26)	6,6 (6,0)	6,0 (4,0)	2,5 (2,9)	1,0 (0,5)
aggr. NHL	29 (51)	3,7 (3,5)	3,0 (2,0)	4,7 (3,2)	5,0 (2,5)
n _{ery2} = 0	29 (51)	3,1 (3,2)	3,0 (2,3)	4,2 (3,1)	4,0 (2,5)
n _{ery2} > 0	28 (49)	6,3 (5,3)	6,0 (3,8)	3,9 (3,7)	2,5 (2,5)

M: Mittelwert; Md: Median; s: Standardabweichungen

Q = (P₇₅-P₂₅)/2: mittlerer Quartilabstand; n_{ery2} = Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Zwischen den drei angegebenen Altersgruppen bestehen zu beiden Erhebungszeitpunkten T1 und T2 keine signifikanten Mittelwertunterschiede. Patienten *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten im Zeitraum T1 - T2 zeigen bereits vor Beginn der Therapie zum Zeitpunkt T1 signifikant mehr depressive Symptomatik als Patienten *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten mit einer Effektstärke im mittleren Bereich (*,73*). Zum Erhebungszeitpunkt T2 ergeben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen diesen beiden Gruppen (siehe Anhang Tabelle 9.2-5).

Bei den Patienten *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten ist die depressive Symptomatik zum Zeitpunkt T1 (D-SYM T1) signifikant höher als zum Zeitpunkt T2 (D-SYM T2) mit niedriger Effektstärke (Cohen's d = *,37*). Die Patienten *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten zeigen eine signifikante Zunahme der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T2 mit kleiner Effektstärke (Cohen's d = *,25*) im Vergleich zu T1.

In einer Studie wurde die Prävalenz der depressiven Symptomatik in der deutschen Normalbevölkerung mit $n = 5018$ in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht sowie anderer demographischer Daten untersucht. Dabei ergab sich für die Gesamtbevölkerung ein Mittelwert und eine Standardabweichung von $M = 2,9$ bzw. $s = 3,5$ (62).

Kocalevent et al. geben die Depressivität der Normalbevölkerung in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht an (62), so dass auf die von der Normalbevölkerung abweichende Alters- und Geschlechterverteilung in der hier untersuchten Stichprobe korrigiert werden konnte. Die berechneten Häufigkeiten der unterschiedlichen Schweregrade der depressiven Symptomatik sind in Tabelle 6.4-2 und Abbildung 6.4-1 zusammen mit den Werten für die deutsche Normalbevölkerung (62) angegeben und gegenübergestellt.

Tabelle 6.4-2 Häufigkeitsverteilung D-SYM im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung

Skalensummenwert	Depressive Symptomatik	D-SYM T1 n%	D-SYM T2 n (%)	D-SYM Normalbevölkerung %
0 - 4	minimal	34 (60)	33 (58)	72,3
5 - 9	mild	16 (28)	18 (32)	21,0
10 - 14	mittelgradig	4 (7)	6 (10)	5,1
15 - 27	schwer	3 (5)	0 (0)	1,6

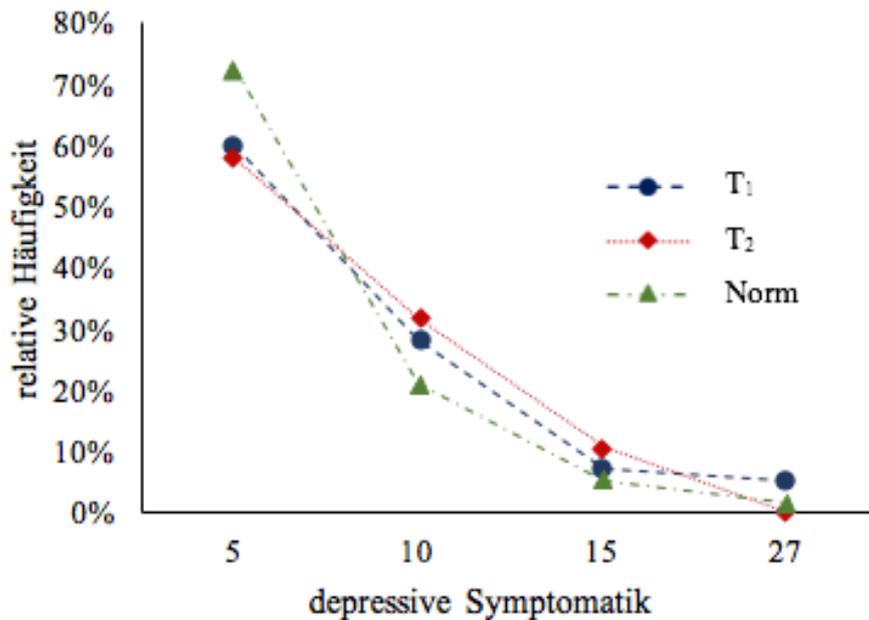


Abbildung 6.4.1 Verteilung D-SYM T1 und D-SYM T2 im Vergleich zur Normalbevölkerung (Norm)

Über die Hälfte der Patienten der vorliegenden Stichprobe zeigen zu beiden Erhebungszeitpunkten eine minimale depressive Symptomatik (60% bzw. 58%), nur zwischen 5% und 10% weisen eine mittelgradige oder schwere depressive Symptomatik auf. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist die milde und mittelgradige depressive Symptomatik an beiden Erhebungszeitpunkten erhöht (28% und 32% vs. 21% sowie 7% und 10% vs. 5,1%). Insgesamt ergibt sich für die vorliegende Stichprobe eine Verschiebung in Richtung stärkerer depressiver Symptomatik im Vergleich zur Normalbevölkerung außer im Bereich der schweren depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T2, für den die Inzidenz in der Stichprobe 0 beträgt.

Die beobachteten D-SYM-Mittelwertunterschiede zwischen der hier untersuchten Stichprobe und der Normalbevölkerung von 1,8 und 1,1 zum Zeitpunkt T1 bzw. T2 (siehe Anhang Tabelle 9.2-4) sind geringer als die in einer Studie an insgesamt 2.059 Krebspatienten gefundenen Werte von 2,8 für nicht-follikuläre Lymphome (n = 30) und 4,5 für andere Non-Hodgkin-Lymphome (n = 31) (siehe (52) und Anhang Tabelle 9.2-4).

6.4.2 Allgemeine somatische Beschwerden

In der Tabelle 6.4-3 werden die Maße der zentralen Tendenz und der Dispersion für die allgemeinen somatischen Beschwerden zum Zeitpunkt T1 (SOMSYM T1) in der Stichprobe und den betrachteten Untergruppen dargestellt.

Tabelle 6.4-3 Maße der zentralen Tendenz und der Dispersion der allgemeinen somatischen Beschwerden (SOMSYM) für die Stichprobe und die untersuchten Untergruppen

	n (%)	SOMSYM T1		SOMSYM T2	
		M (s)	Md (Q)	M (s)	Md (Q)
Stichprobe	57 (100)	6,3 (5,5)	5,0 (3,5)	5,6 (4,3)	5,0 (3,0)
männlich	30 (53)	4,7 (4,9)	3,0 (2,5)	4,3 (3,4)	4,5 (3,1)
weiblich	27 (47)	8,1 (5,7)	7,0 (4,0)	7,0 (4,7)	7,0 (3,0)
Alter ≤ 44 Jahre	19 (33)	5,1 (4,0)	4,0 (2,5)	5,3 (4,8)	5,0 (3,5)
Alter 45 - 62 Jahre	19 (33)	6,2 (6,0)	4,0 (4,5)	6,1 (4,2)	5,0 (3,5)
Alter > 62 Jahre	19 (33)	7,6 (6,2)	6,0 (4,0)	5,3 (4,0)	5,0 (2,5)
de novo AML	15 (26)	7,7 (6,0)	6,0 (2,5)	4,5 (4,1)	3,0 (3,5)
aggr. NHL	29 (51)	5,7 (5,0)	5,0 (3,5)	5,9 (3,7)	6,0 (2,5)
n _{ery2} = 0	29 (51)	4,7 (4,6)	3,0 (3,3)	5,1 (3,3)	5,0 (2,3)
n _{ery2} > 0	28 (49)	7,9 (6,0)	6,0 (3,9)	6,1 (5,1)	5,0 (4,0)

M: Mittelwert; Md: Median; s: Standardabweichungen. $Q = (P_{75} - P_{25}) / 2$: mittlerer Quartilabstand; n_{ery2} = Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Der Mittelwert und die Standardabweichung der Summenskalenwerte für die allgemeinen somatischen Beschwerden in der gesamten Stichprobe betragen $M = 6,3$ und $s = 5,5$ zum Erhebungszeitpunkt T1 (SOMSYM T1) und $M = 5,6$ sowie $s = 4,3$ zum Erhebungszeitpunkt T2 (SOMSYM T2) (Tabelle 6.4-3). Zum Zeitpunkt T2 werden weniger Fälle mit starken allgemeinen somatischen Beschwerden beobachtet (siehe Anhang Tabelle 9.2-8). Die weiblichen Patienten der untersuchten Stichprobe zeigen sowohl am Erhebungszeitpunkt T1 ($M = 8,1$; $s = 5,7$) als auch am Erhebungszeitpunkt T2 ($M = 7,0$; $s = 4,7$) signifikant höhere allgemeine somatische Beschwerden (SOMSYM T1 und SOMSYM T2) als die männlichen Patienten ($M = 4,7$; $s = 4,9$ bzw. $M = 4,3$; $s = 3,4$) mit mittleren Effektstärken (0,64 bzw. 0,66; siehe Anhang Tabelle 9.2-10). Auch in der Normalbevölkerung wurden signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern erhoben (63). Die geschlechtsspezifischen Mittelwerte lagen mit $M = 3,4$ ($s = 4,0$) für Männer und $M = 4,3$ ($s = 4,1$) für Frauen (mit $p < 0,001$ für den Gruppenunterschied) unter den Werten dieser Untersuchung (siehe Anhang Tabelle 9.2-9).

Die Patientengruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten im Beobachtungszeitraum T1 - T2 zeigt bereits vor der Therapie zum Erhebungszeitpunkt T1 signifikant mehr allgemeine somatische Beschwerden (SOMSYM T1) als die Gruppe *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten ($M = 7,9$; $s = 6,0$ bzw. $M = 4,7$; $s = 4,6$). Dabei liegt die Effektstärke im mittleren Bereich ($d = ,60$). Zum Erhebungszeitpunkt T2 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Untergruppen *mit* oder *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten ($M = 6,1$; $s = 5,1$ bzw. $M = 5,1$; $s = 3,3$). Die Mittelwerte der allgemeinen somatischen Beschwerden zeigen zu den Erhebungszeitpunkten in der Gesamtstichprobe keine signifikanten Unterschiede. Dies gilt auch für die Untergruppen *mit* oder *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten (siehe Anhang Tabelle 9.2-7 und Tabelle 9.2-11). Bei den Patienten mit de novo AML (siehe Anhang Tabelle 9.2-7 und Tabelle 9.2-11) nehmen die allgemeinen somatischen Beschwerden signifikant von $M = 7,7$ ($s = 6,0$) auf $M = 4,5$ ($s = 4,1$) ab. Die Effektstärke liegt im niedrigen Bereich ($d = ,23$).

In der Arbeit von Kocalevent et al. wird für allgemeine somatische Beschwerden in der deutschen Normalbevölkerung mit $n = 5031$ ein Mittelwert $M = 3,8$ und eine Standardabweichung $s = 4,1$ angegeben (63). Der Einfluss der unterschiedlichen Verteilungen von Alter und Geschlecht in der Stichprobe der vorliegenden Arbeit ist wie schon bei der depressiven Symptomatik (Kapitel 6.4.1) anhand der Daten von Kocalevent et al. (63) korrigiert worden. Die hier berechneten Mittelwerte zu den beiden Erhebungszeitpunkten (SOMSYM T1 und SOMSYM T2) sind höher als in der Normalbevölkerung und liegen im Bereich der milden Symptomstärke.

Die beobachteten Häufigkeiten für die unterschiedlichen Schweregrade der allgemeinen somatischen Beschwerden werden in Tabelle 6.4-4 und Abbildung 6.4.2 mit denen der Normalbevölkerung verglichen.

Tabelle 6.4-4 Häufigkeitsverteilung SOMSYM im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung (63)

Skalen- summen- wert	Symptomstärke/Somatisie- rung	SOMSYM T1 n (%)	SOMSYM T2 n (%)	SOMSYM Normal- bevölkerung n (%)
0 - 4	Minimale somatische Symp- tomstärke/Somatisierung	26 (46)	24 (42)	62,1
5 - 9	Milde somatische Symptom- stärke/Somatisierung	18 (32)	24 (42)	27,1
10 - 14	Mittelgradig ausgeprägte Symptomstärke/Somatisie- rung	8 (14)	7 (12)	4,3
15 - 30	Schwer ausgeprägte Symp- tomstärke/Somatisierung	5 (9)	2 (4)	1,3

Die Prävalenz der minimalen somatischen Beschwerden in der Stichprobe ist an beiden Erhebungszeitpunkten niedriger als in der Normalbevölkerung, in allen übrigen Berei-
chen ist sie erhöht. Das Vorkommen von allgemeinen somatischen Beschwerden ist erwartungsgemäß im Vergleich zur Normalbevölkerung bei der untersuchten Stichprobe zu höheren Schweregraden verschoben.

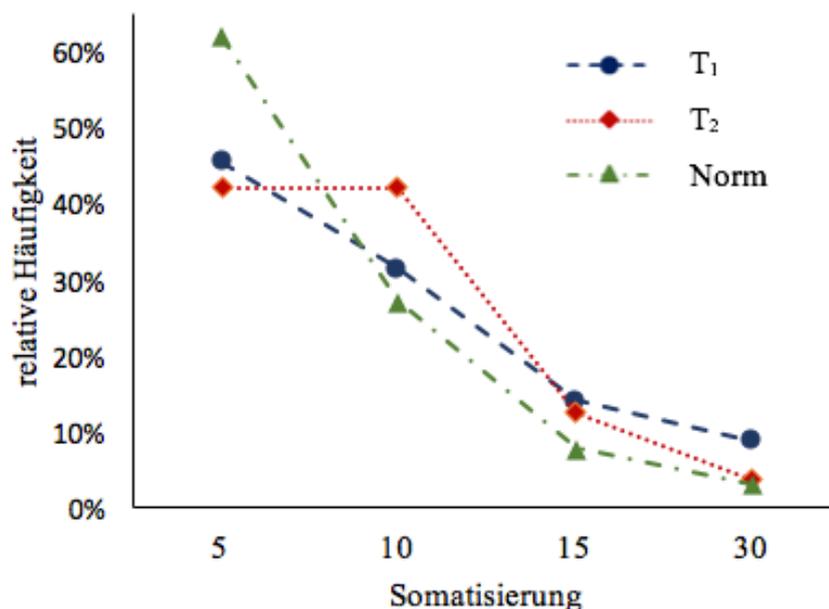


Abbildung 6.4.2 Verteilung der allgemeinen somatischen Symptome zu den Messzeitpunkten T1 und T2 im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung (Norm)

6.4.3 Toxizitäten nach NCI-CTCAE

Die Tabelle 6.4-5 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der Ereignisse nach Nebenwirkungen und CTCAE-Grad im Therapieintervall T1 - T2.

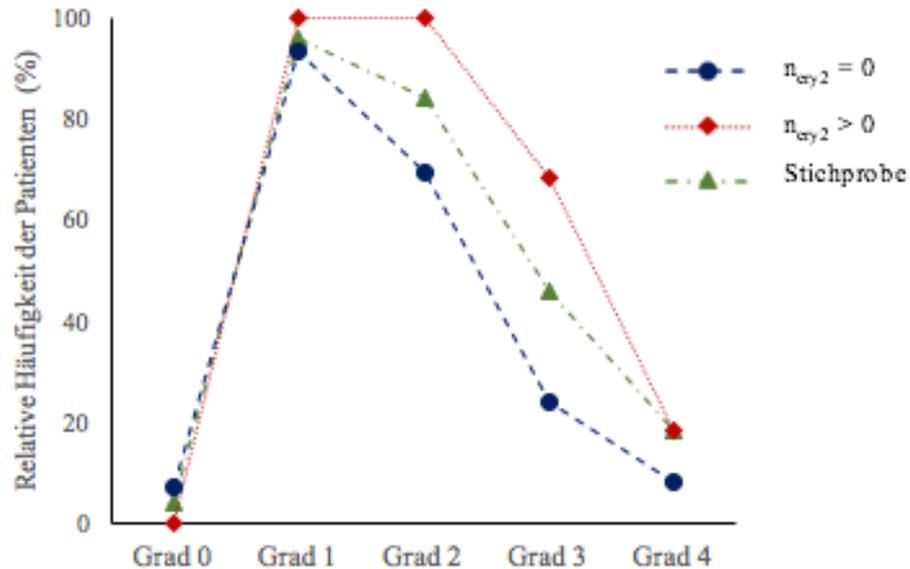
Tabelle 6.4-5 Absolute und relative Häufigkeit der CTCAE-Toxizitäten nach Nebenwirkung und Schweregrad im Therapieintervall T1 - T2

	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 1-4 n (%)
Temperatur	29 (54)	24 (44)	1(2)	0 (0)	54 (16)
Infektion	24 (50)	23 (48)	1(2)	-	48 (14)
Diarrhoe	22 (67)	7 (21)	3 (9)	1 (3)	33 (10)
Erbrechen	12 (50)	12 (50)	0 (0)	0 (0)	24 (7)
Mukositis	48 (70)	18 (26)	3 (4)	0 (0)	69 (20)
Schüttelfrost	7 (88)	1 (12)	-	-	8 (2)
Schmerz	41 (37)	38 (35)	22 (20)	9 (8)	110 (32)
Gesamt	183 (53)	123 (36)	30 (9)	10 (3)	346

Die meisten Ereignisse mit CTCAE-Grad > 0 werden durch Schmerz (32%) und Mukositis (20%) hervorgerufen, die Anzahl der Nebenwirkungen nimmt jedoch mit zunehmendem CTCAE-Grad schnell ab. Die Nebenwirkungen Schmerz und Mukositis sind bei Patienten, die keine Erythrozytenkonzentrate benötigt haben, häufiger (43% bzw. 24%) als in der Gesamtstichprobe und in der Gruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten (27% bzw. 18%) (siehe Anhang Tabelle 9.2-12). In dieser Untergruppe ist jedoch der Anteil der Nebenwirkungen Temperatur und Infektion erhöht (siehe Anhang Tabelle 9.2-12).

Fast alle Patienten (96%) der untersuchten Stichprobe haben Nebenwirkungen mit mindestens Grad 1 erlebt, bei nur zwei Patienten wurden keine Nebenwirkungen beobachtet (siehe Anhang Tabelle 9.2-13). Die überwiegende Mehrheit der Patienten (84%) hat zusätzlich Nebenwirkungen mit Grad 2 erlebt. Bei weniger als der Hälfte der Patienten (46%) wurden Nebenwirkungen mit Grad 3 beobachtet, nur 10 Patienten (18%) erlebten Nebenwirkungen von Grad 4 (siehe Anhang Tabelle 9.2-13).

Bei den meisten Patienten traten Mukositis (84%) und Schmerz (82%) auf. Bei über der Hälfte der Patienten traten weder Diarrhoe (61%) noch Erbrechen (68%) auf, nur wenige Patienten erlebten Schüttelfrost (14%) (siehe Anhang Tabelle 9.2-13).



n_{ery2} = Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

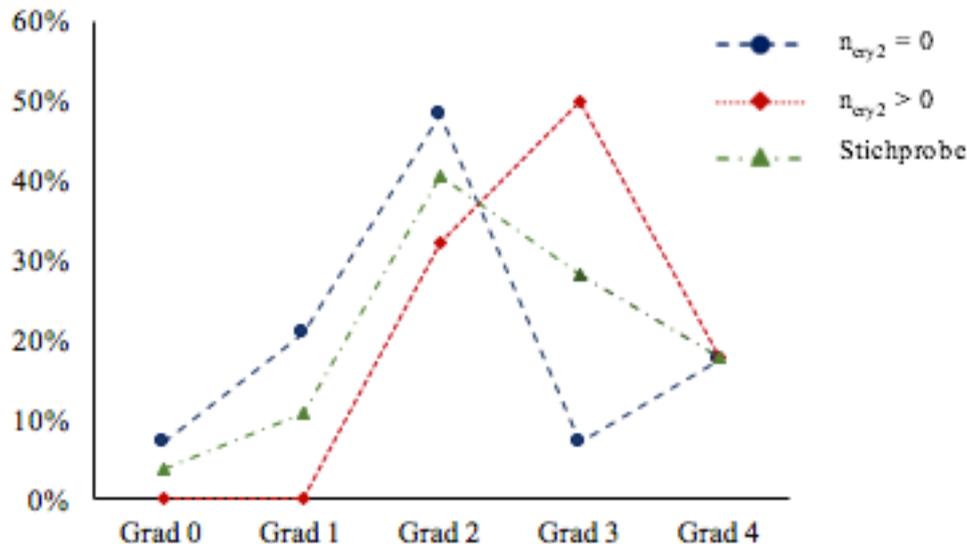
Abbildung 6.4.3 Relative Anzahl der Patienten in der Stichprobe und den Untergruppen mit und ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten nach CTCAE-Graden

Die Abbildung 6.4.3 zeigt die relative Anzahl der Patienten, für die der angegebene CTCAE-Grad in mindestens einer der erfassten Nebenwirkungen beobachtet wurde. Die Häufigkeiten von Grad 0 beziehen sich auf Patienten, bei denen keine Nebenwirkungen aufgetreten sind. In der Gruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten ist der Anteil an Patienten, die von Nebenwirkungen betroffen waren, für alle CTCAE-Grade > 0 höher als in der Gruppe *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten. Die Differenz steigt von CTCAE-Grad 1 nach CTCAE-Grad 3 an und nimmt bei den Nebenwirkungen mit Grad 4 wieder ab.

Die Mittelwertunterschiede für die Anzahl der Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad > 0 sind für Patienten *mit* und *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten signifikant mit hoher Effektstärke (siehe Anhang Tabelle 9.2-14). Dies gilt auch für die Mittelwertunterschiede zwischen AML- und NHL-Patienten ebenso wie für diejenigen von jüngeren und älteren Patienten (Alter ≤ 54 Jahre bzw. > 54 Jahre). Die Mittelwerte sind für jüngere Patienten signifikant höher als für ältere Patienten. Mittelwertunterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten werden nicht beobachtet.

6.4.4 NCI-CTCAE-Toxizitäten nach der max-grade-Methode

In Abbildung 6.4.4 und im Anhang Tabelle 9.2-15 werden die Verteilungen der max-grade-Toxizitäten im Zeitraum T1 - T2 für die Stichprobe und die Untergruppen *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten ($n_{ery2} > 0$) bzw. *ohne* Erhalt ($n_{ery2} = 0$) dargestellt.



n_{ery2} = Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Abbildung 6.4.4 Verteilung max-grade-Toxizitäten für die Stichprobe und die Untergruppen mit und ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten

Bei allen Patienten *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten konnten mindestens Nebenwirkungen mit Grad 2 verzeichnet werden. Das Maximum der Verteilung liegt bei Grad 3. In der Untergruppe *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten liegt das Maximum der Verteilung bei Grad 2, mehr als ein Viertel (28%) hatten keine (Grad 0) oder nur moderate (Grad 1) Nebenwirkungen. Der Anteil der Nebenwirkungen mit Grad 4 ist in beiden Gruppen ungefähr gleich.

In der Untergruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten sind die Mittelwerte im Behandlungszeitraum T1 - T2 signifikant höher als in der Untergruppe *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten mit hoher Effektstärke (Cohen's $d = ,86$) (siehe Anhang Tabelle 9.2-15). Die Gruppenunterschiede zwischen AML- und NHL-Patienten sowie zwischen jüngeren und älteren Patienten (Alter ≤ 54 Jahre bzw. > 54 Jahre) sind ebenfalls signifikant mit mittlerer Effektstärke. Mittelwertunterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten werden nicht beobachtet. (siehe Anhang Tabelle 9.2-16).

6.4.5 NCI-CTCAE-Toxizitäten nach der max-time-Methode

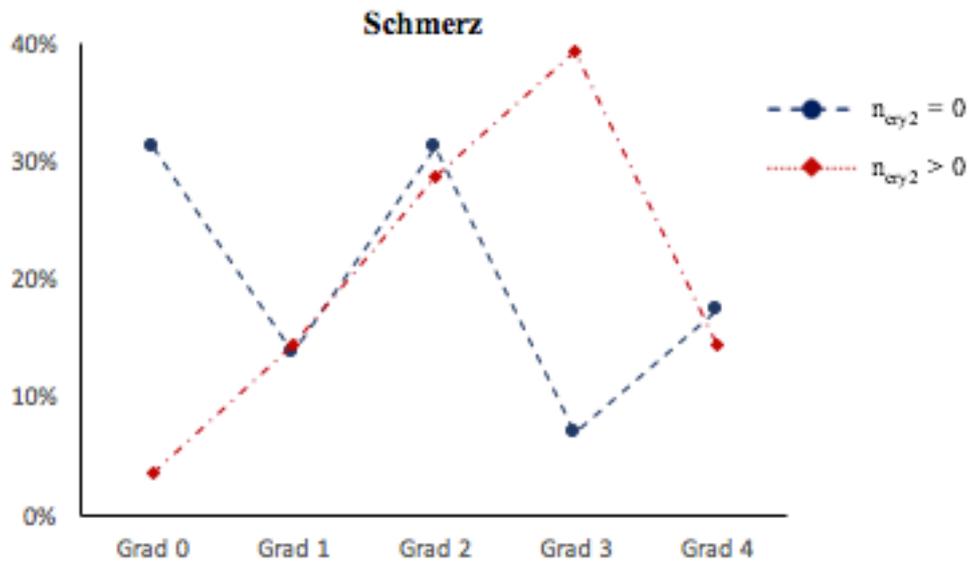
In der Tabelle 6.4-6 ist die Anzahl der Patienten und der prozentuale Anteil der nach der max-time-Methode ermittelten Nebenwirkungen wiedergegeben (50), im Anhang Tabelle 9.2-18 werden diese Ergebnisse für Temperatur, Mukositis und Schmerz nach Geschlecht und Alter der Patienten differenziert.

