

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie,

Nephrologie, Rheumatologie)

**Distress von Kindern und Jugendlichen während  
hämatopoetischer Stammzelltransplantation: eine  
biopsychosoziale Perspektive**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Thiel, Stefanie Christine Margit**

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatterin: Professorin Dr. M. Döring
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. S. Gröschel
3. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. S. Kühl

Tag der Disputation: 02.04.2025

Gewidmet den Kindern und Jugendlichen, die ich während ihrer Stammzelltransplantation im Rahmen dieser Studie begleiten durfte, und Jan Lause, der mich begleitete

*Illness is the night-side of life, a more onerous citizenship. Everyone who is born holds dual citizenship, in the kingdom of the well and in the kingdom of the sick. Although we all prefer to use only the good passport, sooner or later each of us is obliged, at least for a spell, to identify ourselves as citizens of that other place.*

Susan Sontag

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>IX</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>XI</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 <i>Hämatopoetische Stammzelltransplantation</i> .....	2
1.1.1 Transplantationsarten .....	3
1.1.2 Indikationen.....	4
1.1.3 Ablauf einer HSZT .....	7
1.1.4 Nebenwirkungen und mögliche Komplikationen einer HSZT .....	9
1.2 <i>Distress während HSZT</i> .....	14
1.2.1 Distress-Erfassung durch Fragebögen .....	15
1.2.2 Stressbiomarker .....	16
1.2.2.1 HPA-Achse: Cortisol .....	17
1.2.2.2 Vegetatives Nervensystem: Alpha-Amylase.....	20
1.2.2.3 HPT-Achse: Schilddrüsenhormone .....	21
1.3 <i>Einflussfaktoren auf Distress</i> .....	23
1.4 <i>Aktuelle Studienlage</i> .....	24
1.5 <i>Studienziele und Hypothesen</i> .....	28
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>32</b>
2.1 <i>Ethische Grundlagen und Datenschutz</i> .....	32
2.2 <i>Studiendesign und Patientenkollektiv</i> .....	32
2.2.1 Messzeitpunkte und Zusammensetzung der Messinstrumente .....	35
2.2.2 Regelung für außerhalb des Universitätsklinikums Tübingen weiterbehandelte Patientinnen und Patienten .....	36
2.3 <i>Fragebögen</i> .....	37
2.3.1 Psychoonkologische Basisdokumentation (PO-BaDo).....	37
2.3.2 Self-Assessment Manikin (SAM) .....	38
2.3.3 Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9).....	39
2.3.4 Generalized Anxiety Disorder Scale 7 (GAD-7).....	40
2.3.5 Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung (SWE).....	41
2.3.6 State-Trait Angstinventar (STAI).....	41

2.4	<i>Laborparameter</i> .....	42
2.4.1	Blutbasierte Analyte: Cortisol, TSH, fT3 und fT4 .....	42
2.4.2	Alpha-Amylase im Speichel .....	44
2.5	<i>Statistische Auswertung</i> .....	45
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>50</b>
3.1	<i>Deskription der Stichprobe</i> .....	50
3.1.1	Zusammensetzung der Stichprobe über die Zeit und Rücklaufquote .....	50
3.1.2	Soziodemographische und medizinische Charakteristika der Stichprobe .....	50
3.2	<i>Verlauf der psychischen und körperlichen Belastung während HSZT</i> .....	55
3.2.1	Fremdbeurteilung durch Eltern und Personal mittels PO-BaDo .....	55
3.2.2	Selbstbeurteilung mittels PHQ-9, GAD-7 und SAM .....	59
3.2.2.1	PHQ-9.....	59
3.2.2.2	GAD-7.....	62
3.2.2.3	SAM.....	63
3.2.3	Analyse der Stressbiomarker .....	65
3.3	<i>Korrelationen zwischen den Einschätzungen der verschiedenen Rater-Gruppen untereinander und zwischen Rater-Gruppen und Stressbiomarkern</i> .....	69
3.3.1	Korrelationen zwischen Fremd- und Selbsteinschätzungen .....	69
3.3.2	Korrelationen zwischen Fremdeinschätzungen von Eltern und Personal.....	71
3.3.3	Korrelationen zwischen Fragebogen-Scores und Stressbiomarker-Messungen .....	72
3.4	<i>Einflussfaktoren auf die Distress-Intensität während HSZT</i> .....	75
3.4.1	Alter des Kindes .....	75
3.4.2	Angstneigung der Eltern .....	77
3.4.3	Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen .....	80
3.4.4	Klinische Faktoren .....	81
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>85</b>
4.1	<i>Diskussion der Belastungsverläufe</i> .....	86
4.1.1	Mittels fragebogengestützter Selbst- und Fremdbeurteilung erhobene Belastungsverläufe .....	86
4.1.2	Mittels Stressbiomarkern erhobene Belastungsverläufe.....	89
4.1.2.1	Alpha-Amylase .....	90
4.1.2.2	Cortisol .....	91
4.1.2.3	Schilddrüsenparameter .....	92
4.2	<i>Diskussion der Korrelationen</i> .....	93
4.2.1	Korrelationen zwischen Fremd- und Selbsteinschätzungen .....	94

4.2.2	Korrelationen zwischen Fremdeinschätzungen von Eltern und Personal.....	95
4.2.3	Korrelationen zwischen Fragebogen-Scores und Stressbiomarker-Messungen .....	96
4.3	<i>Diskussion der Einflussfaktoren</i> .....	97
4.3.1	Alter des Kindes.....	97
4.3.2	Angstneigung der Eltern .....	98
4.3.3	Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen .....	99
4.3.4	Klinische Faktoren .....	100
4.4	<i>Stärken und Schwächen der Studie</i> .....	102
4.5	<i>Schlussfolgerungen und Ausblick</i> .....	105
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>107</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>110</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b> .....	<b>126</b>
<b>8</b>	<b>Liste der Veröffentlichungen</b> .....	<b>128</b>
8.1	<i>Im Rahmen der Dissertation entstandene Publikationen</i> .....	128
8.2	<i>Weitere Publikationen</i> .....	128
<b>9</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>130</b>
<b>10</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>133</b>
10.1	<i>Fragebögen</i> .....	133
10.2	<i>Gruppenvergleiche: Einfluss klinischer Faktoren auf die Distress-Intensität während HSZT</i> .....	140

## Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADV	Adenovirus
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANG	Angst
ATG	Anti-Thymozytenglobulin
AUS	Ausgeliefertsein
CD	<i>Cluster of differentiation</i> (Unterscheidungsgruppen)
CMV	Zytomegalievirus
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV</i>
EBMT	<i>European Group of Blood and Marrow Transplantation</i>
EBV	Epstein-Barr-Virus
E <sub>körp</sub>	körperliche Belastungen aus Sicht der Eltern
E <sub>psy</sub>	psychische Belastungen aus Sicht der Eltern
ESS	<i>Euthyroid Sick Syndrome</i>
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Thyroxin
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GAD-7	<i>Generalized Anxiety Disorder Scale 7</i>
gr. neg.	gram negativ
gr. pos.	gram positiv
GvHD	<i>Graft versus Host Disease</i> (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
GvL-Effekt	<i>Graft versus Leukemia</i> -Effekt (Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt)
GvT-Effekt	<i>Graft versus Tumor</i> -Effekt (Transplantat-gegen-Tumor-Effekt)
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HPA-Achse	<i>Hypothalamus-pituitary-adrenal axis</i> (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse)
HPT-Achse	<i>Hypothalamus-pituitary-thyroid axis</i> (Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse)

HRQL	<i>Health related quality of life</i> (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HSV	Herpes-simplex-Virus
HSZ	Hämatopoetische Stammzelle
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
K	<i>Cohen's Weighted Kappa</i>
KI	Konfidenzintervall
KÖF	Körperoberfläche
Li-Hep-Plasma	Lithium-Heparin-Plasma
M	Mittelwert
Md	Median
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
MMFD	<i>Mismatched family donor</i> (nicht HLA-identer Familienspenderin/nicht HLA-identer Familienspender)
MSD	<i>Matched sibling donor</i> (HLA-identer Geschwisterspenderin/ HLA-identer Geschwisterspender)
MUD	<i>Matched unrelated donor</i> (HLA-identer Fremdspenderin/ HLA-identer Fremdspender)
NA	Noradrenalin
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PHQ-9	<i>Patient Health Questionnaire 9</i>
P <sub>körp</sub>	körperliche Belastungen aus Sicht des Personals
PO-BaDo	<i>Fragebogen zur Psychoonkologischen Basisdokumentation</i>
P <sub>psy</sub>	psychische Belastungen aus Sicht des Personals
r <sub>s</sub>	Rangkorrelation nach Spearman
SAM	<i>Self-Assessment Manikin</i>
SAM-MI	SAM-multi-Item
SAM-SI	SAM-single-Item
SD	Standardabweichung
SEM	<i>Standard error of the mean</i> (Standardfehler)
SOS	<i>Sinusoidal obstructive syndrom</i> (Lebervenenverschlusskrankheit)
STAI	<i>State-Trait Angstinventar</i>



SWE	<i>Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung</i>
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TRH	Thyroidea-Releasing-Hormon
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UNW/DEPR	Unwohlsein/Depression
VOD	<i>Veno-occlusive disease</i> (Lebervenenverschlusskrankheit)
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Organbezogene Einteilung der akuten GvHD .....	11
Tabelle 2: Einteilung des Gesamtschweregrads der akuten GvHD .....	11
Tabelle 3: Stadieneinteilung der chronischen GvHD .....	13
Tabelle 4: Übersicht der Bestimmungsmethoden der blutbasierten Analyte mit dem Atellica IM Analyzer .....	44
Tabelle 5: Demographische und klinische Charakteristika der Stichprobe .....	51
Tabelle 6: Soziodemographische Charakteristika der Stichprobe .....	53
Tabelle 7: Anstieg psychischer und körperlicher Belastungen der pädiatrischen Patientinnen und Patienten zwischen Baseline und Tag 0 aus Sicht von Eltern und medizinischem Personal (Schätzer $\beta_{0j}$ an Tag 0 mit 95%-Konfidenzintervall) .....	58
Tabelle 8: Verlauf psychischer und körperlicher Belastungen der pädiatrischen Patientinnen und Patienten von Tag 0 bis Tag +200 aus Sicht von Eltern und medizinischem Personal (Steigungsschätzer $\beta_{1j}$ mit 95%-Konfidenzintervall) ..	58
Tabelle 9: Spearman's Rho der Korrelationen zwischen Selbsteinschätzungen von pädiatrischen Patientinnen und Patienten und Fremdeinschätzungen durch Eltern bzw. Personal im Laufe der HSZT .....	70
Tabelle 10: Spearman's Rho der Korrelationen zwischen Stressbiomarkern in Serum und Speichel pädiatrischer Patientinnen und Patienten und fragebogenbasierter Fremdeinschätzung des Distress durch Eltern und Personal im Laufe der HSZT .....	72
Tabelle 11: Spearman's Rho der Korrelationen zwischen Stressbiomarkern in Serum und Speichel pädiatrischer Patientinnen und Patienten und fragebogenbasierter Selbsteinschätzung des Distress im Laufe der HSZT .....	73
Tabelle 12: 95%-Konfidenzintervalle der Schätzer $\beta_{3j}$ (Steigungsprädiktor für das Alter gemäß Fremdeinschätzungsgruppe) .....	77
Tabelle 13: Spearman's Rho der Korrelationen zwischen Angstneigung der Eltern und Distress der Kinder im Laufe der HSZT .....	78
Tabelle 14: Odds Ratio erhöhter Angstneigung der Eltern und Distress ihrer Kinder während HSZT .....	79

Tabelle 15: Spearman's Rho der Korrelationen zwischen Zustandsangst der Eltern und zeitgleichem Distress ihrer Kinder während HSZT .....	79
Tabelle 16: Spearman's Rho der Korrelationen zwischen Selbstwirksamkeitserwartung und Depressions- bzw. Angstsymptomen von Jugendlichen im Laufe der HSZT .....	80

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation .....	8
Abbildung 2: Nebenwirkungen und mögliche Komplikationen einer HSZT im zeitlichen Verlauf.....	9
Abbildung 3: Stressoren, Stress und Distress .....	17
Abbildung 4: HPA-Achse, HPT-Achse und vegetatives Nervensystem - Teilsysteme der physiologischen Stressreaktion .....	19
Abbildung 5: Übersicht der Messzeitpunkte und Zusammensetzung der jeweiligen Messinstrumente.....	34
Abbildung 6: Verlauf der körperlichen und psychischen Belastungen pädiatrischer Patientinnen und Patienten aus Sicht von Eltern und Personal vor, während und nach HSZT .....	56
Abbildung 7: Verlauf der körperlichen und psychischen Belastungen pädiatrischer Patientinnen und Patienten aus Sicht von Eltern und Personal mit Baselinekorrektur vor, während und nach HSZT .....	57
Abbildung 8: Ausprägung der Depressionssymptome aus Sicht der Jugendlichen vor, während und nach HSZT (PHQ-9) .....	60
Abbildung 9 : Ausprägung der Depressionssymptome aus Sicht der Jugendlichen vor, während und nach HSZT (PHQ-2) .....	61
Abbildung 10: Ausprägung der Angstintensität aus Sicht der Jugendlichen vor, während und nach HSZT .....	62
Abbildung 11: Intensität des Unwohlseins, der Angst und des Gefühls des Ausgeliefertseins aus Sicht der 6- bis 12-Jährigen vor, während und nach HSZT.....	63
Abbildung 12: Konzentrationen von Alpha-Amylase im Speichel und Cortisol im Serum von pädiatrischen Patientinnen und Patienten vor, während und nach HSZT .....	66
Abbildung 13: Konzentrationen der Schilddrüsenparameter TSH, fT3 und fT4 im Serum von pädiatrischen Patientinnen und Patienten vor, während und nach HSZT.....	67

Abbildung 14: Verlauf der körperlichen und psychischen Belastungen pädiatrischer Patientinnen und Patienten nach Altersgruppen aus Sicht von Eltern und Personal vor, während und nach HSZT .....	76
Abbildung 15: Einfluss von Transplantationsart und Erkrankungsstadium auf die Distress-Intensität pädiatrischer Patientinnen und Patienten im Laufe der HSZT .....	83
Abbildung 16: Mögliche Kausalitätsbeziehungen zwischen einer Reduktion der Schilddrüsenparameterkonzentrationen, Toxizität der Konditionierung und körperlichem sowie psychischem Distress .....	97

# 1 Einleitung

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist eine hochspezialisierte Therapieform, die Kindern und Erwachsenen mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen oder anderen sonst unheilbaren immunologischen, hämatologischen oder metabolischen Leiden eine potenziell lebensrettende Behandlung bietet (Parsons et al., 2013). Infolge der enormen Weiterentwicklung der HSZT-Technologie stieg die von der *European Group of Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) in 41 europäischen und zehn kollaborierenden Ländern registrierte Zahl von 4234 HSZTs im Jahr 1990 auf 48512 HSZTs im Jahr 2019 (Passweg et al., 2021). Allein in Deutschland wurden in den letzten zehn Jahren 4989 Kinder stammzelltransplantiert (Beier, 2022). Verbunden mit den technischen Fortschritten in der HSZT ist zudem eine Verbesserung der Langzeitüberlebensraten, insbesondere von Kindern mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen (Carreras et al., 2019).

Trotz der eindrucksvollen Vorteile geht die pädiatrische HSZT mit hohen akuten wie langfristigen psychischen und körperlichen Belastungen einher. Die extreme körperliche Beanspruchung durch die Toxizität der Therapie, die mindestens einmonatige stationäre Isolationsphase zum Schutz vor Infektionen und die Lebensbedrohung sowohl durch die Erkrankung als auch durch die HSZT selbst tragen zur hohen psychischen Last der Therapie bei (Di Giuseppe et al., 2020, Ullrich et al., 2017, Felder-Puig et al., 2006). Während den medizinischen Aspekten der HSZT große wissenschaftliche Aufmerksamkeit zuteilwird, gibt es vergleichsweise wenige Studien, welche die psychosozialen Auswirkungen der HSZT im Kindesalter untersuchen (Packman et al., 2010, Di Giuseppe et al., 2020).

Die vorliegende prospektive Studie analysiert deshalb die psychischen und körperlichen Belastungen von Kindern und Jugendlichen im Zeitraum von zehn Tagen vor HSZT bis 200 Tagen nach HSZT an insgesamt acht Messzeitpunkten. Die Erfassung des Distress erfolgte dabei fragebogenbasiert aus Sicht von Eltern, medizinischem Personal und den Kindern selbst sowie anhand etablierter

Stressbiomarker in Speichel und Blut. Zusätzlich zum zeitlichen Verlauf der Belastungsintensität beleuchtet die Studie Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Rater-Perspektiven, überprüft die Eignung der Stressbiomarker als Belastungsindikatoren während HSZT und untersucht den Einfluss von Alter, Angstneigung der Eltern, Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen sowie klinischen Faktoren auf den erlebten Distress der Kinder. Auf Grundlage der Erkenntnisse sollen zukünftig auf die Bedürfnisse der Kinder abgestimmte Unterstützungsansätze zur Distress-Reduktion während HSZT entwickelt werden.

Eine Übersicht der in der vorliegenden Studie verwendeten Methoden, erzielten Ergebnisse und Überlegungen der Diskussion wurde im Jahr 2022 in der Fachzeitschrift *blood* veröffentlicht und als Poster auf der Konferenz des *64th Annual Meeting and Exposition* der *American Society of Hematology* präsentiert (Thiel et al., 2022). Teile der Methoden, Ergebnisse und Diskussionsbeiträge bezüglich der Analysen der Stressbiomarker und der Fremdeinschätzungen durch Eltern und medizinisches Personal wurden im Jahr 2023 im *European Journal of Cancer Care* publiziert (Döring et al., 2023b). Bereits publizierte Inhalte sind im Text durch Zitate gekennzeichnet.

## 1.1 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Unter einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) versteht man die Übertragung gesunder hämatopoetischer Stammzellen (HSZ) auf eine Patientin oder einen Patienten mit funktionsgestörtem oder durch Chemotherapie und gegebenenfalls Ganzkörperbestrahlung geschwächtem bis eradiziertem Knochenmark (Copelan, 2006). HSZ sind multipotente Zellen, die sich einerseits selbst erneuern und andererseits in alle Zelltypen des Blutes ausdifferenzieren können. Sie stellen somit den Ausgangspunkt für das zelluläre Immunsystem (*Granulozyten, Monozyten, T- und B-Lymphozyten*), die Sauerstofftransportfähigkeit des Blutes (*Erythrozyten*) sowie die Gerinnung (*Thrombozyten*) dar (Orkin und Zon, 2008).

### 1.1.1 Transplantationsarten

Man unterscheidet *autologe* HSZTs, bei welchen die übertragenen HSZs von der Patientin bzw. dem Patienten selbst stammen, von *allogenen* HSZTs, bei welchen eine andere Person die HSZs spendet (Henig und Zuckerman, 2014). Bei allogenen HSZTs werden die Spenderinnen und Spender unter Berücksichtigung der *Humanen Leukozytenantigene* (HLAs) ausgewählt. Dabei handelt es sich um in der Plasmamembran verankerte Oberflächenmoleküle, die in Interaktion mit den T-Zellen des Immunsystems an der Differenzierung zwischen körpereigenen und -fremden Geweben beteiligt sind (Thorsby, 2009). Die für die HLA-Antigene codierenden Gene liegen auf Chromosom 6 und werden normalerweise als kompletter Haplotyp von Vater und Mutter vererbt, das heißt 50% der HLA-Antigene stimmen jeweils mit dem eigenen Elternteil überein. Geschwister sind entsprechend mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 25% HLA-ident (Arcese et al., 2011). Je besser die Übereinstimmung der HLA-Antigene zwischen Spenderin bzw. Spender und Empfängerin bzw. Empfänger, desto geringer ist das Risiko für Abstoßungsreaktionen nach der HSZT. Dabei sind insbesondere die fünf HLA-Antigene HLA-A, -B, -C, -DR und -DQ entscheidend. Da jedes Gen in Form zweier Allele vorliegt, ist das beste „*match*“ eine Übereinstimmung in zehn von zehn Allelen (Handgretinger et al., 2018). Die optimalen Spenderinnen und Spender sind folglich HLA-identische Geschwister (*matched sibling donor*, MSD) und HLA-identische Fremdspenderinnen und -spender (*matched unrelated donor*, MUD) (Peters et al., 2015). Eine Übereinstimmung in neun von zehn Allelen stellt ebenfalls eine ausreichende Kongruenz für die Durchführung einer HSZT dar (Arcese et al., 2011).

Findet sich keine geeignete Spenderin bzw. kein geeigneter Spender, besteht darüber hinaus die Möglichkeit einer haploidenten HSZT, welche im pädiatrischen Setting meist mit HSZ eines Elternteils (*mismatched family donor*, MMFD) realisiert wird (Handgretinger et al., 2018). Einerseits geht die haploidente HSZT mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer sogenannten *Graft versus Host Disease* (GvHD) einher, bei der Immunzellen der Spenderin bzw. des Spenders Körpergewebe der Empfängerin bzw. des Empfängers aufgrund des partiellen HLA-mismatch als fremd erkennen und



angreifen (Ferrara et al., 2009). Andererseits birgt die haploidente HSZT den Vorteil eines größeren *Graft versus Leukemia Effects* (GvL), auch *Graft versus Tumor Effect* (GvT) genannt, bei dem sich die T-Zellen und *natürlichen Killerzellen* (NK-Zellen) der Spenderin bzw. des Spenders HLA-mismatch-bedingt auch gegen verbliebene Leukämie- oder Tumorzellen richten und damit das Rezidivrisiko senken (Zheng und Tian, 2021, Copelan, 2006, Oevermann und Handgretinger, 2012). Durch T-Zell-Depletion des Transplantats (Schumm et al., 2016, Aversa et al., 2005, Lang et al., 2015) und eine durch Anti-Thymozytenglobulin (ATG) und Cyclophosphamid hervorgerufene Immunsuppression (Lu et al., 2006) konnten die unerwünschten Nebenwirkungen im Sinne einer GvHD reduziert und der Einsatz der haploidenten HSZT in den letzten Jahrzehnten ausgeweitet werden (Zheng und Tian, 2021).

HSZ können aus dem Knochenmark durch Punktion des Beckenkamms, aus Nabelschnurblut oder aus dem peripheren Blut, nach vorheriger Mobilisierung der Stammzellen vom Knochenmark ins Blut durch wiederholte Gabe von *Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor* (G-CSF), gewonnen werden (Carreras et al., 2019). Aufgrund des geringeren GvHD-Risikos werden in der pädiatrischen HSZT HSZ aus dem Knochenmark bevorzugt eingesetzt (Simonin et al., 2017).

### 1.1.2 Indikationen

Die Indikationen für eine pädiatrische HSZT lassen sich in vier große Gruppen einteilen:

*Gruppe 1: Behandlung besonders aggressiver oder rezidivierender maligner hämatologischer Erkrankungen, deren Heilungschancen mit konventioneller Chemotherapie, Bestrahlung und Antikörpertherapie gering sind.*

Hierzu zählen beispielsweise akute lymphoblastische Leukämien (ALLs) und akute myeloische Leukämien (AMLs) mit bestimmten genetischen Mutationen oder einem ungenügenden Ansprechen auf konventionelle Chemotherapie (Schrapppe et al., 2018, Creutzig und Reinhardt, 2018). Die allogene HSZT führt dabei durch Hochdosischemotherapie und gegebenenfalls Bestrahlung zu einer

Eradikation des Empfänger Knochenmarks aus dem die Leukämiezellen stammen. Darüber hinaus kann das Spenderimmunsystem auch potenziell im Körper verbliebene leukämische Stammzellen durch den GvL-Effekt bekämpfen (Dickinson et al., 2017).

*Gruppe 2: Behandlung solider Tumoren, deren Heilungschancen mit konventioneller Chemotherapie, Bestrahlung und anderen Therapieformen gering sind.*

Hier kommt zumeist die autologe HSZT zum Einsatz, wobei der Patientin bzw. dem Patienten vor HSZT eigenes Knochenmark oder mobilisierte Stammzellen entnommen und kryokonserviert werden. Die HSZT erlaubt den Einsatz einer hochdosierten Chemotherapie, die das Tumorgewebe stärker schädigt als konventionelle Chemotherapie. Die hochdosierte Chemotherapie wirkt jedoch gleichzeitig *myeloablativ*, das heißt das Knochenmark wird dabei so geschädigt, dass eine selbstständige Regeneration nicht zeitnah möglich ist. Durch Rückgabe der eigenen HSZ im Rahmen einer autologen HSZT nach Hochdosischemotherapie wird entsprechend die Anwendung hoher Toxizitätsdosen ermöglicht (Handgretinger et al., 2018).

*Gruppe 3: Ersatz von dysfunktionalem Knochenmark.*

Erkrankungen des blutbildenden Systems wie die Sichelzellerkrankung, Thalassämien oder Immundefekte können durch allogene HSZT geheilt werden. Die Empfängerstammzellen, die durch eine genetische Mutation defekte Blutzellen bilden, werden dabei durch die Spenderstammzellen, welche diesen Defekt nicht aufweisen, ersetzt (Baronciani et al., 2016). Auch Erkrankungen wie die aplastische Anämie und andere Knochenmarkinsuffizienzkrankungen, die zu einer verminderten Bildung von Blutzellreihen führen, können durch Ersatz des gestörten Knochenmarks mittels allogener HSZT geheilt werden (Young, 2018, Peffault de Latour et al., 2015).

*Gruppe 4: Behandlung von Stoffwechselerkrankungen.*

Einige Stoffwechselerkrankungen wie Mukopolysaccharidose und neurometabolische Erkrankungen wie die *metachromatische Leukodystrophie* (MLD) und Morbus Krabbe beruhen auf einem genetisch bedingten Enzymmangel (Boelens et al., 2010). Nach allogener HSZT können

Spenderleukozyten, welche die krankheitsauslösende genetische Veränderung nicht tragen, das fehlende Enzym produzieren und sezernieren. Ein wesentlicher Vorteil gegenüber der medikamentösen Enzymersatztherapie besteht darin, dass Spenderleukozyten, im Gegensatz zum reinen Enzym, die Blut-Hirn-Schranke überwinden und somit auch im ZNS enzymdefiziente Körperzellen des Empfängers versorgen können (Wynn, 2011).

Im Erwachsenenalter spielt die autologe HSZT zusätzlich bei der Behandlung von schwerwiegenden Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise der systemischen Sklerose als „Reset“ des autoreaktiven Immunsystems eine Rolle (Swart et al., 2017).

Bei der Indikationsstellung zur HSZT werden die Transplantationsrisiken gegen andere, supportive Therapieoptionen sowie Überlebenschancen, Überlebenswahrscheinlichkeit, Langzeitmorbidity und *Health related quality of life* (HRQL) ohne HSZT sorgfältig abgewogen unter Beachtung der Verfügbarkeit geeigneter Spenderinnen und Spender (Handgretinger et al., 2018). Die nicht durch ein Rezidiv bedingte Mortalität (*non-relapse mortality*) einer HSZT an Tag +100 in einer Kohorte von  $n=3240$  Kindern, die zwischen 2014 und 2016 dem EBMT-Register gemeldet wurden, lag im Median bei bis zu 5,4% je nach Erkrankung. Die 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate in derselben Kohorte betrug im Median zwischen 74,6% für Kinder mit ALL in zweiter oder höherer Remission und 94,0% für Kinder mit Thalassämie (Duarte et al., 2019).

In Deutschland werden jährlich zwischen 400 und 500 pädiatrische HSZTs durchgeführt. 78% der in den letzten zehn Jahren in Deutschland stammzelltransplantierten Kinder erhielten eine allogene HSZT, 22% eine autologe. Dabei wurden durchschnittlich 72% der HSZTs infolge einer malignen Erkrankung (48% wegen einer malignen hämatologischen Erkrankung, 24% wegen eines soliden Tumors) und 28% aufgrund einer nicht-malignen Erkrankung durchgeführt (Beier, 2022).

### 1.1.3 Ablauf einer HSZT

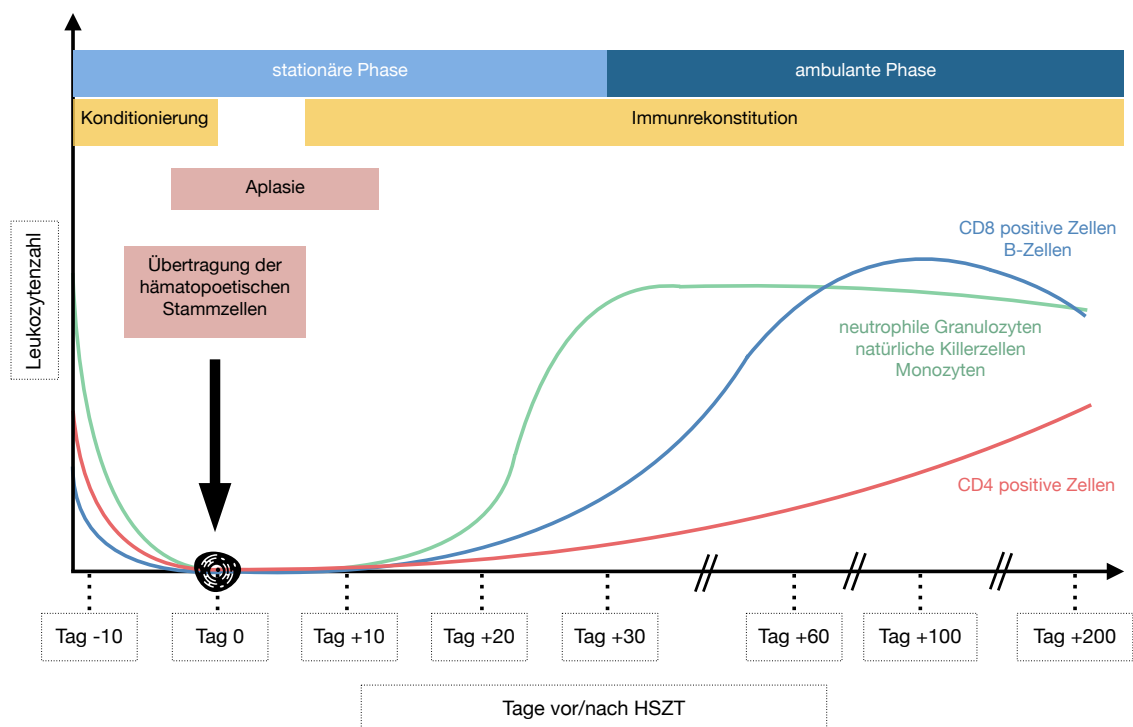
Die erste Phase der HSZT umfasst die *Konditionierung*, welche unter stationären Bedingungen und zum Schutz vor Infektionen bereits in Isolationszimmern mit spezieller Filteranlage durchgeführt wird. Die Konditionierung verfolgt drei Ziele: Eradikation oder zumindest Schwächung der Myelopoese (bei malignen hämatologischen Erkrankungen damit Elimination der Krebszellen), Bereitstellung von Stammzellnischen im Empfänger-Knochenmark und Immunsuppression in Vorbereitung auf das Anwachsen der Spender-HSZ (Servais et al., 2013). Hierfür werden zur Myeloablation Chemotherapeutika und gegebenenfalls Ganzkörperbestrahlung, zur Immunablation Chemotherapeutika und Antikörper angewendet. HSZT-indizierende Erkrankung und Spendertyp sind dabei ausschlaggebend für die Wahl des Konditionierungsregimes, dessen Intensität variiert werden kann (Nagler und Shimoni, 2019).

Anschließend erfolgt die intravenöse Übertragung der Stammzellen (= Tag 0). Da das Empfänger-Knochenmark zerstört ist, die neuen Spender-HSZ jedoch erst anwachsen müssen, folgt auf die Konditionierung eine Aplasiephase, die mit einem hohen Infektionsrisiko einhergeht. *Aplasie* bedeutet in diesem Zusammenhang das Vorhandensein von weniger als 500 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter bzw. insgesamt weniger als 1000 Leukozyten pro Mikroliter (Boxer und Dale, 2002, Ramaprasad et al., 2010).

Das *Engraftment* beschreibt die Phase der Regeneration, in der die Spender-HSZ im Knochenmark anwachsen und reife Zellen des peripheren Blutes bilden. Die verschiedenen Zellreihen des peripheren Blutes regenerieren unterschiedlich schnell, wobei ein Granulozytenengraftment als das Vorhandensein von mehr als 500 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter an drei aufeinanderfolgenden Tagen, ein Leukozytenengraftment als das Vorhandensein von mehr als 1000 Leukozyten pro Mikroliter an drei aufeinanderfolgenden Tagen definiert wird (Teltschik et al., 2016). Dies wird in den meisten Fällen zwischen Tag +10 und Tag +28 nach Übertragung der HSZ erreicht (Hutt, 2018, Huang und Broxmeyer, 2019). Erst danach kann die Schutzisolation gelockert werden.

Treten keine weiteren Komplikationen auf, erfolgt die Entlassung aus der stationären Behandlung. Jedoch sind regelmäßige ambulante Nachsorgetermine

und eine Fortsetzung von Schutzmaßnahmen zur Infektionsvermeidung je nach Dauer der Immunsuppression und in Abhängigkeit von der Immunregeneration notwendig. Bei malignen Grunderkrankungen können die Schutzmaßnahmen in der Regel zwischen Tag +100 und Tag +150, bei nicht-malignen Grunderkrankungen ab Tag +180 aufgehoben werden. Ab dann ist meist eine Rückkehr in den Alltag möglich (Geddes und Storek, 2007).