Tabelle 6.4-6 Verteilung der CTCAE-Toxizitäten in der Stichprobe nach der max-time-Methode

	Grad 0 n (%)	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Temperatur	26 (46)	7 (12)	23 (40)	1 (2)	0 (0)
Infektion	23 (40)	11 (19)	22 (39)	1 (2)	-
Diarrhoe	35 (61)	13 (23)	6 (11)	2 (4)	1 (2)
Erbrechen	39 (68)	6 (11)	12 (21)	0 (0)	0 (0)
Mukositis	9 (16)	30 (53)	15 (26)	3 (5)	0 (0)
Schüttelfrost	49 (66)	7 (12)	1 (2)	-	-
Schmerz	10 (18)	8 (14)	17 (30)	13 (23)	9 (16)

Grad 0: Anzahl der Patienten, die keine Nebenwirkungen der angegebenen Kategorie erlebt haben
Der Anteil der Patienten ohne Nebenwirkungen ist für Schüttelfrost, Erbrechen und Diarrhoe hoch. Die Verteilungen der maximalen CTCAE-Toxizitäten > Grad 1 nehmen für Diarrhoe, Schüttelfrost, Mukositis und Erbrechen mit zunehmendem Grad steil ab. Die Anteile der Patienten mit Grad 1- und Grad 2-Nebenwirkungen für Erbrechen, Temperatur und Infektion sind nahezu gleich, Grad 3 und Grad 4 wurden selten beobachtet. Von Mukositis und Schmerz waren dagegen mehr als 80% der Patienten betroffen. Bei der Nebenwirkung Schmerz sind auch die Anteile von Grad 3 und Grad 4 hoch.

In den Untergruppen *mit* bzw. *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten werden unterschiedliche Verteilungen der max-time-Toxizitäten beobachtet (siehe Anhang Tabelle 9.2-20). Die Abbildung 6.4.5 zeigt die Unterschiede am Beispiel von Schmerz.



n_{ery2} = Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Abbildung 6.4.5 Verteilung der CTCAE-Toxizitäten für Schmerz in den Untergruppen mit und ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten

Es gibt wenige Patienten *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten, die keine Schmerzen erlebt haben. Die meisten dieser Patienten haben unter Grad 3 der Nebenwirkung gelitten. Die meisten Patienten *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten waren Leukämiepatienten. In der Untergruppe *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten liegt dagegen der Anteil der Patienten ohne Angabe von Schmerzen bei knapp einem Drittel. Das Maximum der Verteilung liegt in dieser Untergruppe bei Nebenwirkungen mit Grad 2. Die Anteile der Patienten mit Nebenwirkungen Grad 4 sind in den beiden Gruppen ungefähr gleich. Ähnliche Verhältnisse liegen auch für Patienten mit de novo AML vor (siehe Anhang Tabelle 9.2-19).

6.4.6 Somatischer BelastungsScore (SBS)

Koehler et al. (50, Appendix 5) und Köhler (64) bilden den O-SBS-T1-T2 als Mittelwert der O-SBS für die Nebenwirkungen Temperatur, Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis und Schmerz. Obwohl dies im Sinne der diskriminanten Validität wünschenswert wäre, wird die Nebenwirkung Infektion nicht berücksichtigt, da eine konsistente Graduierung über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht gewährleistet war (64, S. 161). Das trifft auch auf die vorliegende Erhebung zu. Für die Bildung des O-SBS-T1-T2 werden daher in dieser Arbeit zunächst die Nebenwirkungen Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Schüttelfrost und Schmerz herangezogen.

In Tabelle 6.4-7 sind die Mittelwerte der O-SBS für diese Nebenwirkungen sowie deren Beiträge zu einem O-SBS-T1-T2 angegeben, der als Mittelwert dieser Beiträge definiert ist.

Tabelle 6.4-7 Mittelwerte der O-SBS der Nebenwirkungen und Beiträge zum O-SBS-T1-T2

	O-SBS-						
	Tempera- tur	Diar- rhoe	Erbre- chen	Muko- sitis	Schüttel- frost	Schmerz	6*O-SBS- T1-T2
M	15,1	3,7	1,5	25,4	0,5	29,1	75,4
B ^a	20,1%	5,0%	2,0%	33,7%	0,6%	38,7%	-

^a $B = \text{O-SBS-Nebenwirkung} / \sum_{i=1}^6 (\text{O-SBS} - \text{AE})$

Vor allem die niedrigen Inzidenzen von Schüttelfrost (n = 8), Erbrechen (n = 18) und Diarrhoe (n = 22) (Tabelle 6.4-6) führen dazu, dass die Beiträge der O-SBS-Diarrhoe und O-SBS-Erbrechen zu einem O-SBS-T1-T2 klein sind und für die folgende Untersuchung der Mittelwertunterschiede zwischen Subgruppen des Patientenkollektivs vernachlässigt werden können. Weitere, schwerwiegende Gründe für den Ausschluss dieser Nebenwirkungen in der Analyse der O-SBS-T1-T2 werden in Kapitel 6.5.1.3 angegeben. Der O-SBS-T1-T2 wird daher in dieser Untersuchung primär als Durchschnittswert der O-SBS- Nebenwirkungen für Temperatur, Mukositis und Schmerz (TMS) gebildet.

Die Tabelle 6.4-8 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen für die O-SBS der Nebenwirkungen Temperatur, Mukositis und Schmerz für die Stichprobe und die Patientengruppen *mit* und *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten.

Die Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Patientengruppen sind für die ausgewählten O-SBS der Nebenwirkungen und die O-SBS-T1-T2 signifikant mit hoher Effektstärke außer für den O-SBS-Schmerz, für den eine mittlere Effektstärke beobachtet wird. Signifikante Mittelwertunterschiede und die gleichen Effektstärken werden auch für die Patienten mit *de novo* AML und die Patienten mit aggressiven NHL beobachtet. Jüngere Patienten (Alter \leq 54 Jahre) haben signifikant höhere somatische Belastungen als ältere Patienten mit mittlerer Effektstärke für Temperatur, Mukositis und Schmerz (siehe Anhang Tabelle 9.2-22 und Tabelle 9.2-23).

Tabelle 6.4-8 Mittelwerte, Standardabweichungen, Signifikanzniveaus p für Mittelwertunterschiede und Effektstärken für die O-SBS-T1-T2 und ausgewählte O-SBS-Nebenwirkung

		O-SBS- Temperatur	Mukositis	Schmerz	O-SBS-T1-T2	
					TMS	TS
Stichprobe	M	15,1	25,4	29,1	23,2	22,1
	s	24,0	27,2	35,3	22,0	24,1
$n_{ery2} = 0$	M	1,4	9,1	21,4	10,6	11,4
	s	2,9	15,0	39,2	14,7	19,9
$n_{ery2} > 0$	M	29,3	42,4	37,1	36,3	33,2
	s	27,8	26,8	29,4	20,8	23,2
Grupp.-Diff. ^{a,b}		p < ,001	p < ,001	p = ,001	p < ,001	p < ,001
Cohen's d		1,4	1,5	,45	,91	,79

n_{ery2} = Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

^a asymptotische Signifikanz, zweiseitig

^b Mann-Whitney-Test, Cohen's d für unabhängige Stichproben

6.5 Zusammenhangsanalysen

In diesem Abschnitt sollen zunächst die in Kapitel 5 dargestellten und begründeten Hypothesen überprüft werden. Anschließend werden in einer explorativen Untersuchung Hypothesen generiert, indem die Forschungshypothese II auf Untergruppen der Patienten ausgeweitet wird.

6.5.1 Hypothesenüberprüfung

6.5.1.1 Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und allgemeinen somatischen Beschwerden

Die Hypothese I fordert einen positiven Zusammenhang zwischen den allgemeinen somatischen Beschwerden und der depressiven Symptomatik, jeweils erhoben mit dem PHQ-D.

Hypothese I: Die Ausprägung der depressiven Symptomatik (D-SYM) korreliert positiv mit den allgemeinen somatischen Beschwerden (SOMSYM) im Behandlungsverlauf (T1-T2).

Als Zusammenhangsmaß zwischen den untersuchten Merkmalen wurden für die Stichprobe die Rangkorrelationen nach Spearman und die partiellen Rangkorrelationen nach dem Verfahren von Johnson berechnet (Tabelle 6.5-1).

Tabelle 6.5-1 Rangkorrelationen nach Spearman und partielle Rangkorrelationen nach Johnson für den Zusammenhang zwischen D-SYM und SOMSYM zu den Beobachtungszeitpunkten T1 und T2

	D-SYM T1			SOMSYM T1		D-SYM T2
	D-SYM T2	SOMSYM T1	SOMSYM T2	D-SYM T2	SOMSYM T2	SOMSYM T2
Stichprobe						
ρ	,527	,857	,509	,505	,548	,762
p	< ,001	< ,001	< ,001	< ,001	< ,001	< ,001
Cohen's d	1,2	3,3	1,2	1,2	1,3	2,4
Partielle Rangkorrelationen nach Johnson, Kontrollvariable Alter						
Φ	,615	,794	,678	,505	,630	,673
p	< ,001	< ,001	< ,001	< ,001	< ,001	< ,001
Partielle Rangkorrelationen nach Johnson, Kontrollvariable n_{ery2}/z_2						
Φ	,535	,751	,463	,645	,645	,789
p	< ,001	< ,001	< ,001	< ,001	< ,001	< ,001

n_{ery2} : standardisierte Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Die Rangkorrelationen zwischen den allgemeinen somatischen Beschwerden und der depressiven Symptomatik sind positiv und hoch. Die partiellen Rangkorrelationen zeigen, dass Alter und standardisierte Anzahl der Erythrozytenkonzentrate als Drittvariable ausgeschlossen werden können.

Für das Merkmal Geschlecht sind wie für alle Merkmale mit nominalem Skalenniveau partielle Rangkorrelationen nicht definiert. Die Unterschiede zwischen den Rangkorrelationen (ebenso wie die Korrelationen nach Bravais-Pearson) sind für männliche bzw. weibliche Patienten gering, so dass auch das Geschlecht als Drittvariable ausgeschlossen werden kann. Es werden auch in allen Untergruppen positive und signifikante Korrelationen mit hohen Effektstärken (Cohen's d > 0,8) beobachtet (siehe Anhang Tabelle 9.3-1 und Tabelle 9.3-2).

Die Ergebnisse der parametrischen Tests weichen nicht signifikant von den Ergebnissen der nichtparametrischen Tests ab (siehe Anhang Tabelle 9.3-2). Dies kann als Bestätigung der bekannten Robustheit parametrischer Tests gegenüber Verletzungen der Verteilungsvoraussetzungen interpretiert werden. Wenn man dieser Interpretation folgt und für die depressive Symptomatik Intervallskalierung unterstellt, kann durch partielle Korrelation unter der Kontrolle von Geschlecht dieses Merkmal als Drittvariable ausgeschlossen werden.

Die Hypothese I wird demnach sowohl bei Verwendung von parametrischen als auch von nichtparametrischen Testmethoden durch die Ergebnisse bestätigt.

6.5.1.2 Depressive Symptomatik und Anämie

Die Tabelle 6.5-2 zeigt die bivariaten Korrelationen zwischen der depressiven Symptomatik (D-SYM) bzw. den allgemeinen somatischen Beschwerden (SOMSYM) und der standardisierten Anzahl der Erythrozytenkonzentrate n_{ery2}/z_2 .

Tabelle 6.5-2 Rangkorrelationen nach Spearman für den Zusammenhang zwischen der depressiven Symptomatik, Somatisierung und der standardisierten Anzahl der Erythrozytenkonzentrate n_{ery2}/z_2 mit Signifikanzniveaus für die Zeitpunkte T1 und T2

	D-SYM T1	D-SYM T2	SOMSYM T1	SOMSYM T2
ρ	,304	-,174	,246	,020
p	,011	,098	,032	,441
d	,64	-	,51	-

Die depressive Symptomatik und die allgemeinen somatischen Beschwerden zum Zeitpunkt T1 (D-SYM T1 und SOMSYM T1) korrelieren mit n_{ery2}/z_2 . Die Effektstärke liegt im mittleren Bereich. Zum Zeitpunkt T2 werden ebenso wie in den Untergruppen keine signifikanten Korrelationen beobachtet (siehe Anhang Tabelle 9.3-3).

6.5.1.3 Depressive Symptomatik und die Overall Somatische BelastungsScores für die Nebenwirkungen (O-SBS-T1-T2)

Die Hypothese II fordert einen positiven Zusammenhang zwischen der depressiven Symptomatik (D-SYM) und dem Somatischen BelastungsScore (SBS).

Hypothese II: Die Ausprägung der depressiven Symptomatik zu Behandlungsbeginn korreliert positiv mit der somatischen Belastung aufgrund Chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen im Behandlungsintervall 1 (T1 - T2).

In dieser Arbeit wurde dieser Zusammenhang primär für die Overall Somatische Belastungsscores über das Zeitintervall (O-SBS-T1-T2) sowie sekundär für die Overall Somatische Belastungsscores der erhobenen Nebenwirkungen (O-SBS) untersucht. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse für die O-SBS-T1-T2 vorgestellt.

In Kapitel 6.4.6 wurde gezeigt, dass die Beiträge der O-SBS-Schüttelfrost, O-SBS-Erbrechen und O-SBS-Diarrhoe zum O-SBS-T1-T2 klein sind. Aufgrund niedriger Inzidenzen dieser Nebenwirkungen können zudem keine willkürfreien Rangreihungen vorgenommen werden, da die Patientenränge für O-SBS-Schüttelfrost, O-SBS-Erbrechen und O-SBS-Diarrhoe in 49, 39 bzw. 35 Fällen Null betragen (Tabelle 6.4-6). Damit sind die Verteilungsvoraussetzungen für die Berechnung von Rangkorrelationen und partiellen Rangkorrelationen verletzt. Zusammenhangsanalysen (z.B. von D-SYM T1) mit diesen Merkmalen sind daher nicht möglich.

Die Hypothese II wird daher im Folgenden primär auf den Zusammenhang zwischen dem aus O-SBS-Temperatur, O-SBS-Mukositis und O-SBS-Schmerz gebildeten O-SBS-T1-T2 untersucht, sekundär werden die Ergebnisse für den aus O-SBS-Temperatur und O-SBS-Schmerz gebildeten O-SBS-T1-T2 vorgestellt.

In der Tabelle 6.5-3 sind die Rangkorrelationen und partiellen Rangkorrelationen unter Kontrolle von Alter und der standardisierten Anzahl von Erythrozytenkonzentraten n_{ery2}/z_2 für die genannten O-SBS-T1-T2 wiedergegeben.

In der Stichprobe sind die Rangkorrelationen zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 (D-SYM T1) und den O-SBS-T1-T2 positiv und auf dem Signifikanzniveau $p < ,05$ signifikant. Die partiellen Rangkorrelationen unter Kontrolle von Alter und den Erythrozytenkonzentraten sind ebenfalls signifikant.

Tabelle 6.5-3 Rangkorrelationen ρ nach Spearman, Signifikanzniveaus p und Effektstärken sowie partielle Rangkorrelationen nach Johnson für den Zusammenhang zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS-T1-T2 mit Signifikanzniveaus und Effektstärken

				Kontrollvariable				
				Alter		$n_{ery2/z2}$		
depressive Symptomatik T1		O-SBS-			O-SBS-		O-SBS-	
		T M S	T S		T M S	T S	T M S	T S
Stichprobe	ρ	,331	,398	Φ^a	,649	,685	,250	,385
	p	,006	,001	p	< ,001	< ,001	,042	,002
	d	,70	,87					

^a partielle Rangkorrelationen nach Johnson

TMS: Durchschnittswert O-SBS-Temperatur, O-SBS-Mukositis und O-SBS-Schmerz

TS: Durchschnittswert O-SBS-Temperatur und O-SBS-Schmerz

$n_{ery2/z2}$: standardisierte Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Beobachtungszeitraum T1 - T2

Die Korrelationen nach Bravais-Pearson unterscheiden sich nur geringfügig von den Rangkorrelationen nach Spearman und den partiellen Rangkorrelationen unter Kontrolle von Alter (siehe Anhang Tabelle 9.4-2). Die partiellen Korrelationskoeffizienten unter der Kontrolle von Geschlecht sind hier ebenfalls signifikant, so dass unter den in Kapitel 6.4.1 diskutierten Vorbehalten hinsichtlich der Verletzung der Verteilungsvoraussetzungen auch Geschlecht als Drittvariable ausgeschlossen werden kann. Im Gegensatz zu den partiellen Rangkorrelationen sind die partiellen Korrelationen zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 (D-SYM T1) und O-SBS-T1-T2 unter der Kontrolle der Erythrozytenkonzentrate dagegen nicht signifikant.

Da die Verteilungsformen der Merkmale depressive Symptomatik zum Zeitpunkt T1 (D-SYM T1) und O-SBS-T1-T2 die Anwendung nichtparametrischer Tests erfordern, kann die Hypothese II bestätigt werden: der Wert des Somatischen BelastungsScores, hier als Durchschnittswert von O-SBS-Temperatur, O-SBS-Mukositis und O-SBS-Schmerz definierter O-SBS-T1-T2, korreliert positiv mit der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 (D-SYM T1) mit mittlerer Effektstärke.

6.5.1.4 Depressive Symptomatik und Overall Somatische BelastungScores (O-SBS- Nebenwirkung)

Die Rangkorrelationskoeffizienten zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 (D-SYM T1) und den über die CTCAE-Grade aggregierten Somatischen BelastungScores O-SBS sind in der Tabelle 6.5-4 dargestellt.

Tabelle 6.5-4 Rangkorrelationen ρ nach Spearman und partielle Rangkorrelationen nach Johnson zwischen D-SYM T1 und den O-SBS der Nebenwirkungen mit Signifikanzniveaus und Effektstärken

	O-SBS-						
	Temperatur	Infektion	Diarrhoe	Erbrechen	Mukositis	Schüttelfrost	Schmerz
Depressive Symptomatik T1	Stichprobe						
	$\rho = ,268$	$\rho = ,255$	$\rho = ,377$	$\rho = ,213$	$\rho = ,235$	$\rho = ,160$	$\rho = ,395$
	$p = ,022$	$p = ,028$	$p = ,002$	$p = ,056$	$p = ,039$	$p = ,117$	$p = ,001$
	$d = ,56$	$d = ,53$	$d = ,81$	-	$d = ,48$	-	$d = ,86$
	Partielle Rangkorrelationen ^a , Kontrollvariable Alter						
	$\Phi = ,608$	$\Phi = ,684$	-	-	$\Phi = ,578$	-	$\Phi = ,615$
	$p < ,001$	$p < ,001$	-	-	$p < ,001$	-	$p < ,001$
	Partielle Rangkorrelationen ^a , Kontrollvariable n_{ery2}/z_2^b						
	$\Phi = ,052$	$\Phi = ,128$	-	-	$\Phi = ,169$	-	$\Phi = ,449$
	$p = ,962$	$p = ,283$	-	-	$p = ,153$	-	$p < ,001$

^a partielle Rangkorrelationen nach Johnson

^b standardisierte Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Beobachtungszeitraum T1 - T2

In der Stichprobe werden signifikante positive Rangkorrelationen zwischen D-SYM T1 und den O-SBS der Nebenwirkungen außer für O-SBS-Erbrechen und O-SBS-Schüttelfrost beobachtet. Für die signifikanten Rangkorrelationen sind auch die partiellen Rangkorrelationen unter der Kontrolle des Merkmals Alter signifikant (außer für den O-SBS-Diarrhoe), so dass Alter als Drittvariable ausgeschlossen werden kann. Unter Kontrolle von n_{ery2}/z_2 sind die partiellen Rangkorrelationen dagegen nur für O-SBS-Schmerz signifikant mit hoher Effektstärke.

6.5.1.5 Zusammenhänge zwischen den O-SBS der Nebenwirkungen und $n_{ery2/z2}$

Aus der Tatsache, dass die partiellen Korrelationen zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 (D-SYM T1) und den O-SBS der Nebenwirkungen in der Stichprobe unter Kontrolle von $n_{ery2/z2}$ nicht signifikant sind, geht bereits hervor, dass ein Zusammenhang zwischen den O-SBS der Nebenwirkungen und $n_{ery2/z2}$ vorliegt. In der Tabelle 6.5-5 sind die Rangkorrelationen nach Spearman wiedergegeben.

Tabelle 6.5-5 Rangkorrelationen nach Spearman für den Zusammenhang zwischen den O-SBS-Nebenwirkung und $n_{ery2/z2}$ mit zugehörigen Signifikanzniveaus und Effektstärken

	O-SBS-						
	Temperatur	Infektion	Diarrhoe	Erbrechen	Mukositis	Schüttelfrost	Schmerz
ρ	,759	,835	,679	,380	,743	,011	,501
p	< ,001	< ,001	< ,001	,002	< ,001	,469	< ,001
Cohen's d	2,3	3,0	1,9	,82	2,2	-	1,2

$n_{ery2/z2}$: standardisierte Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Beobachtungszeitraum T1-T2

Alle Rangkorrelationen zwischen den O-SBS der Nebenwirkungen außer O-SBS-Schüttelfrost und $n_{ery2/z2}$ sind in der Stichprobe signifikant mit hohen Effektstärken. Der Rangkorrelationskoeffizient für den O-SBS-Schüttelfrost ist nicht valide, da der O-SBS-Schüttelfrost für 49 von 57 Patienten gleich Null ist und somit eine Rangreihung nicht willkürfrei vorgenommen werden kann.

Die Interkorrelationen zwischen den O-SBS der Nebenwirkungen müssen daher vom Einfluss von $n_{ery2/z2}$ bereinigt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6.5-6 zusammengefasst.

Die partiellen Rangkorrelationen zwischen dem O-SBS-Infektion und dem O-SBS-Temperatur unter Kontrolle von $n_{ery2/z2}$ sind signifikant mit hoher Effektstärke. Der partielle Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson unter Kontrolle von $n_{ery2/z2}$ ist ebenfalls hoch und signifikant ($r = ,727$; $p > ,001$; siehe Anhang Tabelle 9.4-10). Die signifikante partielle Rangkorrelation zwischen dem O-SBS-Temperatur und dem O-SBS-Mukositis wird in den partiellen Korrelationen unter Kontrolle von $n_{ery2/z2}$ nicht beobachtet.

Tabelle 6.5-6 Partielle Rangkorrelationen nach Johnson zwischen ausgewählten O-SBS-Nebenwirkung unter Kontrolle von n_{ery2}/Z_2

O-SBS-	Infektion	Diarrhoe	Mukositis	Schmerz	O-SBS-
Φ	,533	,095	,268	,171	Temperatur
p	< ,001	,442	,031	,149	
d	1,3	-	,56	-	
	Φ	,082	,121	,092	Infektion
	p	,560	,318	,484	
		Φ	,088	,231	Diarrhoe
		p	,504	,054	
			Φ	,168	Mukositis
			p	,158	

n_{ery2}/Z_2 : standardisierte Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Beobachtungszeitraum T1 - T2

6.5.2 Depressive Symptomatik und Somatische BelastungsScores für Untergruppen – Ein explorativer Ansatz

6.5.2.1 Depressive Symptomatik und die Overall Somatische BelastungsScores (O-SBS-T1-T2) für Untergruppen

In diesem Abschnitt werden, nahegelegt durch die in der deskriptiven Analyse beobachteten Gruppenunterschiede, die in der Hypothese II postulierten Zusammenhänge zwischen dem Somatischen BelastungsScore O-SBS-T1-T2 und der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 (D-SYM T1) für die zuvor gebildeten Untergruppen untersucht. Es handelt sich hier um einen explorativen Ansatz, der Hypothesen für weitere Untersuchungen anregen will. Gegenstand dieser ex-post-Hypothesen sind Unterschiede im Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und dem Somatischen BelastungsScore O-SBS-T1-T2.

Die Tabelle 6.5-7 zeigt die Korrelationen für die Untergruppen der Stichprobe.

Tabelle 6.5-7 Bivariate Rangkorrelationen nach Spearman und partielle Rangkorrelationen nach Johnson zwischen D-SYM T1 und den O-SBS-T1-T2 mit Signifikanzniveaus p und Effektstärken für die Untergruppen mit und ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten

				Kontrollvariable				
				Alter		n _{ery2} /Z ₂		
depressive Symptomatik T1	O-SBS-T1-T2			O-SBS-T1-T2			O-SBS-T1-T2	
	T M S	T S		T M S	T S	T M S	T S	
de novo AML	ρ	(-,147)	(-,122)		-	-	-	-
	p	(,300)	(,332)					
aggr. NHL	ρ	,325	,397	Φ	,608	,611	n.a	n.a.
	p	,043	,017	p	<,001	<,001		
	d	,69	,87					
n _{ery2} = 0	ρ	,246	,416	Φ		,678	n.a.	n.a.
	p	,099	,012	p	-	<,001		
	d	-	,91					
n _{ery2} > 0	ρ	(-,020)	(,064)		-	-	-	-
	p	(,460)	(,373)					

n_{ery2}/Z₂: standardisierte Zahl von Erythrozytenkonzentraten im Therapieintervall T1- T2

Die in die Bildung der O-SBS-T1-T2 einbezogenen Nebenwirkungen sind wie folgt kodiert: T = Temperatur; M = Mukositis S = Schmerz.

Die Rangkorrelationen zwischen dem O-SBS-T1-T2 und der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 (D-SYM T1) sind für den als Durchschnittswert von O-SBS-Temperatur, O-SBS-Mukositis und O-SBS-Schmerz gebildeten O-SBS-T1-T2 nur für Patienten mit aggressiven NHL signifikant mit mittlerer Effektstärke. Für den als Durchschnittswert von O-SBS-Temperatur und O-SBS-Schmerz gebildeten O-SBS-T1-T2 gilt dies es auch für die Untergruppe der Patienten, die keine Erythrozytenkonzentrate erhalten hat, hier mit hoher Effektstärke.