**Abbildung 1: Ablauf einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation**

Skizziert ist der Ablauf einer komplikationslosen Stammzelltransplantation. Diese beginnt mit der Konditionierung im stationären Setting. Darunter fallen die im peripheren Blut gemessenen Leukozytenzahlen ab. An Tag 0 erfolgt die Übertragung der hämatopoetischen Stammzellen. Nach der Aplasiaphase regenerieren die verschiedenen Leukozytensubpopulationen unterschiedlich schnell. Mit fortschreitender Immunrekonstitution kann eine Entlassung nach Hause erfolgen.

Abbildung basierend auf Balassa et al., Stern et al., Talekar et al. und Van der Maas et al. (Balassa et al., 2019, Stern et al., 2018, Talekar und Olson, 2018, van der Maas et al., 2019)

CD = cluster of differentiation

### 1.1.4 Nebenwirkungen und mögliche Komplikationen einer HSZT

Toxizitätsassoziierte Nebenwirkungen sowie immunologische und infektiöse Komplikationen stellen für Kinder während der HSZT unangenehme und potenziell lebensbedrohliche Belastungen dar. Je nach Zeitpunkt in Relation zur HSZT können diese mit unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten auftreten (Pereira et al., 2019, Beed et al., 2010, Soubani und Pandya, 2010) (Abbildung 2).

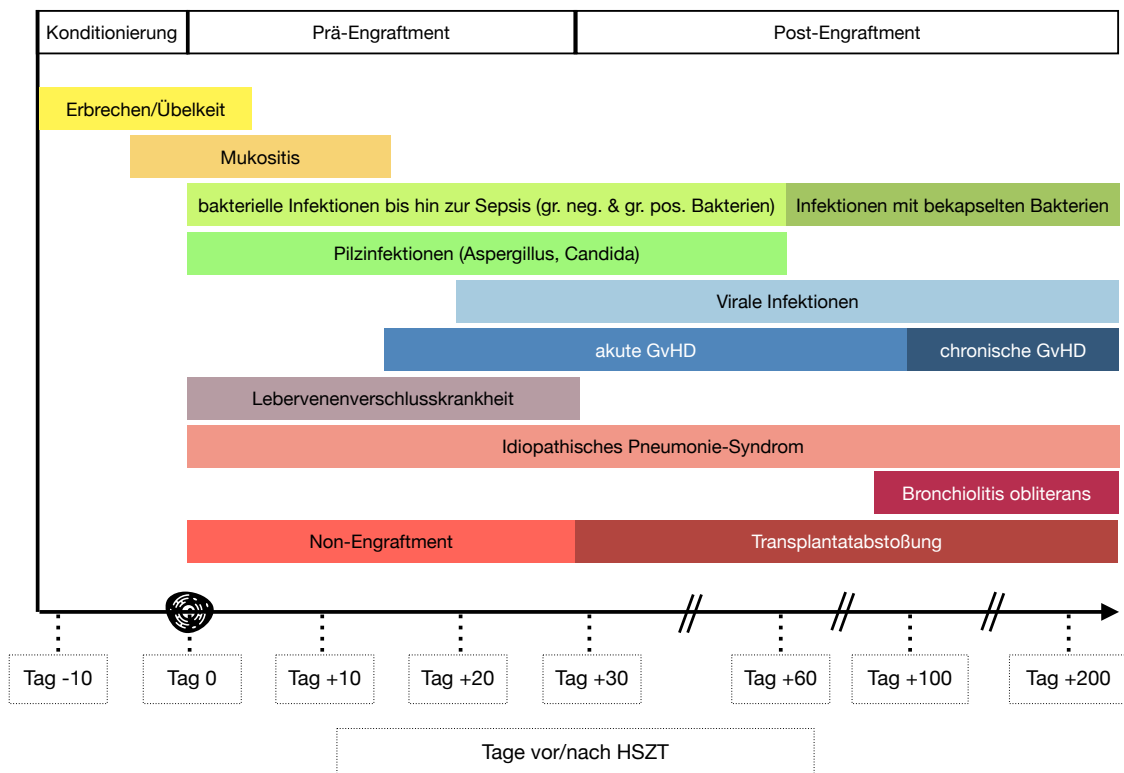


Abbildung 2: Nebenwirkungen und mögliche Komplikationen einer HSZT im zeitlichen Verlauf  
Abbildung basierend auf Handgretinger et al., Pereira et al., Soubani et al., Chaudry et al., Kedia et al. (Chaudry et al., 2016, Handgretinger et al., 2018, Kedia et al., 2013, Pereira et al., 2019, Soubani und Pandya, 2010).

*gr. neg.* = gram negative, *gr. pos.* = gram positive, *GvHD* = Graft versus Host Disease

Bereits während der Konditionierung kommt es aufgrund der Toxizität der Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Haarausfall (Handgretinger et al., 2018). Eine weitere, sehr häufige toxizitätsassoziierte Nebenwirkung ist die Mukositis, eine Entzündung der Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts, die ebenfalls bereits während der Konditionierung auftreten kann und mit dem Engraftment der Spender-HSZ

abklingt. Da die Mukositis starke orale Schmerzen, Schluckbeschwerden und abdominelle Krämpfe verursacht, ist in der Regel eine parenterale Ernährung und eine Analgesie mit Opiaten nötig (Chaudhry et al., 2016).

Die der Konditionierung nachfolgende Aplasiaphase geht mit einem hohen Risiko für bakterielle und fungale Infektionen bis hin zur Sepsis einher (Kedia et al., 2013). Virale Infektionen treten vor allem in den ersten sechs Monaten nach HSZT auf, weil die Regeneration der T-Zellfunktionalität zur viralen Abwehr mehr Zeit in Anspruch nimmt als die Regeneration der neutrophilen Granulozyten. Die endogene Reaktivierung von Zytomegalieviren (CMV), Adenoviren (ADV), Herpes-simplex-Viren (HSV), Epstein-Barr-Viren (EBV) und Varizella-Zoster-Viren (VZV) spielt dabei eine wichtige Rolle (Zaia et al., 2009).

Vor allem in den ersten 30 Tagen nach Übertragung der Stammzellen besteht ein Risiko von bis zu 15% für die Entwicklung einer Lebervenenverschlusskrankheit (*Sinusoidal obstructive syndrom*, SOS, *Veno-occlusive disease*, VOD) infolge der toxisitätsassoziierten Gefäßendothelschäden der Leber. Die Erkrankung geht mit Aszites einher und kann im Verlauf zum Multiorganversagen führen (Mohty et al., 2015).

Ab dem Zeitpunkt der Stammzellgabe, jedoch auch noch Monate später, können pulmonale, nicht-infektiöse Komplikationen wie das idiopathische Pneumonie-Syndrom und die Bronchiolitis obliterans auftreten, die mit Dyspnoe symptomatisch werden und tödlich verlaufen können (Bergeron et al., 2018).

Die wichtigsten immunologischen Komplikationen der HSZT umfassen die akute und chronische GvHD sowie das Transplantatversagen. Bei der GvHD, die nur bei der allogenen HSZT auftritt, greifen Immunzellen der Spenderin bzw. des Spenders Körpergewebe der Empfängerin bzw. des Empfängers an, weil diese als *fremd* erkannt werden. Tritt die GvHD innerhalb der ersten 100 Tage nach HSZT auf, wird sie als akute GvHD bezeichnet. Sie kann Haut, Leber und den Gastrointestinaltrakt betreffen und sich dabei entsprechend in erythematösem Ausschlag, Cholestase und Durchfall äußern (Handgretinger et al., 2018). Treten diese Symptome nach Tag +100 auf, können sie Ausdruck einer „late-onset“, persistieren oder rekurrenden akuten GvHD sein (Omer et al., 2016).

**Tabelle 1: Organbezogene Einteilung der akuten GvHD**

	Haut	Darm	Leber
Stadium	Klinische Erscheinung	Diarrhoe (Angaben nur für Kinder)	Bilirubin im Blut
0	Kein Exanthem/Erythem	< 10 mL/kg/Tag oder < 4 Durchfälle/Tag	< 2 mg/dL
1	Makulopapulöses Exanthem < 25% der KÖF	10 – 19,9 mL/kg/Tag oder 4 – 6 Durchfälle/Tag	2 – 3 mg/dL
2	Makulopapulöses Exanthem 25% - 50% der KÖF	20 – 30 mL/kg/Tag oder 7 – 10 Durchfälle/Tag	3 – 6 mg/dL
3	Makulopapulöses Exanthem > 50% der KÖF	> 30 mL/kg/Tag oder > 10 Durchfälle/Tag	6,1 – 15 mg/dL
4	Generalisiertes Exanthem, zusätzlich Blasenbildung und Desquamation der Haut an > 5% der KÖF	Starke abdominelle Schmerzen mit oder ohne Ileus oder blutige Stühle unabhängig vom Stuhlvolumen	> 15 mg/dL

Für jedes Organ kann das Stadium der akuten GvHD einzeln bestimmt werden. Tabelle modifiziert nach Harris (Harris et al., 2016) mit freundlicher Genehmigung des Verlags.  
GvHD = Graft versus Host Disease, KÖF = Körperoberfläche.

**Tabelle 2: Einteilung des Gesamtschweregrads der akuten GvHD**

Gesamtschweregrad	Organbezogenes Stadium der akuten GvHD		
	Haut	Darm	Leber
0	0	0	0
I (leicht)	1-2	0	0
	0	0 - 1	0 - 1
II (moderat)	0	1	0 - 1
	1 - 3	0 - 1	1
	3	0	0
III (schwer)	2 - 3	2 - 3	2 - 3
IV (lebensbedrohlich)	2 - 4	2 - 4	2 - 4

Der Gesamtschweregrad der akuten GvHD lässt sich durch die Zusammenschau der anhand von Tabelle 1 ermittelten Stadien der organbezogenen Einteilung der akuten GvHD bestimmen. Tabelle basierend auf Glucksberg et al. (Glucksberg et al., 1974) und Zeiser et al. in der Leitlinie zur akuten GvHD der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Zeiser et al., 2022). Tabelle modifiziert nach Zeiser et al. mit freundlicher Genehmigung der Herausgebenden der Leitlinie.  
GvHD = Graft versus Host Disease



Die akute GvHD lässt sich in Stadien für einzelne Organe (Tabelle 1) und einen Gesamtschweregrad (Tabelle 2) einteilen. Beide Klassifikationen basieren auf der Einteilung der GvHD von Glucksberg et al. (Glucksberg et al., 1974). Zur internationalen Standardisierung der klinischen Diagnose der akuten GvHD wurden Richtlinien zur Datenerhebung für die organbezogene Einteilung durch internationalen Expertenkonsensus entwickelt (Harris et al., 2016).

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer akuten GvHD Grad III bis IV reicht, in Abhängigkeit unter anderem von der HLA-Kompatibilität zwischen Spenderin bzw. Spender und Empfängerin bzw. Empfänger sowie Stammzellquelle, von 8% bis 49% in pädiatrischen HSZT-Studien (Jacobsohn, 2008).

Die chronische GvHD, welche in der Regel innerhalb der ersten 18 Monate nach HSZT erstmalig auftritt, beeinflusst maßgeblich sowohl Langzeitmorbidity als auch Mortalität nach HSZT (Flowers und Martin, 2015). Sie entsteht durch eine verzögerte Aktivierung des Spenderimmunsystems gegen Gewebe der Empfängerin bzw. des Empfängers. Ihre Symptome ähneln jenen von Autoimmunerkrankungen und umfassen beispielsweise die Sklerosierung der Haut, Anorexie, Leberfibrose und obstruktive wie restriktive Lungenfunktionsstörungen (Lee et al., 2003). Anhand der Organbeteiligung und der Intensität der jeweiligen Organschädigung lässt sie sich in drei Stadien einteilen, wobei der Schädigung der Lunge eine besondere Bedeutung zukommt (Tabelle 3) (Filipovich et al., 2005, Jagasia et al., 2015). Eine chronische GvHD tritt in 20% bis 40% nach pädiatrischer allogener HSZT auf (Zecca et al., 2002, Wolff und Lawitschka, 2019). Sowohl die akute als auch die chronische GVHD werden mit Immunsuppressiva behandelt (González Vicent et al., 2019).

Tabelle 3: Stadieneinteilung der chronischen GvHD

Stadium	Anzahl der betroffenen Organe/Körperregionen und Schweregrad der Manifestation
leicht	$\leq 2$ Organe/Körperregionen betroffen, dabei jeweils maximal Score = 1 keine Beteiligung der Lunge
moderat	$\geq 3$ Organe/Körperregionen betroffen, dabei jeweils maximal Score = 1 oder 1 Organ/Körperregion betroffen, dabei Score = 2 oder Lungenbeteiligung, dabei maximal Score = 1
schwer	$\geq 1$ Organ/Körperregion betroffen, dabei jeweils Score = 3 oder Lungenbeteiligung, dabei Score = 2 – 3

Zu den beurteilten Organen und Körperregionen zählen beispielsweise: Haut, Mund, Augen, Genitalregion, Gastrointestinaltrakt, Knochenmark, Leber, Lunge, Muskeln, Faszien und Gelenke. Jedes Organ bzw. jede Körperregion erhält einen Score auf einer 4-stufigen Skala von 0 bis 3, wobei 0 „keine Schädigung“ und 3 „schwere Schädigung“ bedeutet. Tabelle basierend auf Filipovich et al. und Jagasia et al. (Filipovich et al., 2005, Jagasia et al., 2015).

Das Transplantatversagen ist eine schwerwiegende Komplikation der HSZT und tritt je nach Transplantationsart in 1% bis 10% der Fälle auf (Handgretinger et al., 2018). Man unterscheidet dabei ein fehlendes Anwachsen der gespendeten HSZ innerhalb von 28 Tagen (*nonengraftment*) von einer Abstoßung nach initialem Engraftment (*graft rejection*) (Locatelli et al., 2014). Beide müssen umgehend mit einer erneuten Stammzellgabe bzw. einer erneuten Konditionierung und nachfolgender Stammzellgabe von einer anderen Spenderin bzw. einem anderen Spender behandelt werden (Lang et al., 2008).

Schließlich kann die HSZT im Kindesalter mit belastenden Spätfolgen einhergehen wie Infertilität, gemindertem Längenwachstum, Schilddrüsenfunktionsstörungen und Sekundärmalignomen (Dvorak et al., 2011).

## 1.2 Distress während HSZT

Die Nebenwirkungen der Konditionierung, die mindestens einmonatige stationäre Isolationsphase, die Lebensbedrohung, sowohl durch die Grunderkrankung als auch durch die Therapie selbst, machen die HSZT im Kindesalter zu einer psychisch wie physisch belastenden Erfahrung (Parsons et al., 2013). Die auch nach Entlassung aus der stationären Behandlung fortgesetzte Kontaktbeschränkung zur Infektionsprävention erschwert es Kindern, Kontakte zu Gleichaltrigen zu pflegen und dabei positive soziale Erfahrungen zu machen. Insbesondere für Jugendliche stellt die HSZT durch den erhöhten Unterstützungsbedarf einen Rückschritt im Abnabelungsprozess von ihren Eltern dar (Mavrides und Pao, 2014). Körperliche Veränderungen wie Haarausfall, postoperative Narben oder Gewichtsverlust können die Selbstwertentwicklung von Kindern und Jugendlichen negativ beeinflussen (Elhasid et al., 2012). Insgesamt vermag die HSZT, körperliche, kognitive und soziale Entwicklungsprozesse des Heranwachsens durch physische Stressoren und eine Änderung des sozialen Umfelds stark zu prägen (Mavrides und Pao, 2014). Zusätzliche Komplikationen und Spätfolgen können die psychischen und körperlichen Belastungen verstärken. Man spricht davon, dass die HSZT das Potenzial hat, hohen *Distress* auszulösen.

Das *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) definiert *Distress* als „eine multifaktorielle, unangenehme Erfahrung psychologischer (d.h. kognitiver, verhaltensbezogener, emotionaler), sozialer, (...), und/oder körperlicher Natur (...)“ (NCCN, 2022). *Distress* umfasst dabei ein Kontinuum von normalen Angstgefühlen, Traurigkeit und Verletzlichkeit bis hin zu Depression, Angst, Panik, sozialer Isolation und existenziellen Krisen (NCCN, 2022). Der Begriff *Distress* wurde gewählt, um eine Stigmatisierung der Patientinnen und Patienten als „psychisch krank“ zu vermeiden (NCCN, 2022). Im Deutschen kann der Begriff *Distress* auch mit „Belastung“ übersetzt werden (Mehnert et al., 2006). Das NCCN definiert den *Distress*-Begriff für Personen mit *onkologischen* Erkrankungen (NCCN, 2022). Onkologische Erkrankungen sind für mehr als zwei Drittel aller HSZT-Indikationen im Kindesalter verantwortlich, jedoch werden auch

Kinder mit nicht-malignen Erkrankungen stammzelltransplantiert (Beier, 2022). Da eine HSZT bei malignen wie nicht-malignen Grunderkrankungen mit ähnlichen Belastungen einhergeht (Phipps et al., 2002b), eine nicht-maligne Grunderkrankung als Indikation zur HSZT ebenfalls potenziell lebensbedrohlich ist (Wynn, 2011) und auch in vorangegangenen Studien der Distress-Begriff für nicht-maligne Erkrankungen verwendet wurde (Ullrich et al., 2017, Cole et al., 2010), wird er in der vorliegenden Studie für die Belastungen von Kindern mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen gleichermaßen eingesetzt.

### 1.2.1 Distress-Erfassung durch Fragebögen

Distress setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen, die sich in *körperliche* Belastungen wie Erschöpfung und Schmerzen und *psychische* Belastungen wie Angst, Trauer, Depression und Hilflosigkeit einteilen lassen (Knight et al., 2008). Dabei werden *körperliche Symptome* wie Schmerzen vom *körperlichen Distress*, der aus der subjektiven Bewertung der Belastung durch die körperlichen Symptome entsteht, unterschieden. Das heißt, die Höhe des körperlichen Distress‘ gibt an, wie sehr eine Person unter Schmerzen *leidet*, nicht wie ausgeprägt die Schmerzen sind – auch wenn dabei Zusammenhänge bestehen können (Keller und Mussell, 2004).

Der von Herschbach et al. entwickelte *Fragebogen zur Psychoonkologischen Basisdokumentation* (PO-BaDo) ermöglicht Fremdbeurteilerinnen und -beurteilern die detaillierte Einschätzung körperlicher und psychischer Belastungen einer Patientin bzw. eines Patienten in einzelnen Subskalen. Die Items des in Deutschland entwickelten PO-BaDo (Herschbach et al., 2004) zeigen große inhaltliche Überschneidungen mit der Problemliste des *Distress Thermometers*, welches im englischsprachigen Raum weit verbreitet ist und vom US-amerikanischen NCCN entwickelt wurde (NCCN, 2003). Da der PO-BaDo speziell zur Distress-Erfassung bei Patientinnen und Patienten im klinischen Kontext und nicht zur Diagnose einer Psychopathologie entwickelt wurde, zeigt er sich auch sensitiv gegenüber rationalen Ängsten und krankheitsbedingten Stimmungsbeeinträchtigungen (Herschbach et al., 2008a). Dies macht ihn zu

einem geeigneten Screening-Instrument für körperliche und psychische Belastungen während HSZT aus Sicht von Eltern und medizinischem Personal. Wie der PO-BaDo werden auch der *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) und die *Generalized Anxiety Disorder Scale* (GAD-7) zur Distress-Erfassung von der S3-Leitlinie zur psychoonkologischen Diagnostik empfohlen (Weis et al., 2022). Der PHQ-9 erfasst dabei Depressionssymptome (Kroenke und Spitzer, 2002), der GAD-7 Angstsymptome (Spitzer et al., 2006). Obwohl beide initial für das Screening von Erwachsenen entwickelt wurden, erwiesen sie sich für die Angst- und Depressionserfassung bei Jugendlichen ebenfalls als gut geeignet (Allgaier et al., 2012, Mossman et al., 2017).

Um den Distress der 6- bis 12-Jährigen zu messen, wurde der international validierte Self-Assessment Manikin-(SAM)-Fragebogen durch konkrete Fragen spezifiziert (siehe Anhang S.139). Auf einer bebilderten fünfstufigen Likert-Skala erfasst er die Ausprägung von Unwohlsein, Angst und des Gefühls des Ausgeliefertseins. Als Selbsteinschätzungsfragebogen für Kinder wurde der SAM-Fragebogen mehrfach validiert und erfolgreich eingesetzt (Von Leupoldt et al., 2007, Hayashi et al., 2016).

### 1.2.2 Stressbiomarker

Ist ein Organismus erhöhten Belastungen ausgesetzt, werden stressreaktive Systeme aktiviert, welche durch die Anpassung von physiologischen Vorgängen und Verhaltensänderungen eine Adaptierung an die erhöhten Anforderungen ermöglichen und dem Ziel dienen, die Überlebenschancen des Organismus zu steigern (Tsigos und Chrousos, 2002). Eine weitere Möglichkeit Distress zu erfassen ist es deshalb, die physiologischen, stressbedingten Anpassungsreaktionen des Körpers durch Biomarker wie Cortisol oder Alpha-Amylase zu messen (Nater et al., 2013).

Zur Klärung der Begrifflichkeiten von Stress und Distress soll Abbildung 3 dienen. *Stressoren* umfassen Herausforderungen und bedrohliche Zustände wie beispielsweise eine HSZT. Je nach Kontext entsteht dabei *Stress*, ein Zustand von erhöhter Aktivierung, der je nach Bewältigungsfähigkeiten zu *Distress*, der

nach Definition der NCCN eine unangenehme Erfahrung psychologischer, sozialer und/oder körperlicher Natur ist, werden kann (Wheaton und Montazer, 2010, NCCN, 2022). Eustress, der infolge einer positiven Stressbewertung im Sinne einer Herausforderung entsteht, scheint nicht mit einer Erhöhung von Cortisolspiegeln einherzugehen (Balters et al., 2020).



Abbildung 3: Stressoren, Stress und Distress

Abbildung modifiziert nach Wheaton und Montazer mit freundlicher Genehmigung des Verlags (Wheaton und Montazer, 2010)

In der vorliegenden Studie wird ein multidimensionaler Ansatz verfolgt, indem bekannte Teilsysteme der komplexen physiologischen Stressreaktion durch die Messung von Cortisol als Ausdruck der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(*hypothalamus-pituitary-adrenal axis*; HPA)-Achse, Alpha-Amylase als Surrogat-Parameter für die Aktivität des autonomen Nervensystems und Schilddrüsenhormone als Parameter für die Stressreaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-(*hypothalamus-pituitary-thyroid*; HPT)-Achse gleichzeitig erfasst wurden (Abbildung 4).

#### 1.2.2.1 HPA-Achse: Cortisol

Die HPA-Achsen-Aktivität kann nicht willkürlich gesteuert werden. Erfahrungen, die ein Individuum als stressbehaftet bewertet, aber auch körperliche Anstrengung, können hingegen die HPA-Achse dieses Individuums aktivieren (Spencer und Deak, 2017). Der Hypothalamus schüttet infolge der Aktivierung *Corticotropin-Releasing-Hormon* (CRH) aus, welches über die Blutbahn die Adenohypophyse erreicht und dort die Ausschüttung des *adrenocorticotropen Hormons* (ACTH) anregt. Dieses wiederum stimuliert in der Nebennierenrinde die Synthese und Sekretion von Cortisol (Young et al., 2004). Cortisol nimmt Einfluss auf ein weites Spektrum physiologischer Prozesse (Russell und Lightman, 2019).

Durch seine katabole Wirkung sichert es in akuten Stresssituationen die Energieversorgung des Körpers. Es hemmt das Immunsystem durch Apoptose proinflammatorischer T-Zellen und Unterdrückung der Antikörperproduktion von B-Zellen. Zusätzlich nimmt Cortisol Einfluss auf den Schlaf-Wach-Rhythmus. Physiologisch zeigt Cortisol einen diurnalen Verlauf mit höchsten Werten vor dem morgendlichen Erwachen und einer Abnahme im Tagesverlauf. Über einen negativen Feedback-Loop hemmt es die Ausschüttung von CRH und ACTH (Levine et al., 2007). Akuter psychosozialer Stress führt mit einer Verzögerung von 10 bis 30 Minuten zu einem temporären Anstieg der Cortisolspiegel (Foley und Kirschbaum, 2010), wobei Cortisol im Blut eine Halbwertszeit von etwa 80 Minuten aufweist (Levine et al., 2007). Chronischer Stress hingegen führt zu einer konstanten Erhöhung der basalen Cortisolkonzentration (Spencer und Deak, 2017).

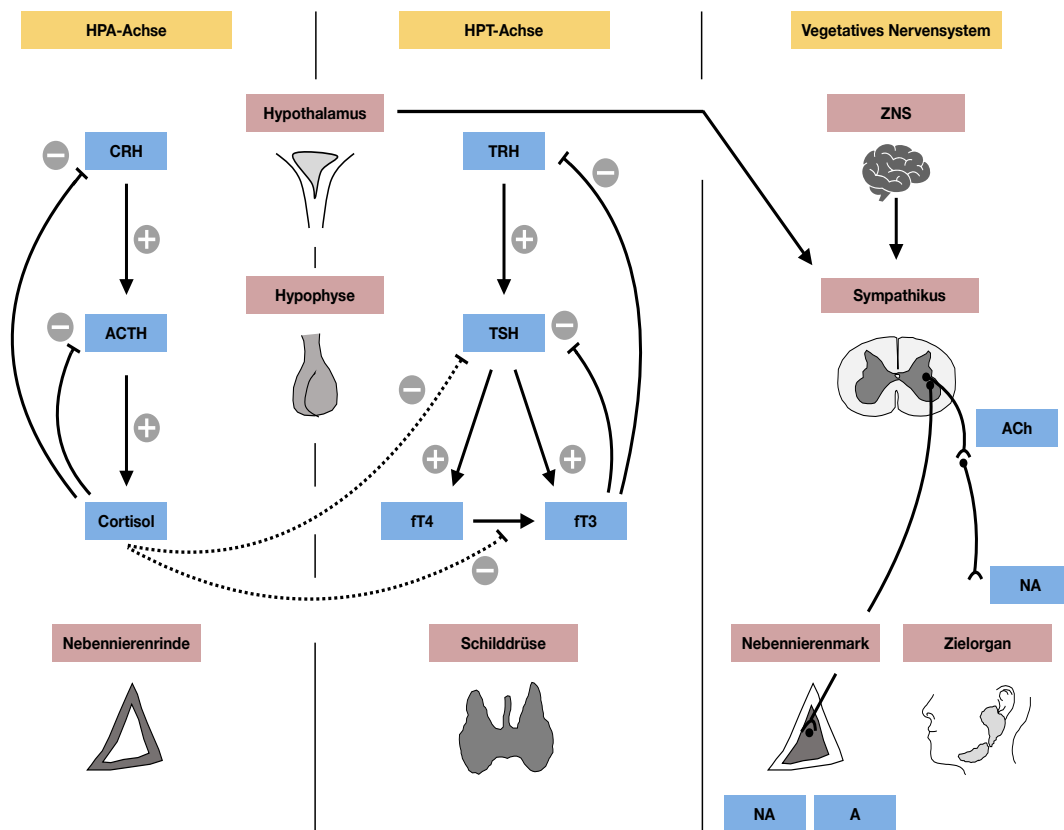


Abbildung 4: HPA-Achse, HPT-Achse und vegetatives Nervensystem - Teilsysteme der physiologischen Stressreaktion

Psychosozialer Stress führt über das ZNS und insbesondere den Hypothalamus zu einer Aktivierung der HPA-Achse und des sympathischen Nervensystems während die HPT-Achse herunterreguliert wird. Die Ausschüttung von CRH aus Neuronen des Hypothalamus stimuliert die Produktion von ACTH im Vorderlappen der Hypophyse. ACTH wiederum gelangt über den Blutstrom in die Nebennierenrinden, wo es die Freisetzung von Cortisol stimuliert. Cortisol hemmt über eine negative Rückkopplung die Ausschüttung von CRH und ACTH. Gleichzeitig hemmt es sowohl die Ausschüttung von TSH als auch die Umwandlung von ft4 in das aktive ft3. Damit greift es in den thyreotropen Regelkreis der HPT-Achse ein. TRH aus dem Hypothalamus stimuliert die Ausschüttung von TSH aus dem Hypophysenvorderlappen. TSH wiederum fördert die Produktion von ft3 und ft4 in der Schilddrüse. Beide Hormone, jedoch insbesondere ft3, hemmen über einen negativen Feedback-Loop die Ausschüttung von TSH und TRH. Eine Aktivierung des Sympathikus führt über präganglionäre Neurone, deren Zellkörper im Seitenhorn des Rückenmarks liegen, nach Umschaltung im Grenzstrang mittels ACh auf postganglionäre Neurone zu einer Noradrenalinvermittelten Innervation der Zielorgane, wie beispielsweise der Speicheldrüsen. Die neuroendokrinen Zellen des Nebennierenmarks hingegen werden direkt von präganglionären Neuronen erreicht und geben bei Aktivierung die Transmitter Noradrenalin und Adrenalin ins Blut ab.

Abbildung basierend auf Foley und Kirschbaum, Krude und Grüters-Kieslich, Nadolnik, Rohleder et al., Seoane-Collazo et al. und Spencer und Deak (Foley und Kirschbaum, 2010, Krude und Grüters-Kieslich, 2020, Nadolnik, 2011, Rohleder et al., 2006, Seoane-Collazo et al., 2015, Spencer und Deak, 2017). A = Adrenalin, ACh = Acetylcholin, ACTH = Adrenocorticotropes Hormon, CRH = Corticotropin-Releasing-Hormon, ft3 = freies Trijodthyronin, ft4 = freies Thyroxin, HPA-Achse = Hypothalamus-pituitary-adrenal axis; Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, HPT-Achse = Hypothalamus-pituitary-thyroid axis; Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse, NA = Noradrenalin, TRH = Thyroidea-Releasing-Hormon, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, ZNS = Zentrales Nervensystem



### 1.2.2.2 Vegetatives Nervensystem: Alpha-Amylase

Alpha-Amylase ist ein unter anderem im Speichel vorkommendes Enzym, dessen Hauptfunktion darin besteht, im Zuge der Verdauung Kohlenhydrate in Oligosaccharide zu spalten. Synthetisiert und sezerniert wird Alpha-Amylase von den Azinuszellen der Speicheldrüsen, deren Aktivität wiederum der Kontrolle des vegetativen Nervensystems unterliegt (Rohleder et al., 2006).

Physischer und psychischer Stress lösen eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems aus, um den Organismus auf eine „fight or flight“-Reaktion vorzubereiten. Ist der subjektive Stressreiz stark genug, führt die Sympathikusaktivierung zusätzlich zu einer Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark (Ziegler, 2012).

Noradrenalin – sowohl aus dem Blutstrom als auch aus den die Speicheldrüsen direkt innervierenden Nervenfasern des Sympathikus - kann an alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren der Azinuszellen binden und geht mit einer gesteigerten Sezernierung von Speichelproteinen einher (Nater und Rohleder, 2009). Alpha-Amylase macht durchschnittlich 50% der sezernierten Proteinmasse im Speichel aus (de Almeida et al., 2008). Die signifikante positive Korrelation zwischen Noradrenalinspiegeln im Blut und Alpha-Amylase-Konzentration im Speichel (Thoma et al., 2012, Ditzen et al., 2014) sowie ein Ausbleiben des Alpha-Amylase-Anstiegs unter Stress bei gleichzeitiger Einnahme von Betablockern (van Stegeren et al., 2006) sprechen für die sympathikusvermittelte Steigerung der Alpha-Amylase-Sezernierung. Weitere Studien wiesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen akutem Stress und einem temporären Anstieg der Speichel-Alpha-Amylase nach (Kuras et al., 2017, Takai et al., 2007, Nater et al., 2005). Physiologischerweise zeigen Alpha-Amylase-Spiegel einen diurnalen Verlauf mit einem steilen Abfall innerhalb der ersten 30 Minuten nach Erwachen gefolgt von einem kontinuierlichen Anstieg im Tagesverlauf zum Abend hin (Nater et al., 2007, Ali und Nater, 2020). Chronischer Stress erwies sich dabei als mit über den Tag erhöhten Alpha-Amylase-Spiegeln assoziiert (Austin et al., 2018, Wingenfeld et al., 2010). Da Speichel sich nicht-invasiv gewinnen lässt, eignet sich Alpha-Amylase besonders als Stressbiomarker in pädiatrischen Kohorten und wurde dort vielfach erfolgreich eingesetzt (Strahler et al., 2010,

Granger et al., 2006, Bauer et al., 2002). Auch zur Distress-Erfassung bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen wurde Alpha-Amylase bereits verwendet (Jenkins et al., 2018).

### 1.2.2.3 HPT-Achse: Schilddrüsenhormone

Die HPA-Achse und das vegetative Nervensystem nehmen in der Stressforschung einen wichtigen Stellenwert ein, während die Stresssensitivität der HPT-Achse im Vergleich bisher weniger wissenschaftliche Aufmerksamkeit erfahren hat (Silberman et al., 2002). Gleichwohl weisen viele Studienergebnisse auf eine relevante Wechselwirkung zwischen Stress und Schilddrüsenfunktion hin (Nadolnik, 2011, Helmreich et al., 2005, Tsigos und Chrousos, 2002, Toloza et al., 2020).