Für die übrigen Untergruppen werden keine signifikanten Korrelationen beobachtet. Um eine Teststärke $1 - \beta > 0,8$ zu erreichen, müssten die Korrelationskoeffizienten einen Wert von $\rho = ,45$ überschreiten (siehe Anhang Abbildung 9.5.2). Aufgrund der Messergebnisse

können für diese Untergruppen positive Korrelationen mit $\rho < ,45$ nicht ausgeschlossen werden (siehe Anhang Tabelle 9.4-2).

Die Korrelationen nach Bravais-Pearson sind für alle Untergruppen nicht signifikant.

6.5.2.2 Depressive Symptomatik und Overall Somatische BelastungsScores (O-SBS-Nebenwirkung) für die Untergruppen

In der Untergruppe *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten werden signifikante positive Korrelationen mit dem O-SBS-Schmerz beobachtet (Tabelle 6.5-8).

Tabelle 6.5-8 Rangkorrelationskoeffizienten ρ nach Spearman und partielle Rangkorrelationen nach Johnson zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS-Nebenwirkung für die Untergruppen mit und ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten

	O-SBS- Temperatur	Infektion	Diarrhoe	Erbrechen	Muko- sitis	Schüttel- frost	Schmerz
Depressive Symptomatik T1	Patienten mit $n_{ery2} = 0$						
	$\rho = ,073$	$\rho = -,119$	$\rho = ,065$	$\rho = ,076$	$\rho = ,004$	$\rho = ,235$	$\rho = ,517$
	$p = ,354$	$p = ,270$	$p = ,369$	$p = ,348$	$p = ,492$	$p = ,110$	$p = ,002$
							$d = 1,21$
	Kontrollvariable Alter						
	-	-	-	-	-	-	$\Phi = ,611$
							$p < ,001$
	Patienten mit $n_{ery2} > 0$						
	$\rho = ,016$	$\rho = ,006$	$\rho = ,239$	$\rho = ,044$	$\rho = -,147$	$\rho = ,115$	$\rho = ,062$
	$p = ,468$	$p = ,487$	$p = ,110$	$p = ,411$	$p = ,228$	$p = ,281$	$p = ,376$

n_{ery2} : standardisierte Zahl von Erythrozytenkonzentraten im Therapieintervall T1- T2

Die Effektstärke ist hoch. Alter kann als Drittvariable ausgeschlossen werden. Ähnliche Ergebnisse werden auch für die Patienten mit aggressiven NHL beobachtet (siehe Anhang Tabelle 9.4-5).

In der Patientengruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten werden keine signifikanten Korrelationen beobachtet. Um eine Teststärke $1 - \beta > 0,8$ zu erreichen muss für die

Korrelationskoeffizienten $\rho > ,45$ ($N = 29$) gelten, so dass positive Korrelationen für diese Untergruppen nicht ausgeschlossen werden können.

6.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Zusammenhangsanalyse

Die Korrelationen der depressiven Symptomatik und der allgemeinen somatischen Beschwerden sind zu beiden Zeitpunkten T1 und T2 positiv und signifikant mit hohen Effektstärken, ebenfalls die Korrelation zwischen den allgemeinen somatischen Beschwerden zum Zeitpunkt T1 und T2. Alter, Geschlecht und die standardisierte Anzahl der Erythrozytenkonzentrate $n_{ery2/z2}$ können als Drittvariable ausgeschlossen werden.

Die Rangkorrelationen zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den Somatischen BelastungScores O-SBS-T1-T2 sind positiv und signifikant. Wird der O-SBS-T1-T2 als Durchschnitt von O-SBS-Temperatur, O-SBS-Mukositis und O-SBS-Schmerz definiert, liegt die Effektstärke im mittleren Bereich ($d = ,70$), für den Durchschnittswert von O-SBS-Temperatur und O-SBS-Schmerz ist die Effektstärke hoch ($d = ,87$). Die partiellen Rangkorrelationen unter Kontrolle von Alter und standardisierter Anzahl von Erythrozytenkonzentraten $n_{ery2/z2}$ schließen diese Merkmale als Drittvariable aus.

Positive und signifikante Rangkorrelationen zwischen der depressiven Symptomatik und den Somatischen BelastungScores O-SBS-T1-T2 als Durchschnitt der O-SBS-Temperatur und O-SBS-Schmerz werden auch in der Gruppe beobachtet, die keine Erythrozytenkonzentrate erhalten hat. Alter kann als Drittvariable ausgeschlossen werden. Die Effektstärke ist hoch ($d = ,91$). Für den Durchschnittswert aus O-SBS-Temperatur, O-SBS-Mukositis und O-SBS-Schmerz ist die Rangkorrelation nicht signifikant.

Die Rangkorrelationen zwischen der depressiven Symptomatik und den Somatischen BelastungScores O-SBS-Nebenwirkung sind positiv und signifikant mit hoher Effektstärke für die O-SBS-Schmerz und O-SBS-Diarrhoe und mit mittlerer Effektstärke für die übrigen O-SBS der Nebenwirkungen. Alter kann als Drittvariable ausgeschlossen werden. Unter Kontrolle der standardisierten Anzahl von Erythrozytenkonzentraten $n_{ery2/z2}$ ist nur die Rangkorrelation für den O-SBS-Schmerz signifikant.

Für die Gruppe *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten ist die partielle Rangkorrelation zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und dem O-SBS-Schmerz positiv und signifikant mit hoher Effektstärke ($d = 1,2$).

7 Diskussion

7.1 Depressive Symptomatik und allgemeine somatische Beschwerden

Das Auftreten von depressiver Symptomatik bei Krebspatienten variiert zwischen 1,2% und 57% (5, 9, 22, 25, 26, 47). Diese große Spannbreite hat ihre Ursache in verschiedenen beeinflussenden Faktoren wie zum Beispiel Art der Krebserkrankung, Stadium der Erkrankung, Behandlungsschemata, Alter und Geschlecht, aber auch Auswahl des diagnostischen Instruments, Art der Erhebung und Zeitpunkt des Screenings (5, 9, 25). Des Weiteren wird die Diagnose Depression oder psychischer Distress bei Krebspatienten dadurch erschwert, dass viele Symptome einer Depression sich mit Beschwerden oder Empfindungsstörungen, die im Rahmen einer Krebserkrankung oder dieser Behandlung auftreten, überschneiden und nicht immer streng zu trennen sind (22, 23, 24). Fisch beschreibt, dass Krebspatienten häufig physische Symptome wie Schlafstörungen, psychomotorische Verlangsamung, Appetitstörungen, Konzentrationsstörungen und Energieverlust beklagen, die als Folge ihrer Erkrankung auftreten, jedoch auch bei Depressionen verzeichnet werden (22). Es wird beschrieben, dass sowohl von Seiten der Behandelnden als auch von Seiten der Patienten das Erkennen oder Benennen von psychischem Distress oft erschwert ist. Die Behandelnden meiden aus unterschiedlichen Gründen die Frage nach depressiven Symptomen und die Patienten möchten gegenüber ihren Behandelnden gefestigt erscheinen und negieren Dysphorie oder suchen die Ursache in den Umständen der Erkrankung und der Behandlung (23). Massie berichtet, dass die Prävalenz von Depression bei Krebspatienten deutlich niedriger sein könnte, wenn die Begrifflichkeit besser definiert werden würde und nicht so viele unterschiedliche Screeninginstrumente genutzt werden würden (5). Ebenso erklärt Greenberg, dass oftmals Erhebungen zur Lebensqualität von Krebspatienten mit Erhebungsskalen zu Depressionen korrelieren und dadurch keine Unterscheidung zwischen dem Gefühl von Unglücklichsein über die Komplikationen der Krebserkrankung und einer wirklichen Depression gemacht werden kann. Sie schlägt vor, das Pflegepersonal beim Aufdecken von depressiven Symptomen mit einzubinden und so die Weiterleitung an spezielle Einrichtungen zu unterstützen (23).

In der vorliegenden Arbeit wurden Krebspatienten mit Akuten Leukämien und Lymphomen untersucht. Die Datenerhebung erfolgte mit dem beschriebenen Fragebogen Follow-up-Design an zwei Erhebungszeitpunkten während der onkologischen Behandlung. Die

Literaturrecherche ergab, dass nur wenige Studien durchgeführt wurden, die ein ähnliches Design benutzt haben. Ähnliche Studiendesigns mit mehreren Erhebungszeitpunkten wurden überwiegend bei Patienten durchgeführt, die eine Stammzelltransplantation mit vorangegangener ablativer Chemotherapie erhielten (7, 26) bzw. bei anderen Krebserkrankungen wie zum Beispiel beim Mammakarzinom (31). Jedoch diskutieren einige Autoren, dass ein Screening bezüglich des Verlaufs von psychischem Distress während der Erkrankung oder Behandlung wichtig sein könnte, um gegebenenfalls frühzeitig intervenieren zu können (8, 33, 66).

Die hier untersuchten Patienten zeigten zum ersten Erhebungszeitpunkt, also vor Beginn der onkologischen Behandlung, mehr depressive Symptome als zum Zeitpunkt der zweiten Erhebung. Dabei ließ sich außerdem feststellen, dass das weibliche Geschlecht signifikant mehr depressive Symptome angab als das männliche Geschlecht, und zwar an beiden Erhebungszeitpunkten. Bei Betrachtung der verschiedenen Patientenuntergruppen zeigte sich, dass die Gruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten signifikant mehr depressive Symptome am ersten Erhebungszeitpunkt angab als die Gruppe *ohne* Erhalt. Auch sind die Symptome am ersten Erhebungszeitpunkt in der Gruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten signifikant stärker ausgeprägt als am zweiten. In der Gruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten hatte die überwiegende Anzahl der Patienten die Diagnose einer Akuten Leukämie (23 von 28 Patienten). Es ist zu diskutieren, ob die Patienten mit Akuten Leukämien zum Zeitpunkt der Diagnose insgesamt schwerer erkrankt sind, dadurch mehr medizinische Interventionen benötigen und psychisch belasteter sind. Die Einleitung der zytotoxischen Therapie muss ohne größere Zeitverzögerung erfolgen, da davon auch die Prognose abhängig ist. Dadurch erleben die Patienten wahrscheinlich einen diagnostischen „Marathon“. Koenigsmann et al. konnten in einer qualitativen Studie mithilfe von semi-strukturierten Interviews bei Leukämie-Patienten zeigen, dass fast alle Patienten die Diagnose als dramatischen Einschnitt in ihr Leben wahrgenommen haben und geschockt waren. Zu diesem Zeitpunkt war es ihnen noch nicht möglich die Situation auf emotionaler und intellektueller Ebene zu reflektieren. Den notwendigen raschen Beginn der Behandlung interpretierten sie als Beweis für das Risiko der Erkrankung. Allerdings waren sie auch davon überzeugt die Erkrankung positiv beeinflussen zu können und schrieben der Chemotherapie und der Arbeit des medizinischen Personals einen großen Effekt zu (67). Bis zum zweiten Erhebungszeitpunkt hatten die Patienten dann Gelegenheit sich aktiv mit der Erkrankung auseinander zu setzen,

Bewältigungsstrategien zu entwickeln und Unterstützung in Anspruch zu nehmen, was die in dieser Untersuchung beobachtete geringere Symptomatik am zweiten Erhebungszeitpunkt erklären könnte. Die Patientengruppe *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentrat zeigte am zweiten Erhebungszeitpunkt signifikant mehr depressive Symptome als am ersten. Die meisten Patienten in dieser Gruppe litten unter Lymphomen (27 von 29 Patienten). Es ist zu diskutieren, ob diese Patienten im Vergleich eher weniger Krankheitssymptome zum Zeitpunkt der Diagnose hatten und dadurch zunächst weniger psychisch belastet waren. Sie erhielten jedoch bis zum zweiten Messzeitpunkt mehr Therapiezyklen und waren dadurch häufiger aus ihrem „Alltag herausgerissen“. Koehler et al. beschrieben in einem kritischen Review über Krankheitsbewältigung und subjektiver Krankheitstheorie bei hämatologischen Krebserkrankungen, dass die Patienten während der onkologischen Behandlung einen Prozess der geistigen Bewertung und Regulation durchlaufen. Zum Zeitpunkt der Diagnose kommt es häufig zu einer überschätzten Prognose, die im Gegensatz zu der akuten Bedrohung durch die Erkrankung steht, während die Patienten sechs bis acht Wochen nach Behandlungsbeginn eher skeptischer und realistischer bewerten (68). Die Patienten mit der Diagnose *de novo* AML zeigten am ersten Erhebungszeitpunkt deutlich mehr depressive Symptome als die Patienten mit aggressiven NHL, während am zweiten Erhebungszeitpunkt die Patienten mit aggressiven NHL signifikant mehr depressive Symptome als die Patienten mit *de novo* AML zeigten. Im Vergleich zur Normalbevölkerung waren die Mittelwerte der untersuchten Patienten im Bereich der milden und mittleren Symptomstärke der depressiven Symptome erhöht (62). In einer Studie an Krebspatienten waren die hier berechneten Mittelwerte im Vergleich etwas niedriger, jedoch waren die betrachteten Krankheitsentitäten nicht die gleichen wie in der vorliegenden Untersuchung (52). Insgesamt zeigten die hier untersuchten Patienten zwar mehr depressive Symptome, jedoch erscheinen diese in Anbetracht der Schwere der Erkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht deutlich stärker ausgeprägt. Herschbach erklärt hierzu, dass die im Vergleich zur Normalbevölkerung ähnlichen oder nur leicht erhöhten Prävalenzen psychischer Störungen bei Krebskranken nicht fehlinterpretiert werden sollten, da die klassischen Kriterien z.B. der ICD-10-Störungen nicht gut auf Krebskranke anwendbar seien und auch „subklinische Syndrome“ berücksichtigt werden müssten. Er verweist auch auf die S3-Leitlinie Psychoonkologie (69). In einer Arbeit über depressive Störungen und Angststörungen bei Krebserkrankungen erklärt Kampfhammer, dass viele Variablen die mitunter deutlich streuenden Häufigkeitsangaben von depressiven und Angststörungen

beeinflussen. Er nennt u.a. den Zeitpunkt der psychiatrischen Evaluation im Abstand zur Diagnose, das jeweilige Krankheitsstadium, die Tumorart, die Chancen auf Behandelbarkeit und Heilung, aktuelle Therapiemodalitäten, prävalente Symptome, diagnostische Methoden und Erhebungskontexte (70), was bereits auch eingangs erläutert wurde. Linden et al. konnten ebenfalls zeigen, dass innerhalb einer großen Stichprobe mit verschiedenen Krebserkrankungen die Mittelwerte für Ängste und Depressionen nach Diagnosestellung und vor Therapie nicht stark von denen der gesunden Normalbevölkerung abweichen. Sie konnten jedoch deutlich stärkere Symptome bei Frauen feststellen in Übereinstimmung mit den hier erhobenen Ergebnissen (71). Die hier untersuchten Patienten zeigten signifikant mehr depressive Symptome zum ersten Erhebungszeitpunkt, was durch eine in der akuten Auseinandersetzung mit der Diagnose hervorgerufene akute Belastungsreaktion oder auch Trauerreaktion erklärt werden könnte (70). Durch den darauffolgenden „Trauerprozess“ oder natürlich durch entsprechende Interventionen zeigten sich im Verlauf der Behandlung gegebenenfalls weniger Symptome. In einer Arbeit mit Verlaufsbeobachtung an drei Messzeitpunkten bei hämato-onkologischen Patienten konnte beobachtet werden, dass sowohl Distress als auch Ängste und Depressionen im Verlauf deutlich abnahmen. Die Autoren vermuteten einen Effekt durch die pflegerische Unterstützung während der Chemotherapie und die psychosoziale Beratung. Sie konnten außerdem zeigen, dass vor allem Frauen stärker betroffen waren sowie Patienten mit Lymphomen und höherem Grad der Erkrankung (72).

Hinsichtlich der allgemeinen somatischen Beschwerden zeigten die Mittelwerte in der Gesamtstichprobe keine signifikanten Unterschiede zwischen dem ersten und dem zweiten Erhebungszeitpunkt. Bei Betrachtung der Geschlechter zeigten sich die allgemeinen somatischen Beschwerden ebenfalls bei den Frauen signifikant stärker ausgeprägt als bei den Männern, und dies an beiden Erhebungszeitpunkten. Diesen Unterschied konnten Kocalevent et al. auch in einer Studie in der Normalbevölkerung zeigen (63). Die Patientenuntergruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten zeigte zum ersten Erhebungszeitpunkt signifikant mehr allgemeine somatische Beschwerden als die Patienten *ohne* Erhalt. Wie bereits beschrieben wurde bestand die Gruppe der Patienten *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten hauptsächlich aus Leukämiepatienten (23 von 28 Patienten). Es ist anzunehmen, dass diese zum Zeitpunkt der Diagnose schwerer

erkrankt waren als die Lymphompatienten. Ansonsten konnten innerhalb der Patientenuntergruppen keine signifikanten Mittelwertunterschiede zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten gefunden werden. Insgesamt waren die Mittelwerte höher als in der Normalbevölkerung, vor allem im Bereich der mittleren Symptomstärke der allgemeinen somatischen Beschwerden (63). Insgesamt zeigte sich wie bereits bei der depressiven Symptomatik eine Verschiebung zu höheren Schweregraden.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Probanden zeigten sowohl vor dem Beginn der Behandlung und somit nach Diagnosestellung der Krebserkrankung als auch zum Zeitpunkt des onkologischen Zwischenstaging einen stark signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von depressiver Symptomatik und allgemeinen somatischen Beschwerden. Diese positive Korrelation konnte bereits vor Abschluss der Datenerhebung in Veröffentlichungen und Beiträgen von Koehler et al. 2006 gezeigt werden (73, 74, 75, 76). Des Weiteren zeigten positive Korrelationen, dass depressive Symptome oder allgemeine somatische Beschwerden, die am ersten Erhebungszeitpunkt erhoben wurden, auch am zweiten Erhebungszeitpunkt fort dauerten. In der Arbeit von El-Banna et al. konnten diese vergleichsweise die höchsten Werte von Depression und Fatigue zum zweiten Erhebungszeitpunkt (jedoch nach Stammzelltransplantation) verzeichnen (26). Fobair et al. konnten jedoch zeigen, dass Depression sowie Gefühle der sozialen Isolation und Hoffnungslosigkeit vor allem während der frühen Stadien der Erkrankung und ihrer Behandlung auftreten (66). In einer anderen Arbeit wurde beschrieben, dass ein beträchtlicher Anteil der Patienten bereits vor Beginn der Behandlungsprotokolle emotionalen Distress und eine schlechte physische Funktion berichteten, in Übereinstimmung mit den hier gewonnenen Ergebnissen nach Diagnosestellung und vor Beginn der Therapie (33). Auch Breen et al. konnten bereits vor Beginn der onkologischen Behandlung mittels Chemotherapie zeigen, dass bestimmte Symptomcluster als somatische Belastung mit höherer Prävalenz von Angst und Depressionen zusammenhängen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass nicht klar zu trennen ist, ob einige somatischen Symptome (wie z.B. Appetitmangel oder Energieverlust) durch die Depression oder die Krebserkrankung hervorgerufen werden (77).

In der vorliegenden Arbeit wurden jeweils partielle Rangkorrelationen zwischen den Merkmalen mit den Kontrollvariablen Alter und Gabe von Erythrozytenkonzentraten berechnet. Dabei konnten die beschriebenen positiven signifikanten Zusammenhänge unter Kontrolle von Erythrozytenkonzentraten und Alter reproduziert werden. In der

Patientengruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten konnte ein positiver Zusammenhang zwischen den depressiven Symptomen und den allgemeinen somatischen Beschwerden nur zum zweiten Erhebungszeitpunkt gefunden werden, in der Gruppe *ohne* Erhalt zeigte sich der positive Zusammenhang nur zum ersten Erhebungszeitpunkt. Bei den männlichen Patienten konnten an beiden Erhebungszeitpunkten positive Zusammenhänge gezeigt werden.

In der betrachteten Literatur diesbezüglich zeigen sich teilweise widersprüchliche Ergebnisse. In einer Arbeit konnte keine Korrelation zwischen somatischen Symptomen und emotionalem Distress bei beiden Geschlechtern gefunden werden (1). Kroenke et al. konnten zeigen, dass somatische Symptome bei Krebspatienten eine hohe Prävalenz mit Depression haben und zwar unabhängig von der Krebsart und dem Stadium der Erkrankung (4). Löwe et al. konnten in einer Arbeit über Depression, Ängste und Somatisierung in der medizinischen Erstversorgung deutliche positive Zusammenhänge zwischen Depressionen und Somatisierung unabhängig vom Geschlecht, Alter, Bildung und anderen Faktoren zeigen (78). Hinsichtlich des Alters bemerkten Rao und Cohen, dass sich Symptome bei älteren Krebspatienten oft überlappen und sich Symptomcluster bilden, in denen Übelkeit und Erbrechen, Schmerz und Depression, Fatigue und Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, verminderter Sexualtrieb sowie gesteigerte Angst nicht mehr scharf voneinander getrennt werden können (9). Während eine Studie mehr depressive und Angstsymptome bei älteren Krebspatienten fand (79), zeigte eine andere, dass dort vor allem jüngere Krebspatienten mehr unter Depressionen und Ängsten litten. Sie begründeten ihr Ergebnis damit, dass ältere Patienten gegebenenfalls bereits Einschränkungen in ihrer körperlichen Funktion haben und so eine Krebserkrankung besser „akzeptieren“ können (71).

Bei Betrachtung der bivariaten Korrelationen konnten signifikante positive Zusammenhänge zwischen der depressiven Symptomatik und den allgemeinen somatischen Beschwerden an beiden Erhebungszeitpunkten beobachtet werden. Die depressive Symptomatik und die allgemeinen somatischen Beschwerden korrelierten ebenfalls mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten, aber nur zum ersten Erhebungszeitpunkt T1. In der Betrachtung der Patientenuntergruppen war dieser Zusammenhang dagegen nicht vorhanden. Der Einfluss der Gabe von Erythrozytenkonzentraten ist aber nicht groß genug um die positive Korrelation zwischen den depressiven Symptomen und den allgemeinen somatischen Beschwerden zu beeinflussen, da die Zusammenhänge auch unter Kontrolle

der Variablen Erythrozytenkonzentrate bestehen. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu einer Beobachtung von Skarstein et al., die bei verschiedenen Krebserkrankungen signifikante dosisabhängige Beziehungen zwischen erniedrigten Hämoglobinkonzentrationen und Depressionen zeigen konnten. In der Studie wurden jedoch keine anderen beeinflussenden Faktoren auf depressive Symptome wie zum Beispiel somatische Komorbiditäten betrachtet oder der Ätiologie der depressiven Erkrankung nachgegangen (61). Insgesamt ist bei einer hämato-onkologischen Erkrankung im Verlauf schwer zu beurteilen, ob die Anämie eher als Folge der Erkrankung oder als Folge der Behandlung zu beurteilen ist und erscheint daher eher ungeeignet als Störvariable.

7.2 Depressive Symptomatik und Somatischer BelastungsScore

Während der Applikation einer zytotoxischen Chemotherapie treten in der Regel Nebenwirkungen auf. Die Ursache liegt zum einen in dem emetogenetischen Potenzial vieler Chemotherapeutika, zum anderen haben Zytostatika durch die Hemmung des Zellwachstums auch Einfluss auf Normalgewebe mit hohem Zellumsatz wie Knochenmark/Hämatopoese, Schleimhaut des Verdauungstraktes, Haarwurzeln und Keimdrüsen. Folglich kommt es zu Zytostatika-induziertem Erbrechen und Übelkeit, wobei hier auch eine zentrale Induktion durch hämatogene Reizung von Chemorezeptoren im Gehirn eine Rolle spielt. Des Weiteren tritt durch Beeinflussung der Hämatopoese eine Immunsuppression auf, die zu bakteriellen, viralen und mykotischen Infektionen führen kann mit einem der führenden Symptome wie erhöhter Temperatur. In den meisten Fällen wird eine symptomatische oder sogar prophylaktische Antibiotikatherapie notwendig. Aufgrund von Schleimhautschädigungen treten Mukositis mit Stomatitis, Ösophagitis und Enteritis mit Diarrhoe auf.

Trotz erfolgreicher Behandlungsoptionen sind schwere Nebenwirkungen häufig, dabei sind vor allem gastrointestinale Probleme, Infektionen und Schmerz beschrieben (11). Raghavendra et al. berichteten, dass Übelkeit und Erbrechen die zwei qualvollsten Nebenwirkungen einer Chemotherapie sind und von 66-91% der Patienten erlebt werden, die eine Chemotherapie erhalten (12). Auch Morrow et al. konnten darstellen, dass Übelkeit und Erbrechen immer noch die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie sind (10).

Andere Studien berichten, dass Schmerz, der auf die Krebserkrankung zurückzuführen ist, von 50-90% der Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung erlebt wird und bei

50-70% der Patienten während einer aktiven Behandlung für den Krebs auftritt (7, 9). Ursächlich für die behandlungsabhängigen Schmerzen scheint vor allem die orale Mukositis zu sein, die meistens im Rahmen einer Chemotherapie oder eine ablativen Behandlung vor Durchführung einer Knochenmarktransplantation auftritt (7, 13, 14, 15).

Eine in der Vergangenheit bereits häufig untersuchte Fragestellung betrifft den Zusammenhang zwischen psychischen Distress oder Depressionen und dem Auftreten bzw. dem Ausmaß von Nebenwirkungen während, vor oder nach einer zytotoxischen Chemotherapie (5, 7, 8, 9, 13, 14, 15, 19, 20, 25, 30, 39, 80, 81, 82). Kroenke und Kollegen konnten in einer Studie über muskuloskelettalen Schmerz und antidepressiver Therapie zeigen, dass Schmerz und Depression zu 30-50% koexistieren und einen additiven Effekt auf ungünstige Gesundheitsfolgen und das Behandlungsansprechen haben (3).