Die Schilddrüse nimmt über die Schilddrüsenhormone *Thyroxin* (T4), in seiner nicht an Plasmaproteine gebundenen Form als „freies“ Thyroxin (fT4), und das aus ihm mittels 5'-Dejodase entstehende rezeptorbindungsfähige *Trijodthyronin* (T3 bzw. „freies“ fT3) Einfluss auf viele Stoffwechselprozesse und das Körperwachstum (Krude und Grüters-Kieslich, 2020, Dayan, 2001). Eine Steigerung der Hormonkonzentration regt dabei im Allgemeinen die Stoffwechselfvorgänge an, was sich in einer Erhöhung von Körpertemperatur, Herzfrequenz, Lipid-, Kohlenhydrat- und Proteinmetabolismus sowie entsprechend einer Erhöhung des Energieverbrauchs äußern kann. In der Kindheit fördern die Schilddrüsenhormone zudem das Skelettwachstum (Mullur et al., 2014). Reguliert wird die Schilddrüsenfunktion über eine negative Rückkopplung der peripheren Schilddrüsenhormone auf die Aktivität der betreffenden Zellen in Hypothalamus und Hypophyse (Abbildung 4) (Krude und Grüters-Kieslich, 2020).

Körperliche Anpassungsreaktionen auf psychische und somatische Belastungen involvieren die HPT-Achse auf mehreren Ebenen (Nadolnik, 2011). Während einige Studien auf eine *Abnahme* der Schilddrüsenhormone bei Menschen und Tieren als Reaktion auf akuten und chronischen Stress hinweisen, zeigen sich in Abhängigkeit von Stressor und Dauer der Stressexposition jedoch auch gegenteilige Veränderungen (Helmreich et al., 2005, Turakulov et al., 1994,

Tolozza et al., 2020). Im Tierversuch konnten bei Nagern nach Exposition gegenüber chronischem Stress über zwei bzw. vier Wochen sowohl bei Helmreich et al. als auch bei Silberman et al. verminderte T3- und T4- Spiegel bei erhöhten Glucocorticoidspiegeln beobachtet werden (Helmreich et al., 2005, Silberman et al., 2002). Umweltstress beim Menschen im Sinne von Kälte und Aufenthalt in großer Höhe führte ebenfalls zu einer Verminderung des Gesamt-T3 bei gleichzeitiger Cortisolerhöhung. Darüber hinaus ließ sich eine Verminderung von TSH und fT3 erfassen (Hackney et al., 1995). Anders als Jung et al., die eine Assoziation zwischen *Posttraumatischer Belastungsstörung* (PTSD) und Hypothyreose feststellten (Jung et al., 2019), zeigte ein Review von Tolozza et al. jedoch insgesamt höhere fT3- und Gesamt-T3-Spiegel bei Personen mit Posttraumatischer Belastungsstörung (Tolozza et al., 2020).

Einige Studien weisen darauf hin, dass Stress durch neuroendokrine Veränderungen sowie durch Modulation des Immunsystems zu einer Schilddrüsendysfunktion beiträgt - die genauen Mechanismen sind jedoch weiterhin Gegenstand aktueller Forschung (Tolozza et al., 2020). Vermutet wird eine enge Interaktion zwischen HPA- und HPT-Achse, da bei Gabe von Glucocorticoiden eine Verminderung des Serum-TSH nachgewiesen werden konnte (Nadolnik, 2011). In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung fanden sich bei Patientinnen und Patienten mit Cushing-Syndrom niedrige TSH-Spiegel, die sich nach erfolgreicher Therapie der Erkrankung wieder normalisierten (Benker et al., 1990). Zusätzlich können Glucocorticoide die Umwandlung von fT4 in das rezeptorwirksame fT3 durch die Hemmung der 5'-Dejodase inhibieren (Tsigos und Chrousos, 2002, Silberman et al., 2002).

### 1.3 Einflussfaktoren auf Distress

Faktoren wie das soziale Umfeld oder die subjektive Bewertung eines Stressors nehmen Einfluss darauf, ob eine Situation als bedrohlich erlebt wird und modulieren so die Ausprägung des empfundenen Distress' (Wheaton und Montazer, 2010). Sowohl die Angstneigung der Eltern – als Umfeldfaktor – als auch die Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen – welche der subjektiven Situationsbewertung zugrunde liegt – wurden bisher noch nicht im Kontext der pädiatrischen HSZT als Einflussfaktoren auf den Distress evaluiert. Die vorhandene Literatur weist jedoch darauf hin, dass sie eine wichtige Rolle spielen könnten (Burstein et al., 2010, Biederman et al., 2006, Cramm et al., 2013, Muris, 2002).

Kinder von Eltern mit Angsterkrankungen haben ein erhöhtes Risiko, selbst an einer solchen zu erkranken (Ollendick und Benoit, 2012, Bernstein et al., 2005, Biederman et al., 2006, Beidel und Turner, 1997). In einer Longitudinalstudie über fünf Jahre mit  $n=319$  Eltern und ihren Kindern zeigte sich, dass Kinder von Eltern mit Panikstörung im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant erhöhtes Risiko hatten, innerhalb des Beobachtungszeitraums im Übergang von Kindheit zum Jugendalter selbst eine Angsterkrankung zu entwickeln (Biederman et al., 2006). Burstein et al. wiesen in einer Stichprobe von  $n=97$  Eltern mit ihren Kindern nach, wobei  $n=48$  Eltern unter einer bekannten Angsterkrankung litten, dass signifikante positive Zusammenhänge zwischen Angsterkrankung der Eltern und sowohl Angst- ( $r = .40$ ) als auch Depressionssymptomen ( $r = .28$ ) ihrer Kinder bestanden (Burstein et al., 2010).

Eine hohe Selbstwirksamkeitserwartung hingegen kann protektiv gegenüber der Entstehung von Angsterkrankungen, Depressionen und anderen Distress-Symptomen wirken (Luszczynska et al., 2005, Hinz et al., 2006). Gemäß der sozial-kognitiven Lerntheorie von Albert Bandura beschreibt *Selbstwirksamkeitserwartung* die subjektive Überzeugung einer Person, Herausforderungen aus eigener Kraft bewältigen zu können (Bandura, 1977). Nach Bandura beeinflusst sie auf diese Weise maßgeblich die subjektive Bewertung einer Situation oder Aufgabe. Nicht die Schwierigkeit einer Situation per se, sondern die subjektive Kompetenzerwartung, sie nicht meistern zu

können, ist dabei Ursache von Furcht und Mutlosigkeit (Bandura, 1988). Die im Umkehrschluss schützende Funktion hoher Selbstwirksamkeitserwartung konnte in einer Kohorte von  $n=596$  gesunder Jugendlicher zwischen 12 und 19 Jahren nachgewiesen werden: Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen hoher Selbstwirksamkeitserwartung und niedriger Angstneigung sowie hoher Selbstwirksamkeitserwartung und dem verminderten Auftreten von Depressionssymptomen (Muris, 2002). In einer Kohorte von  $n=293$  Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen war eine hohe Selbstwirksamkeitserwartung mit einer besseren HRQL assoziiert (Cramm et al., 2013).

Eine niedrige Selbstwirksamkeitserwartung zieht nicht automatisch die Entwicklung von Angst- und Depressionssymptomen nach sich. Vielmehr ist sie vermittelnder Faktor zwischen negativen Lebensereignissen und konsekutiver Distress-Entwicklung (Muris, 2002). Ob dies im Kontext der außergewöhnlichen Belastung einer pädiatrischen HSZT ebenfalls zutrifft, wird in vorliegender Studie beleuchtet.

#### 1.4 Aktuelle Studienlage

Im Vergleich zu den wissenschaftlich eingehend untersuchten medizinischen Aspekten der pädiatrischen HSZT, existieren trotz steigender Transplantationszahlen und Langzeitüberlebensraten immer noch wenige Studien, die sich mit den psychosozialen Auswirkungen einer HSZT im Kindesalter befassen (Packman et al., 2010, Passweg et al., 2021, Carreras et al., 2019, Malaval et al., 2023, Döring et al., 2023a). In der vorhandenen Literatur liegt ein starker Fokus auf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der *Posttransplant-Periode*. Dabei werden, mehrheitlich in Querschnittstudien, Zeiträume von Monaten bis Jahrzehnten nach HSZT beleuchtet (Clarke et al., 2008, Di Giuseppe et al., 2020). Die wenigen verfügbaren *longitudinalen* Studien, welche auch die Belastungen der Kinder *vor* und *während* HSZT miteinbeziehen, ermitteln den Distress indes größtenteils an ausgewählten Übergangspunkten. Typischerweise gibt es eine Baseline-Messung vor Stammzellgabe, eine Erhebung zum Zeitpunkt der Entlassung und nachfolgende Messzeitpunkte Monate bis Jahre nach HSZT (Feichtl et al., 2010, Barrera et al., 2000, Kupst et

al., 2002, Bhatia et al., 2015, Brice et al., 2011). Nur marginal oder gar nicht abgebildet wird dabei die *akute, stationäre Transplantationsphase* zwischen Tag -10 und Tag +30, welche die intensive Konditionierung, die mindestens einmonatige Schutzisolation und das Warten auf das Engraftment umfasst. Gerade jedoch diese akuten Belastungsfaktoren haben das Potential, hohen körperlichen und psychischen Distress auszulösen (Phipps et al., 2002a). Gleichzeitig ist bekannt, dass erhöhter psychischer Distress in der akuten Transplantationsphase prädiktiv für eine verminderte HRQL ein Jahr nach HSZT sein kann (Felder-Puig et al., 2006).

Die bisher umfassendste Studie zu psychischem und körperlichem Distress von Kindern während HSZT, die auch die akute Transplantationsphase differenziert beleuchtet, stammt von Phipps et al. (Phipps et al., 2002a). Eine Kohorte von  $n=153$  Kindern und ihren Eltern nahm anhand eines eigens für die Distress-Erfassung während pädiatrischer HSZT entwickelten Fragebogens Einschätzungen der Belastungen der Kinder vor. Dies geschah zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus, dann wöchentlich bis zur sechsten Woche nach Transfusion der Stammzellen und schließlich monatlich bis zum sechsten Monat nach HSZT. Bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus zeigten die Kinder erhöhte psychische und körperliche Distress-Level. Diese gipfelten aus Sicht der Eltern eine Woche nach Übertragung der Stammzellen und fielen innerhalb der anschließenden drei Wochen auf das Niveau bei Aufnahme ab, gefolgt von einer weiteren Abnahme bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Einschätzungen von Eltern und Kindern zeigten dabei große Ähnlichkeiten hinsichtlich des Distress-Verlaufs.

Vergleichbare Ergebnisse mit einem psychischen und körperlichen Belastungsmaximum an Tag +10 nach Übertragung der Stammzellen und einer nachfolgenden kontinuierlichen Verbesserung der HRQL berichteten Felder-Puig et al. Während die Studie weniger Messzeitpunkte (zwei vor Stammzellgabe, fünf danach) im Vergleich zur Untersuchung von Phipps et al. aufweist, erweitert sie die Distress-Erfassung von  $n=68$  Kindern um die Perspektive des ärztlichen Personals und den Beobachtungszeitraum um weitere sechs Monate auf ein Jahr nach Übertragung der Stammzellen. Zwischen den Einschätzungen von Eltern

und ihren Kindern zeigten sich durchschnittlich höhere Übereinstimmungen als zwischen ärztlichem Personal und Kindern (Felder-Puig et al., 2006).

Döring et al. und Malaval et al. untersuchten fragebogenbasiert den Belastungsverlauf von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ausschließlich in der *stationären* Phase der HSZT und - als zwei der ersten Studien - unter Berücksichtigung der Stressbiomarker Cortisol, TSH, fT3 und fT4 (Döring et al., 2023a, Malaval et al., 2023). In der Arbeit von Döring et al. erfolgte die Erhebung der Lebensqualität aus Sicht der  $n=64$  Patientinnen und Patienten zwischen 0 und 26 Jahren und die Distress-Einschätzung aus Sicht des medizinischen Personals alle fünf bis zehn Tage, parallel zur Bestimmung der Stressbiomarker im Serum. In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien gipfelte der körperliche Distress der Patientinnen und Patienten aus Sicht des medizinischen Personals zwischen Tag 0 und Tag +10, während die von den Patientinnen und Patienten selbsteingeschätzte Lebensqualität zeitgleich ihren Tiefstwert erreichte (Döring et al., 2023a). In der Arbeit von Malaval et al. gipfelte die mit Hilfe des NCCN-Distress-Thermometers wöchentlich erhobene Belastung aus Sicht der  $n=40$  Patientinnen und Patienten zwischen 10 und 18 Jahren deskriptiv hingegen bereits fünf Tage vor Übertragung der Stammzellen (Malaval et al., 2023). In beiden Studien lagen die im Serum morgens bestimmten Cortisolspiegel an Tag +7 (Malaval et al., 2023) bzw. Tag +10 in der allogenen transplantierten Subgruppe (Döring et al., 2023a) signifikant über dem oberen physiologischen Normwert von 420 nmol/L. Die Konzentrationen von TSH, fT3 und fT4 hingegen zeigten in beiden Studien keine relevanten Schwankungen außerhalb ihrer Referenzwerte über den Transplantationsverlauf (Malaval et al., 2023, Döring et al., 2023a). Cortisol und Alpha-Amylase fanden als Stressbiomarker im Kindesalter bereits mehrfach Anwendung (Hostinar et al., 2015, Strahler et al., 2010, Granger et al., 2006), jedoch existieren bisher keine Studien, die die Eignung von Alpha-Amylase im Speichel als Belastungsindikator im zeitlichen Verlauf einer HSZT überprüfen (Döring et al., 2023b).

Mit der Studie „*Health-related quality of life in pediatric bone marrow transplant survivors: according to whom?*“ stellten Parsons et al. erstmalig die zuvor verbreiteten Annahmen in Frage, dass Kinder während HSZT weder die

Auswirkungen ihrer Erkrankung ermessen, noch zuverlässige Angaben über psychische und körperliche Belastungen machen könnten. Sie demonstrierten, dass der selbstberichtete Gesundheitszustand der Kinder mit dem vom ärztlichen Personal eingeschätzten Krankheitsschweregrad signifikant korrelierte, der von den Eltern berichtete Gesundheitszustand ihres Kindes hingegen nicht (Parsons et al., 1999). Damit machten sie die direkte Befragung der Kinder zum unverzichtbaren Bestandteil der Distress-Erfassung während HSZT - auch, weil sie, wie Phipps et al., aufzeigten, dass zwischen Fremdratern zwar große Einigkeit über die körperlichen Beschwerden und Fähigkeiten eines Kindes herrschten, nicht jedoch darüber, was ein Kind denkt oder fühlt (Parsons et al., 1999, Phipps et al., 1999). Nachfolgende Studien zeigten einerseits, dass Kinder ihren Distress während und nach HSZT als milder einschätzten im Vergleich zu ihren Eltern (Ullrich et al., 2017, Vrijmoet-Wiersma et al., 2009, Forinder et al., 2006), andererseits, dass moderate bis hohe Korrelationen zwischen den Einschätzungen von Eltern und Kindern bestehen (Felder-Puig et al., 2006, Phipps et al., 2002a). Nur wenige Arbeiten untersuchten dabei die Distress-Einschätzung aus mehr als zwei Rater-Perspektiven (Chang et al., 2012, Feichtl et al., 2010, Ullrich et al., 2017).

Studien, die den Einfluss medizinischer, demographischer oder psychologischer Faktoren auf den von Kindern erlebten Distress überprüfen - insbesondere in der akuten Transplantationsphase - sind rar (Di Giuseppe et al., 2020). Am besten untersucht ist bisher der Einfluss des Alters des Kindes, wobei ein höheres Alter zum Zeitpunkt der pädiatrischen HSZT mit einer niedrigeren Gesamt-HRQL (Brice et al., 2011, Vrijmoet-Wiersma et al., 2009), höherer körperlicher Belastung (Phipps et al., 2002b) und stärkerer Stimmungsbeeinträchtigung (Ullrich et al., 2017) assoziiert war. Phipps et al. zeigten in einer weiteren Studie, welche ebenfalls die eingangs beschriebene Kohorte von  $n=153$  Kindern analysiert, dass allogene transplantierte Kinder über mehr körperlichen Distress berichteten als autolog transplantierte Kinder. Diagnose und Geschlecht hingegen waren aus Sicht der Kinder nicht prädiktiv für die psychische oder körperliche Distress-Intensität (Phipps et al., 2002b). Döring et al. zeigten in einer Kohorte von  $n=64$  Patientinnen und Patienten zwischen 0 und 26 Jahren, dass



aus Sicht des medizinischen Personals der psychische Distress von allogenen transplantierten Kindern zwischen Tag -5 vor Übertragung der Stammzellen und Tag +30 signifikant größer war als der von autolog transplantierten Kindern (Döring et al., 2023a).

Über den Zusammenhang zwischen *Angstneigung* der Eltern und Distress-Ausprägung der Kinder während HSZT finden sich bislang keine Publikationen. Allein Barrera et al. untersuchten in einer Kohorte von  $n=26$  Kindern und Müttern die Beziehung zwischen der *Zustandsangst* der Mütter und der HRQL ihrer Kinder vor und nach HSZT. Dabei erwies sich die Zustandsangst der Mütter sechs Monate *nach* HSZT, jedoch nicht vor HSZT, signifikant negativ korreliert mit der HRQL ihrer Kinder (Barrera et al., 2000).

Während bekannt ist, dass sich eine hohe Selbstwirksamkeitserwartung positiv auf die Lebensqualität von chronisch erkrankten Jugendlichen (Cramm et al., 2013) und Kindern nach Krebserkrankung (Kwak et al., 2021) auswirkt, gibt es noch keine wissenschaftlichen Untersuchungen über den Einfluss der Selbstwirksamkeitserwartung auf den Distress von Kindern während HSZT.

Die vorliegende prospektive Studie vereint erstmalig die Vorteile einer Distresserfassung aus *drei* Rater-Perspektiven (Eltern, medizinisches Personal und Kinder selbst) mit einer detaillierten Analyse der *akuten* Transplantationsphase *und* der Posttransplantationsphase bis Tag +200 unter Beachtung demografischer, medizinischer und psychologischer Einflussfaktoren. Der stetigen Weiterentwicklung der HSZT-Technologie und damit der Veränderung der Transplantationserfahrungen der Kinder Rechnung tragend, nimmt sie eine überfällige Aktualisierung der Datenlage vor und erweitert diese um neue Aspekte wie Einflüsse der Angstneigung der Eltern und Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen. Nicht zuletzt überprüft sie als eine der ersten Arbeiten die Eignung von Stressbiomarkern im Kontext der pädiatrischen HSZT.

## 1.5 Studienziele und Hypothesen

Die pädiatrische HSZT stellt für Kinder mit fortgeschrittenen malignen und schwerwiegenden nicht-malignen Erkrankungen eine potenziell lebensrettende

Therapieform dar. Sie geht jedoch mit enormen körperlichen und psychischen Belastungen einher.

Ziel der vorliegenden, prospektiven Studie ist es deshalb, durch multiperspektivische Analysen von Art und zeitlichem Verlauf der Belastungen sowie ihrer Einflussfaktoren eine fundierte Grundlage für die Entwicklung angepasster Unterstützungsansätze zu schaffen.

Hierfür gliedert sich die Studie anhand folgender drei klinisch-praktischer Leitfragen und den damit verbundenen Hypothesen:

(1) *Wann soll unterstützt werden?* Die wissenschaftliche Frage, die sich daraus ergibt, ist: Wann ist welche Art der Belastung besonders hoch? Hierfür wird insbesondere die akute, stationäre Transplantationsphase, welche bisher nur in einzelnen Studien erfasst wurde, durch engmaschige Messzeitpunkte detailliert beleuchtet. Zusätzlich wird der Nachsorgezeitraum bis Tag +200 nach HSZT zur Erhebung von langfristigen Belastungen abgebildet.

Basierend auf den Erkenntnissen vorangegangener Studien wird die höchste Belastung zwischen dem Tag der Stammzellgabe und Tag +10 mit einem nachfolgenden Absinken der Belastung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums erwartet. Um die Hypothese statistisch überprüfbar zu machen, wird das Belastungsmaximum um Tag 0 durch folgende Formulierung impliziert:

**H1: Die gemessene Belastung sinkt über die Messzeitpunkte von Tag 0 bis Tag 200 signifikant ab** (Phipps et al., 2002a, Felder-Puig et al., 2006, Ullrich et al., 2017, Döring et al., 2023a).

(2) *Wer kann Auskunft über die Belastungen geben?* Um ein möglichst umfassendes Bild der Belastungen zu erhalten, werden diese fragebogenbasiert aus den Perspektiven von Eltern, medizinischem Personal und Kindern selbst erfasst. Die vorliegende Studie überprüft zudem als eine der ersten, ob sich die etablierten Stressbiomarker Cortisol

und Alpha-Amylase sowie Schilddrüsenhormone als Belastungsindikatoren während HSZT eignen. Den wissenschaftlichen Fragen „Wie gut stimmen die Einschätzungen der verschiedenen Rater-Gruppen überein?“ und „Spiegelt sich die anhand der Fragebögen erfasste Belastung in einer Veränderung der Stressbiomarker wider?“ wird anhand folgender Hypothesen nachgegangen:

**H2: Die Fremdeinschätzungen von Personal und Eltern korrelieren signifikant mit den Selbsteinschätzungen der Kinder** (Phipps et al., 2002a, Felder-Puig et al., 2006).

**H3: Die Einschätzungen der somatischen Belastung eines Kindes durch Eltern und Personal stimmen stärker überein als die Einschätzungen der psychischen Belastung eines Kindes** (Parsons et al., 1999, Phipps et al., 1999).

**H4: Der mit Hilfe der Fragebögen ermittelte Distress spiegelt sich in einer Veränderung der Biomarker wider** (Döring et al., 2023a, Malaval et al., 2023).

(3) *Wer ist durch die HSZT besonders belastet?* Die konkreten Fragen hierzu lauten: „Welche Eigenschaften oder Voraussetzungen führen dazu, dass Kinder besonders vulnerabel oder besonders resilient gegenüber dem HSZT-assoziierten Stress sind?“ Neben dem Einfluss von Alter und klinischen Faktoren untersucht die Studie die bislang unerforschten Einflüsse von Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen und Angstneigung der Eltern auf den erlebten Distress der Kinder während HSZT. Die entsprechenden Hypothesen lauten:

**H5: Jugendliche sind psychisch stärker durch die HSZT belastet als jüngere Kinder** (Ullrich et al., 2017, Brice et al., 2011, Vrijmoet-Wiersma et al., 2009).

**H6: Eine erhöhte Angstneigung der Eltern ist assoziiert mit höherem Distress der Kinder im Laufe der HSZT.**

**H7: Eine hohe Selbstwirksamkeitserwartung schützt vor erhöhtem Distress während HSZT.**

**H8: Es gibt klinische Faktoren, die als Prädiktoren für erhöhten Distress während HSZT dienen können (Phipps et al., 2002b, Döring et al., 2023a).**

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Ethische Grundlagen und Datenschutz

Die Durchführung der Studie erfolgte auf der Grundlage der Deklaration von Helsinki gemäß der zuletzt auf der 64. WMA-Generalversammlung in Fortaleza, Brasilien, im Oktober 2013 beschlossenen Novellierungen. Die Daten wurden entsprechend Art. 6, 7, 9, 89 der europäischen Datenschutz-Grundverordnung 2016/679 und den Paragrafen 4, 5, 6, 8, 9, 12, 13 des Landesdatenschutzgesetzes Baden-Württemberg in seiner aktuellen Version vom 25. Mai 2018 verarbeitet.

Die Pseudonymisierung der Unterlagen erfolgte mittels zweistelliger Identitätsnummer, die bei Aufnahme in die Studie für jedes Kind vergeben wurde. Die Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen und die Medizinische Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen stimmten der Durchführung der vorliegenden Studie zu (Projektnummer: 434/2019BO1).

### 2.2 Studiendesign und Patientenkollektiv

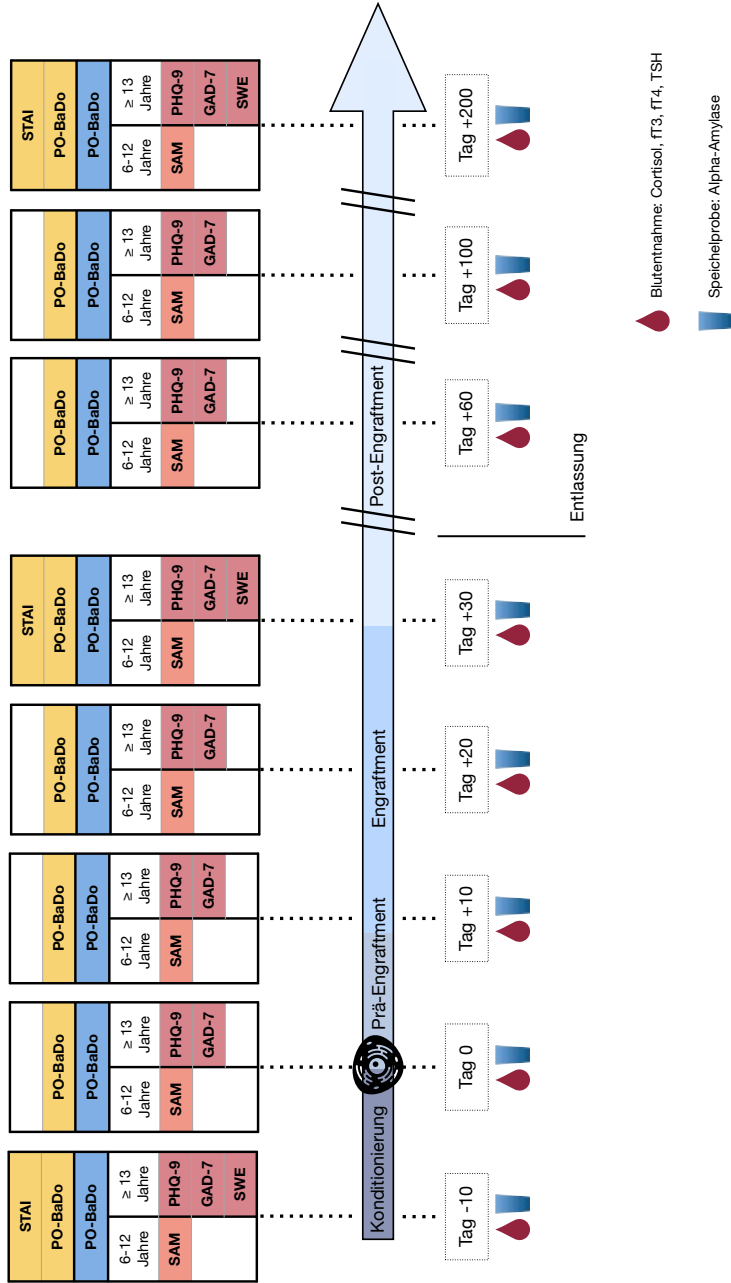
In der vorliegenden prospektiven, monozentrischen Studie wurde der Verlauf der psychischen und körperlichen Belastung von insgesamt 39 Kindern und Jugendlichen während allogener und autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation analysiert. Dafür wurden im Beobachtungszeitraum von zehn Tagen vor Übertragung der Stammzellen bis 200 Tagen nach Übertragung der Stammzellen an acht Messzeitpunkten Speichel- und Blutproben zur Bestimmung von Stressbiomarkern abgenommen und zeitgleich validierte Selbst- und Fremdbeurteilungsfragebögen zur Erfassung der aktuellen körperlichen und psychischen Belastung an Kinder, Eltern und medizinisches Personal ausgeteilt (Thiel et al., 2022).

Die Datensammlung erfolgte von Juni 2019 bis Dezember 2020 auf der Stammzelltransplantationsstation und den hämatoonkologischen Stationen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen. Voraussetzungen zum Einschluss in die Studie waren eine bevorstehende autologe oder allogene HSZT sowie ein Alter zwischen 0,5 und 20 Jahren zum Zeitpunkt der HSZT.

Ausschlusskriterien waren eine bestehende intellektuelle Entwicklungsstörung sowie bereits bekannte psychische Erkrankungen gemäß ICD-11 (Döring et al., 2023b).

Um der großen Internationalität der Patientinnen und Patienten eines hoch spezialisierten Behandlungszentrums wie der pädiatrischen Stammzelltransplantationseinheit der Universitätsklinik Tübingen Rechnung zu tragen, wurde durch den Einsatz krankenhauseigener Dolmetscherinnen und Dolmetscher und der Verwendung übersetzter Fragebögen eine Teilnahme auch bei Deutschkenntnissen unter muttersprachlichem Niveau ermöglicht.

Im Zeitraum zwischen dem Aufnahmetag zur HSZT und zwei Tagen nach Beginn der Konditionierung wurden alle in Frage kommenden pädiatrischen Patientinnen und Patienten sowie ihre Eltern eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Sie wurden dabei sowohl über Inhalte und Ziele der Studie aufgeklärt als auch über die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Möglichkeit, die Studie jederzeit ohne negative Konsequenzen abzubrechen. Ein Einschluss in die Studie erfolgte nach Unterschrift der Einverständnis- und Datenschutzerklärung - entweder bei Volljährigkeit durch das Kind selbst oder durch die Erziehungsberechtigte bzw. den Erziehungsberechtigten (Döring et al., 2023b).



**Abbildung 5: Übersicht der Messzeitpunkte und Zusammensetzung der jeweiligen Messinstrumente**

An insgesamt acht Messzeitpunkten im Laufe der HSZT erhielten die pädiatrischen Patientinnen und Patienten, Eltern und medizinisches Personal Fragebögen zur Selbst- bzw. Fremdeinschätzung. Zusätzlich wurden sowohl Speichel- als auch Blutproben von den pädiatrischen Patientinnen und Patienten zur Bestimmung von Alpha-Amylase und Cortisol, fT3, fT4 sowie TSH gewonnen.

Gelb: an die Eltern ausgeteilte Fragebögen, blau: an das medizinische Personal ausgeteilte Fragebögen, rot: an die pädiatrischen Patientinnen und Patienten ausgeteilten Fragebögen. Zwischen Tag +30 und Tag +60 nach HSZT erfolgte in der Regel die Entlassung nach Hause mit anschließenden Nachsorgeterminen in der hämatologischen Tagesklinik.

fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Thyroxin, GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Scale 7, PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9, PO-BaDo = Psychoonkologische Basisdokumentation, SAM = Self-Assessment Manikin, STAI = State-Trait Angstinventar, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, SWE = Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung

### 2.2.1 Messzeitpunkte und Zusammensetzung der Messinstrumente

Eine Übersicht der Messzeitpunkte und der jeweiligen Messinstrumente findet sich in Abbildung 5. Die Bezeichnung der Messzeitpunkte bezieht sich auf den Tag der Stammzellgabe, welcher als Tag 0 festgelegt wurde. Die ersten fünf Messzeitpunkte (Tag -10 = Baseline vor HSZT, Tag 0, Tag +10, Tag +20 und Tag +30) bildeten im Regelfall den stationären Aufenthalt des Kindes ab. Die kurzen Intervalle dienten der genauen Erfassung der akuten Belastungen vor und während der HSZT. Die Baseline-Datenerhebung von Tag -10 erfolgte zwischen dem Aufnahmetag und dem zweiten Tag der Konditionierung (Median (Md) = Tag des Konditionierungsbeginns, range = 17 Tage vor bis zwei Tage nach Konditionierungsbeginn). Für Tag 0 bis Tag +30 wurde zur Anwendung der Messinstrumente ein Zeitfenster von zwei Tagen vor und nach dem berechneten Messzeitpunkt festgelegt. Tag +60, Tag +100 und Tag +200 fanden meist im ambulanten Setting der hämatoonkologischen Tagesklinik statt und dienten der Erfassung der längerfristigen Belastungen. Hierbei wurde eine Messungenauigkeit von fünf Tagen vor und nach dem berechneten Messzeitpunkt toleriert.

An Tag -10 wurde einmalig gemeinsam mit den Eltern ein Stammdatenblatt, angelehnt an die soziodemographischen und medizinischen Angaben der *Psychoonkologischen Basisdokumentation* (PO-BaDo) (Herschbach, 2006) ausgefüllt und durch Informationen aus der Patientenakte ergänzt. An jedem der Messzeitpunkte erfolgte im Rahmen einer Routine-Blutentnahme die Bestimmung von Cortisol, TSH, fT3, und fT4. Zudem wurden Speichelproben von allen Kindern gewonnen. Ebenfalls an jedem Messzeitpunkt erhielten die anwesende Betreuungsperson (in fast allen Fällen ein Elternteil und deshalb im Folgenden als *Eltern* bezeichnet) sowie eine für das Kind an diesem Tag zuständige Person des medizinischen Personals (Arzt/Ärztin, PJler/PJlerin, Krankenpfleger/Krankenpflegerin oder FSJler/FSJlerin) jeweils den Fragebogen der *Psychoonkologischen Basisdokumentation* (PO-BaDo) (Herschbach et al., 2008b), um den aktuellen physischen und psychischen Zustand des Kindes zu beurteilen (Thiel et al., 2022, Döring et al., 2023b). Für die Selbsteinschätzung erhielten die Kinder altersadaptierte Fragebögen und wurden deshalb in drei



Gruppen eingeteilt: Kinder zwischen null und fünf Jahren mussten keinen eigenen Fragebogen ausfüllen, Kinder zwischen einschließlich sechs und einschließlich zwölf Jahren erhielten an allen Messzeitpunkten den modifizierten *Self-Assessment-Mannikin-(SAM)-Fragebogen* nach Bradley und Lang (Bradley und Lang, 1994), Jugendliche ab einschließlich dreizehn Jahren füllten an allen Messzeitpunkten die Fragebögen *Generalized Anxiety Disorder Scale 7 (GAD-7)* (Spitzer et al., 2006) und *Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9)* (Kroenke und Spitzer, 2002) aus. Zusätzlich erhielten alle Jugendlichen an Tag -10, Tag +30 und Tag +200 die *Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung (SWE)* (Schwarzer und Jerusalem, 1999). An denselben Messzeitpunkten erhielt der anwesende Elternteil altersgruppenübergreifend zusätzlich das *State-Trait Angstinventar (STAI)* (Laux et al., 1981a). Diese Zeitpunkte wurden ausgewählt, da sie den wichtigen Meilensteinen im Transplantationsverlauf entsprechen. Tag -10 bildet den Zustand vor Transplantation ab, Tag +30 den Abschluss der akuten Phase der HSZT mit dem Engraftment und Tag +200 markiert das Ende der regulären engmaschigen Nachsorge und fällt meist zusammen mit einer Rückkehr in den Alltag.

Beim Ausfüllen der Fremd- und Selbsteinschätzungsfragebögen wurde darauf geachtet, dass Kinder, Eltern und Personal nie die Antworten der jeweils anderen Gruppen einsehen konnten (Thiel et al., 2022).

## 2.2.2 Regelung für außerhalb des Universitätsklinikums Tübingen weiterbehandelte Patientinnen und Patienten

Patientinnen und Patienten, die im Laufe des Beobachtungszeitraums an einem anderen Zentrum in der Nähe ihres Heimatortes weiterbehandelt wurden, erhielten alle Fragebögen und eine kurze Anleitung für das behandelnde medizinische Personal postalisch mit einem frankierten Rückumschlag. Blutentnahmen erfolgten durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte vor Ort. Die Mitteilung der Werte erfolgte postalisch. Der Versand der Speichelproben erfolgte auf Trockeneis an das Universitätsklinikum Tübingen oder durch persönliche Abholung.

## 2.3 Fragebögen

### 2.3.1 Psychoonkologische Basisdokumentation (PO-BaDo)

Bei der von Herschbach et al. entwickelten *Psychoonkologischen Basisdokumentation* handelt es sich um einen validierten Fremdeinschätzungsfragebogen zur Erfassung der körperlichen und psychischen Belastung von onkologischen Patientinnen und Patienten (Herschbach et al., 2004). Er setzt sich zusammen aus vier somatischen und acht psychischen Items, die jeweils auf einer fünfstufigen Likert-Skala von null (nicht) bis vier (sehr) bewertet werden. Dabei wird die von der Patientin bzw. dem Patienten empfundene Belastung im Laufe der letzten drei Tage eingeschätzt (Knight et al., 2008). Weiter umfasst der Fragebogen drei dichotome Items, die zusätzliche Belastungsfaktoren abfragen und ein Item, das den aktuellen psychosozialen Unterstützungsbedarf ebenfalls dichotom evaluiert (Herschbach et al., 2004). Ergänzendes Bestandteil des PO-BaDo ist ein modifizierbares Dokumentationsblatt zur Erfassung medizinischer und soziodemographischer Eckdaten der Patientin bzw. des Patienten (Herschbach et al., 2004).

Für die Anwendung des Fragebogens zur Einschätzung einer pädiatrischen Kohorte wurden Modifikationen am Dokumentationsblatt sowie an Item zwei der zusätzlichen Belastungsfaktoren vorgenommen (siehe S.133 im Anhang). Hier wurde der Wortlaut von „Belastende wirtschaftliche/berufliche Probleme“ zu „Belastende schulische Probleme“ verändert. Die zusätzlichen Belastungsfaktoren wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht ausgewertet, da sie zwar Distress-Ursachen beleuchten, jedoch keine Aussage über die Distress-Intensität machen. Die ergänzende Frage bezüglich der Unterstützungsindikation wurde im modifizierten Fragebogen entfernt.

Medizinisches Personal und Eltern wurden jeweils zu Beginn des Beobachtungszeitraums instruiert, den Fragebogen gemäß ihren Beobachtungen und den im persönlichen Gespräch mit den Kindern gewonnenen Informationen auszufüllen. Ein leitfadenbasiertes Interview, das im Manual als Orientierungshilfe vorgeschlagen wird, wurde nicht durchgeführt, da davon ausgegangen wurde, dass die Eltern bereits durch die intensive Begleitung des Kindes während der HSZT einen tieferen Einblick in die aktuellen

Belastungen haben, als ein fremder Interviewer oder eine fremde Interviewerin in der vorgeschlagenen Zeit von 30 Minuten hätte bekommen können. Im Eltern-Fragebogen wurde der Wortlaut entsprechend von „Der Patient/ Die Patientin leidet unter...“ zu „Mein Kind leidet unter...“ verändert. Aufgrund der langen stationären Behandlungsdauer von etwa einem Monat und des Pflegeschlüssels von 1:2 auf der Stammzelltransplantationsstation lernen sich Kinder und medizinisches Personal erfahrungsgemäß gut kennen, sodass auch beim medizinischen Personal auf eine Anwendung des Interviewleitfadens bewusst verzichtet wurde. Zugleich sollte die vorliegende prospektive Studie die im klinischen Alltag kommunizierten Informationen zum physischen und psychischen Befinden der Kinder realistisch abbilden.

Basierend auf den ermittelten Summenscores der somatischen und psychischen Subskalen eignet sich der PO-BaDo für Verlaufsbeobachtungen (Knight et al., 2008).

### 2.3.2 Self-Assessment Manikin (SAM)

Der Self-Assessment Manikin ist ein international validiertes bildbasiertes Messinstrument zur Erfassung affektiver Zustände (Bradley und Lang, 1994). Dafür gibt die untersuchte Person auf einer bebilderten fünfstufigen Likert-Skala an, wie ausgeprägt ihre Empfindung in den Dimensionen *pleasure* (Freude), *arousal* (Erregung) und *dominance* (Dominanz) ist (Bradley und Lang, 1994). In der vorliegenden Studie wurden diese drei Teilskalen durch konkrete Fragen spezifiziert, sodass Kinder zwischen sechs und zwölf Jahren ihren Gefühlszustand während der letzten drei Tage innerhalb folgender Gegensatzpaare einordnen konnten: *Wohlbefinden-Unwohlsein*, *Gelassenheit-Angst* und *Selbstbestimmung-Ausgeliefertsein* (siehe Anhang S.139).

Da bei aufsteigendem Itemscore innerhalb einer Teilskala von links nach rechts der Itemwert fünf sowohl für größtes Unwohlsein als auch für größte Gelassenheit und größte Selbstbestimmung vergeben wurde, erfolgte in der Auswertung eine Invertierung der letzten beiden Skalen, sodass hohe Werte konsequent hohem Distress entsprechen.

Durch seine klare Struktur und die Identifikationsmöglichkeit mit der abgebildeten Figur in unterschiedlichen Zuständen eignet sich der SAM für die Benutzung durch Kinder (Hayashi et al., 2016, Von Leupoldt et al., 2007, Greenbaum et al., 1990). Vor der ersten Anwendung des Messinstruments wurden alle Piktogramme und ihre Bedeutung ausführlich mit dem jeweiligen Kind besprochen. Anhand einer Testfrage ohne Bezug zum Studieninhalt wurde überprüft, ob die Aufgabenstellung verstanden wurde.

### 2.3.3 Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9)

Der PHQ-9 ist ein bewährter Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung von Depressivität (Moriarty et al., 2015). Er wurde von Kroenke und Spitzer entwickelt (Kroenke und Spitzer, 2002) und in der deutschen Version von Gräfe et al. validiert (Gräfe et al., 2004). Die neun Items des Fragebogens basieren auf den neun Diagnosekriterien für Depressionen des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) (Kroenke et al., 2001). Jedes Item fragt ein Depressionssymptom ab und kann mit einer vierstufigen Häufigkeitsangabe bezüglich des Auftretens zwischen null (überhaupt nicht) und drei (beinahe jeden Tag) bewertet werden. Insgesamt wird entsprechend ein Score zwischen null und 27 Punkten erreicht (Kroenke et al., 2001). Ab Schwellenwerten von fünf, zehn, 15 beziehungsweise 20 Punkten darf von leichter, moderater, mittelschwerer beziehungsweise schwerer Ausprägung der Depression gesprochen werden (Kroenke und Spitzer, 2002).

In der vorliegenden Studie wurde der Wortlaut der einleitenden Frage „Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten zwei Wochen durch folgende Beschwerden beeinträchtigt?“ zu „Wie oft *fühltest Du dich in den letzten drei Tagen inklusive heute (...)*“ verändert, um eine bessere Vergleichbarkeit der Antworten mit den Fremdeinschätzungen der Eltern zu ermöglichen (siehe S.133 im Anhang). Dies ist möglich, da der PHQ-9 in dieser Studie als Indikator akuter psychischer Belastung von Jugendlichen im Sinne einer Depression und nicht als diagnostisches Werkzeug dienen soll.

Der PHQ-9 eignet sich gut für Verlaufsbeobachtungen, da er sich gegenüber Veränderungen der Symptomintensität einer Person über die Zeit als sensitiv

erwies (Löwe et al., 2004). Allgaier et al. zeigten, dass sich der Fragebogen als Screeninginstrument für Depressionen bei Jugendlichen eignet (Allgaier et al., 2012).

Um körperliche Depressionssymptome wie Appetitlosigkeit, die jedoch auch infolge der chemotherapeutischen Behandlung auftreten können, auszuschließen, wurde in der Auswertung zusätzlich die validierte Kurzversion des PHQ-9, der PHQ-2 verwendet. Dieser Fragebogen umfasst die ersten beiden (rein kognitiven) Items des PHQ-9, die nach den Kardinalsymptomen einer Depression, *Interessensverlust* und *Niedergeschlagenheit*, fragen (Löwe et al., 2005). Hierbei wird ein Gesamtscore des Screeninginstruments von mindestens zwei oder drei Punkten als Grenzwert für die weitere Abklärung einer Depression diskutiert (Manea et al., 2016).

#### 2.3.4 Generalized Anxiety Disorder Scale 7 (GAD-7)

Der GAD-7 ist ein etablierter Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung von Angstsymptomen (Löwe et al., 2008). Als Screeningtest für die generalisierte Angsterkrankung von Spitzer et al. entwickelt (Spitzer et al., 2006), zeigte er zusätzlich eine gute Sensitivität für andere Angststörungen (Kroenke et al., 2007). Angelehnt an die DSM-IV-Kriterien der generalisierten Angststörung umfasst der Fragebogen sieben Items, die die Auftrittshäufigkeit von Angstsymptomen in den vorangegangenen zwei Wochen auf einer vierstufigen Antwortskala abfragen. Dabei sind Antworten von null (überhaupt nicht) bis drei (beinahe jeden Tag) möglich, sodass ein Gesamtscore von maximal 21 Punkten erreicht werden kann. Trotz des niedrigeren Gesamtscores sind die Grenzwerte für eine leichte, moderate, mittelschwere beziehungsweise schwere Ausprägung der Ängstlichkeit mit den Grenzwerten des PHQ-9 identisch (Spitzer et al., 2006). In der vorliegenden Studie wurde, ebenso wie im PHQ-9, durch Umformulierung der einleitenden Frage, das Vorliegen von Angstsymptomen bezogen *auf die letzten drei Tage* erfasst (siehe S.133 im Anhang).

Der GAD-7 eignet sich gut für Verlaufsbeobachtungen (Beard und Björgvinsson, 2014, Toussaint et al., 2020) und die Anwendung als Screeninginstrument für Angsterkrankungen bei Jugendlichen (Mossman et al., 2017).

### 2.3.5 Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung (SWE)

Der SWE-Fragebogen (siehe S.133 im Anhang) von Schwarzer et al. misst als validiertes Selbstbeurteilungsinstrument die Ausprägung subjektiver positiver Kompetenzerwartung, also die stabile internale Überzeugung einer Person, schwierige Situationen aus eigener Kraft bewältigen zu können (Schwarzer und Jerusalem, 1999). Seine Entwicklung erfolgte basierend auf dem Selbstwirksamkeitskonzept von Albert Bandura (Bandura, 1977). Der Fragebogen besteht aus zehn positiv formulierten Items, die auf einer vierstufigen Antwortskala von eins (stimmt nicht) bis vier (stimmt genau) bewertet werden, sodass ein Gesamtscore zwischen zehn und 40 Punkten resultiert. Hohe Scores entsprechen dabei hoher Selbstwirksamkeitserwartung.

Die Eignung des SWE als Selbsteinschätzungsinstrument für Jugendliche begründet sich bereits in seiner Entwicklung an Kohorten von Schülerinnen und Schülern (Schwarzer und Jerusalem, 1999) und der vielfach erprobten Anwendung bei adoleszenten Studienpopulationen (Cramm et al., 2013, Pössel et al., 2005).

### 2.3.6 State-Trait Angstinventar (STAI)

Das State-Trait Angstinventar (siehe S.134 im Anhang) ist ein validierter Selbsteinschätzungsfragebogen, der anhand zweier Skalen einerseits die Zustandsangst und andererseits die Ängstlichkeit als Wesenszug einer Person erfasst (Laux et al., 1981a). Die Originalversion in englischer Sprache stammt von Spielberger et al. (Spielberger et al., 1970). Jede Skala umfasst 20 Items, die entweder in Richtung Angst oder Angstfreiheit formulierten Aussagen entsprechen. Diese Aussagen können für die Zustandsangst auf einer vierstufigen Antwortskala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr) bewertet werden. In minimaler Abweichung vom Manual wurde zur Vereinfachung dieselbe Antwortskala für die Bewertung der Ängstlichkeit verwendet. (Im Original erfolgt die Bewertung der Ängstlichkeit von eins (fast nie) bis vier (fast immer).) Für jede Skala wird ein Summenwert gebildet. Die Werte der in Richtung Angstfreiheit formulierten Items werden hierfür invertiert (Laux et al., 1981a).

Der jeweilige Elternteil wurde am entsprechenden Messzeitpunkt zusätzlich zum geschriebenen Text verbal instruiert, die Aussagen der ersten 20 Items *nach dem derzeitigen Gefühlszustand* zu bewerten und die der folgenden 20 Items *gemäß dem allgemeinen Befinden, insbesondere auch unter Beachtung von Zeiträumen vor der Erkrankung des eigenen Kindes*.

Anhand einer deutschsprachigen Eichstichprobe wurden die Trait-Angstwerte im Jahr 1977 nach Geschlecht und Alter getrennt normiert. Die Mittelwerte der Trait-Angst der 30- bis 59-Jährigen – welche sich zum Vergleich mit der vorliegenden Stichprobe am besten eignen - betragen für Frauen 36,85 (SD: 9,50) und Männer 34,59 (SD: 8,92) (Laux et al., 1981a).

## 2.4 Laborparameter

### 2.4.1 Blutbasierte Analyte: Cortisol, TSH, fT3 und fT4

Für eine multidimensionale Erfassung der Stressbelastung der Kinder erfolgte neben der fragebogenbasierten Einschätzung an jedem Messzeitpunkt die Messung stress-sensitiver Biomarker. Dafür wurden Cortisol, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), freies Trijodthyronin (fT3) und freies Thyroxin (fT4) im Rahmen regulärer Blutentnahmen im Lithium-Heparin-Plasma bestimmt. Auf der Stammzelltransplantationsstation fanden Blutentnahmen täglich zwischen 07:00 und 08:00 Uhr über einen zentralvenösen Zugang statt. Auf der onkologischen Station und in der hämatoonkologischen Tagesklinik erstreckte sich der Zeitraum möglicher Blutentnahmen von 08:00 Uhr bis 17:00 Uhr. Während der stationären Transplantationsphase wurden sowohl die Schilddrüsenparameter als auch der Cortisolwert jeweils an einem festgelegten Wochentag bestimmt. So ergab sich eine maximale Differenz von drei Tagen zum anvisierten Messzeitpunkt. In der Tagesklinik und auf der onkologischen Station erfolgte die Bestimmung der Parameter am gleichen Tag wie die Ausgabe der Fragebögen und richtete sich entsprechend nach den in 2.2.1 beschriebenen Erhebungszeitfenstern (Thiel et al., 2022, Döring et al., 2023b).

Um potenzielle Fehlerquellen zu beherrschen, mussten einige Messungen gemäß im Voraus festgelegter Kriterien von der Auswertung ausgeschlossen werden: Aufgrund des diurnalen Verlaufs der Cortisolsekretion (Levine et al.,

2007, Krieger et al., 1971) wurden Cortisolmessungen nicht gewertet, die auf Blutentnahmen nach 13:00 Uhr beruhten. Hydrocortison, Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon zeigen aufgrund ihrer strukturellen Verwandtschaft mit Cortisol Kreuzreaktivität im kompetitiven Immunoassay (Siemens Healtheniens, 2020). Zusätzlich ist infolge des negativen Feedbackloops von Glucocorticoiden auf die ACTH-Produktion mit einer temporären - je nach Präparat unterschiedlich langen - Suppression der Cortisolausschüttung nach Glucocorticoidgabe zu rechnen. Um einer Verzerrung der Cortisolwerte durch oben genannte Mechanismen entgegenzuwirken, wurden gemäß Mager et al. und Elston et al. diejenigen Messungen isoliert, die innerhalb von 24h nach Gabe von Prednison, Prednisolon, Hydrocortison und Methylprednisolon und innerhalb von 72h nach Gabe von Dexamethason durchgeführt wurden (Mager et al., 2003, Elston et al., 2013).

Vorbestehende Endokrinopathien führten zum Ausschluss der von den betroffenen Kindern erhobenen Hormonparametern (Döring et al., 2023b).

Alle blutbasierten Analyte wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen bestimmt. Die Abnahme des Blutes erfolgte mit Lithium-Heparin S-Monovetten® 2,7 ml der Firma Sarstedt. Zur Bestimmung von TSH wurden nicht-kompetitive, für fT3, fT4 und Cortisol kompetitive Acridiniumester-basierte Chemilumineszenz-Immunoassays verwendet; für eine genauere Beschreibung der Bestimmungsmethoden siehe Tabelle 4. Die Referenzwerte basieren auf den Angaben des Zentrallabors (Zentrallabor Universitätsklinikum Tübingen, 2021) in Übereinstimmung mit den Herstellerangaben (Siemens Healtheniens, 2021). Dabei ergeben sich die altersabhängigen Referenzwerte für TSH aus Untersuchungen von Kapelari et al. und Barth et al. (Kapelari et al., 2008, Barth et al., 2016).



Tabelle 4: Übersicht der Bestimmungsmethoden der blutbasierten Analyte mit dem Atellica IM Analyzer

Analyt	Methode	Probentyp	Referenzwerte
Cortisol	Atellica IM Cor-Test	Li-Hep-Plasma	(morgens) Kinder bis 15 Jahre: 125 - 420 nmol/L Erwachsene: 130 - 630 nmol/L
TSH	Atellica IM TSH-3- UL-Assay	Li-Hep-Plasma	1-5 Jahre: 0,8-6,3 mU/L 6-10 Jahre: 0,8-5,4mU/L 11-14 Jahre: 0,7-4,6mU/L >14 Jahre: 0,5-4,4mU/L
ft3	Atellica IM FT3	Li-Hep-Plasma	3,5 - 6,5 pmol/L
ft4	Atellica IM FT4	Li-Hep-Plasma	11 - 23 pmol/L

*ft3* = freies Trijodthyronin, *ft4* = freies Thyroxin, *Li-Hep-Plasma* = Lithium-Heparin-Plasma, *TSH* = Thyreoidea-stimulierendes Hormon,

## 2.4.2 Alpha-Amylase im Speichel

Als Marker für die stress-vermittelte Aktivierung des autonomen Nervensystems erfolgte die Messung von Alpha-Amylase. Dafür wurden an jedem Messzeitpunkt Speichelproben gewonnen. Ein Abstand von 30 Minuten zwischen der letzten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme und der Probensammlung wurde eingehalten. Die Kinder durften zur Probengewinnung ein- bis zweimal kräftig in einen sterilen transparenten Schraubbecher der Firma Sarstedt spucken. Der Becher wurde daraufhin mit Datum, Uhrzeit, Messzeitpunkt und ID des Kindes beschriftet und innerhalb von 30 Minuten bei -20°C bis zur Auswertung tiefgefroren. Das Monitoring der Uhrzeit erfolgte, um dem diurnalen Verlauf der Alpha-Amylase-Sekretion mit einem Anstieg im Tagesverlauf Rechnung zu tragen (Nater et al., 2007).

Zur Auswertung wurden die Proben auf Trockeneis an ein unabhängiges Labor (Dresden Lab Service GmbH, Dresden) versandt, wo die Alpha-Amylase mittels enzymkinetischer Methode bestimmt wurde. Bei dieser Methode wird 4,6-Ethyliden-(G7)-1,4-Nitrophenyl-(G1)- $\alpha$ ,D-Maltoheptaosid (CAS 74173-31-2) erst

durch Alpha-Amylase und dann durch Alpha-Glucosidase gespalten, wobei das Chromophor p-Nitrophenol freigesetzt wird. Je mehr p-Nitrophenol in einer Flüssigkeit enthalten ist, desto stärker absorbiert diese Licht. Die Menge an p-Nitrophenol ist dabei proportional zur Konzentration von Alpha-Amylase in der Probe. Mittels zweimaliger Absorptionsmessung bei einer Wellenlänge von 405 nm im Abstand von fünf Minuten wurde die Extinktion der Probe bestimmt. Die Konzentration der Alpha-Amylase im Serum wurde dann mittels Erstellung einer Standardkurve und anschließender Rückrechnung ermittelt. Für eine genaue Beschreibung der Laboranalyse inklusive der verwendeten Materialien siehe Rohleder et al. (Rohleder et al., 2006).

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit GraphPad Prism Version 8.1.1 (330) für Windows (GraphPad Software. Inc., La Jolla, CA, USA) und R Version 3.5.1 (2018-07-02, Copyright 2018, The R Foundation for Statistical Computing) durchgeführt. Um den Verlauf der Belastungsintensität über die Zeit abzubilden, wurden für jeden Fragebogen (PO-BaDo, SAM, GAD-7, PHQ-9, STAI, SWE) gemäß Manual die pro Messzeitpunkt erzielten Scores über alle betreffenden Kinder gemittelt. Um die Präzision des Mittelwerts zu quantifizieren, erfolgte die Angabe der Streuung mit dem Standardfehler des Mittelwerts ( $SEM = \frac{SD}{\sqrt{n}}$ ) (Macaskill, 2018). Bei der Auswertung des PO-BaDo erfolgte zusätzlich eine Baselinekorrektur. Hierfür wurde innerhalb der Subskalen der an Tag -10 erzielte Score eines Kindes von den Scores der folgenden Messzeitpunkte desselben Kindes abgezogen (Döring et al., 2023b). Die Baselinekorrektur trägt dem Umstand Rechnung, dass die Kinder je nach Grunderkrankung und vorhergehender Therapie bei Beginn der HSZT bereits unterschiedlich stark belastet sein können. Die baselinekorrigierten Daten wurden mit einem linearen gemischten Modell ausgewertet, welches sich für die Analyse wiederholter Messungen unter Berücksichtigung fehlender Werte und potenzieller Zusammenhänge zwischen Daten eignet (Gueorguieva und Krystal, 2004). Um das Modell an die Daten anzupassen, wurde folgende Gleichung verwendet:  $Wert_{ijk} = \beta_{0j} + \beta_{1j} * Tag_k + \vartheta_{0i} + \vartheta_{1i} * Tag_j + \epsilon_{ijk}$ . Dabei bezeichnet der Wert<sub>ijk</sub> den

baselinekorrigierten PO-BaDo-Score der Patientin bzw. des Patienten  $i=1, \dots, 39$  gemäß Subskala und Fremdeinschätzergruppe  $j=1$  (somatische Belastungen aus Sicht des Personals),  $j=2$  (psychische Belastungen aus Sicht des Personals),  $j=3$  (somatische Belastungen aus Sicht der Eltern) oder  $j=4$  (psychische Belastungen aus Sicht der Eltern) an Tag  $k = 0, \dots, 200$  nach HSZT.  $\beta_{0j}$  und  $\beta_{1j}$  bezeichnen die *fixed effects*, wobei  $\beta_{0j}$  den Schätzer für den Y-Achsenabschnitt angibt (d.h. den baselinekorrigierten PO-BaDo-Score an Tag 0 der HSZT) und  $\beta_{1j}$  den Schätzer für die Steigung (d.h. eine Angabe darüber macht, wie stark der baselinekorrigierte PO-BaDo-Score zwischen zwei Messpunkten ansteigt oder abfällt). Beide Schätzer wurden für jede Fremdeinschätzungsgruppe ( $j$ ) einzeln berechnet.  $\vartheta_{0i}$  und  $\vartheta_{1i}$  bezeichnen die individuellen spezifischen *zufälligen* Schätzer für y-Achsenabschnitt und Steigung pro Kind.  $\epsilon_{ijk}$  stellt die Fehlervariable dar. Die Angabe aller Schätzer erfolgte zusammen mit ihrem 95%-Konfidenzintervall (Döring et al., 2023b).

Um den Einfluss des Alters eines Kindes auf die Belastungsintensität aus Sicht von Eltern und Personal zu überprüfen, wurde das Modell um eine Interaktion von Alter und Subskalen-Rater erweitert. Dafür wurde der Term  $\beta_{3j} * \text{Alter}_i$  zum Modell hinzugefügt, wobei  $\beta_{3j}$  den Steigungsprädiktor für das Alter für jede Fremdeinschätzungsgruppe  $j$  bezeichnet.

Für die Auswertung von PHQ-9, PHQ-2 und GAD-7 wurde folgendes lineares gemischtes Modell verwendet:  $\text{Score}_{ij} = \beta_0 + \beta_1 * \text{Tag}_j + \vartheta_{0i} + \vartheta_{1i} * \text{Tag}_j + \epsilon_{ij}$ . Dabei bezeichnet  $\text{Score}_{ij}$  den jeweiligen PHQ-9-, PHQ-2- und GAD-7-Score der bzw. des Jugendlichen  $i$  an Tag  $j$ , wobei die restlichen Variablen die gleichen Funktionen wie im ersten beschriebenen gemischten linearen Modell haben.

Zum Vergleich der Werte einzelner Messzeitpunkte miteinander wurde aufgrund der niedrigen Fallzahl der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben verwendet. Bei der Auswertung der Subskalen des SAM wurde kein lineares gemischtes Modell verwendet, da es infolge der geringen Fallzahl sonst zu einer starken Überanpassung gekommen wäre. Stattdessen wurden die Scores der interessierenden Messzeitpunkte mittels Wilcoxon-Tests für abhängige Stichproben miteinander verglichen.

Für die Auswertung der Biomarker erfolgte - wie bei den fragebogenbasierten Messwerten - pro Messzeitpunkt eine Mittelwertbildung der jeweiligen Parameter über alle Kinder. Wiederum wurde die Streuung mit Hilfe des Standardfehlers des Mittelwerts angegeben. Da die Normalverteilung der Daten gemäß D'Agostino & Pearson-Test und QQ-Plot nicht für alle Messzeitpunkte angenommen werden konnte, wurden die Werte von Baseline und interessierenden Messzeitpunkten konservativ alle mit dem nicht parametrischen Wilcoxon matched pairs signed rank Test verglichen. Mittels Wilcoxon Signed Rank Test wurde ermittelt, wie sich die Lage der gemessenen Werte zum Referenzrahmen verhielt. Für die Auswertung der Verläufe der Biomarker wurde folgendes gemischtes lineares Modell verwendet:  $\text{Konzentration}_{ij} = \beta_0 + \beta_1 * \text{Tag}_j + \vartheta_{0i} + \vartheta_{1i} * \text{Tag}_j + \varepsilon_{ij}$ . Dabei bezeichnet  $\text{Konzentration}_{ij}$  die Konzentration des Biomarkers Cortisol, Alpha-Amylase, TSH, fT3 bzw. fT4 im Serum bzw. Speichel des Patienten bzw. der Patientin  $i$  an Tag  $j$ .  $\beta_{0j}$  und  $\beta_{1j}$  bezeichnen die *fixed effects*, wobei  $\beta_{0j}$  den Schätzer für den Y-Achsenabschnitt angibt (d.h. die Biomarkerkonzentration an Tag 0 nach HSZT) und  $\beta_{1j}$  den Schätzer für die Steigung (d.h. eine Angabe darüber macht, wie stark die Biomarkerkonzentration pro Tag nach HSZT ansteigt oder abfällt).  $\vartheta_{0i}$  und  $\vartheta_{1i}$  bezeichnen die individuellen spezifischen *zufälligen* Schätzer für y-Achsenabschnitt und Steigung pro Kind.  $\varepsilon_{ijk}$  stellt die Fehlervariable dar.

Zur Überprüfung, ob die Einschätzungen der verschiedenen Rater-Gruppen (Eltern, Personal und Kinder) untereinander und mit den Konzentrationen der Stressbiomarker zusammenhängen, wurden Korrelationen berechnet. Richtung und Stärke des Zusammenhangs zwischen den Einschätzungen der Eltern und des Personals wurden auf Subskalenebene mittels Spearman-Korrelation und Item-basiert mittels Cohens *weighted kappa* (K) für ordinale Skalen (Cohen, 1968) überprüft. Richtung und Stärke des Zusammenhangs sowohl zwischen den *Fremdeinschätzungen* durch Eltern bzw. Personal und den *Selbsteinschätzungen* der Kinder als auch zwischen den fragebogenbasierten Einschätzungen und den Biomarkern wurde – wie auch bei allen folgenden Korrelationsberechnungen, bei welchen mindestens ein Datensatz ordinales Skalenniveau besaß - mittels Spearman-Korrelation berechnet. Für die

Korrelationsberechnungen der Einschätzungen von Eltern und Kind bzw. Personal und Kind pro Messzeitpunkt wurde wie folgt vorgegangen: Korrelationen wurden gebildet zwischen dem PO-BaDo-Item „Angst/Sorgen/Anspannung“ und dem Item „Angst“ des SAM für Kinder zwischen 6 und 12 Jahren bzw. dem erzielten GAD-7-Score für Jugendliche ab 13 Jahren. Das PO-BaDo-Item „Hilflosigkeit/Ausgeliefertsein“ wurde ausschließlich mit dem SAM-Item „Ausgeliefertsein“ korreliert. Das PO-BaDo-Item „Trauer/Niedergeschlagenheit/Depressivität“ wurde mit dem Item „Unwohlsein“ des SAM bzw. dem erzielten Gesamtscore des PHQ-9 und des PHQ-2 korreliert. Um das Konzept „Unwohlsein“ weiter zu fassen - unter Berücksichtigung des Einflusses körperlicher und weiterer psychischer Belastungen - wurde zusätzlich eine Korrelation dieses SAM-Items mit dem Mittelwert aller restlichen PO-BaDo-Items (ohne die Items „Angst/Sorgen/Anspannung“ und „Hilflosigkeit/Ausgeliefertsein“) gebildet. Zur Berechnung der Korrelationskoeffizienten wurden alle Korrelationen über alle Kinder der entsprechenden Altersgruppe zu allen Messzeitpunkten herangezogen.

Um die Assoziation zwischen Angstneigung der Eltern und Distress-Intensität der Kinder zu erfassen, wurden einerseits Spearman-Korrelationen berechnet, andererseits die Odds Ratio nach der Formel  $\frac{a/c}{b/d}$  auf Basis z-transformierter Distress-Scores ermittelt (Bland und Altman, 2000). Dafür wurden alle Subskalen des SAM pro Messzeitpunkt und Kind summiert und anschließend z-transformiert. Analog wurden die PHQ-9- und GAD-7-Scores der jeweiligen Jugendlichen pro Messzeitpunkt summiert und z-transformiert. Die z-transformierten Distress-Scores wurden dann pro Kind über alle verfügbaren Messzeitpunkte gemittelt. Für die Assoziation zwischen Zustandsangst und Distress-Intensität wurden wiederum Spearman-Korrelationen berechnet.

Um den Zusammenhang zwischen Selbstwirksamkeitserwartung und Depressions- bzw. Angstsymptomen von Jugendlichen zu untersuchen, wurden ebenfalls Spearman-Korrelationen gebildet. Hierfür wurden die PHQ-9- bzw. GAD-7-Scores von Tag -10, Tag 0, Tag +10 und Tag +20 jeweils pro Kind gemittelt und mit dem SWE-Score von Tag -10 desselben Kindes korreliert. Analog wurden die PHQ-9- bzw. GAD-7-Scores von Tag +30, Tag +60 und Tag

+100 jeweils pro Kind gemittelt und mit dem SWE-Score von Tag +30 desselben Kindes korreliert. Die PHQ-9- bzw. GAD-7-Scores von Tag +200 wurden jeweils direkt mit dem SWE-Score von Tag +200 desselben Kindes korreliert.