In der hier untersuchten Stichprobe traten am häufigsten die Nebenwirkungen Mukositis und Schmerz auf, gefolgt von Infektion und Temperatur, wobei Schmerz auch von der Intensität am stärksten eingestuft wurde. Diarrhoe und Erbrechen wurden selten verzeichnet und auch in vergleichsweise geringer Symptomstärke, was im Widerspruch zu der oben erwähnten Literatur steht. Bei Betrachtung der Patientenuntergruppen fiel auf, dass die Gruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten signifikant mehr und stärkere Nebenwirkungen zeigte als die Gruppe *ohne* Erhalt. Diese Verteilung ließ sich ebenfalls bei den unterschiedlichen Krankheitsbildern darstellen, wobei die Patienten mit der Diagnose *de novo* AML stärker betroffen waren als die Patienten mit aggressiven NHL. Somit zeigt sich erneut, dass die Patienten mit Akuten Leukämien nicht nur zum Zeitpunkt der Diagnose, sondern scheinbar auch im Behandlungsverlauf schwerer erkrankt sind als die Patienten mit Lymphomen. Patienten unter 54 Jahren zeigten ebenfalls signifikant mehr Nebenwirkungen als Patienten über 54 Jahren. Signifikante Geschlechtsunterschiede konnten nicht gefunden werden.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Miaskowski in einer Metaanalyse über Geschlechtsunterschiede bei Schmerz, Fatigue und Depressionen bei Krebspatienten. In den betrachteten Studien konnten keine Unterschiede im Schmerzerleben gefunden werden, Frauen scheinen jedoch häufig nicht adäquat behandelt zu werden (83).

Bei Betrachtung der Zusammenhänge wurde ein Overall Somatischer BelastungsScore für die Nebenwirkungen Temperatur, Mukositis und Schmerz über den Beobachtungszeitraum gebildet. Dabei zeigte sich, dass jüngere Patienten unter 54 Jahren, Patienten

mit de novo AML und die Patientengruppe *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten signifikant mehr der genannten Nebenwirkungen über den Beobachtungszeitraum berichteten. Bei Betrachtung der O-SBS der einzelnen Nebenwirkungen konnten bei Patienten unter 54 Jahren signifikant häufiger erhöhte Temperaturen, Infektionen, Mukositis und Schmerzen verzeichnet werden. Die Patienten mit de novo AML zeigten signifikant häufiger erhöhte Temperaturen, Infektionen, Diarrhoe, Mukositis und Schmerz als die Patienten mit aggressiven NHL. Das gleiche Ergebnis konnte bei den Patienten *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten verzeichnet werden im Vergleich zu der Gruppe *ohne* Erhalt.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen häufigerem Auftreten von erhöhten Temperaturen, Mukositis und Schmerzen und vermehrten depressiven Symptomen. Das Ergebnis bestätigte sich ebenfalls unter Kontrolle der Variablen Alter und Anzahl der erhaltenen Erythrozytenkonzentrate. Trask konnte ebenfalls in einer Metanalyse über die Erhebung von Depression bei Krebspatienten zeigen, dass stärkere Schmerzen, vor allem bei Patienten mit Metastasen, mit erhöhter Depression assoziiert waren und eine kausale Rolle spielten, da die Patienten mit den höheren Schmerzleveln in der Vergangenheit signifikant weniger depressive Erkrankungen hatten (25). Auch Love et al. konnte zeigen, dass vermehrter emotionaler Distress unter Chemotherapie mehr Nebenwirkungen zur Folge hatte, jedoch mit niedrigem Effekt (82).

Auch in der Gruppe mit aggressiven NHL konnten diese positiven Zusammenhänge beobachtet werden, hier auch unter Kontrolle der Variable Alter. Dies ist überraschend, da gerade diese Patientengruppe signifikant weniger Nebenwirkungen angegeben hatte. Für die Untergruppe *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten ergaben sich nur positive Rangkorrelationen, wenn der Overall Somatische BelastungsScore lediglich über die Nebenwirkungen Temperatur und Schmerz gebildet wurde, hier jedoch auch unter Kontrolle der Variable Alter.

Bei Betrachtung der einzelnen O-SBS der Nebenwirkungen zeigten sich positive Zusammenhänge zwischen der depressiven Symptomatik und den O-SBS-Temperatur, -Infektion, -Diarrhoe, -Mukositis und -Schmerz. Unter Kontrolle der Variable Alter zeigten sich noch positive Zusammenhänge zwischen der depressiven Symptomatik und den O-SBS-Temperatur, -Infektion, -Mukositis und -Schmerz, unter Kontrolle der Variable Erythrozytenkonzentrate dagegen nur noch ein positiver Zusammenhang zum O-SBS-Schmerz.

Die positiven Zusammenhänge mit dem O-SBS-Schmerz zeigten auch die Untergruppe *ohne* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten und die mit aggressiven NHL, jeweils auch nach Kontrolle der Variablen Alter. Die positiven Korrelationen zwischen der depressiven Symptomatik und Schmerzen konnten Koehler et al. bereits während der Datenerhebung veröffentlichen (76).

Rao und Cohen berichteten in einer Studie über das Symptommanagement bei älteren Krebspatienten, dass sich die Schmerzwahrnehmung im Alter wahrscheinlich nicht verändert, jedoch die Bereitschaft den erlebten Schmerz zu berichten. Sie gehen davon aus, dass Krebspatienten stärkere Schmerzen mit fortgeschrittenem Krebsleiden gleichsetzen und daher Schmerzen oft abgestritten werden. Wie in der vorliegenden Arbeit, in der Alter keinen Einfluss auf die Schmerzen hatte, konnten sie auch zeigen, dass Alter, Bevölkerungsgruppe, Geschlecht, physische Funktion, Depression und kognitiver Status unabhängig vom Vorhandensein von Schmerz waren. Es wurde empfohlen die Selbstberichte der Patienten als primäre Quelle für die Schmerzerhebung zu nutzen, auch bei kognitiv beeinträchtigten Patienten (9).

Demgegenüber konnten Morrow et al. beschreiben, dass vor allem jüngere Patienten und Frauen im Vergleich der Geschlechter häufiger Übelkeit und Erbrechen erleben als ältere Patienten und Männer (10). In einer weiteren Studie zu Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen konnte gezeigt werden, dass der größte Risikofaktor zur Entwicklung von Übelkeit und Erbrechen das emetogenetische Potenzial der Chemotherapeutika ist, als weitere Risikofaktoren jedoch jüngeres Alter, weibliches Geschlecht und einige weitere Faktoren gelten (30). Des Weiteren konnten sie darstellen, dass Anämie, Schlafmangel, Angst, Katastrophengefühle und Schmerz zur Ausprägung von Fatigue führen können (30).

Insgesamt fiel auf, dass der Overall Somatische BelastungsScore von den Erythrozytenkonzentraten abhängig ist und sich positive Zusammenhänge auch zwischen den Somatischen BelastungsScores der einzelnen Nebenwirkungen und der Gabe von Erythrozytenkonzentraten zeigten.

Überraschend war, dass sich trotz hoher Mittelwerte der einzelnen Nebenwirkungen nur geringe Korrelationen zur depressiven Symptomatik zeigten. Um diese kleinen Effekte abzusichern, müsste der Stichprobenumfang erhöht werden. Ein weiterer Grund kann aber auch die Modalität der Erhebung sein, da die depressive Symptomatik mittels Selbstbeurteilungsinstrument und die Nebenwirkungen durch Fremdbeurteilungen über das

betreuende Pflegepersonal erhoben wurden. Diesbezüglich existieren bereits verschiedene Untersuchungen. Im Vergleich der Erfassung von Nebenwirkungen bei Krebspatienten zeigte sich, dass die Patienten Symptome generell früher und häufiger sowie stärker berichten als professionell geschultes Personal diese erheben (84). Es ist zu berücksichtigen, dass sogenannte „Krankheitszeichen“ wie zum Beispiel Fieber ganz klar im Gegensatz zu den subjektiven „Symptomen“ stehen, die nur durch Patientenberichte erfasst werden können. Dabei ist es oft schwierig genau zu ermitteln, woher die Symptome kommen, da sie zum einen durch die Erkrankung selbst verursacht werden können, zum anderen durch die Behandlung hervorgerufen werden können (85). Basch et al. bemerken, dass beim Erfassen von Symptomen durch klinisches Personal auch eine Interpretation stattfindet und die Daten anfällig sind für Fehler. Sie konnten darstellen, dass für die meisten erhobenen Symptome Krebspatienten und medizinisches Personal zwar überwiegend zu übereinstimmenden Beurteilungen kommen, dies jedoch deutlicher bei eher objektiv sichtbaren Symptomen wie Erbrechen und Diarrhoe ausgeprägt ist als bei eher subjektiven Symptomen wie Fatigue und Dyspnoe. Häufig unterschieden sich die Bewertungen in einem Schweregrad, wobei die Patienten die Belastung als höher bewerteten (86). Dies konnten auch andere Untersuchungen bestätigen, wobei die behandelnden Ärzte gleichzeitig mit einer geringeren Bewertung der Symptomschwere auch den gesamten Gesundheitsstatus höher bewerteten als die Patienten in ihren Selbstberichten (87).

Auffällig waren ebenfalls die deutlichen Gruppenunterschiede zwischen den Patientenuntergruppen, da die Patienten mit de novo AML jeweils signifikant mehr Nebenwirkungen berichteten als die Patienten mit aggressiven NHL. Die Patienten mit de novo AML erhielten auch die meisten Erythrozytenkonzentrate, was deutlich macht, dass diese Patienten scheinbar bereits zu Beginn durch die Erkrankung und im Verlauf durch die onkologische Therapie deutlich stärker von Nebenwirkungen betroffen sind. In der gesichteten Literatur wurden bisher selten Vergleiche zwischen den einzelnen hämato-onkologischen Krankheitsentitäten vorgenommen, vor allem hinsichtlich Nebenwirkungen. In einer Arbeit zum Verlauf von Distress, Angst und Depressionen bei hämato-onkologischen Patienten zeigte sich, dass die Lymphompatienten mehr Distress angaben als die Patienten mit Leukämien oder Myelomen, jedoch unterschieden sich die Stichprobengrößen stark voneinander. Generell waren auch die Patienten mit einem hohen Erkrankungsgrad der Neoplasie stärker betroffen (72). Trask konnte innerhalb einer Stichprobe von Mela-

nompatienten vier unterschiedliche „Patientencluster“ darstellen, die sich vor allem hinsichtlich ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit, Schmerz, Ängsten, und Nutzen von Copingstrategien unterschieden (36).

7.3 Schlussfolgerung

Wie bereits eingangs beschrieben fanden sich zum Zeitpunkt der Literaturrecherche wenig Arbeiten, die eine Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen unter zytotoxischer Chemotherapie beinhalteten. Es existieren einige Arbeiten, die den Verlauf von Nebenwirkungen, psychischem Distress und häufig auch Lebensqualität bei Patienten betrachten, die eine Stammzelltransplantation mit vorangehender ablativer Chemotherapie erhielten (7, 14, 15, 26). Auch hier wurde ein Fragebogendesign genutzt, um Nebenwirkungen und psychischen Distress vor, während und nach der Behandlung zu erfassen. Die Nebenwirkungen wurden, wie auch in der vorliegenden Arbeit, meistens vom Pflegepersonal erfasst und als Skalenwerte gesammelt. Dem geschulten Personal wurde hier auch eine Schlüsselrolle beim richtigen und rechtzeitigen Erkennen und Umgehen mit Symptomen zugesprochen, die während der Behandlung auftraten. Wenn man die Ergebnisse der vorliegenden Studie betrachtet, zeigten sich deutliche signifikante Zusammenhänge zwischen den somatischen Symptomen und depressiver Symptomatik. Diese Daten stammen aus den Fragebögen, die die Patienten selbst ausgefüllt haben. Demgegenüber fanden sich nur geringe Zusammenhänge zwischen den Nebenwirkungen und depressiver Symptomatik. Hier wurden die Nebenwirkungen vom Pflegepersonal erfasst. In einigen Arbeiten wurde diskutiert, welche Unterschiede sich in den Ergebnissen bieten, wenn Patientenberichte und Berichte von Personal verglichen werden oder die Art des Erhebungsinstrumentes (10, 11, 13, 24, 25, 33, 47, 80, 84, 87, 88). Love et al. bemerkten beispielsweise in ihrer Auswertung, dass die Patienten in ihren Therapietagebüchern häufiger von Nebenwirkungen berichten als im klinischen Interview. Sie diskutierten, ob dies daran liegen könnte, dass die Patienten einfach vergessen, manche Beschwerden zu berichten oder ob sie denken, dass manche Symptome zu „gering“ erscheinen um sie zu berichten (81). Ein kritischer Punkt könnte jedoch auch das im Klinikalltag immer wieder wechselnde Personal sein, welches die Symptome zwar anhand standardisierter Bewertungskriterien erhebt, jedoch nie ganz frei sein kann von subjektiver Beurteilung und Interpretation.

Messwerte, die durch Selbstberichte der Patienten entstehen, haben den Vorteil, dass kein speziell geschultes Personal benötigt wird. Sie sind leicht anwendbar und die Patienten können in ihrer eigenen Geschwindigkeit Fragebögen ausfüllen. Nachteile sind jedoch, dass Selbstberichte depressive Symptome messen können, aber keine schwere Depression diagnostizieren können. Des Weiteren fehlen rigorose Kriterien, was zu Überdiagnosen und hohen falsch-positiven Ergebnissen führt. Im Vergleich zwischen Interviews von speziell geschultem Personal und Selbstberichten haben zwar viele Patienten depressive Symptome, in den wenigsten Fällen wird jedoch die Diagnose einer schweren Depression gestellt. Daher erscheint es wichtig, Screeninginstrumente zu entwickeln, die spezielle cut-offs haben, um zwischen klinischen und subklinischen depressiven Symptomen unterscheiden zu können (25). Des Weiteren wird bereits betrachtet, wie man reliable und valide Instrumente entwickeln sollte um Selbstberichte von Patienten in Studien genau messen zu können (89). Cleeland schlägt vor, dass ein ideales Messinstrument zur Erfassung multipler Symptome solche Beschwerden abfragen sollte, die häufig auftreten und starken Distress auslösen. Gleichzeitig sollte es jedoch kurzgehalten sein, leicht zu verstehen und sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung einsetzbar sein. Optimal wäre es zudem, wenn erkannt werden könnte, dass bestimmte häufig auftretende und starken Distress erzeugende Symptome einzigartig für eine spezifische Erkrankung, ein Erkrankungsstadium oder eine Behandlung sind (85).

Pirl berichtet in seinem Report zur Evidenz vom Auftreten, Messen und Behandeln von Depressionen bei Krebspatienten, dass longitudinale Studien benötigt werden, um die Inzidenz von Depressionen bei Krebspatienten einzuschätzen, und zwar möglichst mit einem Beginn zum Zeitpunkt oder noch besser vor der Krebsdiagnose. Er bemerkt, dass trotz des Vorliegens standardisierter Instrumente das Problem darin bestehe, dass die Autoren in der Wahl des cut-offs für klinisch relevante depressive Symptome variieren. Außerdem seien Krebspatienten eine heterogene Gruppe mit verschiedenen soziodemographischen Hintergründen, Krebsarten, Behandlungen und Antworten auf die Behandlung (24).

Die a priori aufgestellten Hypothesen konnten bestätigt werden. Es zeigten sich jedoch deutliche Gruppenunterschiede zwischen den Krankheitsentitäten, da die Patientengruppe mit de novo AML signifikant mehr Nebenwirkungen bereits zu Beginn der Behandlung hatte, ebenso unter der zytotoxischen Chemotherapie. Diese Patientengruppe erhielt auch die meisten Erythrozytenkonzentrate, wohingegen die Patienten mit

aggressiven NHL fast keine Erythrozytenkonzentrate erhielten. Auch hinsichtlich der depressiven Symptomatik gaben die Patientengruppen mit *de novo* AML und *mit* Erhalt von Erythrozytenkonzentraten zum ersten Messzeitpunkt eine deutlich stärkere Belastung an als die anderen Gruppen. Diesbezüglich muss in Erwägung gezogen werden, ob die Untersuchung einer Stichprobe mit unterschiedlichen hämato-onkologischen Diagnosen und dementsprechend auch unterschiedlichen Therapieregimen auf die Gesamtheit der hämato-onkologischen Patienten angewendet werden kann.

Es erscheint jedoch anhand der Ergebnisse und der vorliegenden Literatur notwendig, weiterhin Erhebungen durchzuführen, gegebenenfalls mit Erweiterung der psychologischen Variablen und zusätzlichen Erhebungszeitpunkten, gegebenenfalls auch nach Abschluss der Behandlung. Es scheint zudem wichtig, regelmäßige Gespräche zwischen Patienten und Personal zu planen, in welchen Wert auf die Bedeutung von Beschwerden unter zytotoxischer Chemotherapie und hilfreiche Copingstrategien gelegt wird um emotionalen Distress zu vermindern (82). Des Weiteren wäre es aufgrund teilweise kleiner Effekte notwendig, einen größeren Stichprobenumfang zu erreichen. Aufgrund der Therapieprotokolle, die über Monate angewendet werden, war eine größere Stichprobe in der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Ein weiterer wichtiger Punkt, dem in nachfolgenden Erhebungen Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte, sind die unterschiedlichen Ergebnisse, wenn Patienten selbst oder Pflegepersonal Daten erheben. Die Kombination aus Selbstberichten der Patienten und Beurteilungen von geschultem Personal könnten jedoch gerade in Hinblick auf Nebenwirkungen ein besseres Einschätzen der schädigenden Einflüsse, zum Beispiel durch die Therapie, ermöglichen, das behandelnde Personal frühzeitig alarmieren und so eine zeitnahe Behandlung folgen lassen (84, 86).

Es wird auf jeden Fall anhand der beschriebenen Ergebnisse und der Literaturrecherche sehr deutlich, dass solche Erhebungen im Interesse der Patienten sehr wichtig sind. Durch frühzeitiges Erkennen von psychischen Distress kann eine supportive Therapie im Rahmen von psychotherapeutischer Betreuung oder sogar medikamentös rechtzeitig in die Wege geleitet werden.

8 Zusammenfassung

Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Erhalt einer zytotoxischen Chemotherapie sind vor und während ihrer Behandlung großen Belastungen ausgesetzt. Bereits die Diagnose ist ein tiefer Einschnitt in ihr bisheriges Leben und die Lebensplanung. Durch die jeweils speziellen Therapieprotokolle müssen die Patienten oft Wochen und Monate im Krankenhaus verbringen und sind aufgrund der Toxizität der Chemotherapeutika zahlreichen Nebenwirkungen und somatischen Beschwerden ausgesetzt. Dass dadurch auch psychischer Distress entstehen kann erscheint zunächst naheliegend.

In einer prospektiven Studie wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und somatischen Beschwerden sowie Nebenwirkungen während den ersten Zyklen einer zytotoxischen Chemotherapie gibt. Dazu wurden 57 Patienten mit einem Fragebogen Follow-up-Design (u.a. PHQ-D, PO-Bado) und klinischer Dokumentation nach NCI-CTCAE sowie dem neu entwickelten Somatischen Belastungs-Score (SBS) an zwei Messzeitpunkten (T1 und T2) untersucht, die von November 2004 bis Mai 2007 die Diagnose einer behandlungsbedürftigen hämatologischen Neoplasie bekamen und eine systemische Therapie erhielten.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Patienten mit somatischen Beschwerden an beiden Messzeitpunkten auch unter depressiven Symptomen leiden. Die Effektstärken sind hoch (Cohen's d 1,2 bzw. 2,4). Dieses Ergebnis stimmt mit vielen publizierten Studien überein. Berücksichtigt werden sollte jedoch, dass die Schwere der depressiven Symptome nicht eingeschätzt und die Diagnose einer Depression durch das genutzte Fragebogendesign nicht gestellt werden kann. Hier fehlen einheitliche Screeninginstrumente, die auch zwischen klinischen und subklinischen depressiven Symptomen unterscheiden können und gegebenenfalls Komorbiditäten, die vor der Behandlung schon bestanden haben, miterfassen können.

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen den durch NCI-CTCAE-Dokumentation erfassten Nebenwirkungen unter zytotoxischer Chemotherapie und depressiven Symptomen zeigten sich nur geringe Zusammenhänge mit einzelnen Beschwerden wie zum Beispiel Schmerzen. Im Gegensatz zu den somatischen Beschwerden wurden die Nebenwirkungen von Pflegepersonal anhand einheitlicher Kriterien dokumentiert. Die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse von Selbstberichten und Fremdbberichten sind vielfältig und geben Anlass zu weiteren Erhebungen.

Es wird jedoch deutlich, dass bereits vor Beginn und während einer systemischen Therapie die Erhebung von Parametern wie psychischem Distress, somatischen Beschwerden und Nebenwirkungen wichtig ist, um Schwierigkeiten frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Durch sich immer weiter entwickelnde Screeninginstrumente wird es sicher auch einfacher werden, für jeden Patienten eine geeignete supportive Therapie zu finden, zum Beispiel im Rahmen von psychotherapeutischer Betreuung oder sogar medikamentöser Therapie. Eine gute Zusammenarbeit zwischen Patienten und betreuendem Fachpersonal ist dabei unerlässlich.

9 Anhang

9.1 Grundlagen und Krankheitsbilder

Tabelle 9.1-1 FAB-Klassifikation der AML (French-American-British-Group) nach morphologischen Kriterien

AML-Subtypen		% von AML	Zytochemie positiv für
M0	Minimal differenzierte AML	5	-
M1	AML ohne Ausreifung	15	POX
M2	AML mit Ausreifung	25	POX
M3	Akute Promyelozyten-L. (APL)	10	POX
M3V	Variante mikrogranuläre APL		
M4	Akute myelomonozytäre L.	25	POX + Esterase
M4Eo	mit Eosinophilie		
M5	Akute monozytäre Leukämie	10	Esterase
	a) undifferenziert		
	b) differenziert		
M6	Akute Erythroleukämie	5	-
M7	Akute megakaryozytäre L.	5	-

POX = Myeloperoxidasereaktion; Esterase = α -Naphthylacetatesterasereaktion (α -NE)

Der M0-Subtyp ist nur immunzytologisch der myeloischen Reihe zuzuordnen.

Tabelle 9.1-2 WHO-Klassifikation der AML von 2001 (verkürzt)

I.	AML mit definierten zytogenetischen Chromosomenbefunden
II.	AML mit multilinearer Dysplasie (2 oder 3 Zelllinien) mit oder ohne vorbestehendem MDS
III.	AML und MDS (myelodysplastische Syndrome), therapiebedingt (z.B. durch Alkylantien)
IV.	Andere Formen der AML (FAB-Subtypen u.a. seltene Formen)

Tabelle 9.1-3 WHO-Klassifikation der AML von 2016 (90)

Subgruppe	Spezifikation
AML mit rekurrenter genetischer Anomalie	AML mit t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 APL mit t(15;17)(q22;q12); PML-RARA AML mit t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A AML mit t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 AML mit inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 Provisorische Entität: AML mit BCR-ABL1 AML mit mutiertem NPM1 AML mit biallelischer Mutation von CEBPA Provisorische Entität: AML mit mutiertem RUNX1
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	
Therapie-assoziierte myeloische Neoplasie	
AML, nicht anderweitig klassifiziert (NOS)	AML mit minimaler Differenzierung AML ohne Ausreifung AML mit Ausreifung Akute myelomonozytäre Leukämie Akute monoblastäre/monozytäre Leukämie Reine Erythroleukämie Akute Megakaryoblastäre Leukämie Akute Basophilen-Leukämie Akute Panmyelose mit Myelofibrose
Myeloisches Sarkom	
Myeloische Down-Syndrom-assoziierte Proliferation	Transient abnorme Myelopoiese (TAM) Myeloische Leukämie mit Down-Syndrom

Tabelle 9.1-4 ALL-Typen

ALL-Subtypen	Morphologie
L1 = Kindlicher Typ	Vorwiegend kleine Blasten
L2 = Erwachsenen-Typ	Heterogene Zellpopulation
L3 = Burkitt-Typ	Vorwiegend Blasten

Tabelle 9.1-5 Immuntypisierung der ALL

Subtyp	Marker	Erwachsenen-Inzidenz
B-Linien-ALL	HLA-DR+, TdT+, CD19+ u./o. CD79a+, u./o. CD22+	76%
B-Vorläufer-ALL	CD 10-	72%, davon
- Pro-B-ALL	CD 10+	11%
- Common ALL	cy-IgM+	49%
- Prä-B-ALL		12%
Reife B-ALL	s-IgM+	4 %
T-Linien-ALL	TdT+, cyCD3+, CD7+	24%, davon
- Frühe pro- und prä- T-ALL	CD2-, sCD3-, CD1a-	6%
- Intermediäre T-ALL	CD2+, CD1a+, sCD3+	12%
- Reife T-ALL	CD2+, CD1a-, sCD3+	6%

Tabelle 9.1-6 WHO-Klassifikation der ALL von 2016 (90)

Subgruppe	Spezifikation
B-lymphoblastische Leukämie, nicht weiter klassifiziert (NOS)	
B-lymphoblastische Leukämie mit rekurrenter genetischer Anomalie	
	B-lymphoblastische Leukämie mit t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
	B-lymphoblastische Leukämie mit t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearrangiert
	B-lymphoblastische Leukämie mit t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
	B-lymphoblastische Leukämie mit Hyperdiploidie
	B-lymphoblastische Leukämie mit Hypodiploidie
	B-lymphoblastische Leukämie mit t(5;14)(q31.1;q32.3); <i>IL3-IGH</i>
	B-lymphoblastische Leukämie mit t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
	Provisorische Entität: B-lymphoblastische Leukämie, <i>BCR-ABL1</i> -ähnlich
	Provisorische Entität: B-lymphoblastische Leukämie mit <i>iAMP21</i>
Provisorische Entität: frühe T-Zell-Vorläufer lymphoblastische Leukämie	
Provisorische Entität: NK-Zell lymphoblastische Leukämie	