Zur Identifikation prädiktiver klinischer Faktoren für erhöhten Distress während HSZT wurden Gruppenvergleiche durchgeführt. Dabei wurde die Homogenität der Subgruppen innerhalb der einzelnen Auswertungen in Bezug auf das Alter mittels t-Test und in Bezug auf das Geschlecht mittels Chi-Quadrat-Test überprüft. Für den Vergleich zweier Gruppen hinsichtlich der Biomarkerkonzentrationen und Fragebogenscores wurden Wilcoxon-Rangsummentests verwendet. Für den Vergleich dreier Gruppen hinsichtlich der Biomarkerkonzentrationen und Fragebögen-scores wurden einfaktorielle ANOVAs berechnet. Eine Post-Hoc-Analyse erfolgte bei signifikanten Ergebnissen der ANOVA mittels Wilcoxon-Rangsummentests.

Für alle berechneten Korrelationen wurde gemäß Cohen (Cohen, 1988) ein Korrelationskoeffizient von  $\geq 0,5$  als starke Korrelation, ein Korrelationskoeffizient zwischen  $< 0,5$  und  $\geq 0,3$  als moderate Korrelation und ein Korrelationskoeffizient zwischen  $< 0,3$  und  $\geq 0,1$  als schwache Korrelation interpretiert.

In allen Auswertungen galten p-Werte von  $<0.05$  (\*),  $<0.01$  (\*\*),  $<0.001$  (\*\*\*) und  $<0.0001$  (\*\*\*\*) als statistisch signifikant.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskription der Stichprobe

#### 3.1.1 Zusammensetzung der Stichprobe über die Zeit und Rücklaufquote

Alle Kinder, die im Einschlusszeitraum von Juni 2019 bis Juni 2020 die Studienvoraussetzungen erfüllten, konnten lückenlos für die Teilnahme an der Studie gewonnen werden. Noch im Beobachtungszeitraum verstarben fünf der 39 Kinder. Im Median verstarben die Kinder an Tag +63 (range = Tag +39 – Tag +148). Ursache hierfür waren bei  $n=3$  (7,7%) der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein Rezidiv der Grunderkrankung und bei  $n=2$  (5,1%) eine HSZT-assoziierte Komplikation. Insgesamt konnten somit 12,8% ( $n=5$ ) der Kinder nicht bis Tag +200 beobachtet werden, darunter ein Kind aus der Altersgruppe 0 – 5 Jahre (nach Tag +30), ein Kind aus der Altersgruppe 6 – 12 Jahre (nach Tag +60) und drei Jugendliche aus der Altersgruppe  $\geq 13$  Jahre (nach Tag +30 und zwei nach Tag +100). Bei keinem der anderen Kinder kam es zum Studienabbruch.

Von den verbleibenden Messzeitpunkten wurden insgesamt sechs durch Nichterreichbarkeit der jeweiligen Familien verpasst. Dies entspricht 1,9% aller Messzeitpunkte der vorliegenden Studie. Unter Ausschluss der durch Versterben von Kindern fehlenden Fragebögen wurden insgesamt 31 Fragebögen nicht zurückerhalten. Entsprechend betrug die Rücklaufquote der ausgeteilten Fragebögen in der vorliegenden Studie 97,3%.

#### 3.1.2 Soziodemographische und medizinische Charakteristika der Stichprobe

Insgesamt 39 Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von 9,2 Jahren zum Zeitpunkt der HSZT (SD: 5,4 Jahre, Altersspanne: 0,5 bis 19 Jahre, Md: 9,3 Jahre) nahmen an der prospektiven monozentrischen Studie teil. Davon waren 18 Kinder (46,2%) weiblichen Geschlechts. Eine nahezu gleichmäßige Verteilung der Kinder auf die zur altersadaptierten Selbsteinschätzung gebildeten Subgruppen liegt vor (Tabelle 5) (Döring et al., 2023b).

Tabelle 5: Demographische und klinische Charakteristika der Stichprobe

	absolute Häufigkeit <i>n</i> = 39	in Prozent [%]
Geschlecht		
männlich	21	53,8
weiblich	18	46,2
Altersgruppe [Jahre]		
0 bis ≤ 5	15	38,5
6 bis ≤ 12	11	28,2
13 bis 19	13	33,3
Diagnose		
Hämatologisch-maligne Erkrankungen	14	35,9
ALL	3	7,7
ALL-Rezidiv	3	7,7
AML	2	5,1
AML-Rezidiv	3	7,7
MDS	2	5,1
Hodgkin-Lymphom	1	2,6
Solide Tumore	14	35,9
Neuroblastom	6	15,4
Ganglioneuroblastom	1	2,6
Ewing-Sarkom	2	5,1
Osteosarkom	1	2,6
Hepatoblastom	1	2,6
Nephroblastom	1	2,6
Atypischer teratoider Rhabdoidtumor	1	2,6
Retinoblastom	1	2,6
Nicht-maligne Erkrankungen	11	28,2
Sichelzellerkrankung	5	12,8
Beta-Thalassämie	1	2,6
Immundefekt	1	2,6
Hämophagozytische Lymphohistiozytose	1	2,6
Mukopolysaccharidose	1	2,6
IPEX-Syndrom	1	2,6
Aplastische Anämie	1	2,6
Transplantationsart		
Autolog	8	20,5
Allogen	31	79,5
Spenderin / Spender		



MSD	10	25,6
MUD	8	20,5
MMFD	13	33,3
Autolog	8	20,5
<hr/>		
Anzahl HSZT		
Ersttransplantation	32	82,1
Zweittransplantation	7	17,9
<hr/>		
GvHD (nur allogene HSZT, n=31)		
Keine GvHD	15	48,4
Akute GvHD Grad I	10	32,3
Akute GvHD Grad II	4	12,9
Akute GvHD Grad III	1	3,2
Akute GvHD Grad IV	0	0
Chronische GvHD	1	3,2

Teile der demographischen und klinischen Daten wurden bereits veröffentlicht (Thiel et al., 2022, Döring et al., 2023b); Darstellung entsprechend der Copyright-Vorgaben der Verlage.

*GvHD* = Graft versus Host Disease, *IPEX-Syndrom* = X-chromosomales Immundysregulation-Polyendokrinopathie-Enteropathie-Syndrom, *MMFD* = mismatched family donor (nicht HLA-identische/r Familienspenderin/-spender, in vorliegender Kohorte immer haploidente HSZT), *MSD* = matched sibling donor (HLA-identische/-r Geschwisterspenderin/-spender), *MUD* = matched unrelated donor (HLA-identische/-r Fremdspenderin/-spender)

Jeweils  $n=14$  (35,9%) der Kinder wurden aufgrund einer malignen hämatologischen Erkrankung bzw. eines soliden Tumors und  $n=11$  (28,2%) infolge einer nicht-malignen Erkrankung stammzelltransplantiert. Während acht Kinder (20,5%) eine autologe HSZT erhielten, wurden 31 Kinder (79,5%) allogent transplantiert. Die allogent transplantierten Kinder empfangen die Stammzellen zu 32,3% von Geschwisterspenderinnen oder -spendern (*matched sibling donor*, MSD), zu 25,8% von Fremdspenderinnen oder -spendern (*matched unrelated donor*, MUD) und zu 41,9% von nicht-HLA-identischen Familienspenderinnen oder -spendern (*mismatched family donor*, MMFD, haploidente HSZT). Eine akute GvHD trat innerhalb der Kohorte der allogent transplantierten Kinder bei  $n=15$  Kindern (48,4%) auf, davon bei  $n=10$  in leichter Ausprägung (Grad I), bei  $n=4$  Kindern in moderater Ausprägung (Grad II) und bei einem Kind in schwerer

Ausprägung (Grad III). Eine chronische GvHD trat innerhalb der Kohorte der allogenen transplantierten Kinder bei einem Kind (3,2%) auf. Bei  $n=32$  Kindern (82,1%) handelte es sich bei der beobachteten HSZT um die Ersttransplantation, bei  $n=7$  Kindern (17,9%) um die Zweittransplantation. Eine ausführliche Darstellung der Daten findet sich in Tabelle 5.

Soziodemographische Eigenschaften der Kinder und ihrer Familien sind in Tabelle 6 aufgeschlüsselt. Die Teilnahme der internationalen Patientinnen und Patienten an der Studie wurde durch den Einsatz professioneller Dolmetscherinnen und Dolmetscher ermöglicht.

Tabelle 6: Soziodemographische Charakteristika der Stichprobe

	absolute Häufigkeit $n = 39$	in Prozent [%]
Familienstatus		
Verheiratet	32	82,1
Getrennt	6	15,4
Halbwaise	1	2,6
Anzahl Geschwister		
0	9	23,1
1	13	33,3
2	8	20,5
3	6	15,4
4	1	2,6
5	2	5,1
Lebensphase		
Besucht Kindertagesstätte	4	10,3
Kindergartenkind	6	15,4
Schülerin/Schüler	23	59,0
Sonstiges	6	15,4
Sprachbarriere Eltern		
Muttersprache Deutsch	22	56,4
Medizinische Inhalte werden verstanden	4	10,3
Alltagsgespräch auf Deutsch möglich	6	15,4
Nur Englisch	2	5,1
Nur andere Fremdsprache	5	12,8
Sprachbarriere Kind (altersbedingt $n=38$ )		
Muttersprache Deutsch	27	71,1

Medizinische Inhalte werden verstanden	2	5,3
Alltagsgespräch auf Deutsch möglich	3	7,9
Nur Englisch	0	0
Nur andere Fremdsprache	6	15,8
<hr/>		
Entfernung zwischen Transplantationsklinik und Hauptwohnsitz		
< 10 km	2	5,1
< 50 km	14	35,9
< 100 km	15	38,5
> 100km	4	10,3
Hauptwohnsitz im Ausland	4	10,3
<hr/>		
Soziale Einbindung des Kindes (Hobbys, Freundinnen/Freunde) (altersbedingt n=38)		
Ja	32	84,2
Nein	1	2,6
Teilweise	5	13,2
<hr/>		
Berufsaufgabe bei mindestens einem Elternteil aufgrund der Erkrankung des Kindes		
Ja	9	23,1
Nein	30	76,9

Teile der soziodemographischen Daten wurden bereits veröffentlicht (Döring et al., 2023b); Darstellung entsprechend der Copyright-Vorgaben des Verlags.

## 3.2 Verlauf der psychischen und körperlichen Belastung während HSZT

Zur Klärung der Frage wann und wie stark Kinder und Jugendliche im Verlauf einer HSZT psychisch und körperlich belastet sind, wurde in vorliegender Studie ein multidimensionaler Ansatz verfolgt. Dabei wurde die Belastung einerseits durch wiederholte fragebogengestützte Selbst- und Fremdeinschätzung als auch durch den Verlauf stress-sensitiver Biomarker erfasst.

Hypothese 1: *Die gemessene Belastung sinkt über die Messzeitpunkte von Tag 0 bis Tag +200 signifikant.*

### 3.2.1 Fremdbeurteilung durch Eltern und Personal mittels PO-BaDo

Anhand des PO-BaDo-Fragebogens nahmen Eltern und medizinisches Personal zu jedem Messzeitpunkt eine Einschätzung der körperlichen und psychischen Belastung des von ihnen betreuten Kindes vor (Abbildung 6). Nach Einschätzungen der Eltern (E) und des medizinischen Personals (P) stieg die körperliche (körp.) Belastung zwischen Baseline und dem Tag der Stammzellübertragung im Mittel auf mehr als das Doppelte an ( $E_{\text{körp}}(\text{Tag } -10) = 0,8 \pm 0,1$  (Mittelwert (M) und Standardfehler (SEM) der erzielten PO-BaDo-Scores),  $E_{\text{körp}}(\text{Tag } 0) = 1,9 \pm 0,1$ ;  $P_{\text{körp}}(\text{Tag } -10) = 0,7 \pm 0,1$ ,  $P_{\text{körp}}(\text{Tag } 0) = 1,6 \pm 0,1$ ). Die psychische (psych.) Belastung stieg von Tag -10 zu Tag 0 ebenfalls an, jedoch aus Sicht beider Rater-Gruppen weniger stark als die körperliche. Während nach Einschätzungen des medizinischen Personals die körperliche Belastung noch deskriptiv im Mittel geringfügig bis Tag +10 weiter anstieg ( $P_{\text{körp}}(\text{Tag } +10) = 1,8 \pm 0,1$ ), sank die körperliche Belastung nach Einschätzungen der Eltern direkt ( $E_{\text{körp}}(\text{Tag } +10) = 1,8 \pm 0,2$ ). Im weiteren Verlauf fiel die körperliche Belastung aus Sicht beider Rater-Gruppen - abgesehen von einem nicht signifikanten Anstieg an Tag +60 ( $P_{\text{körp}} = 1,1 \pm 0,1$ ) bzw. Tag +100 ( $E_{\text{körp}} = 1,2 \pm 0,2$ ) - bis zum Ende des Beobachtungszeitraums ab. Die psychische Belastung aus Sicht beider Rater-Gruppen hingegen mäanderte über den gesamten Beobachtungszeitraum um einen PO-BaDo-Score von eins ( $E_{\text{psych}} \text{ range} = 0,9 \pm 0,2$  bis  $1,15 \pm 0,1$  und  $P_{\text{psych}} \text{ range} = 0,6 \pm 0,1$  bis  $1,2 \pm 0,1$ ).

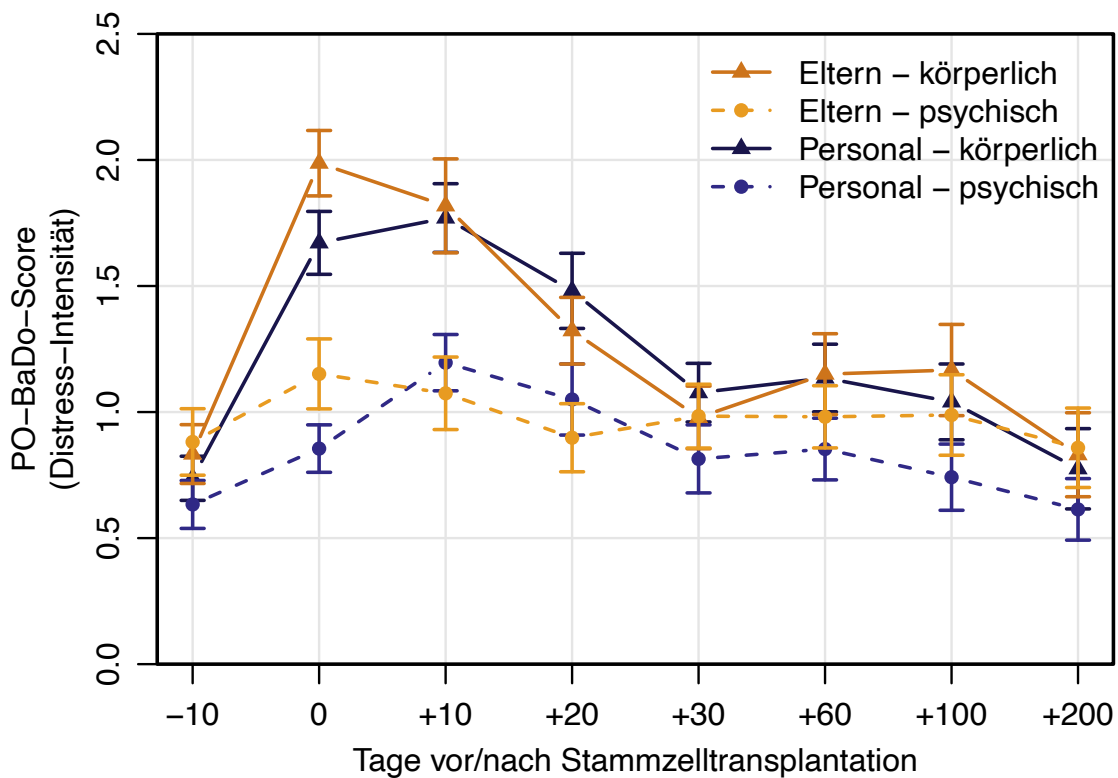


Abbildung 6: Verlauf der körperlichen und psychischen Belastungen pädiatrischer Patientinnen und Patienten aus Sicht von Eltern und Personal vor, während und nach HSZT

Abgebildet sind jeweils Mittelwerte und Standardfehler der erzielten PO-BaDo-Scores, wobei hohe Scores hohem Distress entsprechen. Die durchgezogenen Graphen bilden die Einschätzungen der Eltern (orange) und des medizinischen Personals (violett) hinsichtlich der körperlichen Belastungen der von ihnen betreuten Kinder ab. Die gestrichelten Graphen bilden analog die Einschätzungen der psychischen Belastungen ab.

HSZT = Hämatopoetische Stammzelltransplantation, PO-BaDo = Psychoonkologische Basisdokumentation

Abbildung modifiziert nach Thiel et al. und Döring et al. (Thiel et al., 2022, Döring et al., 2023b)

Um den unterschiedlichen Ausgangsbedingungen Rechnung zu tragen, unter welchen die Kinder infolge ihrer Grunderkrankung und der vorangegangenen Therapie in die HSZT starteten, wurde eine Baselinekorrektur für jedes Kind auf Basis der erreichten Scores in den einzelnen Subskalen an Tag -10 durchgeführt (Abbildung 7).

Zur Überprüfung von Hypothese 1 und dem vermuteten Belastungsanstieg zwischen Baseline und Tag 0 wurden mit einem linearen gemischten Modell die in Abbildung 7 dargestellten Verläufe getestet.

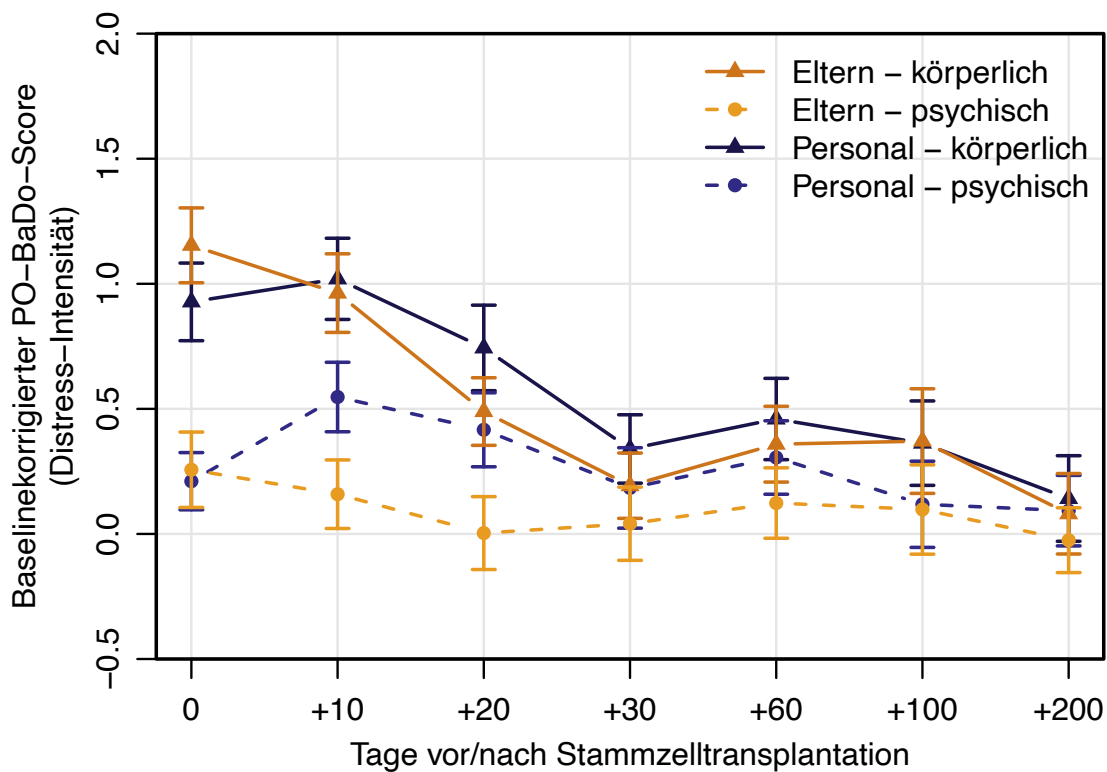


Abbildung 7: Verlauf der körperlichen und psychischen Belastungen pädiatrischer Patientinnen und Patienten aus Sicht von Eltern und Personal mit Baselinekorrektur vor, während und nach HSZT

Abgebildet sind jeweils Mittelwerte und Standardfehler der baselinekorrigierten PO-BaDo-Scores, wobei hohe Scores hohem Distress entsprechen. Die durchgezogenen Graphen bilden die Einschätzungen der Eltern (orange) und des medizinischen Personals (violett) hinsichtlich der körperlichen Belastungen der von ihnen betreuten Kinder ab. Die gestrichelten Graphen bilden analog die Einschätzungen der psychischen Belastungen ab. Zur Baselinekorrektur wurden die an Tag -10 erreichten Scores der einzelnen Subskalen für jedes Kind von den erreichten Scores der Folgemesszeitpunkte abgezogen.

HSZT = Hämatopoetische Stammzelltransplantation, PO-BaDo = Psychoonkologische Basisdokumentation

Die Schätzer für  $\beta_{0j}$  an Tag 0, welche entsprechend die Veränderungen der Scores von Baseline zu Tag 0 angeben, waren für alle Rater-Subskalen-Kombinationen positiv (Tabelle 7). Das heißt, die körperlichen und psychischen Belastungen stiegen aus Sicht beider Rater-Gruppen zwischen Tag -10 und Tag 0 an. Dabei waren die Anstiege der körperlichen Belastungen aus Sicht beider Rater-Gruppen und der Anstieg der psychischen Belastungen aus Sicht des

Personals signifikant, weil die 95%-Konfidenzintervalle nur positive Werte einschlossen (Döring et al., 2023b).

Tabelle 7: Anstieg psychischer und körperlicher Belastungen der pädiatrischen Patientinnen und Patienten zwischen Baseline und Tag 0 aus Sicht von Eltern und medizinischem Personal (Schätzer  $\beta_{0j}$  an Tag 0 mit 95%-Konfidenzintervall)

Schätzer $\beta_{0j}$	Estimate	2,5%	97,5%
Personal (körperlich)	0,80	0,52	1,07
Personal (psychisch)	0,36	0,08	0,64
Eltern (körperlich)	0,77	0,49	1,04
Eltern (psychisch)	0,15	- 0,13	0,43

Tabelle modifiziert nach Döring et al. (Döring et al., 2023b)

Um zu testen, ob die Belastungsintensität nach dem initialen Anstieg zu Tag 0 im weiteren Verlauf der HSZT sank, wurde  $\beta_{1j}$  als Steigungsschätzer für die Veränderung der PO-BaDo-Scores über die Zeit analysiert (Tabelle 8). Das Konfidenzintervall von  $\beta_{1j}$  für die körperlichen Belastungen schloss für beide Rater-Gruppen nur negative Werte ein, sodass von einer signifikanten Abnahme der körperlichen Belastungen im weiteren Verlauf der HSZT ausgegangen werden konnte. Die Steigungsschätzer für die *psychischen* Belastungen hingegen unterschieden sich für beide Rater-Gruppen in diesem Zeitraum nicht signifikant von 0 (Döring et al., 2023b).

Tabelle 8: Verlauf psychischer und körperlicher Belastungen der pädiatrischen Patientinnen und Patienten von Tag 0 bis Tag +200 aus Sicht von Eltern und medizinischem Personal (Steigungsschätzer  $\beta_{1j}$  mit 95%-Konfidenzintervall)

Schätzer $\beta_{1j}$	Estimate	2,5%	97,5%
Personal (körperlich)	-0,004	-0,0055	-0,0020
Personal (psychisch)	-0,002	-0,0034	0,0002
Eltern (körperlich)	-0,004	-0,0058	-0,0023
Eltern (psychisch)	-0,001	-0,0026	0,0009

Tabelle modifiziert nach Döring et al. (Döring et al., 2023b)

### **Ergebnis Hypothese 1 aus Sicht von Eltern und Personal**

Während  $H_0$  („Die gemessene Belastung sinkt nicht signifikant über die Messzeitpunkte zwischen Tag 0 und Tag +200.“) somit für die psychischen Belastungen aus Sicht von Eltern und Personal beibehalten wurde, konnte sie für die körperlichen Belastungen aus Sicht von Eltern und Personal verworfen werden. Es wurde eine besonders hohe *körperliche* Belastung um den Tag der Transplantation angenommen, die im weiteren Verlauf der HSZT absank.

Zusätzlich konnte zwischen Baseline und dem Tag der Stammzellgabe ein signifikanter Anstieg der körperlichen Belastungen aus Sicht beider Rater-Gruppen und der psychischen Belastungen aus Sicht des medizinischen Personals nachgewiesen werden.

### **3.2.2 Selbstbeurteilung mittels PHQ-9, GAD-7 und SAM**

Kinder und Jugendliche schätzten ihre Belastungen über den Verlauf der HSZT mit altersadaptierten Fragebögen selbst ein. Während Jugendliche  $\geq 13$  Jahre an jedem Messzeitpunkt den Fragebogen PHQ-9 zur Erfassung von Depressionssymptomen und den Fragebogen GAD-7 zur Erfassung von Angstsymptomen ausfüllten, beurteilten Kinder zwischen einschließlich sechs und einschließlich zwölf Jahren ihren Gefühlszustand mit Hilfe des SAM-Fragebogens.

#### **3.2.2.1 PHQ-9**

Deskriptiv zeigte sich an Tag 0 ein Maximum der Depressionssymptome mit einem mittleren PHQ-9-Score von  $9,3 \pm 1,3$  ( $M \pm SEM$ ) (Abbildung 8). Der Unterschied zur Baseline ( $6,4 \pm 1,1$ ) war jedoch nicht signifikant ( $p = .117$ ). Hingegen bestanden signifikante Unterschiede des Höchstwerts im Vergleich zu Tag +100 ( $p = .036$ ) und zum Ende des Beobachtungszeitraums ( $p < .001$ ). Das gemischte lineare Modell wies zudem einen signifikanten Abfall der Depressionssymptome vom Tag der Stammzellgabe bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nach ( $p < .001$ ) ( $-0,03$ ;  $[-0,04, -0,02]$ , (Punktschätzer des Steigungsparameters; 95%-Konfidenzintervall)) (Thiel et al., 2022).



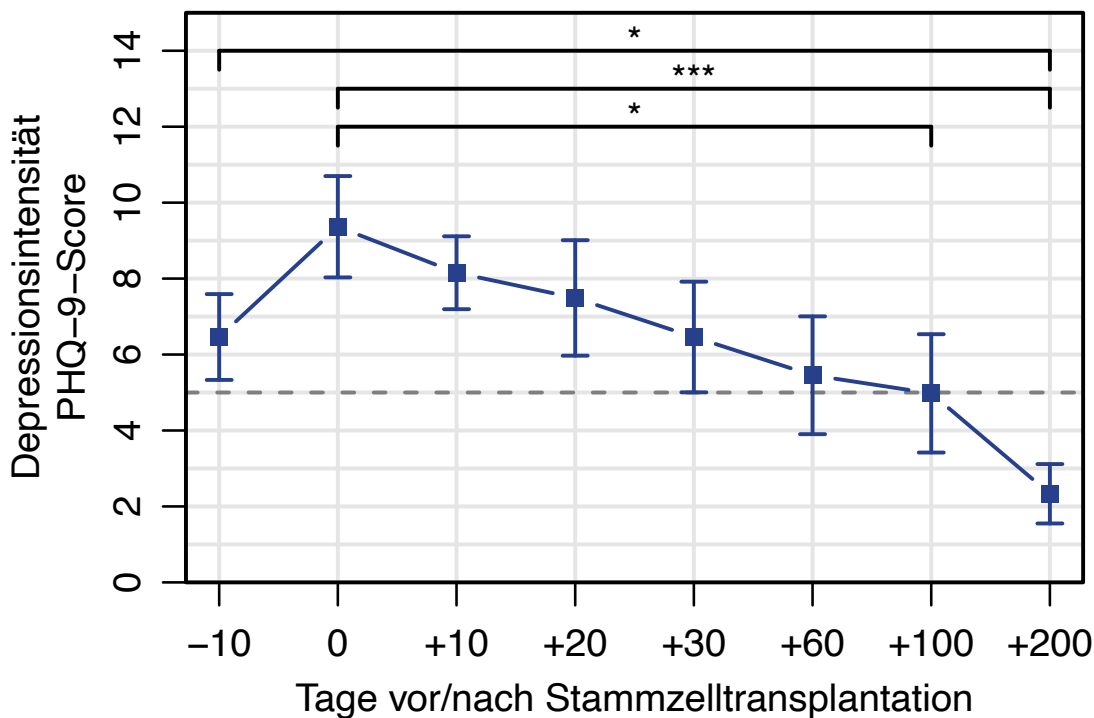


Abbildung 8: Ausprägung der Depressionssymptome aus Sicht der Jugendlichen vor, während und nach HSZT (PHQ-9)

Abgebildet sind jeweils Mittelwerte und Standardfehler der erzielten Scores im Fragebogen PHQ-9. Ein Cut-Off von fünf Punkten im PHQ-9-Score (gestrichelte Linie) definiert die Grenze, ab welcher von einer leichten Depression gesprochen werden kann (Kroenke und Spitzer, 2002). Es fand sich ein signifikanter Abfall der von den Jugendlichen berichteten Depressionsintensität zwischen Tag -10 und Tag +200 ( $p = .019$ ), zwischen Tag 0 und Tag +100 ( $p = .036$ ) sowie zwischen Tag 0 und Tag +200 ( $p < .001$ ).  $p < .05$  (\*),  $p < .01$  (\*\*),  $p < .001$  (\*\*\*) und  $p < .0001$  (\*\*\*\*)

PHQ-9 = Fragebogen Patient Health Questionnaire 9, HSZT = Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Abbildung modifiziert nach Thiel et al. (Thiel et al., 2022).

Des Weiteren berichteten Jugendliche an Tag +200 über signifikant weniger Depressionssymptome als zum Zeitpunkt vor der Transplantation (Tag -10) ( $p = .019$ ) (Thiel et al., 2022).

Der von Kroenke und Spitzer festgelegte Cut-off-Wert von fünf Punkten markiert die Grenze, ab welcher von einer leichten Depression gesprochen werden kann (Kroenke und Spitzer, 2002). Dieser Schwellenwert wurde bereits an Tag -10 im Mittel überschritten. Bis einschließlich Tag +60 bleiben die Mittelwerte der Scores deskriptiv über diesem Niveau.

Da körperliche Depressionssymptome wie zum Beispiel *Müdigkeit* oder *Appetitverlust* Überschneidungen mit Chemotherapie-assoziierten Symptomen zeigen, wurde zusätzlich noch die validierte Kurzversion des PHQ-9 ausgewertet: der PHQ-2. Dieser umfasst zwei *rein kognitive* Depressionssymptome: *Niedergeschlagenheit* und *Interessensverlust*.

In der Auswertung der rein kognitiven Depressionssymptome (Abbildung 9) entfiel das zuvor in der Auswertung des PHQ-9 gezeigte deskriptive Maximum an Tag 0. Das gemischte lineare Modell zeigte jedoch weiterhin eine signifikante Abnahme der Depressionsintensität vom Tag der Stammzellgabe bis zum Ende des Beobachtungszeitraums ( $p = .001$ ) (-0,01; [-0,011; -0,002]).