Tabelle 9.1-7 WHO-Klassifikation der NHL von 2001

NHL der B-Zell-Reihe	NHL der T-Zell-Reihe
Vorläuferzell-Lymphome Vorläuferzell-B-Zell-lymphoblastische Leukämie/Lymphome	Vorläuferzell-Lymphome Vorläuferzell-T-Zell-lymphoblastische Leukämie/Lymphom
Periphere Lymphome B-CLL, kleinzelliges lymphozytisches Lymphom B-Zell-prolymphozytische Leukämie B-CLL-Variante: mit monoklonaler Gammapathie/plasmozytoider Differenzierung Lymphoplasmazytisches Lymphom	Periphere Lymphome T-Zell-CLL prolymphozytische Leukämie T-Zell-großzelliges granuliertes lymphozytisches Lymphom Aggressive NK-Zell-Leukämie
Mantelzell-Lymphom Variante: Blastisches Mantelzell-Lymphom	Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom
Folikuläres Lymphom Varianten: Grad 1, 2 und 3 Kutanes follikuläres Keimzentrumslymphom	Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert Subkutanes Pannikulitis-ähnliches T-Zell-Lymphom Hepatosplenisches gamma-delta T-Zell-Lymphom
Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom Marginalzonen-B-Zell-Lymphom der Milz Haarzell-Leukämie	Angioimmunoplastisches T-Zell-Lymphom
Plasmazellmyelom/Plasmozytom	Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasal und nasaler Typ Enteropathie-typisches T-Zell-Lymphom Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom (HTLV1+)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom Varianten: Zentroblastisch, immunoblastisch, T-Zell- oder histiozytenreich, anaplastisch-großzelliges Lymphom	Anaplastisches großzelliges Lymphom, primär systemisch Primär kutane CD30-positive T-Zell-proliferative Erkrankung
Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom Primäres Ergusslymphom	Kutane T-Zell-Lymphome
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom Varianten: Zentroblastisch, immunoblastisch, T-Zell- oder histiozytenreich, anaplastisch-großzelliges Lymphom	Anaplastisches großzelliges Lymphom, primär systemisch Primär kutane CD30-positive T-Zell-proliferative Erkrankung
Burkitt-Lymphom Atypisches (pleomorphes) Burkitt-Lymphom	

CLL = chronische lymphatische Leukämie

Tabelle 9.1-8 WHO-Klassifikation der reifen lymphatischen Neoplasien von 2016 (91)

Reife B-Zell-Neoplasien	Reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien
Chronische lymphatische Leukämie/ kleinzelliges lymphozytisches Lymphom	T-Zell-Prolymphozytenleukämie
Monoklonale B-Zell-Lymphozytose	T-Zell-LGL-Leukämie
B-Zell-Promyelozytenleukämie	Chronische lymphoproliferative Erkrankung der NK-Zellen
Splenisches Marginalzonenlymphom	Aggressive NK-Zell-Leukämie
Haarzell-Leukämie	Systemisches EBV-positives T-Zell-Lymphom in der Kindheit
Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie, unklassifiziert Splenisches diffuses kleinzelliges B-Zell-Lymphom der roten Pulpa Variante der Haarzell-Leukämie	Hydroa vaccini-forme-like lymphoproliferative Erkrankung
Lymphoplasmazytisches Lymphom Morbus Waldenström	T-Zell-Leukämie/Lymphom des Erwachsenen
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), IgM	Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ
μ -, γ - und α -Schwerketten-Erkrankung	Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), IgG/A	Monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell-Lymphom
Plasmazell-Myelom	Indolente lymphoproliferative T-Zell-Erkrankung des Gastrointestinaltraktes
Solitäres Plasmozytom des Knochens	Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
Extraossäres Plasmozytom	Subkutanes Pannikulitis-ähnliches T-Zell-Lymphom
Monoklonale Immunglobulin-Ablagerungskrankheit	Mycosis fungoides
Extranodales Marginalzonen-Lymphom von Mukosa-assoziiertem lymphatischem Gewebe (MALT-Lymphom)	Sézary-Syndrom
Nodales Marginalzonen-Lymphom Pädiatrisches nodales Marginalzonen-Lymphom	Primär kutane CD30+-T-Zell-Lymphoproliferation Lymphomatoide Papulose Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
Folikuläres Lymphom In situ follikuläre Neoplasie Folikuläres Lymphom vom duodenalen Typ	Primär kutanes $\gamma\delta$ -T-Zell-Lymphom
Pädiatrisches follikuläres Lymphom	Primär kutanes CD8+ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom

Tabelle 9.1-8 WHO-Klassifikation der reifen lymphatischen Neoplasien von 2016 (91)
(Fortsetzung)

Reife B-Zell-Neoplasien	Reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien
Großzelliges B-Zell-Lymphom mit Rearrangierung von <i>IRF4</i>	Primär kutane CD4+ T-Zell-Lymphoproliferation (klein- bis mittelzellig)
Primär kutanes Follikelzenter-Lymphom	Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht anderweitig klassifiziert
Mantelzell-Lymphom In situ Mantelzell-Neoplasie	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nicht weiter klassifiziert (NOS) DLBCL vom Germinalzenter-B-Zell-Typ DLBCL vom aktivierten B-Zell-Typ	Follikuläres T-Zell-Lymphom
T-Zell-/Histiozytreiches großzelliges B-Zell-Lymphom	Nodales peripheres T-Zell-Lymphom vom TFH-Phänotyp
Primäres DLBCL des zentralen Nervensystems	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK+
Primär kutanes DLBCL, leg type	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-
EBV-positives DLBCL, nicht weiter klassifiziert (NOS)	Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom
EBV-positives mukokutanes Ulkus	
DLBCL assoziiert mit chronischer Entzündung	
Lymphoide Granulomatose	
Primär mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	
Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	
ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom	
Plasmablastisches Lymphom	
Primäres Ergusslymphom	
HHV8-positives DLBCL, nicht weiter klassifiziert (NOS)	
Burkitt-Lymphom	
Burkitt-ähnliches Lymphom mit 11q-Aberration	
High-grade B-Zell-Lymphom mit <i>MYC</i> - und <i>BCL2</i> - und/oder <i>BCL6</i> -Rearrangierung	
High-grade B-Zell-Lymphom, nicht weiter klassifiziert (NOS)	

Tabelle 9.1-8 WHO-Klassifikation der reifen lymphatischen Neoplasien von 2016 (91)
(Fortsetzung)

Reife B-Zell-Neoplasien	Reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien
B-Zell-Lymphom, nicht klassifizierbar mit intermediären Eigenschaften von DLBCL und klassischem Hodgkin-Lymphom	

DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom/diffuse large B-cell lymphoma

MGUS = monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

EBV = Epstein-Barr-Virus

NOS =not otherwise specified/nicht näher bezeichnet

ALK = anaplastische Lymphomkinase/anaplastic lymphoma kinase

HHV8 = Humanes Herpesvirus Typ 8

LGL = große granuläre Lymphozyten/large granular lymphocyte

NK = natürliche Killerzelle

Tabelle 9.1-9 Klinische Gruppierung der NHL

Indolente (niedrig maligne) NHL (z.B. folliculäre Lymphome): Diese werden i.d.R. erst bei raschem Fortschreiten oder ausgeprägten klinischen Symptomen therapiert. Durch Chemotherapie ist keine Heilung möglich.
Aggressive (hoch maligne) NHL: Diese enden ohne Therapie rasch tödlich, können jedoch durch Chemotherapie teilweise geheilt werden.

Tabelle 9.1-10 Stadieneinteilung des NHL nach der Ann-Arbor-Klassifikation

I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall (III/E oder III/N/E)
III 1	Subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
III 2	Subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten
Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher-Rachenring, Appendix. Zervikale, axilläre und inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- und Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.	
Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen, „B“ bei Vorliegen von: <ul style="list-style-type: none"> • Nicht erklärbares Fieber > 38°C • Nicht erklärbares Nachtschweiß • Nicht erklärbarer Gewichtsverlust (>10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten) 	

Tabelle 9.1-11 Histologische Klassifikation des Hodgkin-Lymphoms (WHO)

I.	Klassisches Hodgkin-Lymphom (ca. 93%), davon: 1. Noduläre Sklerose (60%) 2. Mischtyp (28%) 3. Lymphozytenreicher Typ (5%) 4. Lymphozytenarmer Typ (0,3%)
II.	Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom = NLPHL (7%) = noduläres Paragranulom

Tabelle 9.1-12 Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms nach der Ann-Arbor-Klassifikation

I.	Befall einer Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (I/E)
II.	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (E) mit Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
III.	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen beiderseits des Zwerchfells (III/N) oder Befall lokalisierter extranodaler Herde und Lymphknoten beiderseits des Zwerchfells (III/E) Die subphrenische Lokalisation wird in 2 Gruppen unterteilt: III1: Befall von Milz(hilus), zöliakalen und portalen Lymphknoten (Befall oberhalb des Truncus coeliacus) III2: Befall von paraaortalen, iliakalen, mesenterialen und/oder inguinalen Lymphknoten (Befall unterhalb des Truncus coeliacus)
IV.	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall: Organsymbole: D=Haut, E=extranodal, H=Leber, L=Lunge, M=Knochenmark, N=Lymphknoten, O=Knochen, P=Pleura, S=Milz, X=bulky disease (Ln > 10 cm Ø)
Zusatz: A: Ohne Allgemeinerscheinungen B: Mit Fieber (>38°C) u./o. Nachtschweiß u./o. Gewichtsverlust (>10% in den letzten 6 Monaten) ohne sonstige Erklärung	

Tabelle 9.1-13 Anzahl der Patienten in Abhängigkeit von der Diagnose und dem Therapieprotokoll

Diagnose	Chemotherapie	Studiengruppen	Anzahl Patienten	
AML		AML OSHO 2002	18	
	Cytarabin, Idarubicin, Mitoxantron	< 60 Jahre		11
	Idarubicin, Cytosin-Arabinosid	> 60 Jahre		7
B-ALL			7	
	Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab, Vincristin, Idarubicin, Cytosin-Arabinosid, Methotrexat, Asparaginase	GMALL Elderly 01/2003		3
	Dexamethason, Cyclophosphamid, Vincristin, Daunorubicin, Idarubicin, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin, Doxorubicin, Methotrexat, Asparaginase	GMALL 07/2003		4
M.Hodgkin	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison	GHSg HD15	3	
aggressive NHL			29	
Ersttherapie	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Vincristin, Prednison	DSNHL		18
Ersttherapie	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison	GMALL 07/2003		2
Mantelzell-lymphome	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; Cytarabin, Dexamethason, Cisplatin (jüngere Patienten) oder Fludarabin, Interferon-alpha (ältere Patienten)	Europäische Mantelzell-lymphom-Studie		4
Rezidiv	Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron	-		1
Rezidiv	Rituximab, Bendamustin	-		2
Rezidiv	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison	-		2

OSHO: Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie; GMALL: German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; GHSg: German Hodgkin Study Group; DSNHL: Deutsche Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

9.2 Untersuchte Merkmale und Deskriptive Statistik

Tabelle 9.2-1 Merkmale mit Skalenniveaus, asymptotischer Signifikanz p des Kolmogorov-Smirnov-Tests für die Messpunkte T1, T2

Merkmal	Skalenniveau	T1	T2
Depressive Symptomatik	Ordinal oder Intervall ^b	p^a	p^a
Stichprobe		,001	,003
Patienten mit Erythrozyten-Transfusionen		,194	,006
Patienten ohne Erythrozyten-Transfusionen		,033	> ,200
Patienten mit de novo AML		,084	< ,001
Patienten mit aggr. NHL		,111	> ,200
weibliche Patienten		> ,200	> ,200
männliche Patienten		,001	,016
Alter < 45		> ,200	,003
Alter 45 - 62		,024	> ,200
Alter > 62		,084	,064
Somatisierung	Ordinal oder Intervall ^b		
Stichprobe		,010	> ,200
Patienten mit Erythrozyten-Transfusionen		,063	> ,200
Patienten ohne Erythrozyten-Transfusionen		,005	> ,200
Patienten mit de novo AML		,069	,096
Patienten mit aggr. NHL		,069	> ,200
weibliche Patienten		> ,200	,173
männliche Patienten		,006	,032
Alter < 45		,150	,095
Alter 45 - 62		,171	> ,200
Alter > 62		> ,200	> ,200

^a Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors-Korrektur, für $p < ,05$ liegt keine Normalverteilung vor; $p > ,200$ Untergrenze der echten Signifikanz

^b für die Summenskalenwerte der Teilmodule des PHQ-9 werden in der Literatur unterschiedliche Skalenniveaus angegeben (s. Kapitel 4.3)

Tabelle 9.2-1 Merkmale mit Skalenniveaus, asymptotischer Signifikanz p des Kolmogorov-Smirnov-Tests für die Messpunkte T1, T2 (Fortsetzung)

Merkmal	Skalenniveau	T1 - T2
Anzahl AE	Intervall	p^a
Stichprobe		,001
Patienten mit Erythrozyten-Transfusionen		,011
Patienten ohne Erythrozyten-Transfusionen		< ,001
Patienten mit de novo AML		,101
Patienten mit aggr. NHL		< ,001
weibliche Patienten		,020
männliche Patienten		,178
Alter ≤ 54 Jahre		,053
Alter > 54 Jahre		,002
O-SBS-T1-T2 (TMS) ^b	Intervall	
Stichprobe		< ,001
Patienten mit Erythrozyten-Transfusionen		> ,200
Patienten ohne Erythrozyten-Transfusionen		< ,001
Patienten mit de novo AML		> ,200
Patienten mit aggr. NHL		< ,001
weibliche Patienten		,082
männliche Patienten		,005
Alter ≤ 54 Jahre		> ,200
Alter > 54 Jahre		< ,001
O-SBS-T1-T2 (TS) ^c	Intervall	
Stichprobe		< ,001
Patienten mit Erythrozyten-Transfusionen		> ,200
Patienten ohne Erythrozyten-Transfusionen		< ,001
Patienten mit de novo AML		> ,200
Patienten mit aggr. NHL		< ,001
weibliche Patienten		,076
männliche Patienten		,002
Alter ≤ 54 Jahre		> ,200
Alter > 54 Jahre		< ,001

^a Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors-Korrektur, für $p < ,05$ liegt keine Normalverteilung vor; $p > 200$ Untergrenze der echten Signifikanz

^b TMS: Mittelwert aus Temperatur, Mukositis und Schmerz

^c TS: Mittelwert aus Temperatur und Schmerz

Tabelle 9.2-1 Merkmale mit Skalenniveaus, asymptotischer Signifikanz p des Kolmogorov-Smirnov-Tests für die Messpunkte T1, T2 (Fortsetzung)

Merkmal	Skalenniveau	T1 - T2
O-SBS-Temperatur	Intervall	p^a
Stichprobe		< ,001
Patienten mit Erythrozyten-Transfusionen		,061
Patienten ohne Erythrozyten-Transfusionen		< ,001
Patienten mit de novo AML		,132
Patienten mit aggr. NHL		< ,001
weibliche Patienten		< ,001
männliche Patienten		< ,001
Alter ≤ 54 Jahre		< ,001
Alter > 54 Jahre		< ,001
O-SBS-Infektion	Intervall	
Stichprobe		< ,001
Patienten mit Erythrozyten-Transfusionen		> ,200
Patienten ohne Erythrozyten-Transfusionen		< ,001
Patienten mit de novo AML		> ,200
Patienten mit aggr. NHL		< ,001
weibliche Patienten		< ,001
männliche Patienten		< ,001
Alter ≤ 54 Jahre		,009
Alter > 54 Jahre		< ,001
O-SBS-Diarrhoe	Intervall	
Stichprobe		< ,001
Patienten mit Erythrozyten-Transfusionen		< ,001
Patienten ohne Erythrozyten-Transfusionen		< ,001
Patienten mit de novo AML		,070
Patienten mit aggr. NHL		< ,001
weibliche Patienten		< ,001
männliche Patienten		< ,001
Alter ≤ 54 Jahre		< ,001
Alter > 54 Jahre		< ,001

^a Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors-Korrektur, für $p < ,05$ liegt keine Normalverteilung vor
 $p > 200$ Untergrenze der echten Signifikanz

Tabelle 9.2-1 Merkmale mit Skalenniveaus, asymptotischer Signifikanz p des Kolmogorov-Smirnov-Tests für die Messpunkte T1, T2 (Fortsetzung)

Merkmal	Skalenniveau	T1 - T2
O-SBS-Erbrechen	Intervall	p^a
Stichprobe		< ,001
Patienten mit Erythrozyten-Transfusionen		< ,001
Patienten ohne Erythrozyten-Transfusionen		< ,001
Patienten mit de novo AML		< ,001
Patienten mit aggr. NHL		< ,001
weibliche Patienten		< ,001
männliche Patienten		< ,001
Alter ≤ 54 Jahre		< ,001
Alter > 54 Jahre		< ,001
O-SBS-Mukositis	Intervall	
Stichprobe		< ,001
Patienten mit Erythrozyten-Transfusionen		> ,200
Patienten ohne Erythrozyten-Transfusionen		< ,001
Patienten mit de novo AML		> ,200
Patienten mit aggr. NHL		,013
weibliche Patienten		,036
männliche Patienten		< ,001
Alter ≤ 54 Jahre		,073
Alter > 54 Jahre		< ,001
O-SBS-Schüttelfrost	Intervall	
Stichprobe		< ,001
Patienten mit Erythrozyten-Transfusionen		< ,001
Patienten ohne Erythrozyten-Transfusionen		< ,001
Patienten mit de novo AML		< ,001
Patienten mit aggr. NHL		< ,001
weibliche Patienten		< ,001
männliche Patienten		< ,001
Alter ≤ 54 Jahre		< ,001
Alter > 54 Jahre		< ,001

^a Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors-Korrektur, für $p < ,05$ liegt keine Normalverteilung vor; $p > 200$ Untergrenze der echten Signifikanz

Tabelle 9.2-1 Merkmale mit Skalenniveaus, asymptotischer Signifikanz p des Kolmogorov-Smirnov-Tests für die Messpunkte T1, T2 (Fortsetzung)

Merkmal	Skalenniveau	T1 - T2
O-SBS-Schmerz	Intervall	p^a
Stichprobe		< ,001
Patienten mit Erythrozyten-Transfusionen		,065
Patienten ohne Erythrozyten-Transfusionen		< ,001
Patienten mit de novo AML		> ,200
Patienten mit aggr. NHL		< ,001
weibliche Patienten		,006
männliche Patienten		< ,001
Alter ≤ 54 Jahre		,006
Alter > 54 Jahre		< ,001
Alter	Intervall	
Stichprobe		< ,001
$n_{ery2/Z}$	Intervall	
Stichprobe		< ,001
Patienten mit Erythrozyten-Transfusionen		> ,200
Patienten mit de novo AML		> ,200
max-grade und max-time -Toxizitäten	Ordinal	-
Geschlecht, häm.onk. Diagnose	Nominal	-

^a Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors-Korrektur, für $p < ,05$ liegt keine Normalverteilung vor; $p > 200$ Untergrenze der echten Signifikanz

Tabelle 9.2-2 Maße der zentralen Tendenz und der Dispersion für die Depressivitätssymptomatik zu den Erhebungszeitpunkten T1 und T2

	n (%)	D-SYM T1		D-SYM T2	
		M (s)	Md (Q)	M (s)	Md (Q)
Stichprobe	57 (100)	4,7 (4,6)	4,0 (3,0)	4,0 (3,4)	3,0 (2,5)
männliche Patienten	30 (53)	3,8 (4,9)	3,0 (2,0)	3,1 (3,1)	2,0 (2,3)
weibliche Patienten	27 (47)	5,6 (4,3)	5,0 (3,0)	5,1 (3,3)	5,0 (2,5)
Alter ≤ 44	19 (33)	4,4 (3,2)	4,0 (3,0)	3,6 (3,9)	2,0 (2,5)
Alter 45 - 62	19 (33)	4,3 (4,5)	4,0 (2,5)	4,5 (2,9)	5,0 (2,5)
Alter > 62	19 (33)	5,4 (6,0)	4,0 (3,5)	4,0 (3,4)	3,0 (2,5)
de novo AML	15 (26)	6,6 (6,0)	6,0 (4,0)	2,5 (2,9)	1,0 (0,5)
aggr. NHL	29 (51)	3,7 (3,5)	3,0 (2,0)	4,7 (3,2)	5,0 (2,5)
n _{ery2} = 0	29 (51)	3,1 (3,2)	3,0 (2,3)	4,2 (3,1)	4,0 (2,5)
n _{ery2} > 0	28 (49)	6,3 (5,3)	6,0 (3,8)	3,9 (3,7)	2,5 (2,5)

M Mittelwert, Md Median, s Standardabweichung, Quartilabstand Q = (P₇₅-P₂₅)/2

Tabelle 9.2-3 Häufigkeitsverteilung der depressiven Symptomatik zu den Erhebungszeitpunkten T1 und T2 im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung

Summen- skalenwert	Depressive Symptomatik	D-SYM T1	D-SYM T2	D-SYM Normalbevölkerung ^a
		n (%)	n (%)	%
0 - 4	Minimal	34 (60)	33 (58)	72,3
5 - 9	Mild	16 (28)	18 (32)	21,0
10 - 14	Mittelgradig	4 (7)	6 (10)	5,1
15 - 27	Schwer	3 (5)	0 (0)	1,6

^a Quelle: (62). Der angegebene PHQ-9 gilt für die Untergruppe der Normalbevölkerung mit der gleichen Alters- und Genderverteilung wie die Stichprobe

Tabelle 9.2-4 Mittelwerte und Standardabweichung der depressiven Symptomatik und Vergleich zur Normalbevölkerung

	D-SYM T1	D-SYM T2	D-SYM NHL ^b	D-SYM Normalbevölkerung ^a
	M (s)	M (s)	M	M (s)
Stichprobe	4,7 (4,6)	4,0 (3,4)	-	2,9 (3,5)
männliche Patienten	3,8 (4,9)	3,1 (3,1)	-	2,7 (3,5)
weibliche Patienten	5,6 (4,3)	5,1 (3,3)	-	3,1 (3,5)
Alter ≤ 44 Jahre ^c	4,4 (3,2)	3,6 (3,9)	-	2,4
Alter 45 - 64 Jahre ^c	4,7 (5,8)	4,1 (3,0)	-	3,0
Alter > 64 Jahre	5,1 (4,4)	4,5 (3,3)	-	3,7
de novo AML	6,6 (6,0)	2,5 (2,9)		
aggr. NHL	3,7 (3,5)	4,7 (3,2)	-	3,1 ^d
nicht-follikuläre NHL (n = 30)	-	-	6,1	3,3
sonstige NHL (n = 31)	-	-	7,6	3,1

^a Quelle: (62)

^b Quelle: (52); der angegebene Mittelwert der depressiven Symptomatik gilt für die Untergruppe der Normalbevölkerung mit der gleichen Alters- und Gender-Verteilung wie die Stichprobe

^c die Altersgrenzen der Untergruppen wurden für diesen Vergleich abweichend von Tabelle 9.2-2 an die in (62) gewählten Werte angepasst

^d berechnet für die nach der in (52) angegebenen linearen Regressionsgleichung für die Daten zur Depressivität der deutschen Normalbevölkerung aus (62):

$$PHQ-9 = 0,0367 * age + 0,310 * sex + 0,884;$$

age = Mittelwert des Alters, sex = 0 für männliche und sex = 1 für weibliche Patienten

Tabelle 9.2-5 Signifikanzniveaus p und Effektstärken (Cohen's d) für Mittelwertunterschiede der depressiven Symptomatik zwischen Untergruppen

	D-SYM T1			D-SYM T2		
	p ^a (npar)	p ^a (par)	Cohen's d	p ^a (npar)	p ^a (par)	Cohen's d
Geschlecht	,035 ^d	(,145) ^e	,38	,012 ^d	(,020) ^e	,28
Alter	,841 ^b	(,739) ^c	-	,440 ^b	(,714) ^c	-
häm. onk. Diagnose	(,079) ^d	,048 ^e	,65	,031 ^d	(,033) ^e	,70
Erythrozytenkonzentrate	,007 ^d	(,009) ^e	,73	,474 ^d	(,698) ^e	-

npar: nichtparametrischer Test; par: parametrischer Test; Ergebnisse der Tests, für die Verteilungsvoraussetzungen verletzt sind, sind eingeklammert

^a asymptotische Signifikanz, zweiseitig

^b Kruskal-Wallis-Test,

^c einfaktorielle ANOVA

^d Mann-Whitney-Test, Cohen's d für unabhängige Stichproben

^e t-Test für unabhängige Stichproben, Levene-Test der Varianzgleichheit

Tabelle 9.2-6 Signifikanzniveaus p und Effektstärken (Cohen's d) für Unterschiede der mittleren depressiven Symptomatik zwischen den Beobachtungszeitpunkten T1 und T2

	p ^{a,b} (npar)	p ^{a,c} (par)	Cohen's d
Stichprobe	,511	(,258)	-
männliche Patienten	,464	(,337)	-
weibliche Patienten	(,966)	,541	-
Alter ≤ 44 Jahre	,344	(,280)	-
Alter 45 - 62 Jahre	,517	(,799)	-
Alter > 62 Jahre	(,484)	,308	-
de novo AML	,005	(,004)	,36
aggr. NHL	(,056)	,081	-
n _{ery2} = 0	,034	(,057)	,25
n _{ery2} > 0	,012	(,010)	,37

npar: nichtparametrischer Test; par: parametrischer Test; Ergebnisse der Tests, für die Verteilungsvoraussetzungen verletzt sind, sind eingeklammert; n_{ery2}: Anzahl der Erythrozyten-Transfusionen im Therapieintervall T1 - T2

^a asymptotische Signifikanz, zweiseitig

^b Wilcoxon-Test, Cohen's d für verbundene Stichproben

^c t-Test für verbundene Stichproben, Cohen's d für verbundene Stichproben

Tabelle 9.2-7 Maße der zentralen Tendenz und der Dispersion für die Somatisierung zu den Beobachtungszeitpunkten T1 und T2

	n (%)	SOMSYM T1		SOMSYM T2	
		M (s)	Md (Q)	M (s)	Md (Q)
Stichprobe	57 (100)	6,3 (5,5)	5,0 (3,5)	5,6 (4,3)	5,0 (3,0)
männlich	30 (53)	4,7 (4,9)	3,0 (2,5)	4,3 (3,4)	4,5 (3,1)
weiblich	27 (47)	8,1 (5,7)	7,0 (4,0)	7,0 (4,7)	7,0 (3,0)
Alter ≤ 44 Jahre	19 (33)	5,1 (4,0)	4,0 (2,5)	5,3 (4,8)	5,0 (3,5)
Alter 45 - 62 Jahre	19 (33)	6,2 (6,0)	4,0 (4,5)	6,1 (4,2)	5,0 (3,5)
Alter > 62 Jahre	19 (33)	7,6 (6,2)	6,0 (4,0)	5,3 (4,0)	5,0 (2,5)
de novo AML	15 (26)	7,7 (6,0)	6,0 (2,5)	4,5 (4,1)	3,0 (3,5)
aggr. NHL	29 (51)	5,7 (5,0)	5,0 (3,5)	5,9 (3,7)	6,0 (2,5)
n _{ery2} = 0	29 (51)	4,7 (4,6)	3,0 (3,3)	5,1 (3,3)	5,0 (2,3)
n _{ery2} > 0	28 (49)	7,9 (6,0)	6,0 (3,9)	6,1 (5,1)	5,0 (4,0)

n_{ery2}: Anzahl der Erythrozyten-Transfusionen im Therapieintervall T1 - T2

Tabelle 9.2-8 Häufigkeitsverteilung der Somatisierung zu den Erhebungszeitpunkten T1 und T2 und Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung

Summen- skalenwert	Symptomstärke/Somatisierung ²	SOMSYM T1 n (%)	SOMSYM T2 n (%)	SOMSYM Normal- bevölkerung ^a %
0 - 4	Minimale somatische Symptom- stärke/Somatisierung	26 (46)	24 (42)	62,1
5 - 9	Milde somatische Symptom- stärke/Somatisierung	18 (32)	24 (42)	27,1
10 - 14	Mittelgradig ausgeprägte Symp- tomstärke/Somatisierung	8 (14)	7 (12)	7,8
15 - 30	Schwer ausgeprägte Symptom- stärke/Somatisierung	5 (9)	2 (4)	3,0

^a Quelle: (63). Der angegebene PHQ-15 gilt für die Untergruppe der Normalbevölkerung mit der gleichen Alters- und Genderverteilung wie die Stichprobe

Tabelle 9.2-9 Mittelwerte und Standardabweichung der Somatisierung und Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung

	SOMSYM T1 M (s)	SOMSYM T2 M (s)	SOMSYM Normalbevölkerung ^a M (s)
Stichprobe	6,3 (5,5)	5,6 (4,3)	3,8 (4,1)
männlich	4,7 (4,9)	4,3 (3,4)	3,4 (4,0)
weiblich	8,1 (5,7)	7,0 (4,7)	4,3 (4,1)
Alter ≤ 44 Jahre ^b	5,1 (4,0)	5,3 (4,8)	3,6
Alter 45 - 64 Jahre ^b	6,5 (6,6)	5,5 (4,3)	3,6
Alter > 64 Jahre	7,5 (5,3)	6,0 (3,9)	4,9

^a Quelle: (63)

^b die Altersgrenzen der Untergruppen wurden für diesen Vergleich abweichend von Tabelle 9.2-2 an die in (63) gewählten Werte angepasst

Tabelle 9.2-10 Signifikanzniveaus p und Effektstärken für Mittelwertunterschiede der Somatisierung

	SOMSYM T1			SOMSYM T2		
	p ^a (npar)	p ^a (par)	Cohen's d	p ^a (npar)	p ^a (par)	Cohen's d
männliche Patienten	,009 ^d	(.018) ^e	,64	,038 ^d	(.019) ^e	,66
weibliche Patienten						
Alter ≤ 44 Jahre						
Alter 45 - 62 Jahre	(,438) ^b	,354 ^c	-	(,697) ^b	,812 ^c	-
Alter > 62 Jahre						
de novo AML	(.303) ^d	,259 ^e	-	(.252) ^d	,258 ^e	-
aggr. NHL						
n _{ery2} = 0	,025 ^d	(.028) ^e	,60	(.671) ^d	,402 ^e	-
n _{ery2} > 0						

npar: nichtparametrischer Test; par: parametrischer Test; Ergebnisse der Tests, für die Verteilungsvoraussetzungen verletzt sind, sind eingeklammert

n_{ery2}: Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

^a asymptotische Signifikanz, zweiseitig

^b Kruskal-Wallis-Test

^c einfaktorielle ANOVA

^d Mann-Whitney-Test, Cohen's d für unabhängige Stichproben

^e t-Test für unabhängige Stichproben, Levene-Test der Varianzgleichheit

Tabelle 9.2-11 Signifikanzniveaus p und Effektstärken (Cohen's d) für Unterschiede der mittleren Somatisierung zwischen den Beobachtungszeitpunkten T1 und T2

	T1 p ^{a,b} (npar)	T2 p ^{a,c} (par)	Cohen's d
Stichprobe	,393	(,260)	-
männlich	,966	(,696)	-
weiblich	(,276)	,235	-
Alter ≤ 44	(,775)	,768	-
Alter 45 - 62	,864	(,960)	-
Alter > 62	(,131)	,076	-
de novo AML	(,018)	,023	,23
aggr. NHL	(,602)	,790	-
n _{ery2} = 0	,393	(,615)	-
n _{ery2} > 0	(,071)	,068	-

npar: nichtparametrischer Test; par: parametrischer Test; Ergebnisse der Tests, für die Verteilungsvoraussetzungen verletzt sind, sind eingeklammert

n_{ery2}: Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

^a asymptotische Signifikanz, zweiseitig

^b Wilcoxon-Test, Cohen's d für verbundene Stichproben nach (Dunlap et al., 1996)

^c t-Test für verbundene Stichproben, Cohen's d für verbundene Stichproben nach (Dunlap et al., 1996)

Tabelle 9.2-12 Absolute und relative Häufigkeit der CTCAE-Toxizitäten nach Nebenwirkung und Schweregrad

	Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Summe Grad 1 - Grad 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Stichprobe										
Temperatur	29	54	24	44	1	2	0	0	54	16
Infektion	24	50	23	48	1	2	-	-	48	14
Diarrhoe	22	67	7	21	3	9	1	3	33	10
Erbrechen	12	50	12	50	0	0	0	0	24	7
Mukositis	48	70	18	26	3	4	0	0	69	20
Schüttelfrost	7	88	1	13	-	-	-	-	8	2
Schmerz	41	37	38	35	22	20	9	8	110	32
Summe über AE	183	53	123	36	30	9	10	3	346	
Patienten ohne Erythrozytenkonzentrate ($n_{ery2} = 0$)										
Temperatur	5	50	5	50	0	0	0	0	10	10
Infektion	9	90	1	10	0	0	-	-	10	10
Diarrhoe	3	75	1	25	0	0	0	0	4	4
Erbrechen	2	50	2	50	0	0	0	0	4	4
Mukositis	22	92	2	8	0	0	0	0	24	24
Schüttelfrost	4	100	0	0	-	-	-	-	4	4
Schmerz	15	36	15	36	7	17	5	12	42	43
Summe über AE	60	61	26	27	7	7	5	5	98	
Patienten mit Erythrozytenkonzentraten ($n_{ery2} > 0$)										
Temperatur	24	55	19	43	1	2	0	0	44	18
Infektion	15	39	22	58	1	3	-	-	38	15
Diarrhoe	19	66	6	21	3	10	1	3	29	12
Erbrechen	10	50	10	50	0	0	0	0	20	8
Mukositis	26	36	16	36	3	7	0	0	45	18
Schüttelfrost	3	75	1	25	-	-	-	-	4	2
Schmerz	26	34	23	34	15	22	4	6	68	27
Summe über AE	123	50	97	39	23	9	5	2	248	

Grad 0: absolute Häufigkeit der „Ereignisse“ ohne Nebenwirkung

Tabelle 9.2-13 Absolute und relative Zahl der Patienten nach CTCAE-Toxizitäten und Nebenwirkungen

	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		Grad > 0	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Stichprobe												
Temperatur	26	46	29	51	24	42	1	2	0	0	31	54
Infektion	23	40	24	42	23	40	1	2	-	-	34	60
Diarrhoe	35	61	22	39	7	12	3	5	1	2	22	39
Erbrechen	39	68	12	21	12	21	0	0	0	0	18	32
Mukositis	9	16	48	84	18	32	3	2	0	0	48	84
Schüttelfrost	49	86	7	12	1	2	-	-	-	-	8	14
Schmerz	10	18	41	72	38	67	22	39	9	16	47	82
alle AE	2	4	55	96	48	84	26	46	10	18	55	96
Patienten ohne Erythrozytenkonzentrate ($n_{ery2} = 0$)												
Temperatur	22	76	5	17	5	17	0	0	0	0	7	24
Infektion	20	69	9	31	1	3	0	0	-	-	9	31
Diarrhoe	26	90	3	10	1	3	0	0	0	0	3	10
Erbrechen	25	86	2	7	2	7	0	0	0	0	4	14
Mukositis	7	24	22	76	2	7	0	0	0	0	22	76
Schüttelfrost	25	86	4	14	0	0	-	-	-	-	4	14
Schmerz	9	31	15	52	15	52	7	24	5	17	20	69
alle AE	2	7	27	93	20	69	7	24	5	8	27	93
Patienten mit Erythrozytenkonzentraten ($n_{ery2} > 0$)												
Temperatur	4	14	24	86	19	68	1	4	0	0	24	86
Infektion	3	11	15	54	22	79	1	4	-	-	25	89
Diarrhoe	9	32	19	68	6	21	3	11	1	4	19	68
Erbrechen	14	50	10	36	10	36	0	0	0	0	14	50
Mukositis	2	7	26	93	16	57	3	11	0	0	26	93
Schüttelfrost	24	86	3	11	1	4	-	-	-	-	4	14
Schmerz	1	4	26	93	23	82	15	54	4	14	27	96
alle AE	0	0	28	100	28	100	19	68	5	18	28	100

alle AE: absolute und relative Zahl der Patienten, die von Toxizitäten des angegebenen Grades betroffen waren

Grad 0: Anzahl der Patienten, die von der angegebenen bzw. keiner (Zeile „alle AE“) Nebenwirkung betroffen waren

Grad > 0: absolute und relative Zahl der Patienten, die für die angegebenen Nebenwirkungen von Toxizitäten (CTCAE-Grad > 0) betroffen waren

Tabelle 9.2-14 Mittelwert und Standardabweichung der Anzahl Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad > 0 für die Stichprobe und Untergruppen mit Signifikanzniveaus und Effektstärke der Gruppenunterschiede

	Stichprobe	Geschlecht ^a		Alter ^a		häm. onk. Diag. ^a		n _{ery2} ^a	
		männl.	weibl.	≤ 54 J.	> 54 J.	de novo AML	aggr. NHL	= 0	> 0
M	3,7	3,5	3,8	4,4	2,9	5,3	2,5	2,4	5,0
s	1,9	1,8	2,0	1,7	1,8	1,0	1,4	1,3	1,5
Grupp. Diff.	-	p = ,544		p = ,002		p < ,001		p < ,001	
Cohen's d	-	-		0,86		2,19		1,86	

Grp.Diff: Gruppendifferenz

n_{ery2}: Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

^a Mann-Whitney-Test, Cohen's d für unabhängige Stichproben

Tabelle 9.2-15 Anzahl Patienten nach max-Grade-Toxizitäten für die Stichprobe und Untergruppen

	max-grade									
	0		1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Stichprobe (n = 57)	2	4	6	11	23	40	16	28	10	18
männlich (n = 30)	1	3	4	13	11	37	9	30	5	17
weiblich (n = 27)	1	4	2	7	12	44	7	26	5	19
Alter ≤ 54 Jahre (n = 28)	0	0	1	4	11	40	8	29	8	29
Alter > 54 Jahre (n = 29)	2	7	5	17	12	41	8	28	2	7
de novo AML	0	0	0	0	5	33	6	40	4	27
aggr. NHL	1	3	6	21	13	45	3	10	6	21
n _{ery2} = 0	2	7	6	21	14	48	2	7	5	17
n _{ery2} > 0	0	0	0	0	9	32	14	50	5	18

n_{ery2}: Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Tabelle 9.2-16 Mittelwert und Standardabweichung der max-grade-Toxizitäten mit CTCAE-Grad > 0 mit Signifikanzniveaus und Effektstärke der Gruppenunterschiede

	Stichprobe	Geschlecht ^a		Alter ^a		häm. onk. Diag. ^a		n _{ery2} ^a	
		männl.	weibl.	≤ 54 J.	> 54 J.	de novo AML	aggr. NHL	= 0	> 0
M	2,5	2,4	2,5	2,8	2,1	2,9	2,2	2,1	2,9
s	1,0	1,0	1,0	0,9	1,0	0,8	1,1	1,1	0,7
Grupp. Diff.		p = ,887		p = ,012		p = ,031		p = ,002	
Cohen's d		-		0,74		0,69		0,86	

Grp.Diff: Gruppendifferenz

n_{ery2}: Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

^a Mann-Whitney-Test, asymptotische Signifikanz zweiseitig

Tabelle 9.2-17 Absolute Anzahl n und prozentualer Anteil der Patienten nach Nebenwirkung und max-time-Toxizitäten

	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Temperatur	26	46	7	12	23	40	1	2	0	0
Infektion	23	40	11	19	22	39	1	2	-	-
Diarrhoe	35	61	13	23	6	11	2	4	1	2
Erbrechen	39	68	6	11	12	21	0	0	0	0
Mukositis	9	16	30	53	15	26	3	5	0	0
Schüttelfrost	49	86	7	12	1	2	-	-	-	-
Schmerz	10	18	8	14	17	30	13	23	9	16

Tabelle 9.2-18 Absolute und relative Anzahl n der Patienten nach max-time-Toxizitäten für ausgewählte Nebenwirkungen und Untergruppen

	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Temperatur										
Stichprobe	26	46	7	12	23	40	1	2	0	0
männliche Patienten	14	47	3	10	12	40	1	3	0	0
weibliche Patienten	12	44	4	15	11	41	0	0	0	0
Alter ≤ 54 Jahre	8	29	5	18	14	50	1	4	0	0
Alter > 54 Jahre	18	62	2	7	9	31	0	0	0	0
Mukositis										
Stichprobe	9	16	30	53	15	26	3	5	0	0
männliche Patienten	6	20	13	43	10	33	1	3	0	0
weibliche Patienten	3	11	17	63	5	19	2	7	0	0
Alter ≤ 54 Jahre	2	7	13	46	12	43	1	4	0	0
Alter > 54 Jahre	7	24	17	59	3	10	2	7	0	0
Schmerz										
Stichprobe	10	18	8	14	17	30	13	23	9	16
männlich	6	20	6	20	7	23	7	23	4	13
weiblich	4	15	2	7	10	37	6	22	5	19
Alter ≤ 54 Jahre	1	4	4	14	9	32	7	25	7	25
Alter > 54 Jahre	9	31	4	14	8	28	6	21	2	7

Tabelle 9.2-19 Absolute Anzahl und relative Häufigkeit der max-time-Toxizitäten für Patienten mit de novo AML und aggr. NHL

	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	de novo AML	aggr. NHL	de novo AML	aggr. NHL						
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)						
Temperatur	0 (0)	22 (76)	1 (7)	2 (7)	13 (87)	5 (17)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektion	0 (0)	21 (72)	0 (0)	7 (24)	14 (93)	1 (3)	1 (7)	0 (0)	-	-
Diarrhoe	4 (27)	26 (90)	5 (33)	2 (7)	4 (27)	1 (3)	1 (7)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
Erbrechen	10 (67)	23 (79)	1 (7)	2 (7)	4 (27)	4 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mukositis	0 (0)	7 (24)	6 (40)	20 (69)	8 (53)	2 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schüttelfrost	12 (80)	25 (86)	2 (13)	4 (14)	1 (7)	0 (0)	-	-	-	-
Schmerz	0 (0)	8 (28)	4 (27)	3 (10)	4 (27)	9 (31)	4 (27)	3 (10)	3 (20)	6 (21)
Summe	26 (25)	132 (65)	19 (18)	40 (20)	48 (46)	22 (11)	4 (8)	3 (1)	4 (4)	6 (3)

n_{ery2}: Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1-T2

Tabelle 9.2-20 Absolute Anzahl und relative Häufigkeit der max-time-Toxizitäten für Patienten mit und ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten ($n_{ery2} > 0$ bzw. $n_{ery2} = 0$)

	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	$n_{ery2} = 0$	$n_{ery2} > 0$								
Temperatur	22 (76)	4 (14)	2 (7)	5 (18)	5 (17)	18 (64)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Infektion	20 (69)	3 (11)	8 (28)	3 (11)	1 (3)	21 (75)	0 (0)	1 (4)	-	-
Diarrhoe	26 (90)	9 (32)	2 (7)	11 (39)	1 (3)	5 (18)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	1 (4)
Erbrechen	25 (86)	14 (50)	2 (7)	4 (14)	2 (7)	10 (36)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mukositis	7 (24)	2 (7)	20 (69)	10 (36)	2 (7)	13 (46)	0(0)	3 (11)	0 (0)	0 (0)
Schüttelfrost	25 (86)	24 (86)	4 (14)	3 (11)	0 (0)	1 (4)	-	-	-	-
Schmerz	9 (31)	1 (4)	4 (14)	4 (14)	9 (31)	8 (29)	2 (7)	11 (39)	5 (17)	4 (14)
Summe	134 (66)	57 (29)	42 (21)	40 (20)	20 (10)	76 (39)	2 (1)	18 (9)	5 (2)	5 (3)

n_{ery2} : Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1-T2

Tabelle 9.2-21 Mittelwerte der O-SBS-Nebenwirkung und Beiträge zum O-SBS-T1-T2

	O-SBS-						6*O-SBS-T1-T2
	Temperatur	Diarrhoe	Erbrechen	Mukositis	Schüttelfrost	Schmerz	
M	15,1	3,7	1,5	25,4	0,5	29,1	75,4
B ^a	20,1%	5,0%	2,0%	33,7%	0,6%	38,7%	-

^a B = O-SBS-Nebenwirkung / $\sum_{i=1}^6(O - SBS - AE)$

Tabelle 9.2-22 Mittelwerte und Standardabweichungen für die O-SBS-T1-T2

	O-SBS-T1-T2 TMS			O-SBS-T1-T2 TS		
	M (s)	Grp.-Diff. p ^{a,b}	Cohen's d	M (s)	Grp.-Diff. p ^a	Cohen's d
Stichprobe	23,2 (22,0)	-	-	22,1 (24,1)	-	-
männliche Patienten	20,1 (21,0)	,330	-	18,4 (21,5)	,256	-
weibliche Patienten	26,7 (23,0)			26,3 (26,4)		
Alter ≤ 54 Jahre	32,5 (22,4)	< ,001	0,91	31,2 (25,9)	,001	1,5
Alter > 54 Jahre	14,2 (17,7)			13,4 (18,8)		
de novo AML	44,6 (18,3)	< ,001	2,1	44,8 (23,2)	< ,001	1,6
aggr. NHL	10,7 (14,4)			12,1 (19,7)		
n _{ery2} = 0	10,6 (14,7)	< ,001	1,4	11,4 (19,9)	< ,001	1,0
n _{ery2} > 0	36,3 (20,8)			33,2 (23,2)		

TMS: Durchschnittswert O-SBS-Temperatur, O-SBS-Mukositis und O-SBS-Schmerz

TS: Durchschnittswert O-SBS-Temperatur und O-SBS-Schmerz

n_{ery2}: Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

^a asymptotische Signifikanz, zweiseitig

^b Mann-Whitney-Test

Tabelle 9.2-23 Mittelwerte, Standardabweichungen, Signifikanzniveaus und Effektstärken für Mittelwertunterschiede ausgewählter O-SBS der Nebenwirkungen

	O-SBS- Temperatur		Mukositis		Schmerz	
	M (s)	Grp.-Diff. ^{a,b} Effektstärke	M (s)	Grp.-Diff. ^{a,b} Effektstärke	M (s)	Grp.-Diff. ^{a,b} Effektstärke
männlich	14,7 (25,1)	p = ,834	23,7 (25,8)	p = ,532	22,1 (26,6)	p = ,151
weiblich	15,6 (23,1)		27,4 (29,1)		37,0 (42,1)	
Alter ≤ 54 Jahre	22,6 (29,0)	p = ,008	35,3 (28,3)	p = ,003	39,7 (39,6)	p = ,004
Alter > 54 Jahre	7,9 (15,2)	d = ,64	15,9 (22,7)	0,76	18,9 (27,6)	0,61
de novo AML	44,7 (26,0)	p < ,001	44,2 (17,8)	p < ,001	44,9 (35,1)	p = ,003
aggr. NHL	1,3 (2,8)	d = 2,9	7,9 (8,8)	2,9	22,9 (38,9)	,58
n _{ery2} = 0	1,4 (2,9)	p < ,001	9,1 (15,0)	p < ,001	21,4 (39,2)	p = ,001
n _{ery2} > 0	29,3 (27,8)	d = 1,4	42,4 (26,8)	1,5	37,1 (29,4)	,45

n_{ery2}: Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

^a asymptotische Signifikanz, zweiseitig

^b Mann-Whitney-Test, Cohen's d für unabhängige Stichproben

9.3 Korrelationen zwischen depressiver Symptomatik und allgemeinen somatischen Beschwerden

Tabelle 9.3-1 Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für den Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und Somatisierung zu den Erhebungszeitpunkten T1 und T2

	D-SYM T1			SOMSYM T1		D-SYM T2
	D-SYM T2	SOMSYM T1	SOMSYM T2	D-SYM T2	SOMSYM T2	SOMSYM T2
Stichprobe						
ρ	,527	,857	,509	,505	,548	,762
p	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001
Partielle Rangkorrelationen nach Johnson, Kontrollvariable Alter						
Φ	,615	,794	,678	,505	,630	,673
p	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001
Partielle Rangkorrelationen nach Johnson, Kontrollvariable n_{ery2}/Z_2						
Φ	,535	,751	,463	,645	,645	,789
p	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001
Bivariat, weibliche Patienten						
ρ	(,423)	(,885)	(,527)	(,345)	(,582)	(,649)
p	(,014)	(<,001)	(,002)	(,039)	(,001)	(<,001)
Bivariat, männliche Patienten						
ρ	,493	,805	,397	,502	,428	,876
p	,003	<,001	,015	,002	,009	<,001
Bivariat, Patienten mit de novo AML (N = 15)						
ρ	,769	(,895)	(,612)	(,654)	(,733)	(,641)
p	<,001	(<,001)	(,008)	(,004)	(,001)	(,005)
Bivariat, Patienten mit aggressiven NHL (N = 29)						
ρ	(,634)	(,860)	(,573)	(,456)	(,565)	(,610)
p	(<,001)	(<,001)	(,001)	(,006)	(,001)	(<,001)
Bivariat, Patienten mit $n_{ery2} = 0$						
ρ	,665	,847	,560	,508	,531	(,705)
p	<,001	<,001	,001	,002	,002	(<,001)
Bivariat, Patienten mit $n_{ery2} > 0$						
ρ	,616	(,873)	(,494)	,645	(,614)	,817
p	<,001	(<,001)	(,004)	<,001	(<,001)	<,001
partielle Rangkorrelationen nach Johnson, Patienten mit $n_{ery2} > 0$, Kontrollvariable n_{ery2}/Z_2						
Φ	,590	,926	,576	,545	,529	,847
p	,001	<,001	,002	,003	,005	<,001

eingeklammerte Werte: die Verteilungsvoraussetzungen für parametrische Tests sind erfüllt

n_{ery2} : Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2;

p: 1-seitige Signifikanz

Cohen's d > 0,8 für $r > ,371$

Tabelle 9.3-2 Korrelationskoeffizienten nach Bravais-Pearson für den Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und Somatisierung zu den Erhebungszeitpunkten T1 und T2

	D-SYM T1			SOMSYM T1		D-SYM T2
	D-SYM T2	SOMSYM T1	SOMSYM T2	D-SYM T2	SOMSYM T2	SOMSYM T2
Bivariat, Stichprobe						
r	(,461)	(,833)	(,452)	(,490)	(,569)	(,735)
p	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)
Partiell, Kontrollvariable Alter						
r	(,461)	(,841)	(,453)	(,494)	(,582)	(,736)
p	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)
Partiell, Kontrollvariable Gender						
r	(,429)	(,829)	(,420)	(,436)	(,523)	(,707)
p	(,001)	(< ,001)	(,001)	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)
Partiell, Kontrollvariable n_{ery2}/z_2						
r	(,562)	(,827)	(,483)	(,540)	(,581)	(,744)
p	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)
Bivariat, Patienten mit de novo AML (N = 15)						
r	(,694)	,866	,612	,498	,609	,806
p	(,002)	< ,001	,008	,030	,008	< ,001
Bivariat, Patienten mit aggressiven NHL (N = 29)						
r	,580	,884	,592	,414	,580	,563
p	< ,001	< ,001	< ,001	,013	< ,001	,001
Bivariat, $n_{ery2} = 0$						
r	(,554)	(,877)	(,592)	(,398)	(,521)	,670
p	(,001)	(< ,001)	(< ,001)	(,016)	(,002)	< ,001
Bivariat, $n_{ery2} > 0$						
r	(,499)	,794	,382	(,618)	,589	(,800)
p	(,003)	< ,001	,022	(< ,001)	< ,001	(< ,001)
partiell, $n_{ery2} > 0$, Kontrollvariable n_{ery2}/z_2						
r	(,570)	(,807)	(,413)	(,638)	(,594)	(,801)
p	(,001)	(< ,001)	(,016)	(< ,001)	(< ,001)	(< ,001)

eingeklammerte Werte: die Verteilungsvoraussetzungen für parametrische Tests sind nicht erfüllt; n_{ery2} : Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

p: 1-seitige Signifikanz

Cohen's d > 0,8 für r > ,371

Tabelle 9.3-3 Rangkorrelationen ρ nach Spearman für den Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik, Somatisierung und n_{ery2}/z_2