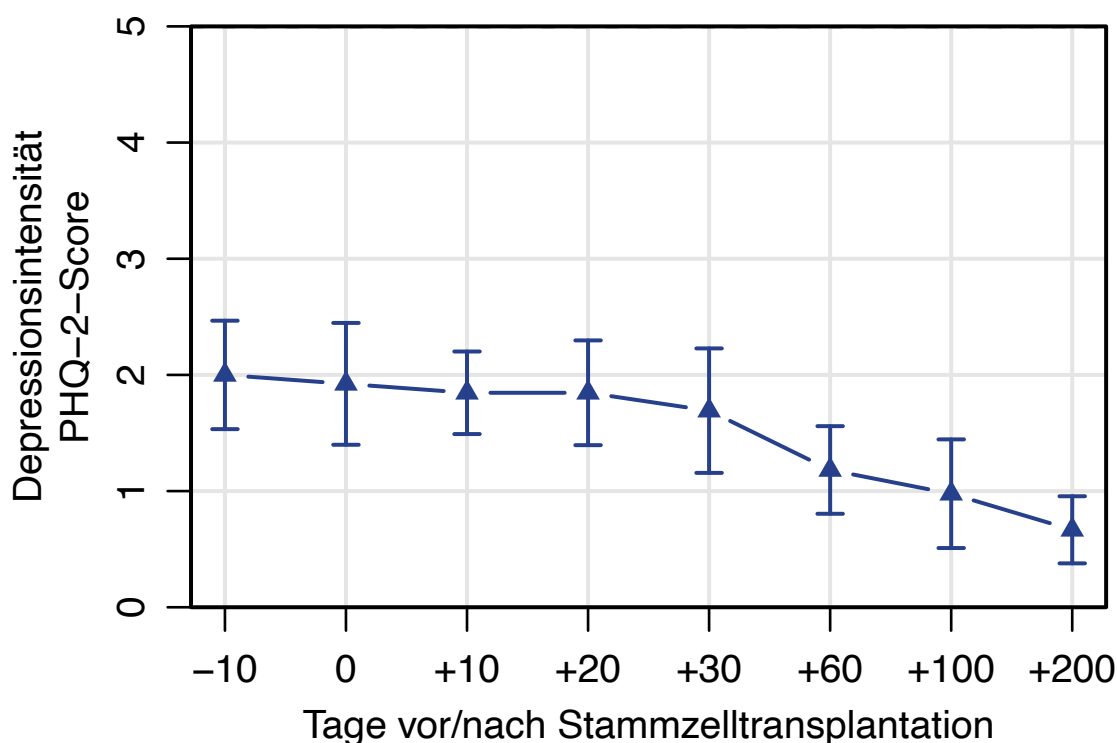


Abbildung 9 : Ausprägung der Depressionssymptome aus Sicht der Jugendlichen vor, während und nach HSZT (PHQ-2)

Abgebildet sind Mittelwerte und Standardfehler der erzielten Scores im Fragebogen PHQ-2. Manea et al. diskutieren einen Cut-Off von zwei bzw. drei Punkten im PHQ-2-Score, ab welchem die weitere Abklärung einer Depression angezeigt ist (Manea et al., 2016). Es fand sich ein signifikanter Abfall der von den Jugendlichen berichteten Depressionsintensität von Tag 0 bis Tag +200 ( $p = .001$ ). PHQ-2 = Patient Health Questionnaire 2, HSZT = Hämatopoetische Stammzelltransplantation

### 3.2.2.2 GAD-7

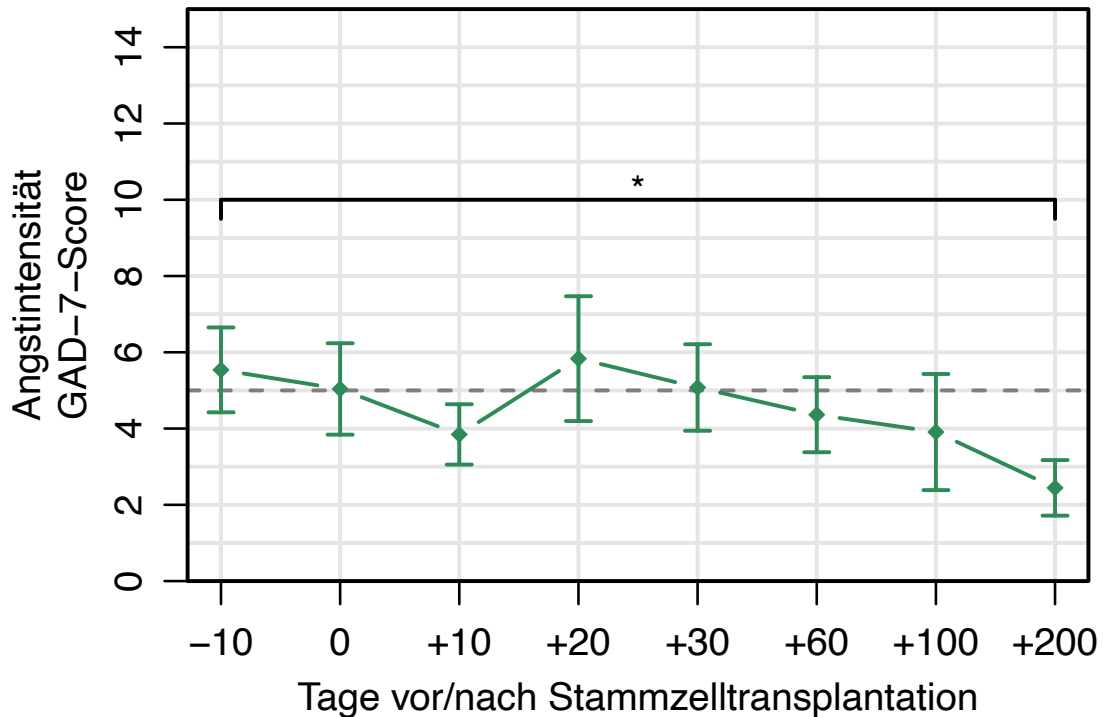


Abbildung 10: Ausprägung der Angstintensität aus Sicht der Jugendlichen vor, während und nach HSZT

Abgebildet sind jeweils Mittelwerte und Standardfehler. Ein Cut-Off-Wert von fünf Punkten im GAD-7-Score (markierte Linie) definiert die Grenze, ab welcher von Symptomen einer beginnenden Angststörung gesprochen werden kann (Spitzer et al., 2006). Die von den Jugendlichen berichtete Angstintensität war an Tag +200 signifikant niedriger als an Tag -10 ( $p = .047$ ).  $p < .05$  (\*),  $p < .01$  (\*\*),  $p < .001$  (\*\*\*) und  $p < .0001$  (\*\*\*\*).

GAD-7 = Fragebogen Generalized Anxiety Disorder 7, HSZT = Hämatopoetische Stammzelltransplantation.

Anders als der PHQ-9-Fragebogen enthält der GAD-7-Fragebogen keine Items, die körperliche Symptome abfragen. Die von den Jugendlichen berichtete Angstintensität mäanderte zwischen Tag -10 und Tag +60 (range =  $3,84 \pm 0,79$  (M  $\pm$  SEM) bis  $5,83 \pm 1,63$ ) um den Schwellenwert von fünf Punkten, ab welchem von Symptomen einer beginnenden Angststörung gesprochen werden kann (Spitzer et al., 2006). Zum Ende des Beobachtungszeitraums hin fiel die Angst ab (GAD-7-Score (Tag +200) =  $2,4 \pm 0,73$ ) (Abbildung 10). Das gemischte lineare Modell zeigte keine signifikante Abnahme der Angst ab Tag 0 über den Beobachtungszeitraum ( $p = .18$ ) ( $-0,01$ ;  $[-0,023; 0,004]$ ). Die Angstaussprägung an Tag +200 erwies sich als signifikant niedriger als diejenige vor Beginn der HSZT ( $p = .047$ ), nicht jedoch im Vergleich zu Tag 0.

### 3.2.2.3 SAM

Im SAM-Fragebogen ordneten die 6- bis 12-Jährigen ihren Gefühlszustand anhand einer fünfstufigen Skala innerhalb der drei Gegensatzpaare *Wohlbefinden-Unwohlsein*, *Gelassenheit-Angst* sowie *Selbstbestimmung-Ausgeliefertsein* ein. In der Auswertung ergab sich für jedes Gegensatzpaar ein Score von 1 bis 5 Punkten, wobei hohe Werte hohem Distress (d.h. mehr

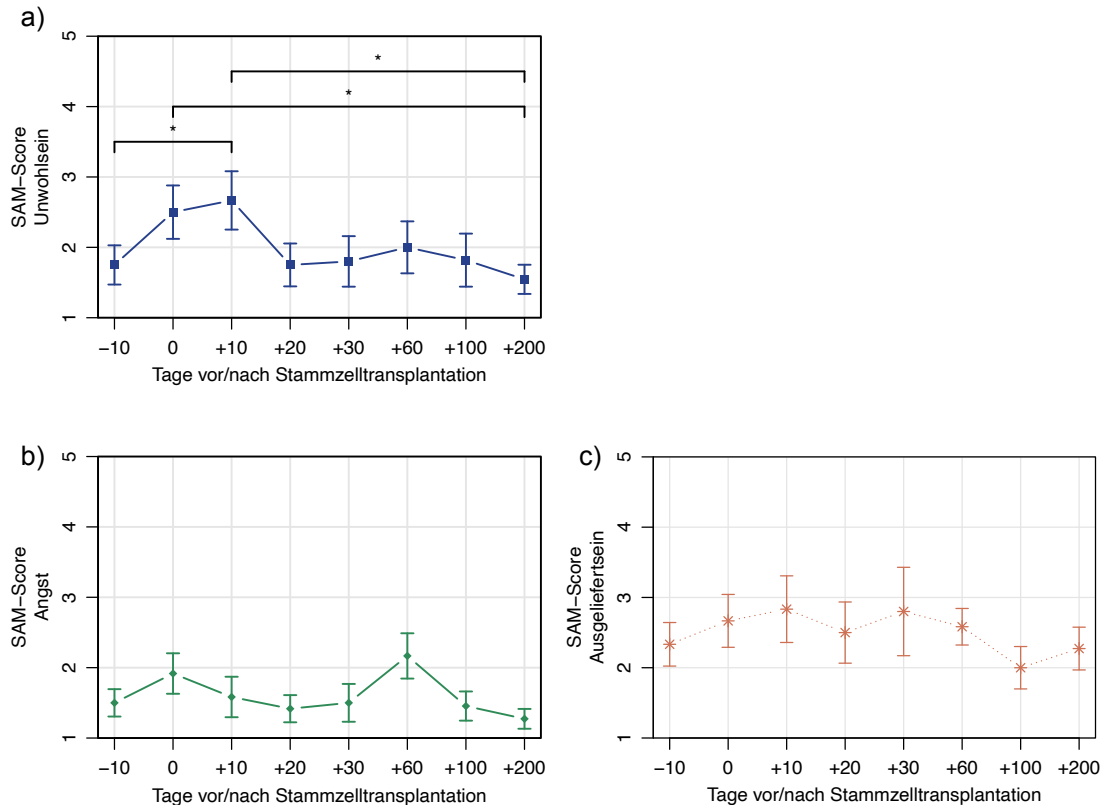


Abbildung 11: Intensität des Unwohlseins, der Angst und des Gefühls des Ausgeliefertseins aus Sicht der 6- bis 12-Jährigen vor, während und nach HSZT.

Abgebildet sind jeweils Mittelwerte und Standardfehler, hohe Scores entsprechen hohem Distress.

**a)** Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des von den 6- bis 12-Jährigen berichteten Unwohlseins zwischen Tag -10 und Tag +10 ( $p = .03$ ). Sowohl zwischen Tag 0 und Tag +200 ( $p = .02$ ) als auch zwischen Tag +10 und Tag +200 ( $p = .04$ ) ließ sich eine signifikante Abnahme des von den 6- bis 12-Jährigen berichteten Unwohlseins feststellen. **b)** Die 6- bis 12-Jährigen bewerteten die Angstintensität mit SAM-Score-Punkten zwischen  $1,42 \pm 0,19$  und  $2,17 \pm 0,32$ . Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Baseline oder Tag 0 und dem Ende des Beobachtungszeitraums. Das deskriptive Maximum an Tag +60 unterschied sich weder signifikant von den SAM-Scores der Baseline, noch von jenen an Tag +200. **c)** Die 6- bis 12-Jährigen bewerteten die Intensität des Gefühls des Ausgeliefertseins mit SAM-Score-Punkten zwischen  $2,00 \pm 0,30$  und  $2,83 \pm 0,47$ . Hier zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Baseline oder Tag 0 und dem Ende des Beobachtungszeitraums.

$p < .05$  (\*),  $p < .01$  (\*\*),  $p < .001$  (\*\*\*) und  $p < .0001$  (\*\*\*\*)

SAM = Self-Assessment Manikin (Fragebogen)

Abbildung modifiziert nach Thiel et al. (Thiel et al., 2022).

Unwohlsein, größere Angst bzw. stärkeres Gefühl des Ausgeliefertseins) entsprachen.

Zwischen der Baseline (SAM-Score =  $1,75 \pm 0,28$  (M  $\pm$  SEM)) und Tag 0 ( $2,50 \pm 0,38$ ) stieg das Unwohlsein an und erreichte an Tag +10 nach HSZT den höchsten über den Transplantationsverlauf gemessenen Wert ( $2,67 \pm 0,41$ ) (Abbildung 11). Zu Tag +20 ( $1,75 \pm 0,30$ ) nahm die Intensität des Unwohlseins ab und hielt sich im Verlauf stabil zwischen Score-Punkten von  $1,55 \pm 0,21$  und  $2,00 \pm 0,37$ , vergleichbar mit dem Zustand vor HSZT.

Zehn Tage nach Gabe der Stammzellen empfanden die 6- bis 12-Jährigen signifikant mehr Unwohlsein als vor Beginn der Transplantation ( $p = .03$ ). Sowohl am Tag der Stammzellgabe ( $p = .02$ ) als auch zehn Tage nach Gabe der Stammzellen ( $p = .04$ ) berichteten sie über signifikant mehr Unwohlsein als am Ende des Beobachtungszeitraums (Thiel et al., 2022).

Während die Angstintensität bis auf einen nicht signifikanten Anstieg an Tag +60 auf  $2,17 \pm 0,32$  SAM-Score-Punkte als konstant niedrig eingeschätzt wurde (range =  $1,42 \pm 0,19$  bis  $1,92 \pm 0,29$ ), bewerteten die 6- bis 12-Jährigen das Gefühl des Ausgeliefertseins als im Vergleich dazu konstant erhöht (range =  $2,00 \pm 0,30$  bis  $2,83 \pm 0,47$ ).

### **Ergebnis Hypothese 1 aus Sicht der pädiatrischen Patientinnen und Patienten selbst**

Während die Depressionssymptome aus Sicht der Jugendlichen an Tag 0 und die Ausprägung des Unwohlseins aus Sicht der 6- bis 12-Jährigen an Tag +10 ein Maximum zeigten, wurde die Angst von beiden Altersgruppen im Vergleich dazu als konstant niedrig eingeschätzt. Das Gefühl des Ausgeliefertseins wurde nur in der Gruppe der 6- bis 12-Jährigen erfasst und als konstant erhöht bewertet.

$H_0$  wird somit für die Dimensionen Angst und Ausgeliefertsein beibehalten. Bezüglich der Ausprägung des Unwohlseins der 6- bis 12-Jährigen kann  $H_0$  in Teilen verworfen werden, da zwischen Tag 0 und Tag +200 die Belastung signifikant abnahm, die höchste und zur Baseline signifikante Belastung jedoch erst an Tag +10 nach HSZT berichtet wurde.

Für die mit dem PHQ-9 erfassten Depressionssymptome darf  $H_0$  verworfen werden, da ein signifikanter und kontinuierlicher Abfall der Depressionssymptome ab Tag 0 beobachtet wurde. Der anhand des PHQ-9s erfasste Anstieg der Depressionssymptome zwischen Baseline und Tag 0 kann nur deskriptiv und nicht inferenzstatistisch unterstützt werden.

### 3.2.3 Analyse der Stressbiomarker

Psychische und körperliche Belastungen können Anpassungsreaktionen des vegetativen Nervensystems, der HPA-Achse und der HPT-Achse auslösen. Diese Anpassungsreaktionen lassen sich durch Veränderungen stress-sensitiver Biomarker wie Alpha-Amylase im Speichel sowie Cortisol und Schilddrüsenparameter im Serum beobachten.

Während Cortisol und Schilddrüsenparameter für jede Altersgruppe bestimmt werden konnten, ergab sich durch die bei kleineren Kindern begrenzte Fähigkeit, ausreichend große Mengen an Speichel auszuspuken, eine Altersbeschränkung. Nur knapp ein Drittel (28,6%) der unter 6-Jährigen generierte auswertbare Speichelproben. Kinder ab sechs Jahren hingegen konnten zuverlässig Speichelproben abgeben. Alle korrekt gewonnenen Speichelproben wurden in der folgenden Auswertung berücksichtigt. Entsprechend ist sie für alle Kinder ab einschließlich 6 Jahren repräsentativ, jedoch nur bedingt für die Kohorte der 0- bis 5-Jährigen (Döring et al., 2023b).

Die Konzentration der Alpha-Amylase im Speichel stieg stetig zwischen Baseline ( $62,2 \pm 12,0$  U/mL ( $M \pm SEM$ )) und Tag +10, wo sie mit  $142,1 \pm 57,7$  U/mL ihr Gesamtmaximum erreichte (Abbildung 12). Dieses war aufgrund der hohen Streuung der Werte an Tag +10 im Vergleich zur Baseline rein deskriptiv ( $p = .68$ ). An Tag +20 kam es zu einer Abnahme der Alpha-Amylase-Konzentration ( $52,9 \pm 9,6$  U/mL), gefolgt von einem kontinuierlichen Anstieg bis zum Ende des Beobachtungszeitraums ( $115,5 \pm 32,5$  U/mL) (Döring et al., 2023b). Eine signifikante Abnahme der Alpha-Amylase-Konzentration ab Tag 0 über den Beobachtungszeitraum zeigte sich nicht im gemischten linearen Model ( $p = .78$ ).

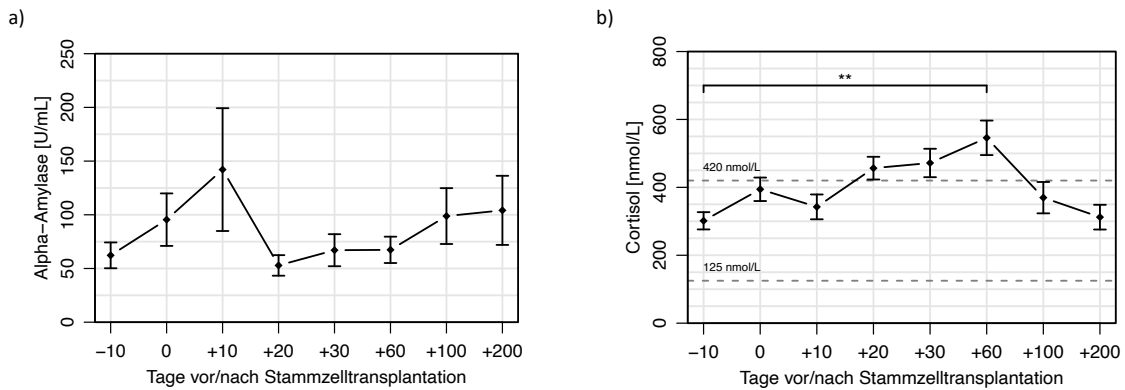


Abbildung 12: Konzentrationen von Alpha-Amylase im Speichel und Cortisol im Serum von pädiatrischen Patientinnen und Patienten vor, während und nach HSZT

Abgebildet sind jeweils Mittelwerte und Standardfehler. **a)** Die Konzentration der Alpha-Amylase im Speichel zeigte an Tag +10 ein deskriptives Maximum. **b)** Die Cortisolkonzentration im Serum erreichte an Tag +60 ein Maximum, das sich signifikant vom Baseline-Wert unterschied ( $p = .007$ ). Die Markierungslinien verorten den physiologischen Referenzbereich morgendlicher Cortisolspiegel zwischen 126 nmol/L und 420 nmol/L.  $p < .05$  (\*),  $p < .01$  (\*\*),  $p < .001$  (\*\*\*) und  $p < .0001$  (\*\*\*\*) Abbildung modifiziert nach Döring et al. (Döring et al., 2023b)

(0,07; [-0,41; 0,54] (Punktschätzer des Steigungsparameters; 95%-Konfidenzintervall)). Referenzwerte für die Konzentration von Alpha-Amylase im Speichel wurden bisher nicht etabliert. Vorangegangene Studien zeigten jedoch, dass der relative Anstieg der Alpha-Amylasekonzentration im Speichel eines Individuums zur Erfassung einer Stressreaktion aussagekräftiger war als die Einordnung von Absolutwerten (Strahler et al., 2010, Granger et al., 2006).

Die Cortisolkonzentration im Serum erreichte nach einem diskontinuierlichen Anstieg ihr im Vergleich zur Baseline ( $301,5 \pm 25,4$  nmol/L) signifikantes Maximum an Tag +60 nach HSZT ( $545,9 \pm 50,9$  nmol/L) ( $p = .007$ ) (Abbildung 12) (Döring et al., 2023b). Einzig an Tag +60 überschritt der gemessene Mittelwert signifikant den oberen Referenzwert von 420 nmol/L ( $p = .02$ ). Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums fielen die Cortisolspiegel kontinuierlich ab auf Werte, vergleichbar mit jenen vor Beginn der HSZT ( $307,3 \pm 36,4$  nmol/L). Das gemischte lineare Model zeigte keine signifikante Abnahme der Cortisolkonzentration ab Tag 0 über den Beobachtungszeitraum ( $p = .17$ ) (-0,33; [-0,81; 0,14]).

Die Serumkonzentrationen der Schilddrüsenparameter TSH, fT3 und fT4 lagen im gesamten Beobachtungszeitraum in ihren jeweiligen Referenzbereichen. Die TSH-Konzentration sank im Mittel zwischen Baseline ( $3,3 \pm 0,7$  mU/L) und Tag 0 ( $2,3 \pm 0,4$  mU/L), wo sie ihr deskriptives Minimum erreichte (Abbildung 13). Im weiteren Verlauf stieg die TSH-Konzentration bis Tag +200 wieder langsam nahezu auf das Ausgangsniveau an ( $3,2 \pm 0,36$  mU/L).

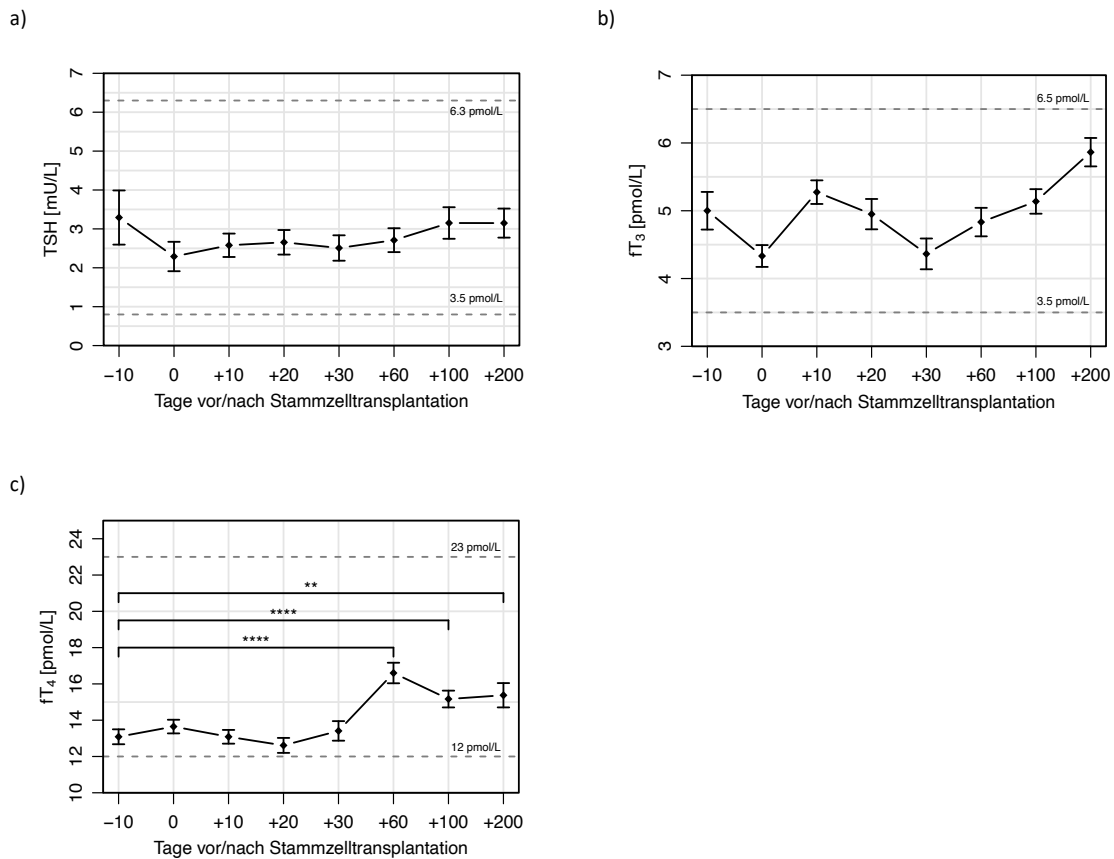


Abbildung 13: Konzentrationen der Schilddrüsenparameter TSH, fT3 und fT4 im Serum von pädiatrischen Patientinnen und Patienten vor, während und nach HSZT

Abgebildet sind jeweils Mittelwerte und Standardfehler. Die Konzentration von fT4 im Serum zeigte sich an Tag +60, +100 und +200 signifikant höher als diejenige Konzentration an Tag -10.  $p < .05$  (\*),  $p < .01$  (\*\*),  $p < .001$  (\*\*\*) und  $p < .0001$  (\*\*\*\*). Die Markierungslinien geben für jedes Hormon den jeweiligen Referenzbereich an.

Abbildung modifiziert nach Döring et al. (Döring et al., 2023b).

Während die fT3-Konzentrationen zwischen Baseline und Tag +30 zwei Schwankungen mit hohen Werten an Tag -10 ( $5,0 \pm 0,3$  pmol/L) und Tag +10 ( $5,2 \pm 0,2$  pmol/L) aufwiesen, zeigten sich die Konzentrationen von fT4 in diesem Zeitraum zwischen  $12,6 \pm 0,4$  pmol/L und  $13,6 \pm 0,4$  pmol/L nahezu konstant. Ab Tag +30 stiegen die Konzentrationen von fT3 kontinuierlich, jedoch nicht



signifikant im Vergleich zur Baseline bis zum Ende des Beobachtungszeitraums ( $5,8 \pm 0,2$  pmol/L). Die Konzentrationen von fT4 hingegen erreichten an Tag +60 ein zur Baseline signifikantes Maximum ( $16,6 \pm 0,6$  pmol/L) ( $p < .0001$ ). Trotz einer Verringerung der Konzentration im weiteren Verlauf wies fT4 noch an Tag +100 ( $p < .0001$ ) und Tag +200 ( $p < .001$ ) im Vergleich zur Baseline signifikant höhere Spiegel auf (Döring et al., 2023b). Im gemischten linearen Model zeigten sich signifikante Anstiege der Konzentrationen von TSH, fT3 und fT4 ab Tag 0 über den Beobachtungszeitraum (TSH ( $p < .01$ ) (0,005; [0,002; -0,008]), fT3 ( $p < .0001$ ) (0,005; [0,003; 0,008]), fT4 ( $p < .001$ ) (0,01; [0,006; 0,019])).

#### **Ergebnis Hypothese 1 anhand der Stressbiomarker**

$H_0$  wird somit für die Verläufe der Biomarker Cortisol und Alpha-Amylase beibehalten.  $H_0$  kann hingegen für die Biomarker fT3, fT4 und TSH verworfen werden, da deren Konzentration über die Messzeitpunkte zwischen Tag 0 und Tag +200 signifikant anstieg.

In der Post-hoc-Analyse zeigten sich im Vergleich zu Baseline signifikante Maxima von Cortisol und fT4 jeweils an Tag +60.

### 3.3 Korrelationen zwischen den Einschätzungen der verschiedenen Rater-Gruppen untereinander und zwischen Rater-Gruppen und Stressbiomarkern

Für die Erfassung der psychischen und körperlichen Belastung von Kindern während HSZT gibt es keinen objektiven externalen Goldstandard, um die Gültigkeit der Einschätzungen verschiedener Rater-Gruppen zu überprüfen (Parsons et al., 1999, Di Giuseppe et al., 2020). Vielmehr stellt sich nach Analyse des Verlaufs der Belastung aus drei verschiedenen Rater-Perspektiven und anhand mehrerer stress-sensitiver Biomarker die Frage, ob und welche Zusammenhänge es zwischen den Einschätzungen gibt und ob sich die berichtete Belastung in einer Veränderung der Stressbiomarker widerspiegelt. Folgende Hypothesen wurden in diesem Zusammenhang überprüft:

*Hypothese 2: Die Fremdeinschätzungen von Personal und Eltern korrelieren signifikant mit den Selbsteinschätzungen der Kinder.*

*Hypothese 3: Die Einschätzungen der somatischen Belastung eines Kindes durch Eltern und Personal stimmen stärker überein als die Einschätzungen der psychischen Belastung eines Kindes.*

*Hypothese 4: Der mit Hilfe der Fragebögen ermittelte Distress spiegelt sich in einer Veränderung der Biomarker wider.*

#### 3.3.1 Korrelationen zwischen Fremd- und Selbsteinschätzungen

Um die Zusammenhänge zwischen den *Fremdeinschätzungen* von Eltern bzw. Personal und den *Selbsteinschätzungen* der Kinder zu untersuchen, wurden Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Die genaue Beschreibung der Auswahl der korrelierten Items findet sich unter 2.5.

Die Selbsteinschätzungen der Kinder und die Fremdeinschätzungen durch Eltern bzw. Personal waren in 12 der 14 untersuchten Zusammenhänge signifikant moderat bis stark korreliert (Tabelle 9). Zwischen Eltern und ihren Kindern bestanden moderate bis starke Übereinstimmungen in allen untersuchten Bereichen (Depressions- und Angstintensität sowie Gefühl des Ausgeliefertseins). Die zwei nicht signifikanten Korrelationen betrafen die

Einschätzungen des Personals in Bezug auf die selbstberichtete Angstaussprägung der Jugendlichen ( $p = 0.11$ ) und das selbstberichtete Ausmaß der Hilflosigkeit der 6- bis 12-Jährigen ( $p = .33$ ) (Thiel et al., 2022).

In allen Fällen korrelierten die Einschätzungen der Eltern mit jenen ihrer Kinder deskriptiv stärker als die Einschätzungen des Personals mit jenen der Kinder.

Tabelle 9: Spearman's Rho der Korrelationen zwischen Selbsteinschätzungen von pädiatrischen Patientinnen und Patienten und Fremdeinschätzungen durch Eltern bzw. Personal im Laufe der HSZT

	ANG		UNW/DEPR				AUS
	Alter	6 – 12	> 13	6 – 12		> 13	
Fragebogen	SAM	GAD-7	SAM-SI	SAM-MI	PHQ-9	PHQ-2	SAM
Eltern	.45***	.65***	.56***	.53***	.46***	.44***	.49***
Personal	.34**	.17	.44***	.38***	.32**	.30**	.10

Zwischen Eltern und ihren Kindern bestanden signifikante moderate bis hohe Übereinstimmungen hinsichtlich der Einschätzungen von Depressions- und Angstintensität sowie dem Gefühl des Ausgeliefertseins. Zwischen Personal und Kindern gab es signifikante moderate Korrelationen hinsichtlich der Einschätzungen der Depressionsintensität aller Altersgruppen und der Angstintensität der 6- bis 12-Jährigen.  $p < .05$  (\*),  $p < .01$  (\*\*),  $p < .001$  (\*\*\*) und  $p < .0001$  (\*\*\*\*)

ANG = Angst, AUS = Ausgeliefertsein, GAD-7 = Fragenbogen Generalized Anxiety Disorder Scale 7, HSZT = Hämatopoetische Stammzelltransplantation, PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9, PO-BaDo = Fragebogen Psychoonkologische Basisdokumentation, SAM = Fragebogen Self-Assessment Manikin, SAM-SI (SAM-single-Item) beschreibt hier die Korrelation des PO-BaDo-Items „Trauer/Niedergeschlagenheit/Depressivität“ mit dem SAM-Item „Unwohlsein“ während SAM-MI (SAM-multi-Item) die Korrelation des Mittelwerts aller PO-BaDo-Items außer „Angst/Sorgen/Anspannung“ und „Hilflosigkeit/Ausgeliefertsein“ mit dem SAM-Item „Unwohlsein“ beschreibt, UNW/DEPR = Unwohlsein, Depression.

Tabelle modifiziert nach Thiel et al. (Thiel et al., 2022).

### Ergebnis Hypothese 2:

$H_0$  („Die Fremdeinschätzungen von Personal und Eltern korrelieren *nicht* signifikant mit den Selbsteinschätzungen der Kinder.“) wird beibehalten für die Einschätzung der Angstaussprägung durch Jugendliche und medizinisches Personal sowie für das empfundene Ausmaß des Ausgeliefertseins aus Sicht der 6- bis 12-Jährigen und des medizinischen Personals.

Dahingegen darf eine moderate bis hohe Übereinstimmung zwischen den Einschätzungen der Eltern und ihrer Kinder in allen erfassten Bereichen (Depression, Angst und Ausgeliefertsein) angenommen werden. Ebenso darf von einer moderaten Übereinstimmung der Einschätzungen zwischen Kindern und medizinischem Personal in Bezug auf Depression in beiden Altersgruppen und die Angstaussprägung der 6- bis 12-Jährigen ausgegangen werden.

### 3.3.2 Korrelationen zwischen Fremdeinschätzungen von Eltern und Personal

Eltern und Personal füllten zur Fremdbeurteilung der körperlichen und psychischen Belastungen eines Kindes den gleichen Fragebogen aus. Für die Überprüfung von Hypothese 3 „Die Einschätzungen der somatischen Belastung eines Kindes durch Eltern und Personal stimmen stärker überein als die Einschätzungen der psychischen Belastung eines Kindes.“ wurden zuerst Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den Einschätzungen von Eltern und Personal auf Subskalenebene gebildet. Für die somatische Subskala ergab sich dabei moderater Zusammenhang von  $r_s(284) = .44$  [.34; .54] ( $p < .0001$ ), für die psychische Subskala ein schwächerer Zusammenhang von  $r_s(276) = .30$  [.18; .40] ( $p < .0001$ ). Da sich beide 95%-Konfidenzintervalle jedoch überlappen, kann nicht von einer stärkeren Übereinstimmung der Einschätzungen von Eltern und Personal in Bezug auf die körperlichen Belastungen der Kinder ausgegangen werden.

Allerdings setzt sich die somatische Subskala aus vier Items, die psychische Subskala aus acht Items zusammen, sodass sogar bei gegensätzlicher Beurteilung einzelner Items der gleiche Mittelwert erzielt werden kann. Um dieser Ungenauigkeit Rechnung zu tragen, wurde zusätzlich eine Item-basierte Auswertung unter Berechnung von Cohens Weighted Kappa ( $K$ ) (Cohen, 1968) für jedes Kind einzeln für beide Subskalen durchgeführt. In dieser verfeinerten Analyse zeigte sich, dass die Inter-Rater-Reliabilität zwischen Eltern und Personal für die somatische Subskala auf Item-Ebene signifikant größer war ( $K = 0.39$ ) als für die psychische Subskala ( $K = 0.18$ ) ( $t(76) = 4.53$ ,  $p < .001$ ) (Thiel et al., 2022, Döring et al., 2023b).