	D-SYM T1	D-SYM T2	SOMSYM T1	SOMSYM T2
Bivariat, Stichprobe				
ρ	,304	-,174	,246	,020
p	,011	,098	,032	,441
Bivariat, Patienten mit de novo AML (N = 15)				
ρ	-,079	-,393	,014	-,024
p	,390	,073	,480	,467
Bivariat, $n_{ery2} > 0$				
ρ	-,115	-,300	-,127	-,128
p	,280	,060	,260	,259

n_{ery2} : Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Tabelle 9.3-4 Korrelationen r nach Bravais-Pearson für den Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik, Somatisierung und n_{ery2}/z_2

	D-SYM T1	D-SYM T2	SOMSYM T1	SOMSYM T2
Bivariat, Stichprobe				
r	(,357)	(-,162)	(,214)	(,017)
p	(,003)	(,115)	(,055)	(,449)
Partiell, Stichprobe, Kontrollvariable Alter				
r	(,370)	(-,164)	(,258)	(,007)
p	(,003)	(,113)	(,027)	(,479)
Partiell, Stichprobe, Kontrollvariable Gender				
r	(,358)	(-,180)	(,216)	(,008)
p	(,003)	(,092)	(,055)	(,476)
Bivariat, Patienten mit de novo AML (N = 15)				
r	(,444)	(-,002)	(,427)	(,065)
p	(,049)	(,498)	(,056)	(,409)
Bivariat, $n_{ery2} > 0$				
r	(,189)	(-,235)	(,009)	(-,112)
p	(,168)	(,114)	(,482)	(,285)

eingeklammerte Werte: die Verteilungsvoraussetzungen für parametrische Tests sind nicht erfüllt

n_{ery2} : Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

9.4 Korrelationen zwischen Depressiver Symptomatik und den Overall Somatischen BelastungsScores (O-SBS-T1-T2)

Tabelle 9.4-1 Rangkorrelationen ρ nach Spearman und partielle Rangkorrelationen zwischen depressiver Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS-T1-T2

				Kontrollvariable				
				Alter		n_{ery2}/z_2		
depressive Symptomatik T1		O-SBS-T1-T2			O-SBS-T1-T2		O-SBS-T1-T2	
		T M S	T S		T M S	T S	T M S	T S
Stichprobe	ρ	,331	,398	Φ	,649	,685	,250	,385
	p	,006	,001	p	< ,001	< ,001	,042	,002
	d	,70	,87					
de novo AML	ρ	(-,147)	(-,122)		-	-	-	-
	p	(,300)	(,332)					
aggr. NHL	ρ	,325	,397	Φ	,608	,611	n.a.	n.a.
	p	,043	,017	p	< ,001	< ,001		
	d	,69	,87		-	-		
$n_{ery2} = 0$	ρ	,246	,416	Φ	-	,678	n.a.	n.a.
	p	,099	,012	p		< ,001		
	d	-	,91			-		
$n_{ery2} > 0$	ρ	(-,020)	(,064)		-	-	-	-
	p	(,460)	(,373)					

eingeklammerte Werte: die Verteilungsvoraussetzungen für parametrische Tests sind erfüllt

TMS: Durchschnittswert O-SBS-Temperatur; O-SBS-Mukositis und O-SBS-Schmerz;

TS: Durchschnittswert O-SBS-Temperatur und O-SBS-Schmerz

n_{ery2} : Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Cohen's $d > 0,5$ für $\rho > ,243$; Cohen's $r > ,8$ für $r > ,371$

Tabelle 9.4-2 Korrelationen r nach Bravais-Pearson zwischen depressiver Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS-T1-T2

				Kontrollvariable					
				Alter		Gender		n _{ery2} /Z ₂	
depressive Symptomatik T1		O-SBS-TMS	TS	O-SBS-TMS	TS	O-SBS-TMS	TS	O-SBS-TMS	TS
Stichprobe	r	(,334)	(,353)	(,368)	(,380)	(,314)	(,331)	(,104)	(,180)
	p	(,006)	(,004)	(,003)	(,002)	(,009)	(,006)	(,222)	(,092)
de novo AML	r	,048	,128	-	-	-	-	-	-
	p	,433	,325						
aggr. NHL	r	(,261)	(,241)	-	-	-	-	-	-
	p	(,085)	(,104)						
n _{ery2} = 0	r	(,216)	(,284)	-	-	-	-	-	-
	p	(,130)	(,068)						
n _{ery2} > 0	r	,148	,207	-	-	-	-	-	-
	p	,226	,145						

eingeklammerte Werte: die Verteilungsvoraussetzungen für parametrische Tests sind nicht erfüllt

TMS: Durchschnittswert O-SBS-Temperatur, O-SBS-Mukositis und O-SBS-Schmerz;

TS: Durchschnittswert O-SBS-Temperatur und O-SBS-Schmerz

n_{ery2}: Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Tabelle 9.4-3 Rangkorrelationen nach Spearman und partielle Rangkorrelationen zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS der Nebenwirkungen

Depressive Symptomatik T1						
O-SBS-Temperatur	O-SBS-Infektion	O-SBS-Diarrhoe	O-SBS-Erbrechen	O-SBS-Mukositis	O-SBS-Schüttelfrost	O-SBS-Schmerz
Stichprobe						
ρ = ,268	ρ = ,255	ρ = ,377	ρ = ,213	ρ = ,235	ρ = ,160	ρ = ,395
p = ,022	p = ,028	p = ,002	p = ,056	p = ,039	p = ,117	p = ,001
d = ,56	d = ,53	d = ,81	d = ,44	d = ,48	d = ,32	d = ,86
Partielle Rangkorrelationen ^a , Kontrollvariable Alter						
Φ = ,608	Φ = ,684			Φ = ,578		Φ = ,615
p < ,001	p < ,001	-	-	p < ,001	-	p < ,001
Partielle Rangkorrelationen ^a , Kontrollvariable n _{ery2} /Z ₂						
Φ = ,052	Φ = ,128			Φ = ,169		Φ = ,449
p = ,962	p = ,283	-	-	p = ,153	-	p < ,001

^a partielle Rangkorrelationen nach Johnson

^b standardisierte Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Beobachtungszeitraum T1 - T2

Tabelle 9.4-4 Korrelationen nach Bravais-Pearson und partielle Korrelationskoeffizienten zwischen der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und der O-SBS der Nebenwirkungen

Depressive Symptomatik T1						
O-SBS-Temperatur	O-SBS-Infektion	O-SBS-Diarrhoe	O-SBS-Erbrechen	O-SBS-Mukositis	O-SBS-Schüttelfrost	O-SBS-Schmerz
Stichprobe						
(r = ,289)	(r = ,265)	(r = ,212)	(r = ,071)	(r = ,186)	(r = ,102)	(r = ,285)
(p = ,015)	(p = ,023)	(p = ,057)	(p = ,299)	(p = ,083)	(p = ,227)	(p = ,016)
partielle Korrelationen, Kontrollvariable Alter						
(r = ,299)	(r = ,280)	(r = ,223)	(r = ,078)	(r = ,203)	(r = ,102)	(r = ,304)
(p = ,013)	(p = ,018)	(p = ,049)	(p = ,283)	(p = ,067)	(p = ,227)	(p = ,011)
partielle Korrelationen, Kontrollvariable Geschlecht						
(r = ,290)	(r = ,258)	(r = ,206)	(r = ,055)	(r = ,176)	(r = ,076)	(r = ,254)
(p = ,015)	(p = ,027)	(p = ,064)	(p = ,344)	(p = ,097)	(p = ,289)	(p = ,029)
partielle Korrelationen, Kontrollvariable n_{ery2}/z_2						
(r = ,058)	(r = -,050)	(r = ,049)	(r = -,109)	(r = -,129)	(r = ,091)	(r = ,178)
(p = ,335)	(p = ,358)	(p = ,361)	(p = ,212)	(p = ,172)	(p = ,253)	(p = ,095)

eingeklammerte Werte: die Verteilungsvoraussetzungen für parametrische Tests sind nicht erfüllt

n_{ery2} : Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Tabelle 9.4-5 Rangkorrelationen ρ nach Spearman zwischen depressiver Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS der Nebenwirkungen im Zeitraum T1 - T2

Depressive Symptomatik T1						
O-SBS- Temperatur	O-SBS- Infektion	O-SBS- Diarrhoe	O-SBS- Erbrechen	O-SBS- Mukositis	O-SBS- Schüttelfrost	O-SBS- Schmerz
Patienten mit $n_{ery2/z2} = 0$						
$\rho = ,073$	$\rho = -,119$	$\rho = ,065$	$\rho = ,076$	$\rho = ,004$	$\rho = ,235$	$\rho = ,517$
$p = ,354$	$p = ,270$	$p = ,369$	$p = ,348$	$p = ,492$	$p = ,110$	$p = ,002$
						$d = 1,21$
Kontrollvariable Alter						
-	-	-	-	-	-	$\Phi = ,611$
						$p < ,001$
Patienten mit $n_{ery2/z2} > 0$						
$(\rho = ,016)$	$(\rho = ,006)$	$\rho = ,239$	$\rho = ,044$	$(\rho = -,147)$	$\rho = ,115$	$(\rho = ,062)$
$(p = ,468)$	$(p = ,487)$	$p = ,110$	$p = ,411$	$(p = ,228)$	$p = ,281$	$(p = ,376)$
Patienten mit aggr. NHL						
$\rho = ,076$	$\rho = -,062$	$\rho = ,154$	$\rho = ,262$	$\rho = ,169$	$\rho = ,145$	$\rho = ,488$
$p = ,347$	$p = ,374$	$p = ,212$	$p = ,085$	$p = ,191$	$\rho = ,227$	$p = ,004$
-	-	-	-	-	-	$d = 1,1$
Kontrollvariable Alter						
-	-	-	-	-	-	$\Phi = ,542$
						$p < ,001$
Patienten mit de novo AML						
$(\rho = -,235)$	$(\rho = -,173)$	$(\rho = ,426)$	$\rho = -,127$	$(\rho = -,399)$	$\rho = ,114$	$(\rho = -,140)$
$(p = ,200)$	$(p = ,269)$	$(p = ,057)$	$p = ,325$	$(p = ,070)$	$p = ,342$	$(p = ,309)$

eingeklammerte Werte: die Verteilungsvoraussetzungen für parametrische Tests sind erfüllt
 n_{ery2} : Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Tabelle 9.4-6 Korrelation r nach Bravais-Pearson zwischen depressiver Symptomatik zum Zeitpunkt T1 und den O-SBS-Nebenwirkung im Zeitraum T1 - T2

Depressive Symptomatik T1						
O-SBS-Temperatur	O-SBS-Infektion	O-SBS-Diarrhoe	O-SBS-Erbrechen	O-SBS-Mukositis	O-SBS-Schüttelfrost	O-SBS-Schmerz
Patienten mit $n_{ery2}/z_2 = 0$						
(r = -,034)	(r = -,178)	(r = ,013)	(r = -,026)	(r = -,118)	(r = ,091)	(r = ,291)
(p = ,431)	(p = ,178)	(p = ,474)	(p = ,446)	(p = ,270)	(p = ,320)	(p = ,063)
Patienten mit $n_{ery2}/z_2 > 0$						
r = ,132	r = ,042	(r = ,089)	(r = -,096)	r = -,015	(r = ,052)	r = ,203
p = ,252	p = ,416	(p = ,326)	(p = ,314)	p = ,471	(p = ,397)	p = ,150
Patienten mit aggr. NHL						
(r = -,095)	(r = -,074)	(r = ,065)	(r = ,214)	(r = ,205)	(r = ,018)	(r = ,251)
(p = ,312)	(p = ,352)	(p = ,369)	(p = ,133)	(p = ,143)	(p = ,462)	(p = ,095)
Patienten mit de novo AML						
r = -,028	r = -,180	r = ,109	(r = -,198)	r = -,185	(r = ,026)	r = ,189
p = ,460	p = ,260	p = ,349	(p = ,240)	p = ,255	(p = ,463)	p = ,249

eingeklammerte Werte: die Verteilungsvoraussetzungen für parametrische Tests sind nicht erfüllt

n_{ery2} : Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Tabelle 9.4-7 Rangkorrelationen ρ nach Spearman und einseitige Signifikanz p zwischen den O-SBS-Nebenwirkung und n_{ery2}/z_2 für die Stichprobe

	O-SBS-						
	Temperatur	Infektion	Diarrhoe	Erbrechen	Mukositis	Schüttelfrost	Schmerz
ρ	,759	,835	,679	,380	,743	,011	,501
p	< ,001	< ,001	< ,001	,002	< ,001	,469	< ,001

eingeklammerte Werte: die Verteilungsvoraussetzungen für parametrische Tests sind nicht erfüllt

n_{ery2} : Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Tabelle 9.4-8 Korrelationen r nach Bravais-Pearson und einseitige Signifikanz p zwischen den O-SBS-Nebenwirkung und $n_{ery2/z2}$ für die Stichprobe

	O-SBS-						
	Temperatur	Infektion	Diarrhoe	Erbrechen	Mukositis	Schüttelfrost	Schmerz
r	(,701)	(,818)	(,483)	(,454)	(,745)	(,048)	(,367)
p	(<,001)	(<,001)	(<,001)	(<,001)	(<,001)	(,363)	(,003)

Tabelle 9.4-9 Partielle Rangkorrelationskoeffizienten Φ nach Johnson und einseitige Signifikanz p für die Interkorrelationen der O-SBS-Nebenwirkung unter Kontrolle von $n_{ery2/z2}$

	O-SBS-				
	Infektion	Diarrhoe	Mukositis	Schmerz	O-SBS-
Φ	,533	,095	,268	,171	Temperatur
p	<,001	,442	,031	,149	
Φ		,082	,121	,092	Infektion
p		,560	,318	,484	
Φ			-,088	-,231	Diarrhoe
p			,504	,054	
Φ				,168	Mukositis
p				,158	

n_{ery2} : Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

Tabelle 9.4-10 Partielle Korrelationskoeffizienten nach Bravais-Pearson für die Interkorrelationen der O-SBS-Nebenwirkung unter Kontrolle von $n_{ery2/z2}$

	O-SBS-				
	Infektion	Diarrhoe	Mukositis	Schmerz	O-SBS-
r	(,727)	(,082)	(,138)	(,054)	Temperatur
p	(<,001)	(,275)	(,155)	(,346)	
r		(,125)	(,274)	(,031)	Infektion
p		(,179)	(,020)	(,411)	
r			(-,112)	(-,178)	Diarrhoe
p			(,206)	(,095)	
r				(,004)	Mukositis
p				(,489)	

n_{ery2} : Anzahl der Erythrozytenkonzentrate im Therapieintervall T1 - T2

9.5 Post-hoc Poweranalyse

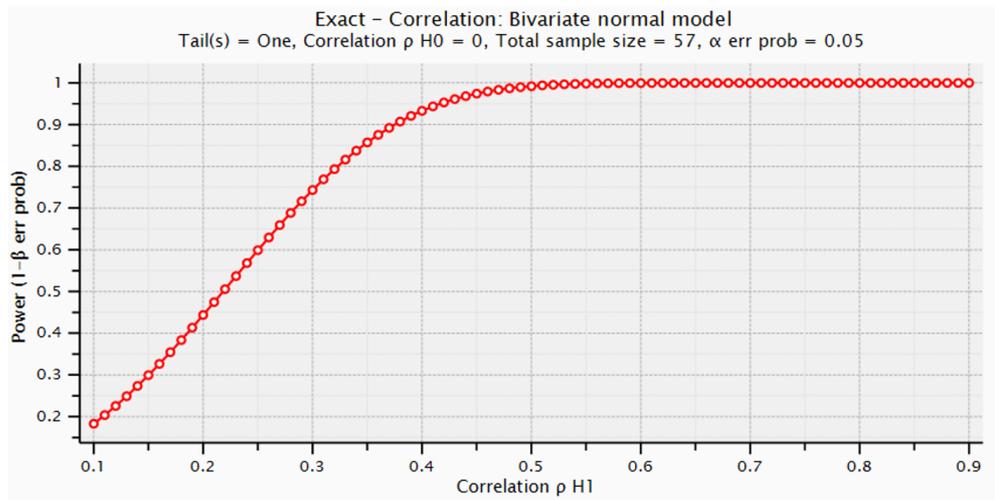


Abbildung 9.5.1 Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art für $N = 57$ und $\alpha = 0,05$ in Abhängigkeit vom Korrelationskoeffizienten ρ H1 (H_0 : Korrelationskoeffizient $\rho = 0$) (93)

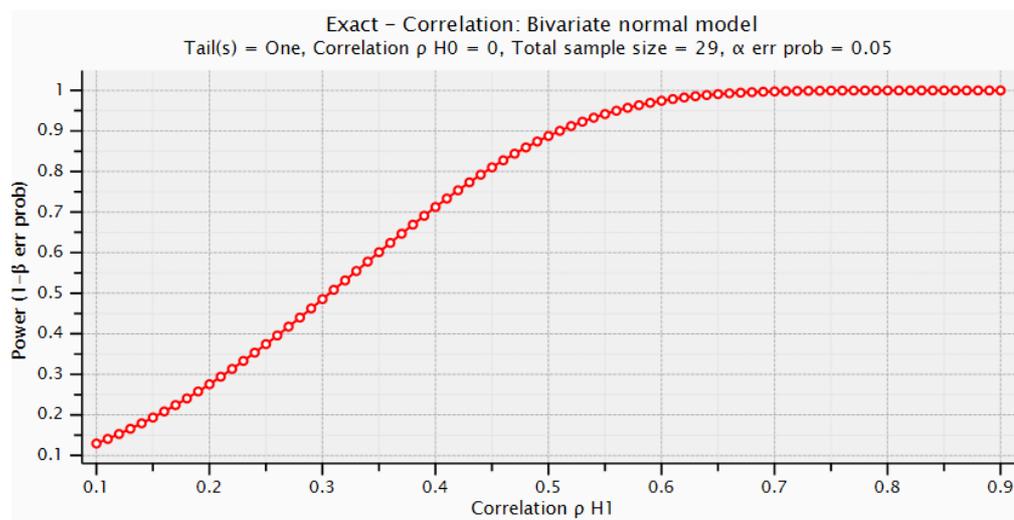


Abbildung 9.5.2 Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art für $N = 29$ (Anzahl der Patienten ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten) und $\alpha = 0,05$ in Abhängigkeit vom Korrelationskoeffizienten ρ H1 (H_0 : Korrelationskoeffizient $\rho = 0$) (93)

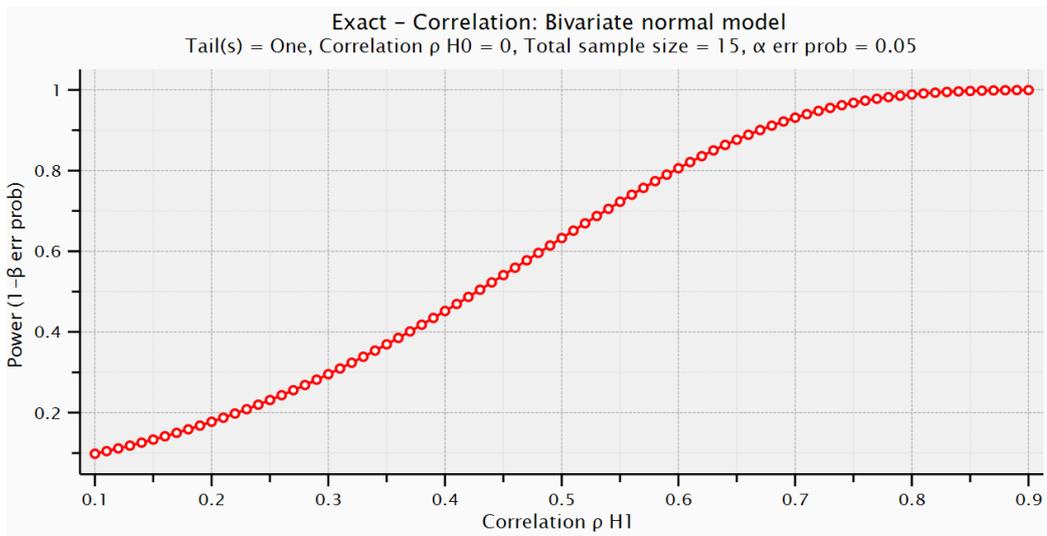


Abbildung 9.5.3 Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art für $N = 15$ (Anzahl der Patienten ohne Erhalt von Erythrozytenkonzentraten) und $\alpha = 0,05$ in Abhängigkeit vom Korrelationskoeffizienten ρ_{H1} (H_0 : Korrelationskoeffizient $\rho = 0$) (93)

10 Literaturverzeichnis

- 1 Piccinelli M and Simon G: Gender and cross-cultural differences in somatic symptoms associated with emotional distress. An international study in primary care. *Psychological Medicine*, 27: 433-444, 1997
- 2 Simon GE, Von Korff M, Piccinelli M, Fullerton C, and Ormel J: An International Study of the Relation between Somatic Symptoms and Depression. *The New England Journal of Medicine*, 341: 1329-1335, 1999
- 3 Kroenke K, Bair MJ, Damush TM et al.: Optimized Antidepressant Therapy and Pain Self-management in Primary Care Patients With Depression and Musculoskeletal Pain: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of the American Medical Association*, 301(20): 2099-2110, 2009
- 4 Kroenke K, Zhing X, Theobald D, Wu J, Tu W, Carpenter JS: Somatic Symptoms in Cancer Patients with Pain and/or Depression Prevalence, Disability, and Health Care Use. *Archives of Internal Medicine*, 11; 170(18): 1686-1694, 2010
- 5 Massie MJ: Prevalence of Depression in Patients With Cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 32: 57-71, 2004
- 6 Andrykowski MA, Greinder CB et al.: Quality of life following bone marrow transplantation: findings from a multi-centre study. *British Journal of Cancer*, 71 (6): 1322-1329, 1995
- 7 Gaston-Johansson F, Franco T and Zimmermann L: Pain and Psychological Distress in Patients Undergoing Autologous Bone Marrow Transplantation. *Oncology Nursing Forum*, Vol 19, No 1: 41-48, 1992
- 8 Montgomery C, Pocock M, Titley K, Lloyd K: Predicting psychological distress in patients with leukaemia and lymphoma. *Journal of Psychosomatic Research*, 54: 289-292, 2003
- 9 Rao A, Cohen HJ: Symptom Management in the Elderly Cancer Patient: Fatigue, Pain, and Depression. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 32: 150-157, 2004
- 10 Morrow GR, Roscoe JA, Hickok JT, Andrews PLR, Matteson S: Nausea and emesis: evidence for a biobehavioral perspective. *Support Cancer Care*, 10: 96-105, 2002
- 11 Persson L, Hallberg IR: Lived Experience of Survivors of Leukemia or Malignant Lymphoma. *Cancer Nursing*, Vol 27, No 4: 303-313, 2004
- 12 Raghavendra RM, Nagarathna R, Nagendra HR, Gopinath KS, Srinath BS, Ravi BD, Patil S, Ramesh BS and Nalini R: Effects of an integrated yoga programme on chemotherapy-induced nausea and emesis in breast cancer patients. *European Journal of Cancer Care*, 16: 462-474, 2007
- 13 Schulz-Kindermann F, Hennings U, Ramm G, Zander AR and Hasenbring M: Psychosocial considerations. The role of biomedical and psychosocial factors for the prediction of pain and distress in patients undergoing high-dose therapy and BMT/PBSCT. *Bone Marrow Transplantation*, 29: 341-351, 2002
- 14 Syrjala KL and Chapko ME: Evidence for a biopsychosocial model of cancer treatment-related pain. *Pain*, 61: 69-79, 1995

- 15 Zittoun R, Achard S, Ruszniewski M: Assessment of Quality of Life during intensive Chemotherapy or Bone Marrow Transplantation. *Psycho-Oncology*, 8: 64-73, 1999
- 16 Andrykowski MA and Gregg ME: The Role of Psychological Variables in Post-Chemotherapy Nausea: Anxiety and Expectation. *Psychosomatic Medicine* 54: 48-58, 1992
- 17 Andrykowski MA: Definitional Issues in the Study of Anticipatory Nausea in Cancer Chemotherapy. *Journal of Behavioral Medicine*, Vol 9, No 1: 33-41, 1986
- 18 Andrykowski MA: The Role of Anxiety in the Development of Anticipatory Nausea in Cancer Chemotherapy: A Review and Synthesis. *Psychosomatic Medicine*, 52: 458-475, 1990
- 19 Tsavaris N, Kosmas C, Myklonakis N, Bacoyiannis C, Kalergis G, Vadiaka M, Boulamatsis D, Iakovidis C and Kosmidis P: Parameters that Influence the Outcome of Nausea and Emesis in Cisplatin Based Chemotherapy. *Anticancer Research* 20: 4777-4784, 2000
- 20 Blasco T, Pallarés C, Alonso C, López JJ: The Role of Anxiety and Adaptation to Illness in the Intensity of Postchemotherapy Nausea in Cancer Patients. *The Spanish Journal of Psychology*, Vol 3, No 1: 47-52, 2000
- 21 Dimeo F, Schmittel A, Fietz T, Schwartz S, Köhler P, Böning D, Thiel E: Physical performance, depression, immune status and fatigue in patients with hematological malignancies after treatment. *Annals of Oncology* 15: 1237-1242, 2004
- 22 Fisch M: Treatment of Depression in Cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 32: 105-111, 2004
- 23 Greenberg DB: Barriers to the Treatment of Depression in Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 32: 127-35, 2004
- 24 Pirl WF: Evidence Report on the Occurrence, Assessment, and Treatment of Depression in Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 32: 32-39, 2004
- 25 Trask PC: Assessment of Depression in Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 32: 80-92, 2004
- 26 El-Banna MM, Berger AM, Farr L, Foxall MJ, Friesth B and Schreiner E: Fatigue and Depression in Patients With Lymphoma Undergoing Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Oncology Nursing Forum*, Vol 31, No 5: 937-944, 2004
- 27 Prieto JM, Blanch J, Atala J, Carreras E, Rovira M, Cirera E, and Gastó C: Psychiatric Morbidity and Impact on Hospital Length of Stay Among Hematologic Cancer Patients Receiving Stem-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 20: 1907-1917, 2002
- 28 Pillay B, Lee SJ, Katona L, DeBono S, Burney S, Avery S: A prospective study of the relationship between sense of coherence, depression, anxiety, and quality of life of haematopoietic stem cell transplant patients over time. *Psycho-Oncology*, 24:220-227, 2015
- 29 Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, Nakano T, Shima Y, and Uchitomi Y: Major Depression, Adjustment Disorders, and Post-Traumatic Stress Disorder in Terminally