### Ergebnis Hypothese 3:

Während auf Subskalenebene  $H_0$  beibehalten wird, darf auf Item-Ebene angenommen werden, dass die Einschätzungen der somatischen Belastung eines Kindes durch Eltern und Personal signifikant stärker übereinstimmen als die Einschätzungen der psychischen Belastung eines Kindes.

### 3.3.3 Korrelationen zwischen Fragebogen-Scores und Stressbiomarker-Messungen

Um zu evaluieren, ob sich der mit Hilfe der Fragebögen erfasste Distress in einer Veränderung der Biomarker widerspiegelt, wurden Spearman-Korrelationen zwischen den erzielten Fragebogen-Scores und den zeitgleich gemessenen Blut- und Speichelparametern der pädiatrischen Patientinnen und Patienten über alle betreffenden Kinder und Messzeitpunkte berechnet.

Tabelle 10: Spearman's Rho der Korrelationen zwischen Stressbiomarkern in Serum und Speichel pädiatrischer Patientinnen und Patienten und fragebogenbasierter Fremdeinschätzung des Distress durch Eltern und Personal im Laufe der HSZT

	Eltern		Personal	
	somatisch	psychisch	somatisch	psychisch
Cortisol	.06	-.01	.07	0
Alpha-Amylase	.06	.15	-.12	-.07
TSH	-.19**	-.16*	-.11	-.03
fT3	-.22***	-.13	-.25***	-.11
fT4	-.14*	-.10	-.05	-.09

Die Konzentrationen der Stressbiomarker Cortisol (im Serum) und Alpha-Amylase (im Speichel) von pädiatrischen Patientinnen und Patienten während HSZT zeigten sich nicht signifikant korreliert mit der zeitgleich durch Eltern und medizinisches Personal mittels PO-BaDo-Fragebogen eingeschätzten körperlichen (somatischen) oder psychischen Belastung der Kinder. In 5 der 12 untersuchten Korrelationen zwischen den Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Serum und den zeitgleich erhobenen Fremdeinschätzungen zeigten sich hingegen signifikante, schwache, negative Korrelationen.  $p < .05$  (\*),  $p < .01$  (\*\*),  $p < .001$  (\*\*\*) und  $p < .0001$  (\*\*\*\*)

fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Thyroxin, HSZT = Hämatopoetische Stammzelltransplantation, PO-BaDo = Fragebogen Psychoonkologische Basisdokumentation, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Tabelle modifiziert nach Thiel et al. (Thiel et al., 2022)

Cortisol- und Alpha-Amylase-Konzentrationen zeigten ausnahmslos keine signifikanten Korrelationen mit dem in den Fragebögen erfassten Distress (Tabelle 10 und Tabelle 11) (Thiel et al., 2022, Döring et al., 2023b). Zudem waren die Korrelationen schwach ausgeprägt und wiesen über die Fragebögen hinweg keinen einheitlich gerichteten Zusammenhang auf (range von  $r_s = -.18$  bis  $.18$ ).

Demgegenüber korrelierten die Schilddrüsenparameter TSH, fT3 und fT4 in 12 der 27 untersuchten Korrelationen signifikant negativ mit der fragebogenbasiert ermittelten Belastung (Thiel et al., 2022).

Tabelle 11: Spearman's Rho der Korrelationen zwischen Stressbiomarkern in Serum und Speichel pädiatrischer Patientinnen und Patienten und fragebogenbasierter Selbsteinschätzung des Distress im Laufe der HSZT

	Jugendliche		6- bis 12-Jährige		
	PHQ-9	GAD-7	Unwohlsein	Angst	Ausgeliefertsein
<b>Cortisol</b>	.05	.07	.01	-.18	.09
<b>Alpha-Amylase</b>	-.07	-.05	.15	.18	.15
<b>TSH</b>	-.19	<b>-.24*</b>	<b>-.33**</b>	-.11	-.16
<b>fT3</b>	<b>-.36***</b>	<b>-.25*</b>	<b>-.44***</b>	<b>-.25*</b>	<b>-.25*</b>
<b>fT4</b>	-.13	-.08	.03	.18	-.10

Die Konzentrationen der Stressbiomarker Cortisol (im Serum) und Alpha-Amylase (im Speichel) von pädiatrischen Patientinnen und Patienten während HSZT zeigten sich nicht signifikant korreliert mit der zeitgleich fragebogenbasiert selbsteingeschätzten psychischen Belastung. In 4 der 15 untersuchten Korrelationen zwischen den Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Serum und der zeitgleich erhobenen Selbsteinschätzungen zeigten sich hingegen signifikante, schwache - in 2 von 15 moderate - negative Korrelationen.  $p < .05$  (\*),  $p < .01$  (\*\*),  $p < .001$  (\*\*\*) und  $p < .0001$  (\*\*\*\*)

fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Thyroxin, GAD-7 = Fragenbogen Generalized Anxiety Disorder Scale 7 zu Erfassung der Angstintensität, HSZT = Hämatopoetische Stammzelltransplantation, PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9 zur Erfassung der Depressionsintensität, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Tabelle modifiziert nach Thiel et al. (Thiel et al., 2022).

Die Serumkonzentration von fT3 zeigte signifikante negative Korrelationen mit allen von den pädiatrischen Patientinnen und Patienten selbsteingeschätzten Distress-Komponenten: Moderate, negative, signifikante Zusammenhänge bestanden mit der selbstberichteten psychischen Belastung der Jugendlichen im Sinne von Depressionssymptomen ( $r_s(83) = -.36$ ,  $p < .001$ ) und der psychischen

Belastung der 6- bis 12-Jährigen im Sinne von Unwohlsein ( $r_s(81) = -.44, p < .001$ ) (Thiel et al., 2022). Zudem bestanden schwache, signifikante, negative Korrelationen zwischen fT3 und der von den Jugendlichen angegebenen Stärke der Angstsymptomatik ( $r_s(82) = -.25, p = .02$ ), der von den 6- bis 12-Jährigen angegebenen Stärke der Angstsymptomatik ( $r_s(81) = -.25, p = .02$ ) und dem Gefühl des Ausgeliefertseins aus Sicht der 6- bis 12-Jährigen ( $r_s(81) = -.25, p = .03$ ). Ferner korrelierte fT3 schwach, signifikant und negativ mit der körperlichen Belastung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten aus Sicht von Eltern und Personal ( $r_s(239) = -.22, p < .001$  bzw.  $r_s(239) = -.25, p < .001$ ) (Thiel et al., 2022).

Die Serumkonzentrationen von TSH zeigten eine moderate, negative, signifikante Korrelation mit dem selbstberichteten Unwohlsein der 6- bis 12-Jährigen ( $r_s(83) = -.33, p < .01$ ) und schwache, negative, signifikante Korrelationen mit der körperlichen und psychischen Belastung aus Sicht der Eltern ( $r_s(245) = -.19, p < .01$  bzw.  $r_s(243) = -.16, p = .01$ ) (Thiel et al., 2022). Eine weitere schwache, negative, signifikante Korrelation bestand zwischen der TSH-Konzentration und der von den Jugendlichen berichteten Stärke der Angstsymptomatik ( $r_s(84) = -.24, p = .02$ ).

Die Serumkonzentration von fT4 korrelierte ausschließlich mit der von den Eltern wahrgenommenen körperlichen Belastung. Dabei zeigte sich eine schwache, negative, signifikante Korrelation ( $r_s(247) = -.14, p = .03$ ) (Thiel et al., 2022).

#### **Ergebnis Hypothese 4:**

Während  $H_0$ : „Der mit Hilfe der Fragebögen ermittelte Distress spiegelt sich *nicht* in einer Veränderung der Biomarker wider.“ für Alpha-Amylase und Cortisol beibehalten wird, darf sie für die Schilddrüsenparameter in Teilen verworfen werden. Insbesondere für fT3 und TSH darf partiell von einem schwachen bis moderaten, negativen Zusammenhang mit der fragebogenbasiert eingeschätzten körperlichen und psychischen Belastung ausgegangen werden (Tabelle 10 & Tabelle 11).

### 3.4 Einflussfaktoren auf die Distress-Intensität während HSZT

Der dritte Abschnitt des Ergebnisteils beschäftigt sich mit der Identifikation von möglichen Prädiktoren für die Distress-Intensität während Stammzelltransplantationen. Die Erkennung von vulnerablen Gruppen einerseits und von protektiven Faktoren andererseits soll der Entwicklung von Unterstützungsansätzen dienen.

Hierfür wurden die Einflussvariablen *Alter des Kindes*, *Angstneigung der Eltern*, *Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen* sowie *klinische Faktoren* anhand folgender Hypothesen evaluiert:

Hypothese 5: *Jugendliche sind psychisch stärker durch die HSZT belastet als jüngere Kinder.*

Hypothese 6: *Eine erhöhte Angstneigung der Eltern ist assoziiert mit höherem Distress der Kinder im Laufe der HSZT.*

Hypothese 7: *Eine hohe Selbstwirksamkeitserwartung schützt vor erhöhtem Distress während HSZT.*

Hypothese 8: *Es gibt klinische Faktoren, die als Prädiktoren für erhöhten Distress während HSZT dienen können.*

#### 3.4.1 Alter des Kindes

Um die Hypothese „Jugendliche sind psychisch stärker durch die HSZT belastet als jüngere Kinder“ zu überprüfen, wurde die Fremdeinschätzung durch Eltern und Personal herangezogen, da sie im Gegensatz zur Selbsteinschätzung die Betrachtung *aller* Altersgruppen - auch der unter Sechsjährigen - ermöglicht. Da für die Selbsteinschätzung altersadaptierte und damit unterschiedliche Fragebögen verwendet wurden, bietet die Fremdeinschätzung zudem den Vorteil hoher Vergleichbarkeit zwischen den Altersgruppen. Abbildung 14 zeigt die Verläufe der PO-BaDo-Scores aller Subskalen-Rater-Kombinationen für die einzelnen Altersgruppen.



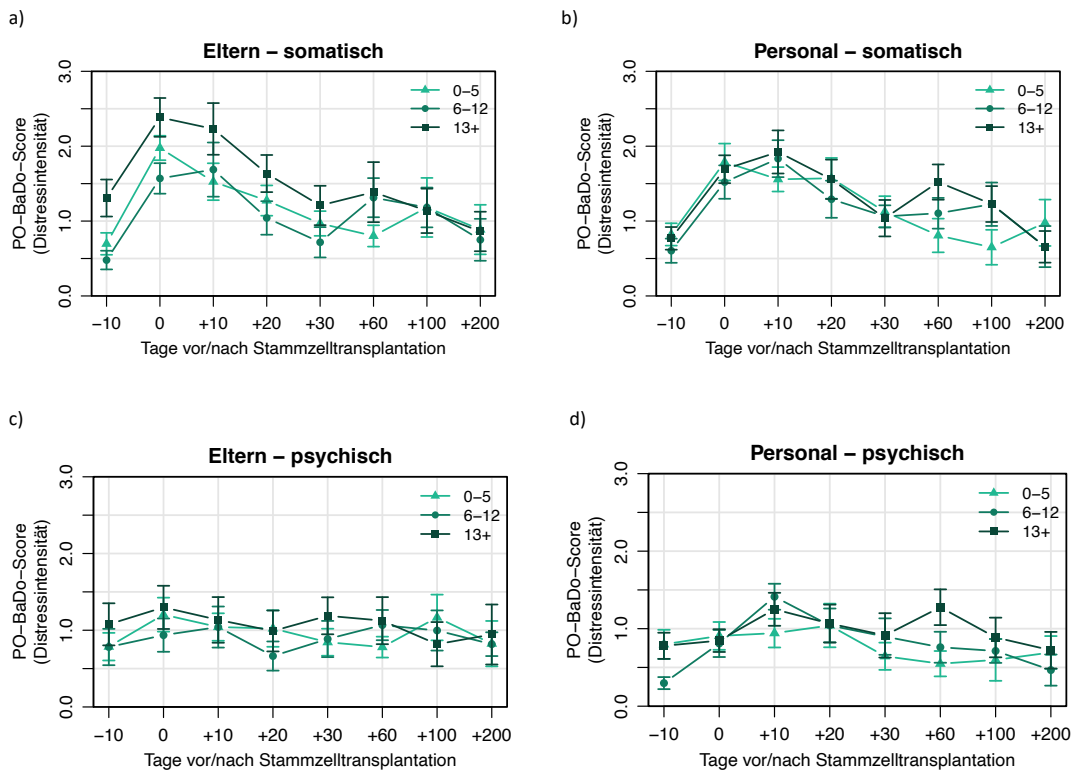


Abbildung 14: Verlauf der körperlichen und psychischen Belastungen pädiatrischer Patientinnen und Patienten nach Altersgruppen aus Sicht von Eltern und Personal vor, während und nach HSZT

Abgebildet sind Mittelwerte und Standardfehler der erzielten Scores der somatischen (körperlichen) (a, b) und psychischen (c, d) Subskalen des PO-BaDo-Fragebogens gemäß der drei Altersgruppen 0-5 Jahre, 6-12 Jahre und  $\geq 13$  Jahre. Hohe Werte entsprechen dabei hohem Distress.

PO-BaDo = Psychoonkologische Basisdokumentation

Abbildung modifiziert nach Döring et al. (Döring et al., 2023b).

Um zu testen, ob sich das Alter je nach Rater unterschiedlich auf die PO-BaDo-Scores der psychischen und körperlichen Subskala auswirkt, wurde das gemischte lineare Modell aus Hypothese 1 um eine Interaktion von Alter (als kontinuierliche Variable) und Subskalen-Rater, wie im statistischen Methodenteil beschrieben, erweitert.

Die 95%-Konfidenzintervalle des Steigungsprädiktors  $\beta_{3j}$  für das Alter schlossen dabei für alle Rater-Subskalen-Kombinationen die 0 mit ein (Tabelle 12) (Döring et al., 2023b, Thiel et al., 2022).

Tabelle 12: 95%-Konfidenzintervalle der Schätzer  $\beta_{3j}$  (Steigungsprädiktor für das Alter gemäß Fremdeinschätzungsgruppe)

Schätzer $\beta_{3j}$	2,5%	97,5%
Personal (somatisch)	-0,018	0,049
Personal (psychisch)	-0,022	0,046
Eltern (somatisch)	-0,044	0,024
Eltern (psychisch)	-0,029	0,039

#### Ergebnis Hypothese 5:

Da die 95%-Konfidenzintervalle des Steigungsprädiktors  $\beta_{3j}$  in allen Fällen die 0 miteinschließen, wird  $H_0$ : „Das Alter hat keine Auswirkung auf die Höhe des PO-BaDo-Scores der psychischen Subskala“ für beide Rater-Gruppen beibehalten. Es darf davon ausgegangen werden, dass Jugendliche aus Sicht von Eltern und Personal *nicht* psychisch (und auch nicht körperlich) stärker durch die HSZT belastet sind als jüngere Kinder.

### 3.4.2 Angstneigung der Eltern

Vor Beginn der HSZT wurden mit Hilfe des State-Trait-Angstinventars (STAI) die akute Zustandsangst (*State-Anxiety*) sowie die generelle Angstneigung (*Trait-Anxiety*) der Eltern gemessen. Die Zustandsangst wurde zusätzlich an Tag +30 und Tag +200 erneut erhoben.

Um zu überprüfen, ob eine erhöhte Angstneigung der Eltern mit höherem Distress der Kinder im Laufe der HSZT assoziiert ist, wurden im ersten Schritt die erzielten Scores von SAM, GAD-7, PHQ-9 und der Subskalen des PO-BaDo pro Kind über alle verfügbaren Messzeitpunkte gemittelt. Im zweiten Schritt wurden Spearman-Korrelationen zwischen dem so pro Fragebogen und Kind errechneten Durchschnitts-Distress über die Zeit und dem Trait-Anxiety-Score der Eltern für das jeweilige Kind gebildet.

In der vorliegenden Stichprobe bestanden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Angstneigung der Eltern und den verschiedenen Distress-Komponenten wie Unwohlsein ( $p = .69$ ), Angst ( $p = .65$  (GAD-7) bzw. ( $p = .41$  (SAM)), Depression ( $p = .69$ ), dem Gefühl des Ausgeliefertseins ( $p = .48$ ),

körperlichen ( $p = .26$ ) oder psychischen ( $p = .07$ ) Belastungen seitens der Kinder (Tabelle 13) (Thiel et al., 2022).

Tabelle 13: Spearman's Rho der Korrelationen zwischen Angstneigung der Eltern und Distress der Kinder im Laufe der HSZT

	Selbsteinschätzung					Fremdeinschätzung			
	6- bis 12-Jährige			Jugendliche		Eltern		Personal	
	UNW	ANG	AUS	PHQ-9	GAD-7	E <sub>körp</sub>	E <sub>psych</sub>	P <sub>körp</sub>	P <sub>psych</sub>
<b>ANDE</b>	-.13	.27	.24	-.12	-.14	.30	.19	.10	.20

Die Angstneigung der Eltern (*ANDE*) korrelierte nicht signifikant mit der Distress-Intensität der Kinder über den Verlauf der HSZT hinsichtlich aller erfasster Distress-Komponenten.

*ANG* = Angst, *AUS* = Ausgeliefertsein,  $E_{psych}$  = psychische Belastungen aus Sicht der Eltern,  $E_{körp}$  = körperliche Belastungen aus Sicht der Eltern,  $P_{psych}$  = psychische Belastungen aus Sicht des Personals,  $P_{körp}$  = körperliche Belastungen aus Sicht des Personals, *GAD-7* = Fragenbogen Generalized Anxiety Disorder Scale 7 (zur Angsterfassung), *HSZT* = Hämatopoetische Stammzelltransplantation, *PHQ-9* = Patient Health Questionnaire 9 (zur Depressionserfassung), *UNW* = Unwohlsein.

Um die altersgetrennten Subgruppen in einer Auswertung gemeinsam betrachten zu können und der Zusammensetzung des Distress' aus verschiedenen Komponenten Rechnung zu tragen, wurden auf Basis der Selbsteinschätzungsfragebögen z-transformierte Distress-Scores, wie im statistischen Methodenteil beschrieben, gebildet.

Zur anschließenden Berechnung der Odds-Ratio wurden die Trait-Angst-Werte gemäß der im STAI-Manual für die Eichstichprobe nach Alter und Geschlecht beschriebenen Kennwerte dichotomisiert (Spielberger et al., 1970). Dabei wurden Trait-Angst-Scores über 35 Punkten als hoch, Trait-Angst-Werte kleiner oder gleich 35 Punkten als niedrig definiert. Die Dichotomisierung der z-transformierten Distress-Werte der Kinder erfolgte analog bei null.

Gemäß der berechneten Odds Ratio (Tabelle 14) hatten in der vorliegenden Stichprobe Kinder von Eltern mit hoher Angstneigung eine 1,3 Mal höhere Chance, hohen Distress zu berichten als Kinder von Eltern mit niedriger Angstneigung. Da das 95%-Konfidenzintervall [0,23; 7,38] eins miteinschloss, war die Chance jedoch nicht signifikant erhöht.

Tabelle 14: Odds Ratio erhöhter Angstneigung der Eltern und Distress ihrer Kinder während HSZT

		Angstneigung der Eltern	
		hoch	niedrig
Distress der Kinder	hoch	7	3
	niedrig	9	5

HSZT = Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen der Zustandsangst der Eltern und dem akuten Distress der Kinder beleuchtet. Hierfür wurden Spearman-Korrelationen zwischen den State-Angst-Scores der Eltern und den zum selben Messzeitpunkt erzielten Scores von SAM, GAD-7 und PHQ-9 ihrer Kinder gebildet. Des Weiteren wurden Spearman-Korrelationen zwischen den State-Angst-Scores der Eltern und der zeitgleich durch die Eltern vorgenommenen Einschätzungen der körperlichen und psychischen Belastungen ihres eigenen Kindes gebildet.

Tabelle 15: Spearman's Rho der Korrelationen zwischen Zustandsangst der Eltern und zeitgleichem Distress ihrer Kinder während HSZT

	Selbsteinschätzung					Elterneinschätzung	
	6- bis 12-Jährige			Jugendliche		alle Altersgruppen	
	UNW	ANG	AUS	PHQ-9	GAD-7	E <sub>körp</sub>	E <sub>psych</sub>
<b>ZADE</b>	.37	.04	.30	<b>.47**</b>	<b>.41*</b>	<b>.35**</b>	<b>.34**</b>

Die Zustandsangst der Eltern (*ZADE*) korrelierte signifikant mit der Intensität der Depressions- und Angstsymptome ihrer jugendlichen Kinder. Zudem korrelierte die *ZADE* signifikant mit der von ihnen selbst eingeschätzten körperlichen und psychischen Belastung ihrer Kinder.

$p < .05$  (\*),  $p < .01$  (\*\*),  $p < .001$  (\*\*\*) und  $p < .0001$  (\*\*\*\*).

*ANG* = Angst, *AUS* = Ausgeliefertsein,  $E_{psych}$  = psychische Belastungen aus Sicht der Eltern,  $E_{körp}$  = körperliche Belastungen aus Sicht der Eltern, *GAD-7* = Fragenbogen Generalized Anxiety Disorder Scale 7 (zur Angsterfassung), *HSZT* = Hämatopoetische Stammzelltransplantation, *PHQ-9* = Patient Health Questionnaire 9 (zur Depressionserfassung), *UNW* = Unwohlsein.

Tabelle modifiziert nach Thiel et al. (Thiel et al., 2022).

In der vorliegenden Stichprobe war die Zustandsangst der Eltern nicht mit der akuten Distress-Intensität der 6- bis 12-Jährigen assoziiert (Tabelle 15). Sie

korrelierte jedoch signifikant und moderat mit dem Ausmaß von Angst- ( $p = .02$ ) und Depressionssymptomen ( $p = .007$ ) der Jugendlichen sowie, gemittelt über alle Altersgruppen, mit der von den Eltern selbst eingeschätzten körperlichen ( $p = .001$ ) und psychischen Belastung ( $p = .001$ ) ihres Kindes (Thiel et al., 2022).

#### **Ergebnis Hypothese 6:**

In der vorliegenden Stichprobe war eine erhöhte Angstneigung der Eltern *nicht* signifikant mit höherem Distress der Kinder im Laufe der HSZT assoziiert, sodass  $H_0$  beibehalten wird.

Es zeigte sich jedoch ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Zustandsangst der Eltern und der Ausprägung von Angst- und Depressionssymptomen ihrer jugendlichen Kinder sowie zwischen der Zustandsangst der Eltern und der von den Eltern eingeschätzten körperlichen und psychischen Belastung ihrer Kinder, gemittelt über alle Altersgruppen.

### 3.4.3 Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen

Der SWE-Fragebogen wurde von allen Kindern ab 13 Jahren zehn Tage vor HSZT sowie an Tag +30 und Tag +200 nach HSZT ausgefüllt. Um zu überprüfen, ob eine hohe Selbstwirksamkeitserwartung vor erhöhtem Distress während HSZT schützt, wurden Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den SWE-Scores und GAD-7- bzw. PHQ-9-Scores desselben Kindes, wie im statistischen Methodenteil beschrieben, berechnet.

Tabelle 16: Spearman's Rho der Korrelationen zwischen Selbstwirksamkeitserwartung und Depressions- bzw. Angstsymptomen von Jugendlichen im Laufe der HSZT

	PHQ-9	GAD-7
SWE	-.11	.01

Die Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen korrelierte nicht signifikant mit der Höhe der selbstberichteten Angst- und Depressionssymptome.

GAD-7 = Fragenbogen Generalized Anxiety Disorder Scale 7 (zur Angsterfassung), HSZT = Hämatopoetische Stammzelltransplantation, PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9 (zur Depressionserfassung), SWE = Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung

In der vorliegenden Stichprobe bestanden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Selbstwirksamkeitserwartung und Depressions- ( $p = .52$ ) oder Angstsymptomen ( $p = .95$ ) von Jugendlichen während HSZT (Tabelle 16) (Thiel et al., 2022).

#### **Ergebnis Hypothese 7:**

In der vorliegenden Stichprobe bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen Selbstwirksamkeitserwartung und Angst- oder Depressionssymptomen bei Jugendlichen während HSZT. Dementsprechend wurde die Nullhypothese „Eine hohe Selbstwirksamkeitserwartung schützt *nicht* vor erhöhtem Distress während HSZT.“ beibehalten.

#### 3.4.4 Klinische Faktoren

Nach Analyse der psychologischen Faktoren, die potenziell Einfluss auf den erlebten Distress der Kinder nehmen können, wird im Folgenden die Auswirkung klinischer Umstände analysiert. Diese lassen sich im Gegensatz zu mentalen Faktoren nicht durch Interventionen verändern. Sie können sich jedoch für die Identifikation vulnerabler Gruppen und damit für deren gezielte Unterstützung eignen.

Untersucht wurde, ob sich *Transplantationsart* (autolog vs. allogene sowie autolog vs. haploident vs. andere-allogene), *Erkrankungsstadium* (Ersterkrankung vs. Rezidiv) und *Dignität der Erkrankung* (maligne vs. nicht-maligne) als Prädiktoren für die Distress-Intensität von Kindern während HSZT eignen.

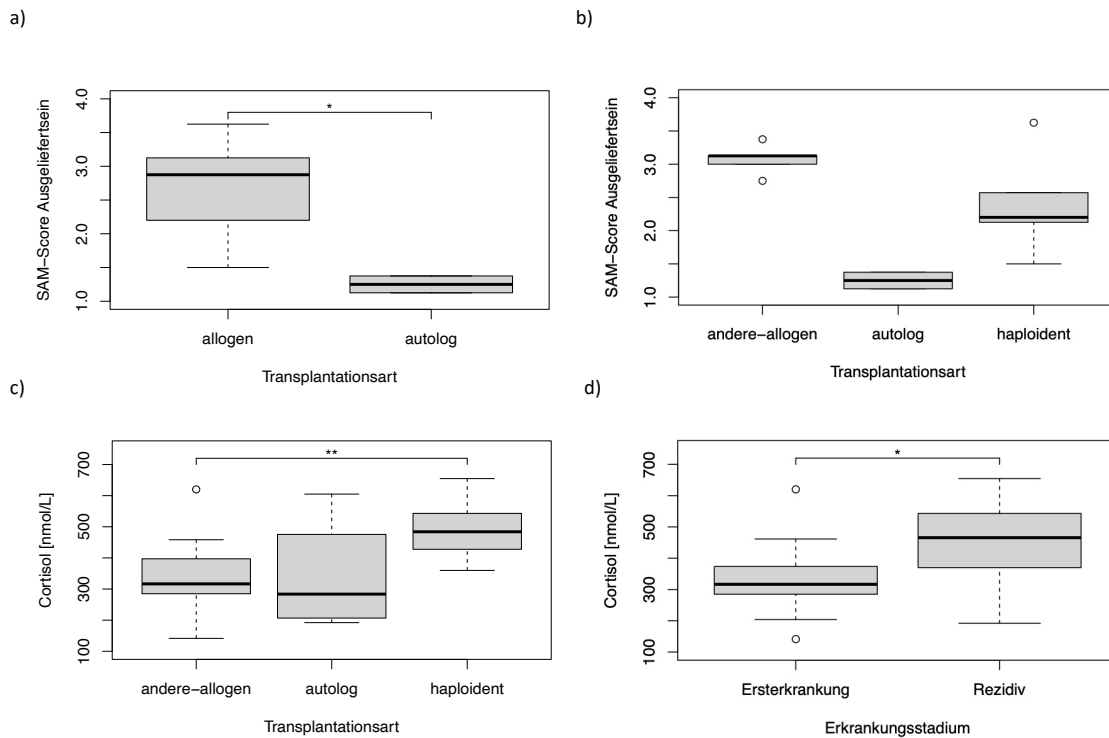
Die Subgruppen innerhalb der einzelnen Auswertungen zeigten keine Unterschiede in Bezug auf das Alter und das Geschlecht (Anhang ab S. 140), sodass eine Homogenität der Subgruppen als Basis für die weiteren Analysen angenommen werden konnte.

Um die Gruppenvergleiche vorzunehmen, wurden für jeden Messparameter die erhobenen Werte pro Kind über alle verfügbaren Zeitpunkte gemittelt. Dies verhinderte, dass einzelne Messzeitpunkte desselben Kindes als unabhängige Beobachtungen in die Auswertung eingingen und ermöglichte, dass die

Messwerte jedes Kindes – auch beispielsweise bei Verkürzung des Beobachtungszeitraums durch Versterben – in gleichem Ausmaß in der Auswertung berücksichtigt wurden. Für alle Prädiktoren wurden die Unterschiede in den jeweiligen Subgruppen hinsichtlich der Biomarker TSH, fT3, fT4, Cortisol und Alpha-Amylase, sowie aller erzielten Fragebogen-Scores untersucht (Anhang ab S. 140).

Dabei zeigte die Dignität der Erkrankung in der vorliegenden Stichprobe keine signifikant unterschiedlichen Effekte auf das Ausmaß der Belastung der Kinder in den jeweiligen Subgruppen in Bezug auf alle erfassten Parameter (Anhang ab S.147). Das Erkrankungsstadium und die Transplantationsart erwiesen sich hinsichtlich der Mehrheit der Parameter ebenfalls nicht als Prädiktoren erhöhter Belastung in den jeweiligen Subgruppen (Anhang ab S.140). Von insgesamt 56 durchgeführten Tests erzielten vier signifikante Ergebnisse, wobei drei von vier signifikanten Unterschieden auf die Transplantationsart zurückzuführen waren: Haploident transplantierte Kinder wiesen signifikant höhere mittlere Cortisolspiegel auf ( $490,5 \pm 92,6$  nmol/L (M  $\pm$  SD)) als Kinder, die eine nicht-haploidente allogene Stammzelltransplantation erhielten ( $339,7 \pm 122,9$  nmol/L) ( $p = .004$ ) (Abbildung 15). Nicht-haploidente allogene Stammzelltransplantationen wurden der Übersichtlichkeit halber in der Abbildung als „andere-allogen“ bezeichnet. Des Weiteren berichteten in der Gruppe der 6- bis 12-Jährigen allogen transplantierte Kinder über ein signifikant stärkeres Gefühl des Ausgeliefertseins ( $2,73 \pm 0,65$  SAM-Score-Punkte) als autolog transplantierte Kinder ( $1,25 \pm 0,18$  SAM-Score-Punkte) ( $p = .040$ ) (Abbildung 15). In der detaillierten Subgruppenanalyse (autolog vs. haploident vs. andere-allogen) erwiesen sich die drei Untergruppen hinsichtlich des berichteten Gefühls des Ausgeliefertseins mittels einfaktorieller ANOVA ebenfalls als signifikant unterschiedlich ( $p = .010$ ). Eine Post-Hoc-Analyse mittels Wilcoxon-Rangsummentest zeigte jedoch infolge der testbedingt verminderten Power einen marginal nicht signifikanten Unterschied zwischen nicht-haploident allogen transplantierten ( $3,08 \pm 0,23$  SAM-Score-Punkte) und autolog transplantierten Kindern ( $1,25 \pm 0,18$  SAM-Score-Punkte) ( $p = .079$ ) (Abbildung 15). Bei der Überprüfung des Einflusses des Erkrankungsstadiums zeigte sich, dass Kinder

mit Rezidiv ( $444,4 \pm 141,48$  nmol/L) knapp signifikant höhere, über den Verlauf der HSZT gemittelte, Cortisolspiegel aufwiesen als ersterkrankte Kinder ( $336,0 \pm 121,58$  nmol/L ( $p = .045$ )) (Abbildung 15) (Thiel et al., 2022).



**Abbildung 15: Einfluss von Transplantationsart und Erkrankungsstadium auf die Distress-Intensität pädiatrischer Patientinnen und Patienten im Laufe der HSZT**

Abgebildet sind Boxplots (Median und Quartilsabstände (25% und 75%)) der erzielten SAM-Scores der 6- bis 12-Jährigen zur Erfassung des Gefühls des Ausgeliefertseins in Abhängigkeit von der Transplantationsart (**a**, **b**) sowie der im Serum über den Verlauf des HSZT gemittelten Cortisolkonzentration in Abhängigkeit von der Transplantationsart (**c**) und in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium (**d**). Hohe Werte entsprechen in allen Abbildungen hohem Distress. Allogene stammzelltransplantierte Kinder berichteten über signifikant stärkere Gefühle des Ausgeliefertseins als autolog stammzelltransplantierte Kinder ( $p = .04$ ). Haploident stammzelltransplantierte Kinder wiesen über den Verlauf der HSZT signifikant höhere Cortisolspiegel auf als nicht-haploident allogene (in der Abbildung mit „andere-allogene“ beschriftet) stammzelltransplantierte Kinder ( $p = .004$ ). Kinder, die aufgrund eines Rezidivs stammzelltransplantiert wurden, wiesen über den Verlauf der HSZT signifikant höhere Cortisolspiegel auf als ersterkrankte Kinder ( $p = .045$ ).

$p < .05$  (\*),  $p < .01$  (\*\*),  $p < .001$  (\*\*\*) und  $p < .0001$  (\*\*\*\*).

HSZT = Hämatopoetische Stammzelltransplantation, SAM = Fragebogen Self-Assessment Manikin  
Abbildung a) modifiziert nach Thiel et al. (Thiel et al., 2022).