- Ill Cancer Patients: Associated and Predictive Factors. *Journal of Clinical Oncology*, 22: 1957-1965, 2004
- 30 Zachariae R, Paulsen K, Mehlsen M, Jensen AB, Johansson A, von der Maase H: Chemotherapy-Induced Nausea, Vomiting, and Fatigue – the Role of Individual Differences Related to Sensory Perception and Autonomic Reactivity. *Psychotherapy Psychosomatics*, 76: 376-384, 2007
- 31 Chintamani, Gogne A, Khandelwal R, Tandon M, Jain S, Kumar Y, Narayan N, Bamal R, Srinivas S, Saxena S: The correlation of anxiety and depression levels with response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Journal of the Royal Society of Medicine Short Reports*, 2:15, 2011. DOI 10.1258/shorts.2010.010072
- 32 Forjaz MJ and Guarnaccia CA: Hematological Cancer Patients' Quality of Life: Self versus Intimate or Non-Intimate Confident Reports. *Psycho-Oncology* 8: 546-552, 1999
- 33 Sherman AC, Simonton S, Latif U, Spohn R and Tricot G: Psychosocial adjustment and quality of life among multiple myeloma patients undergoing evaluation for autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 33: 955-962, 2004
- 34 Berard RMF, Boermeester F and Viljoen G: Depressive Disorders in an Out-Patient Oncology Setting: Prevalence, Assessment, and Management. *Psycho-Oncology* 7:112-120, 1998
- 35 Gil-Fernández JJ, Ramos C, Tamayo AT, Tomás JF, Figuera A, Arranz R, Martínez-Chamorro C, Fernández-Rañada JM: Quality of life and psychological well-being in Spanish long-term survivors of Hodgkin's disease: results of a controlled pilot study. *Annals of Hematology*, 82: 14-18, 2003
- 36 Trask PC, Griffith KA: The identification of empirically derived cancer patient subgroups using psychosocial variables. *Journal of Psychosomatic Research*, 57: 287-295, 2004
- 37 Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg Ø, Kaasa S: Reduced health-related quality of life among Hodgkin's disease survivors: A comparative study with general population norms. *Annals of Oncology*, 10:71-77, 1999
- 38 Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg Ø, Kaasa S: Fatigue and Psychiatric Morbidity Among Hodgkin's Disease Survivors. *Journal of Pain and Symptom Management*, 19: 91-99, 2000
- 39 Fleishman SB: Treatment of Symptom Clusters: Pain, Depression, and Fatigue. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 32: 119-123, 2004
- 40 Dr. med. G. Herold: *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*; Seiten 65-92, Ausgabe 2011
- 41 National Comprehensive Cancer Network, Version 1.2007, 2006. Quelle: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf
- 42 Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Übersetzt nach der vierten Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association; Deutsche Bearbeitung und Einführung von Henning Saß, Hans-Ulrich Wittchen und Michael Zaudig; Hogrefe, Verlag für Psychologie, Göttingen-Bern-Toronto-Seattle, 1996

- 43 Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, Herzog W: Manual PHQ-D, Gesundheitsfragebogen für Patienten, 2. Auflage, 2002
- 44 Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B: Screening psychischer Störungen mit dem „Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)“, Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. *Diagnostica*, 50, Heft 4, 171-181, Hogrefe Verlag Göttingen, 2004
- 45 Thekkumpurath P, Walker J, Butcher I, Hodges L, Kleiboer A, O'Connor M, Wall L, Murray G, Kroenke K, Sharpe M: Screening for Major Depression in Cancer Outpatients. The Diagnostic Accuracy of the 9-Item Patient Health Questionnaire. *Cancer*, 117: 218-227, 2011
- 46 Herschbach P, Book K, Brandl T, Keller M, Lindena G, Neuwöhner K, Marten-Mittag B: Psychological distress in cancer patients assessed with an expert rating scale. *British Journal of Cancer*, 99: 37-43, 2008
- 47 Knight L, Mussell M, Brandl T, Herschbach P, Marten-Mittag B, Treiber M, Keller M: Development and psychometric evaluation of the Basic Documentation for Psycho-Oncology, a tool for standardized assessment of cancer patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 64: 373-381, 2008
- 48 Herschbach et al.: PO-Bado-Manual 2003, Arbeitsgruppe PO-Bado
- 49 Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) Publish Date: August 9, 2006. Quelle: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- 50 Koehler M, Fischer T, Kropf S, Frommer J: Quantitative tool to evaluate the somatic burden due to chemotherapy-induced adverse events: the somatic burden score. *Support Care Cancer*, 22:3089-3099, 2014
- 51 Trotti A, Colevas AD, Setser A, Basch E: Patient-Reported Outcomes and the Evolution of Adverse Event Reporting in Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 25: 5121-5127, 2007
- 52 Hinz A, Mehnert A, Kocalevent RD, Brähler E, Forkmann T, Singer S, Schulte T: Assessment of depression severity with the PHQ-9 in cancer patients and in the general population. *BioMed Central Psychiatry*, 16:22, 2016
- 53 Bortz J, Lienert GA, Boenke K: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. 3. Auflage, Berlin: Springer, 2008
- 54 Carifio J, Perla R: Resolving the 50-year debate around using and misusing Likert scales. *Medical Education*, 42: 1150-1152, 2008
- 55 Lilliefors J: On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with the mean and variance unknown. *Journal of the American Statistical Association*, 62: 399-402, 1967
- 56 Cohen J: Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York: Academic Press, 1969
- 57 Cohen J: Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2. Aufl., Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1988
- 58 Ferguson CJ: An Effect Size Primer: A Guide for Clinicians and Researchers. *Professional Psychology: Research and Practice*, 5: 532-538, 2009

- 59 Johnson RW: Note on the use of Phi as a simplified partial rank correlation coefficient. *Psychological Reports*, 18: 1973-1974, 1966
- 60 Bortz J, Schuster C: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*, 7. Auflage, Berlin: Springer, 2010
- 61 Skarstein J, Bjelland I, Dahl AA, Laading J, Fosså SD: Is there an association between haemoglobin, depression, and anxiety in cancer patients? *Journal of Psychosomatic Research*, 58 (6): 477- 483, 2005
- 62 Kocalevent RD, Hinz A, Brähler E: Standardization of the depression screener patient health questionnaire (PHQ-9) in the general population. *General Hospital Psychiatry*, 35: 551-555, 2013
- 63 Kocalevent RD, Hinz A, Brähler E: Standardization of a screening instrument (PHQ-15) for somatization syndromes in the general population. *BioMed Central Psychiatry*, 13:91, 2013
- 64 Joachim Michael Köhler: *Der Somatische Belastungsscore: Entwicklung und Validierung eines quantitativen Maßes zur Beurteilung der körperlichen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen*. Dissertation rer. medic., 2014, Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (<https://d-nb.info/1069577200/34>)
- 65 Urban D, Mayerl J: *Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Anwendung*. 2. Auflage, Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften, 2006
- 66 Fobair P, Hoppe RT, Bloom J, Cox R, Varghese A, and Spiegel D: Psychosocial Problems Among Survivors of Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology*, 4: 805-814, 1986
- 67 Koenigsmann M, Koehler K, Regner A, Franke A, Frommer J: Facing mortality: A qualitative in-depth interview study on illness perception, lay theories and coping strategies of adult patients with acute leukemia 1 week after diagnosis. *Leukemia Research*, 30: 1127-1134, 2006
- 68 Koehler M, Koenigsmann M, Frommer J: Coping with illness and subjective theories of illness in adult patients with hematological malignancies: Systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 69: 237-257, 2009
- 69 Herschbach P: *Psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen bei Krebs*. *Nervenarzt*, 86: 274-281, 2015; Online publiziert: 5. März 2015, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015
- 70 Kampfhammer HP: *Depressive und Angststörungen bei Krebserkrankungen*. *Nervenarzt*, 86: 291-301, 2015; Online publiziert: 5. März 2015, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015
- 71 Linden W, Vodermaier A, MacKenzie R, Greig D: Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *Journal of Affective Disorders*, 141: 343-351, 2012
- 72 Decat Bergerot C, Clark LK, Nonino A, Waliany S, Buso MM, Loscalzo M: Course of distress, anxiety, and depression in hematological cancer patients: Association between gender and grade of neoplasm. *Palliative and Supportive Care*, 13: 115-123, 2015

- 73 Koehler M, Holzhäuser J, Koenigsmann M, Franke A, Frommer J: Analysis of interrelation between somatic complaints and mental exposures in adult patients under cytotoxic chemotherapy: psychosomatic aspects in haematology. *Onkologie*, 29 (S3): 209-210, 2006
- 74 Koehler M, Holzhäuser J, Koenigsmann M, Franke A, Frommer J. Somatic complaints and mental exposures in Haematology/Oncology: Is there an interrelation in adult patients under cytotoxic chemotherapy? *Psycho-Oncology*, 15 (S2): 291-292, 2006
- 75 Koehler M, Holzhäuser J, Koenigsmann M, Franke A, Frommer J: Psychosomatische Analyse in der Hämatologie/Onkologie: Eine Untersuchung an erwachsenen Patienten während der zytostatischen Chemotherapie. In: Stöbel-Richter, Y, Hinz A., Schröder Ch., Brähler E. (Hrsg.): Abstractband. Kongress der DGMP und DGMS. Lengerich, Berlin: Pabst Science Publishers 146, 2006
- 76 Koehler M, Holzhäuser J, Koenigsmann M, Franke A, Frommer J: Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem klinischen Schweregrad somatischer Beschwerden und den psychosozialen Belastungen bei erwachsenen Patienten mit akuten hämatologisch-onkologischen Erkrankungen unter zytostatischer Tumortherapie? *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 56: 94, 2006
- 77 Breen SJ, Baravelli CM, Schofield PE, Jefford M, Yates PM, Aranda SK: Is symptom burden a predictor of anxiety and depression in patients with cancer about to commence chemotherapy. *Medical Journal of Australia*, 190: 99-104, 2009
- 78 Löwe B, Spitzer RL, Williams JBW, Mussell M, Schellberg D, Kroenke K: Depression, anxiety and somatization in primary care: syndrome overlap and functional impairment. *General Hospital Psychiatry*, 30: 191-199, 2008
- 79 Cardoso G, Graca J, Klut C, Trancas B, Papoila A: Depression and anxiety symptoms following cancer diagnosis: a cross-sectional study. *Psychology Health and Medicine*, 21 (5): 562-570, 2016
- 80 Paice JA: Assessment of Symptom Clusters in People With Cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 32: 98-102, 2004
- 81 Thiagarajan M, Chan CMH, Fuang HG, Beng TS, Atiliyana MA, Yahaya NA: Symptom Prevalence and Related Distress in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17 (1): 171-176, 2016
- 82 Love RR, Leventhal H, Easterling DV, Nerenz DR: Side Effects and Emotional Distress During Cancer Chemotherapy. *Cancer*, 63: 604-612, 1989
- 83 Miaskowski C: Gender Differences in Pain, Fatigue, and Depression in Patients With Cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 32: 139-143, 2004
- 84 Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, Appawu M, Iasonos A, Atkinson T, Goldfarb S, Culkin A, Kris MG, Schrag D: Adverse Symptom Event Reporting by Patients vs Clinicians: Relationships With Clinical Outcomes. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 101: 1624-1632, 2009
- 85 Cleeland CS: Symptom Burden: Multiple Symptoms and Their Impact as Patient-Reported Outcomes. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 37: 16-21, 2007
- 86 Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, Scher HI, Schrag D: Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute

Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncology*, 7: 903-909, 2006

87 Efficace F, Rosti G, Aaronson N, Cottone F, Angelucci E, Molica S, Vignetti M, Mandelli F, Baccarani M: Patient- Versus Physician-Reporting Of Symptoms And Health Status in Chronic Myeloid Leukemia. *Haematologica*, 99 (4): 788-793, 2014

88 Thomas ML: Quality of life and psychosocial adjustment in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research*, 1001: 41-47, 1998

89 Frost MH, Reeve BB, Liepa AM, Stauffer JW, Hays RD, the Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group: What Is Sufficient Evidence for the Reliability and Validity of Patient-Reported Outcome Measures? *Value in Health*, 10(2): 94-105, 2007

90 Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127:2391-2405, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544

91 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD and Jaffe ES: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127:2375-2390, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>

92 Dunlap WP, Cortina JM, Vaslow JB, Burke MJ: *Psychological Methods*. Vol. 1, No. 2: 170-177, 1996

93 Faul, F, Erdfelder E., Lang A. G., Buchner A.: G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39: 175-191, 2007

11 Danksagung

Ich möchte mich besonders bei all denjenigen bedanken, die mich im Verlauf der vorliegenden Promotionsarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. med. Michael Koenigsmann für die Überlassung des interessanten Themas und für die Unterstützung über die lange Zeit und die räumliche Entfernung.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. rer. medic. Michael Köhler für die stets fachkundige Unterstützung bei der Durchführung, Recherche und inhaltlichen Fragen zur vorliegenden Promotionsarbeit bedanken, ebenfalls über die lange Zeit und trotz der räumlichen Entfernung.

Ich bedanke mich außerdem bei allen Patienten, die mich durch die Teilnahme an der Erhebung mit ihren Daten unterstützt haben.

Ein großer Dank gebührt auch dem Pflegepersonal, das sehr gewissenhaft und sorgfältig mit den Patienten die Datenerhebungen durchgeführt hat, die Grundlage dieser Arbeit sind.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meinem Ehemann, der mich über die Jahre immer wieder motiviert und unterstützt hat. Besonders in schwierigen Zeiten wäre diese Arbeit ohne seine stetige Zuversicht und Geduld nicht möglich gewesen. Er hat mir damit geholfen dieses Ziel zu erreichen.

Ein besonderer Dank gilt ebenfalls meinem Schwiegervater, der die Arbeit kritisch gelesen hat und bei schwierigen statistischen Fragen Hinweise zu meiner Lösungsfindung geben konnte.

Schließlich möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Mutter bedanken, die mir das Medizinstudium und letztlich die Promotion ermöglicht hat und jederzeit für mich da ist.

Ein großer Dank gilt außerdem meinen Kindern Philipp und Frieda, meinem Bruder, meinen Freunden und meiner Schwiegermutter, die jeweils auf ihre Art eine große Unterstützung waren.

12 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen depressiver Symptomatik und somatischen Beschwerden bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien während der initialen Chemotherapie

in der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Michael Koenigsmann und Herrn Dr. rer. medic. Michael Köhler ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 14. Februar 2018

Julia Holzhäuser-Zeller

13 Curriculum Vitae

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

14 Anlage: PHQ-D Gesundheitsfragebogen für Patienten, Psychoonkologische Basisdokumentation (PO-Bado)

OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG
 Medizinische Fakultät
 Zentrum für Innere Medizin
 Klinik für Hämatologie/Onkologie

Direktor: Prof. Dr. med. Astrid Franke

Universitätsklinikum« Leipziger Straße 44« D-39120 Magdeburg

- Aufkleber der Aufnahme -



Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
 die folgenden Fragebögen sind wichtige Hilfsmittel, um Ihnen die bestmögliche Behandlung
 zukommen zu lassen. Ihre Antworten können uns helfen, Ihre Beschwerden besser zu
 verstehen. Bitte beantworten Sie jede Frage, so gut Sie können. Überspringen Sie Fragen bitte
 nur, wenn Sie dazu aufgefordert werden.

Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)

1. Wie stark fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 4 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	Nicht beeinträchtigt	Wenig beeinträchtigt	Stark beeinträchtigt
a) Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Rückenschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Schmerzen in Armen, Beinen oder Gelenken (Knie, Hüften usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Menstruationsbeschwerden oder andere Probleme der Menstruation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Schmerzen oder Probleme beim Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Schmerzen im Brustbereich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Ohnmachtsanfälle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Herzklopfen oder Herzasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k) Kurzatmigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l) Verstopfung, nervöser Darm oder Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m) Übelkeit, Blähungen oder Verdauungsbeschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	Über- haupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Bei- nahe jeden Tag
a) Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Niedergeschlagenheit, Schwermut, oder Hoffnungslosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitung lesen oder Fernsehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so Verlangsamt, daß es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Gedanken, daß Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Fragen zum Thema „Angst“

	Nein	Ja
a) Hatten Sie in den letzten 4 Wochen eine Angstattacke (plötzliches Gefühl der Furcht oder Panik)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn „Nein“ gehen Sie bitte weiter zu Frage 5.		
b) Ist dies bereits früher einmal vorgekommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Treten manche dieser Anfälle völlig unerwartet auf – d.h. in Situationen, in denen Sie nicht damit rechnen, daß Sie angespannt oder beunruhigt reagieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Empfinden Sie diese Anfälle als stark beeinträchtigend, und/oder haben Sie Angst vor erneuten Anfällen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Denken Sie bitte an Ihren letzten schlimmen Angstanfall.

	Nein	Ja
a) Bekamen Sie schlecht Luft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Hatten Sie Herzrasen, Herzklopfen oder unregelmäßig Herzschlag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Hatten Sie Schmerzen oder ein Druckgefühl in der Brust?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Haben Sie geschwitzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Hatten Sie das Gefühl zu ersticken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Hatten Sie Hitzewallungen oder Kälteschauer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Wurde Ihnen übel, hatten Sie Magenbeschwerden oder das Gefühl, Sie würden Durchfall bekommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Fühlten Sie sich schwindelig, unsicher, benommen oder einer Ohnmacht nahe?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Spürten Sie ein Kribbeln oder hatten Sie ein Taubheitsgefühl in Teilen Ihres Körpers?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Zitterten oder bebten Sie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k) Hatten Sie Angst, Sie würden sterben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 4 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage
a) Nervosität, Ängstlichkeit, Anspannung oder übermäßige Besorgnis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn „überhaupt nicht“, gehen Sie bitte weiter zu Frage 6.

b) Gefühle der Unruhe, so daß Stillsitzen schwer fällt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Leichte Ermüdbarkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Muskelverspannungen, Muskelschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Schwierigkeiten beim Ein- oder Durchschlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Lesen oder beim Fernsehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Leichte Reizbarkeit, Überempfindlichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Trinken Sie manchmal Alkohol (einschließlich Bier oder Wein)?

Nein	Ja
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn „Nein“, gehen Sie bitte weiter zu Frage 8.

7. Ist bei Ihnen im Laufe der letzten 6 Monate mehr als einmal eine der folgenden Situationen eingetreten?

	Nein	Ja
a) Sie haben Alkohol getrunken, obwohl Ihnen ein Arzt angeraten hat, aus gesundheitlichen Gründen mit dem Trinken aufzuhören?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Sie haben bei der Arbeit, in der Schule, bei der Versorgung der Kinder oder bei der Wahrnehmung anderer Verpflichtungen Alkohol getrunken, waren angetrunken oder „verkatert“?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Sie sind der Arbeit, der Schule oder anderen Verpflichtungen fern geblieben oder sind zu spät gekommen, weil Sie getrunken hatten oder „verkatert“ waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Sie hatten Schwierigkeiten, mit anderen auszukommen, weil Sie getrunken hatten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Sie sind Auto gefahren, nachdem Sie mehrere Gläser Alkohol bzw. zu viel getrunken hatten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Wenn eines oder mehrere der bisher in diesem Fragebogen beschriebenen Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu tun, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen:

Überhaupt nicht erschwert	etwas erschwert	Relativ stark erschwert	Sehr stark erschwert
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Wie stark fühlen Sie sich im Verlauf der letzten 4 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	Nicht beeinträchtigt	Wenig beeinträchtigt	Stark beeinträchtigt
a) Sorgen über Ihre Gesundheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Sorgen über Ihr Gewicht oder Ihr Aussehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Wenig oder kein sexuelles Verlangen oder Vergnügen beim Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Schwierigkeiten mit dem Ehepartner, Lebensgefährten, Freundin/Freund?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Belastung durch die Versorgung von Kindern, Eltern oder anderen Familienangehörigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Stress bei der Arbeit oder in der Schule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Finanzielle Probleme oder Sorgen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Niemanden zu haben, mit dem man Probleme besprechen kann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Etwas Schlimmes, das vor kurzem passiert ist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Gedanken an schreckliche Ereignisse von früher oder Träume darüber – z.B. die Zerstörung des eigenen Heimes, ein schwerer Unfall, körperliche Gewalt oder eine sexuelle Handlung unter Zwang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Was belastet Sie zur Zeit in Ihrem Leben am meisten?

.....

.....

11. Nehmen Sie Medikamente gegen Angst, Depression oder Stress?

Nein	Ja
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Untersucher:

Patient:

Datum:

*das seelische Befinden
von Krebspatienten*

PsychoOnkologische Basisdokumentation

Gefördert durch die Deutsche Krebshilfe
www.po-bado.med.tu-muenchen.de

Soziodemographische und medizinische Angaben	
Alter:
Geschlecht:	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> W
Feste Partnerschaft:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht bekannt
Kinder:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht bekannt
Arbeitssituation:	<input type="checkbox"/> Berufstätig <input type="checkbox"/> Krank geschrieben <input type="checkbox"/> Rente <input type="checkbox"/> Hausarbeit <input type="checkbox"/> Arbeitslos <input type="checkbox"/> Sonstiges:
Tumor-Diagnose / Lokalisation	<input type="checkbox"/> Mamma <input type="checkbox"/> Hämatologische Erkrankungen (Leukämie etc.) <input type="checkbox"/> Gyn. Tumore <input type="checkbox"/> Haut (Melanome, Basaliome etc.) <input type="checkbox"/> Lunge/Bronchien <input type="checkbox"/> Weichteiltumore (Sarkome) <input type="checkbox"/> Prostata/Hoden <input type="checkbox"/> Urologische Tumore (Harnwege, Niere, Blase etc.) <input type="checkbox"/> Colon/Rektum <input type="checkbox"/> Magen, Ösophagus, Pankreas <input type="checkbox"/> HNO <input type="checkbox"/> Sonstige
Metastasen:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht bekannt
Datum der Erstdiagnose:	(Monat/Jahr) / <input type="checkbox"/> Nicht bekannt
Aktueller Krankheitsstatus:	<input type="checkbox"/> Ersterkrankung <input type="checkbox"/> Zweitumor <input type="checkbox"/> Derzeit nicht zu beurteilen <input type="checkbox"/> Rezidiv <input type="checkbox"/> Remission
Behandlungen in den letzten zwei Monaten:	<input type="checkbox"/> OP <input type="checkbox"/> Bestrahlung <input type="checkbox"/> Sonstige: <input type="checkbox"/> Chemotherapie <input type="checkbox"/> Hormontherapie <input type="checkbox"/> Keine
Weitere relevante somatische Erkrankungen:	<input type="checkbox"/> Ja (bitte benennen): <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht bekannt
Psychopharmaka / Opiate: (z.B. Tranquillizer, Morphin)	<input type="checkbox"/> Ja (bitte benennen): <input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Nicht bekannt
Psychologische / psychiatrische Behandlung in der Vergangenheit:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht bekannt
Aktueller Funktionsstatus: (WHO-ECOG-Scala 0-4)	<input type="checkbox"/> 0 Normale Aktivität <input type="checkbox"/> 1 Symptome vorhanden, Patient ist aber fast uneingeschränkt gehfähig <input type="checkbox"/> 2 Zeitweise Bettruhe, aber weniger als 50% der normalen Tageszeit <input type="checkbox"/> 3 Patient muss mehr als 50% der normalen Tageszeit im Bett verbringen <input type="checkbox"/> 4 Patient ist ständig bettlägerig
Gesprächsinitiative / Zugangsweg:	<input type="checkbox"/> Initiative des Patienten / hat Gesprächsbedarf signalisiert <input type="checkbox"/> Initiative ging von anderen Personen aus (Arzt, Pflegepersonal, Angehörige etc.) <input type="checkbox"/> Initiative des Raters (Aufnahme-/ Routinegespräch, Studie etc.)

Psychoonkologische Basisdokumentation (PO-Bado)

Ihre Angaben sollen sich auf das **subjektive Erleben** des Patienten der **letzten drei Tage** beziehen.

1. Somatische Belastungen

Der Patient / die Patientin leidet unter ...	nicht	wenig	mittel- mäßig	ziemlich	sehr
... Erschöpfung / Mattigkeit.	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
... Schmerzen.	<input type="checkbox"/>				
... Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens.	<input type="checkbox"/>				
... weiteren somatischen Belastungen (z.B. Übelkeit, Verlust von Körperteilen, sexuellen Funktionsstörungen).	<input type="checkbox"/>				
.....	<input type="checkbox"/>				

Summe

2. Psychische Belastungen

Der Patient / die Patientin leidet unter ...	nicht	wenig	mittel- mäßig	ziemlich	sehr
... Schlafstörungen.	<input type="checkbox"/>				
... Stimmungsschwankungen / Verunsicherung.	<input type="checkbox"/>				
... kognitiven Einschränkungen (z.B. Konzentrations-/ Gedächtnisstörung).	<input type="checkbox"/>				
... Hilflosigkeit / Ausgeliefertsein.	<input type="checkbox"/>				
... Angst / Sorgen / Anspannung.	<input type="checkbox"/>				
... Scham / Selbstunsicherheit.	<input type="checkbox"/>				
... Trauer / Niedergeschlagenheit / Depressivität.	<input type="checkbox"/>				
... weiteren psychischen Belastungen (z.B. Wut, Ärger, Schuldgefühle).	<input type="checkbox"/>				
.....	<input type="checkbox"/>				

Summe

3. Zusätzliche Belastungsfaktoren

	Ja	Nein
Belastende Probleme im Familien- oder Freundeskreis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Belastende wirtschaftliche / berufliche Probleme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weitere zusätzliche Belastungsfaktoren (z.B. Probleme mit Ärzten/Pflegenden, Probleme aufgrund drohender bzw. aktueller Pflege- / Hilfsbedürftigkeit).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das aktuelle emotionale Befinden ist durch krankheitsunabhängige Belastungen beeinflusst.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bei dem Patienten besteht aktuell eine Indikation für professionelle psychosoziale Unterstützung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------