### **Ergebnis Hypothese 8:**

In der vorliegenden Stichprobe wirkte sich die Dignität der Erkrankung nicht signifikant unterschiedlich auf den in den Subgruppen erfassten Distress aus. Auch Erkrankungsstadium und Transplantationsart zeigten hinsichtlich der Mehrheit der erfassten Parameter ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Belastung in den jeweiligen Subgruppen. Jedoch erwies sich das Erkrankungsstadium als Prädiktor der Cortisolwerte: Kinder mit Rezidiv zeigten höhere Cortisolspiegel als ersterkrankte Kinder. Die Transplantationsart erwies sich ebenfalls als Prädiktor der Cortisolwerte: Haploident transplantierte Kinder zeigten höhere Cortisolspiegel als Kinder, die eine nicht-haploidente allogene HSZT erhielten. Zudem eignete sich die Transplantationsart als Prädiktor der berichteten Hilflosigkeit der 6- bis 12-Jährigen: Allogen transplantierte Kinder empfanden nach eigener Aussage ein signifikant stärkeres Gefühl des Ausgeliefertseins als autolog transplantierte Kinder.

Die Nullhypothese „Es gibt *keine* klinischen Faktoren, die als Prädiktoren für erhöhten Distress während HSZT dienen können.“ wurde entsprechend für die Dignität der Erkrankung beibehalten, während sie für das Erkrankungsstadium und die Transplantationsart in den oben genannten Aspekten verworfen wurde.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden die körperlichen und psychischen Belastungen von 39 pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Zeitraum von zehn Tagen vor HSZT bis 200 Tagen nach HSZT an insgesamt acht Messzeitpunkten untersucht. Ziel der Studie ist es, durch ein umfassenderes Verständnis von Art und Ausmaß der Belastungen, eine fundierte Grundlage für die Entwicklung angepasster Unterstützungsansätze für Kinder während HSZT zu schaffen. Aus diesem Grund gliedert sich die Arbeit anhand von drei klinisch-praktischen Fragen: Wann - vor, während oder nach HSZT - ist welche Art der Belastung besonders hoch? Wer von den befragten Personengruppen kann Auskunft über die Belastungen geben und welche Eigenschaften oder Voraussetzungen führen dazu, dass Kinder besonders vulnerabel oder besonders resilient gegenüber dem HSZT-assoziierten Stress sind?

Art und Intensität der Belastungen wurden im zeitlichen Verlauf aus verschiedenen Rater-Perspektiven (medizinisches Personal, Eltern und Kinder selbst) fragebogenbasiert beleuchtet. Zusätzlich erfasste die Studie - als eine der ersten bisher publizierten Studien - die Stressbelastung von Kindern während HSZT durch wiederholte Messung stress-sensitiver Biomarker. Zusammenhänge sowohl zwischen den Einschätzungen der verschiedenen Rater-Gruppen untereinander als auch zwischen den Einschätzungen der Rater-Gruppen und Stressbiomarkern wurden überprüft. Darüber hinaus wurde neben dem Einfluss von Alter und klinischen Faktoren auf die Distress-Intensität während HSZT der bisher noch unerforschte Einfluss von Angstneigung der Eltern sowie Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen evaluiert.

In der vorliegenden prospektiven Studie konnte, in Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien, ein Belastungsmaximum hinsichtlich der körperlichen Belastungen um den Tag der Stammzellgabe beobachtet werden (Phipps et al., 2002a, Ullrich et al., 2017, Malaval et al., 2023). Die von den Jugendlichen selbstberichteten Depressionssymptome sowie das von den 6- bis 12-Jährigen selbstberichtete Unwohlsein gipfelten ebenfalls um den Tag der Stammzellgabe. Dieses berichtete Belastungsmaximum spiegelte sich im Verlauf der

Schilddrüsenparameter, nicht jedoch im Verlauf der Cortisol- und Alpha-Amylase-Konzentrationen wider. Während starker Konsens zwischen Eltern und ihren Kindern hinsichtlich der verschiedenen Distress-Aspekte bestand, bestätigten sich die Ergebnisse von Parsons et al. in Bezug auf die Übereinstimmungen zwischen den Fremdeinschätzungen von Eltern und Personal: Es herrschte mehr Einigkeit über die körperlichen Belastungen eines Kindes als über die psychischen (Parsons et al., 1999). Die Schilddrüsenparameter zeigten in 12 von 27 Subgruppenanalysen signifikante negative Korrelationen mit der fragebogenbasiert erhobenen Belastung. Alter, Angstneigung der Eltern und Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen hatten in der vorliegenden Stichprobe keinen signifikanten Einfluss auf die Distress-Intensität der Kinder. Hinsichtlich der klinischen Faktoren konnten wenige Distress-modifizierende Parameter identifiziert werden: Allogen transplantierte Kinder berichteten im Vergleich zu autolog transplantierten Kindern über ein stärkeres Gefühl des Ausgeliefertseins. Zusätzlich wiesen haploident transplantierte Kinder (im Vergleich zu Kindern, die eine nicht-haploidente allogene HSZT erhielten) als auch Kinder mit Rezidiv (im Vergleich zu ersterkrankten Kindern) höhere Cortisolspiegel auf (Thiel et al., 2022, Döring et al., 2023b).

## 4.1 Diskussion der Belastungsverläufe

### 4.1.1 Mittels fragebogengestützter Selbst- und Fremdbeurteilung erhobene Belastungsverläufe

Das vermutete Belastungsmaximum um den Tag der Stammzellgabe mit einer darauffolgenden Abnahme des Distress‘ im weiteren Verlauf der HSZT bestätigte sich für die *körperlichen* Belastungen aus Sicht von Eltern und Personal (Döring et al., 2023b) sowie für die selbstberichteten *Depressionssymptome* der Jugendlichen. Auch das selbstberichtete *Unwohlsein* der 6- bis 12-Jährigen folgte diesem Verlauf mit einem minimal späteren Belastungsmaximum an Tag +10 (Thiel et al., 2022). Dieses Ergebnis ist nicht verwunderlich in Anbetracht der Nebenwirkungen des kurz zuvor abgeschlossenen Konditionierungsregimes -

wie beispielsweise einer ausgeprägten Mukositis mit meist unmöglicher oraler Nahrungsaufnahme - und einer erhöhten psychischen Anspannung angesichts des erhofften, jedoch noch ausstehenden Engraftments.

Das in der vorliegenden Studie berichtete *körperliche* Belastungsmaximum um den Tag der Stammzellgabe steht in Einklang mit den Erkenntnissen von Phipps et al.: In einer zwischen Tag -7 und Tag +42 wöchentlich und in den folgenden sechs Monaten monatlich befragten Kohorte von  $n=153$  Kindern gaben Eltern und Kinder die höchste *körperliche* Belastung der Kinder an Tag +7 an, welche im weiteren Verlauf der HSZT deutlich abfiel (Phipps et al., 2002a). Diese Beobachtung deckt sich mit den Einschätzungen des medizinischen Personals, das eine Kohorte von  $n=64$  pädiatrischen Patientinnen und Patienten alle fünf bis zehn Tage während des stationären Aufenthalts zur HSZT beurteilte: Die höchsten *körperlichen* Belastungen wurden zwischen Tag 0 und Tag +10 nach Übertragung der HSZ dokumentiert (Döring et al., 2023a).

In der Studie von Phipps et al. gipfelte der von den Kindern *selbstberichtete psychische* Distress hingegen bereits eine Woche vor Übertragung der Stammzellen und nahm im weiteren Verlauf ab (Phipps et al., 2002a).

Die zeitliche Diskrepanz des selbstberichteten *psychischen* Belastungsmaximums von sieben Tagen vor Übertragung der HSZ (Phipps et al., 2002a) und der vorliegenden Studie - mit größter Ausprägung der *Depressionssymptome* der Jugendlichen und des *Unwohlseins* der 6- bis 12-Jährigen um den Tag der Übertragung der HSZ - könnte dem Einfluss körperlicher Symptome auf die unterschiedlichen Fragebögen zur Erfassung des psychischen Distress' geschuldet sein: Da der PHQ-9-Fragebogen zur Erhebung von Depressionssymptomen bei Jugendlichen nicht nur kognitive, sondern auch körperliche Items wie *Müdigkeit* und *Appetitverlust* enthält, kann sich der Fragebogenscore sowohl durch körperliche Depressionssymptome als auch durch konditionierungsassoziierten körperlichen Distress erhöhen. Deshalb wurde zusätzlich die validierte Kurzversion des PHQ-9, der PHQ-2, welcher nur die ersten beiden - rein kognitiven - Items *Niedergeschlagenheit* und *Interessensverlust* umfasst, ausgewertet. In dieser Analyse entfiel das zuvor an Tag 0 beobachtete Maximum der Depressionssymptome. Dies weist auf einen

bedeutsamen Einfluss körperlicher Symptome hin, welche sowohl im Rahmen einer Depressions-Reaktion auf die hohe Belastung der HSZT als auch im Zuge der Konditionierung entstehen und sich gegenseitig verstärken können (Felder-Puig et al., 2006). Ebenso differenziert die Dimension *Unwohlsein* des SAM nicht zwischen psychischem und körperlichem Unwohlsein, sodass von einem Einfluss beider Komponenten ausgegangen werden muss.

Im Gegensatz zur körperlichen Belastung zeigte sich die *psychische* Belastung der Kinder *aus Sicht von Eltern und Personal* in der vorliegenden Studie über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant zwischen  $0,61 \pm 0,66$  und  $1,20 \pm 0,69$  PO-BaDo-Score-Punkten (Thiel et al., 2022, Döring et al., 2023b). Dies entspricht auf der Skala von 0 (keine psychische Belastung) bis 4 (maximale psychische Belastung) Score-Punkten einem niedrigen Niveau. Diese Beobachtung konnte in vorangegangenen Studien nicht gemacht werden, welche über eine erhöhte psychische Belastung aus Sicht der Eltern (Phipps et al., 2002a, Felder-Puig et al., 2006) und des Personals (Ullrich et al., 2017) durchschnittlich eine Woche nach Übertragung der Stammzellen mit anschließender Abnahme im weiteren Verlauf berichteten. Der Unterschied könnte in der vorbeschriebenen geringeren Änderungssensitivität der psychischen Subskala im Vergleich zur somatischen Subskala des PO-BaDo begründet sein (Knight et al., 2008). Andererseits ist die von Eltern und Personal berichtete, gleichbleibende Intensität der psychischen Belastungen kongruent mit dem von Kindern und Jugendlichen selbstberichteten Verlauf der Angst und dem Gefühl des Ausgeliefertseins. Während 6- bis 12-Jährige mit  $1,42 \pm 0,19$  bis  $2,17 \pm 0,32$  SAM-Score-Punkten auf der von 1 (kein Distress) bis 5 (maximaler Distress) reichenden Likert-Skala konstant wenig Angst über den Beobachtungszeitraum angaben, berichteten sie mit  $2,00 \pm 0,30$  bis  $2,83 \pm 0,47$  SAM-Score-Punkten auf derselben Skala über ein konstant erhöhtes Gefühl des Ausgeliefertseins. Jugendliche hingegen gaben eine konstant grenzwertig erhöhte Angst mit  $3,84 \pm 0,79$  bis  $5,83 \pm 1,63$  GAD-7-Score-Punkten an, die erst an Tag +100 abnahm. Dabei kann ab einem Schwellenwert von fünf Punkten auf der GAD-7-Skala von Symptomen einer beginnenden Angststörung gesprochen werden (Spitzer et al., 2006). Da in den wenigen,

bisher über den Distress von Kindern während der akuten HSZT-Phase publizierten, Studien keine kontinuierliche zeitliche Aufschlüsselung der selbstberichteten psychischen Distress-Komponenten erfolgte, stellen diese Ergebnisse eine neue Erkenntnis über Art und Ausmaß der psychischen Belastungen dar.

Darüber hinaus ist bemerkenswert, dass in der vorliegenden Studie sowohl die selbstberichteten Depressions- als auch die Angstsymptome der Jugendlichen vor Beginn der HSZT signifikant stärker ausgeprägt waren als am Ende des Beobachtungszeitraums (Thiel et al., 2022). Die Erkenntnis, dass pädiatrische Patientinnen und Patienten schon bei Aufnahme ins Krankenhaus vor HSZT erhöhte Distress-Level aufweisen, findet sich ebenfalls in vorangegangenen Studien (Phipps et al., 2002a, Malaval et al., 2023). Angst- und Depressionssymptome wurden in der Studie von Phipps et al. mit weiteren psychischen Distress-Komponenten unter dem Begriff *Beeinträchtigung der Stimmung* zusammengefasst. Kinder verorteten die stärkste Beeinträchtigung eine Woche vor Übertragung der HSZ, gefolgt von einer nahezu kontinuierlichen Abnahme der Belastung (Phipps et al., 2002a). Damit in Einklang stehen die bereits fünf Tage vor Übertragung des Stammzellen gipfelnden und im weiteren Verlauf abnehmenden selbstberichteten Distress-Scores einer Kohorte von  $n=40$  Patientinnen und Patienten zwischen 10 und 18 Jahren unter Verwendung des NCCN Distress-Thermometers (Malaval et al., 2023).

Diese Beobachtung könnte in der Fähigkeit der Jugendlichen begründet sein, die Herausforderungen der intensiven und langwierigen Therapie bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus zu überblicken. Eine ideale Unterstützung sollte demnach bereits vor Beginn der HSZT ansetzen (Thiel et al., 2022).

#### 4.1.2 Mittels Stressbiomarkern erhobene Belastungsverläufe

Zusätzlich zur fragebogenbasierten Erfassung der Belastung wurde in der vorliegenden Studie - als eine der ersten - überprüft, ob sich Stressbiomarker als Belastungsindikatoren im Laufe einer HSZT bei Kindern eignen. Der hypothetisierte Belastungsverlauf mit einem Maximum an Tag 0 und nachfolgender Abnahme der Belastung bis zum Ende des

Beobachtungszeitraums an Tag +200 konnte für die Schilddrüsenparameter, nicht jedoch für den Verlauf der Cortisol- und Alpha-Amylase-Spiegel bestätigt werden.

#### 4.1.2.1 Alpha-Amylase

Die Alpha-Amylase-Konzentration im Speichel erreichte an Tag +10 nach Übertragung des HSZ ein nicht signifikantes, aber deskriptives Maximum, welches im Einklang mit der vermuteten erhöhten Belastung um den Tag der Stammzellgabe steht (Döring et al., 2023b). Eine Veränderung der Enzymfreisetzung im Rahmen des Zelluntergangs bei zeitgleich auftretender oraler Mukositis zeigte sich in vorangegangenen Untersuchungen nicht: Bei 25 autolog transplantierten erwachsenen Patientinnen und Patienten konnte trotz ausgeprägteste Mukositis an Tag +8 nach Gabe der HSZ kein signifikanter Unterschied zwischen den Alpha-Amylase-Spiegeln an Tag -3 und Tag +7 festgestellt werden (Avivi et al., 2009). In der vorliegenden Studie fielen die Alpha-Amylase-Spiegel zwischen Tag +10 und +20 nach Übertragung des HSZ ab, gefolgt von einer langsamen Steigerung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Im Unterschied dazu verdoppelten sich die Alpha-Amylase-Spiegel bei 41 erwachsenen Patientinnen und Patienten einen Monat nach HSZT im Vergleich zum Baselinewert vor HSZT (Imanguli et al., 2007). Während viele Studien die Eignung von Alpha-Amylase als Stressbiomarker im Speichel bei Kindern bestätigten (Strahler et al., 2010, Granger et al., 2006), untersuchten bisher nur sehr wenige Studien die Konzentration von Alpha-Amylase im Speichel während HSZT, darunter keine mit pädiatrischer Kohorte (Avivi et al., 2009, Imanguli et al., 2007). Die vorliegenden Daten liefern deshalb erste, insbesondere für die akute Phase der HSZT detaillierte, Erkenntnisse. Um zu evaluieren, ob sich Alpha-Amylase als Belastungsindikator während pädiatrischer HSZT eignet, werden jedoch weitere Studien mit größeren Kohorten benötigt (Döring et al., 2023b).

#### 4.1.2.2 Cortisol

Die Cortisolspiegel zeigten nach einem diskontinuierlichen Anstieg ein zur Baseline und zum oberen Referenzrahmen signifikantes Maximum an Tag +60 nach Übertragung der Stammzellen (Döring et al., 2023b). Im Vergleich zur erwarteten - und mit Hilfe der Fragebögen berichteten - Belastung trat dies verzögert auf. Grund hierfür könnte sein, dass 22% der Cortisolmessungen zwischen Tag -10 und Tag +30 nach Übertragung des HSZ wegen interferierender Glucocorticoidgaben nicht in die Auswertung eingeschlossen werden konnten, wovon die meisten den Tag der Stammzellgabe selbst betrafen. Der erwartete Cortisolanstieg um den Tag der Stammzellgabe (Döring et al., 2023a) könnte demzufolge verpasst worden sein.

In einer Kohorte von  $n=40$  pädiatrischen Patientinnen und Patienten während HSZT zeigten sich die morgens im Serum bestimmten Cortisolspiegel - ebenfalls unter Ausschluss von Messungen in zeitlichem Zusammenhang mit Glucocorticoidgaben - an Tag +7 signifikant im Vergleich zum oberen Referenzrahmen erhöht. An allen Folgemesszeitpunkten bis zum Entlasstag lagen die Cortisolspiegel deskriptiv oberhalb des Referenzrahmens. Am Entlasstag waren die Cortisolspiegel erneut signifikant zum oberen Referenzrahmen erhöht (Malaval et al., 2023). Der Entlasstag wurde im Median 51,5 Tage (range = 24 bis 155) nach Übertragung der HSZ erreicht. Die zweite signifikante Cortisolspiegelerhöhung in der von Malaval et al. untersuchten Kohorte steht entsprechend in Einklang mit den zum oberen Referenzrahmen erhöhten Cortisolspiegeln an Tag +60 in der vorliegenden Stichprobe.

Bei regulärem Ablauf der Transplantation repräsentiert Tag +60 nach Übertragung der Stammzellen den ersten Messzeitpunkt, der in die ambulante Nachsorge fällt. Die Freude über die bisher geglückte HSZT ist gegebenenfalls abgeklungen, doch eine Rückkehr in den Alltag aufgrund der weiterhin erhöhten Schutzbedürftigkeit noch nicht möglich. Diese Phase des Abwartens könnte mit gesteigertem unterschwelligem Distress verbunden sein, welcher in erhöhten Cortisolspiegeln Ausdruck findet.

Zur weiteren Einordnung des beobachteten Cortisolverlaufs während HSZT liegen nur wenige Studien vor, die entweder keine genaue Angabe über den



Zeitpunkt der Cortisolmessung zum Transplantationstag machen (Xie et al., 2022) oder nur eine sehr kleine Fallzahl von  $n=4$  Kindern umfassen (Holochwost et al., 2020). Die vorliegende Studie ist deshalb bestrebt, mit ersten differenzierten Ergebnissen Aufschluss über den Verlauf von Cortisolspiegeln während HSZT zu geben.

#### 4.1.2.3 Schilddrüsenparameter

Im Gegensatz zu Alpha-Amylase und Cortisol können sich Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei erhöhter Belastung *verringern* (Helmreich et al., 2005, Nadolnik, 2011). Vorangehende Studien, welche die Serumkonzentrationen von TSH, fT3 und fT4 pädiatrischer Patientinnen und Patienten im Laufe der HSZT bestimmten, zeigten - in Übereinstimmung mit der vorliegenden Stichprobe - keine signifikanten Abweichungen vom physiologischen Referenzbereich (Döring et al., 2023a, Malaval et al., 2023).

Die Konzentrationen von TSH und fT4 wiesen jedoch zwischen Tag 0 und Tag +30 nach Übertragung der HSZ deskriptiv niedrigere Werte auf und stiegen, wie auch fT3, zum Ende des Beobachtungszeitraums hin an. Die Konzentration von fT4 zeigte sich ab Tag +60 signifikant erhöht gegenüber den Baseline-Werten (Döring et al., 2023b). Das gemischte lineare Model zeigte signifikante Anstiege der Konzentrationen von TSH, fT3 und fT4 über die Messzeitpunkte von Tag 0 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an Tag +200 (TSH ( $p < .01$ ) (0,005; [0,002; -0,008] (Punktschätzer des Steigungsparameters; 95%-Konfidenzintervall)), fT3 ( $p < .0001$ ) (0,005; [0,003; 0,008]), fT4 ( $p < .001$ ) (0,01; [0,006; 0,019])). Die Verminderung der Schilddrüsenparameter in der akuten Phase der HSZT und ihr nachfolgender Anstieg deckt sich mit der initial erhöhten psychischen und körperlichen Belastung und der anschließenden Erholung. Zugleich müssen die Auswirkungen der akuten Toxizität des Konditionierungsregimes berücksichtigt werden, da eine Abnahme von Schilddrüsenhormonkonzentrationen unter Chemotherapie bereits nachgewiesen wurde (Huang et al., 2013). Obwohl die Hypothyreose eine bekannte Langzeitfolge der HSZT im Kindesalter ist (Matsumoto et al., 2004, Jung et al., 2013, Sanders et al., 2009), gibt es bisher kaum publizierte

Erkenntnisse über Schilddrüsenhormonveränderungen in den ersten 30 Tagen nach Übertragung der HSZ (Döring et al., 2023b). Das *Euthyroid Sick Syndrome* (ESS), eine durch Situationen erhöhter Belastung des Körpers auftretende Verminderung von  $fT_3$  - unter Umständen auch von TSH - bei fehlender Schilddrüsenpathologie, ist eine bekannte mögliche transiente Komplikation innerhalb der ersten drei Monate nach HSZT (Lee et al., 2018). Noch wird diskutiert, ob es sich dabei um eine adaptive Stressreaktion handelt, die durch eine geringere Stimulation des Metabolismus Energie einspart oder maladaptiv die Erholung des Organismus behindert (Jung et al., 2013). Lee et al. zeigten in einer Kohorte von  $n=186$  Kindern im ersten Jahr nach HSZT, dass das ESS signifikant am häufigsten einen Monat nach Gabe der Stammzellen auftrat, was gleichzeitig dem ersten Messzeitpunkt nach Übertragung der HSZ in der Studie entsprach (Lee et al., 2018). Dies legt die Vermutung nahe, dass – ähnlich wie in vorliegender Studie - eine Abnahme der Schilddrüsenhormonparameter bereits in den ersten 30 Tagen nach HSZT erfolgt sein könnte.

In welchem Verhältnis die HSZT-assoziierte Toxizität, der daraus resultierende körperliche Distress oder der psychische Distress in der akuten Phase der HSZT für die Verringerung der Schilddrüsenhormonkonzentration verantwortlich sind, gilt es in Folgeforschungsprojekten – beispielsweise mit psychologisch unterstützten Kontrollgruppen – zu klären.

## 4.2 Diskussion der Korrelationen

Um ein umfassenderes Verständnis der enormen Belastungen einer HSZT im Kindesalter zu entwickeln, ist eine Zusammenführung der unterschiedlichen Perspektiven der Beteiligten entscheidend. Während Kinder unmittelbar Auskunft über ihr seelisches und körperliches Wohl geben können, kann diese Fähigkeit durch Nebenwirkungen der HSZT stark beeinträchtigt sein; zusätzlich bestehen Einschränkungen der Kommunikationskompetenz in Abhängigkeit vom Alter. Die Einschätzung der Eltern basiert auf einer langjährigen, persönlichen Bindung zum Kind, ist jedoch unter Umständen stark durch die eigene emotionale Beteiligung gefärbt (Feichtl et al., 2010, Forinder et al., 2006, Parsons et al., 1999, Angold et al., 1987). Das medizinische Personal hingegen verfügt über

große Erfahrung in der Begleitung von Kindern während HSZT, jedoch limitieren Schicht- und Stationswechsel die persönliche Beziehung zum Kind (Ullrich et al., 2017). Schließlich ermöglichen Stressbiomarker eine biologische Perspektive auf die Belastungen der Kinder, sind jedoch vielen, insbesondere medikamentösen, Einflüssen unterworfen. Nicht die Bestimmung der besten Informationsquelle, sondern die Analyse aller Perspektiven und deren Zusammenhänge erschaffen ein klares, ausführliches Bild der Belastungen.

#### 4.2.1 Korrelationen zwischen Fremd- und Selbsteinschätzungen

Über alle erfassten Dimensionen hinweg – Angst, Depression und dem Gefühl des Ausgeliefertseins – korrelierten die Einschätzungen von Eltern und Kindern signifikant und moderat bis hoch (Thiel et al., 2022). Dies steht in Einklang mit vorangegangenen Untersuchungen, die ähnlich starke Korrelationen von  $r = .48$  hinsichtlich der Einschätzung des psychischen Distress‘ zwischen Eltern und ihren Kindern beschrieben (Phipps et al., 2002a). Auch zwischen den Einschätzungen des medizinischen Personals und jenen der Kinder fanden sich überwiegend signifikante, moderate Korrelationen, die jedoch deskriptiv niedriger als die Korrelationen zwischen Eltern und ihren Kindern ausfielen (Thiel et al., 2022). Unterstützt wird diese Beobachtung von den Ergebnissen von Felder-Puig et al. und Phipps et al., die beide ebenfalls in Kohorten von  $n=68$  bzw.  $n=105$  Kindern während HSZT höhere Übereinstimmungen zwischen Eltern und Kindern als zwischen medizinischem Personal und Kindern hinsichtlich der Einschätzung der körperlichen und psychischen Belastungen beobachteten (Felder-Puig et al., 2006, Phipps et al., 1999). Die geringere Übereinstimmung der Einschätzungen von medizinischem Personal und Kindern könnte einerseits dem Umstand geschuldet sein, dass sich Kind und Personal durch Schichtwechsel möglicherweise zum Beurteilungszeitpunkt erst kurze Zeit kennen. Andererseits durchlaufen alle Kinder die Transition von der stationären Behandlung, wo sie zum Zeitpunkt der Entlassung zu den gesündesten Kindern zählen, in die ambulante Nachsorge, wo sie für das dortige medizinische Team wiederum vorerst die kränksten Kinder darstellen. Verschiedene

Referenzrahmen von Kindern und Behandelnden hinsichtlich der Belastungen könnten somit ebenfalls zu divergenten Einschätzungen führen.

Der stärkste Dissens zwischen medizinischem Personal und Kindern betraf das Gefühl des Ausgeliefertseins. Hier fand sich die niedrigste und gleichzeitig nicht signifikante Korrelation. Grund könnte eine kognitive Dissonanz des Personals sein: Durch die Umsetzung der lebensrettenden Therapie, die jedoch mit Isolation und körperlicher Schwächung einhergeht, ist es, ohne es zu wollen, indirekt Auslöser der von den Kindern empfundenen Hilflosigkeit.

#### 4.2.2 Korrelationen zwischen Fremdeinschätzungen von Eltern und Personal

Die Fremdeinschätzungen von Eltern und Personal zeigten auf Item-Ebene signifikant höhere Übereinstimmungen hinsichtlich der körperlichen Belastungen eines Kindes als hinsichtlich der psychischen. Einfach gesagt: Es herrscht mehr Einigkeit über direkt beobachtbare Belastungen als darüber, was ein Kind denkt oder fühlt (Thiel et al., 2022, Döring et al., 2023b). Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Erkenntnissen mehrerer Studien über den Distress von Kindern während des ersten halben Jahres nach HSZT (Rodrigue et al., 1995, Phipps et al., 1999, Parsons et al., 1999). Eltern und Pflege schätzten Verhaltensänderungen der Kinder ähnlich ein, wohingegen die Bewertung der Angst der Kinder divergierte (Rodrigue et al., 1995). Während Eltern und Pflege Korrelationen von  $r = .62$  bezüglich der Einschätzung des körperlichen Distress erzielten, erreichten sie bezüglich der Einschätzung der Stimmungsbeeinträchtigung nur  $r = .25$  (Phipps et al., 1999). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Erfassung psychischer Belastungen während HSZT besonderer Aufmerksamkeit im klinischen Alltag bedarf und eine direkte Befragung der Kinder, sofern möglich, unersetzlich ist (Thiel et al., 2022).

### 4.2.3 Korrelationen zwischen Fragebogen-Scores und Stressbiomarker-Messungen

Die mit Hilfe der Fragebögen erfasste Belastung spiegelte sich nicht in einer Veränderung der Stressbiomarker Cortisol und Alpha-Amylase wider (Döring et al., 2023b). Hingegen verringerte sich die Konzentration der Schilddrüsenparameter bei 12 von 27 untersuchten Distress-Komponenten mit steigender Belastung (Thiel et al., 2022).

Die vorliegende Studie ist eine der ersten publizierten Studien, die die Eignung von Stressbiomarkern zur Belastungserfassung während HSZT bei Kindern überprüft. Cortisol- und Alpha-Amylase-Konzentrationen steigen bei gesunden Versuchspersonen unter erhöhter Stressbelastung an (Nater et al., 2013, Strahler et al., 2010). Dass diese positive Korrelation in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden konnte, könnte mehrere Gründe haben: Auch wenn durch Ausschluss der durch Glucocorticoidgaben beeinflussten Cortisolmessungen eine gewisse Kontrolle der medikamentösen Wechselwirkungen erzielt wurde, könnte die Aussagekraft der Stressbiomarker durch die vielfältigen medikamentösen Einflüsse während HSZT beeinträchtigt sein (van Stegeren et al., 2006, Strahler et al., 2011, Granger et al., 2009). Zusätzlich verringerte die bei Kindern unter sechs Jahren begrenzte Fähigkeit, ausreichend große Mengen an Speichel auszuspuken, die Stichprobengröße für die Analyse der Alpha-Amylase im Durchschnitt um 33%.

In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien (Nadolnik, 2011, Helmreich et al., 2005) zeigte sich in der vorliegenden Studie eine erhöhte Belastung in 12 von 27 untersuchten Distress-Komponenten signifikant negativ mit den Schilddrüsenparameterkonzentrationen, insbesondere fT3 und TSH, korreliert. Ob diese Korrelation Ausdruck einer Distress-vermittelten Reduktion der Schilddrüsenparameterkonzentration ist oder Ausdruck der zeitgleich mit dem höchsten Distress einwirkenden Toxizität der Konditionierung oder ob die Toxizität der Konditionierung den erhöhten Distress bedingt, welcher wiederum zu einer Reduktion der Schilddrüsenparameterkonzentration führt, muss in Folgestudien untersucht werden (Abbildung 16).

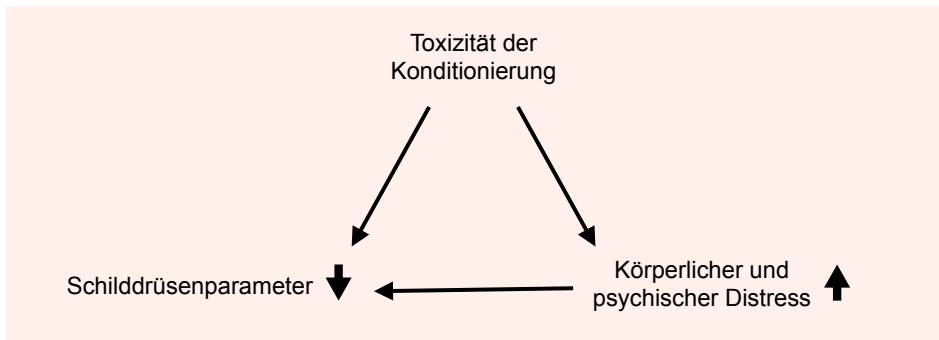


Abbildung 16: Mögliche Kausalitätsbeziehungen zwischen einer Reduktion der Schilddrüsenparameterkonzentrationen, Toxizität der Konditionierung und körperlichem sowie psychischem Distress

### 4.3 Diskussion der Einflussfaktoren

Es wurde der Einfluss von Alter, Angstneigung der Eltern, Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen und klinischen Faktoren auf den von Kindern während HSZT erlebten Distress evaluiert. Ziel war es dabei, vulnerable Gruppen zu identifizieren, um ihnen besondere Unterstützung zukommen lassen zu können und protektive Faktoren zu erkennen, um diese gegebenenfalls durch Interventionen zu stärken.

#### 4.3.1 Alter des Kindes

In der vorliegenden Studie konnte die Hypothese, dass Jugendliche psychisch stärker durch die HSZT belastet seien als jüngere Kinder, nicht bestätigt werden (Thiel et al., 2022, Döring et al., 2023b). In einer Kohorte von  $n=165$  Kindern zwischen 5 und 17,9 Jahren während HSZT zeigte sich hingegen, dass ab einem Alter von 12 Jahren ein höheres Alter mit erhöhtem körperlichen Distress und einer stärkeren Ausprägung der Stimmungsbeeinträchtigung assoziiert waren (Ullrich et al., 2017). Die Diskrepanz der Ergebnisse könnte darin begründet sein, dass in der vorliegenden Studie ausschließlich die *Fremdeinschätzungen* von Eltern und Personal zur Evaluation der altersabhängigen Distress-Intensität herangezogen wurden. Dies ermöglicht zwar einerseits eine Berücksichtigung kleinerer Kinder, die noch keine Selbsteinschätzung vornehmen können,

beleuchtet aber die empfundene Distress-Intensität nur aus der Außenperspektive. Vorangegangene Erkenntnisse stützen diese Vermutung: Während gemäß der elterlichen Einschätzung kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und dem Ausmaß der Stimmungsbeeinträchtigung während pädiatrischer HSZT festgestellt wurde, zeigte sich in der Selbsteinschätzung der Kinder ein höheres Alter mit einer signifikant stärkeren Stimmungsbeeinträchtigung assoziiert (Phipps et al., 2002b). Eine Folgestudie mit für alle Altersgruppen identischen und damit direkt vergleichbaren Selbsteinschätzungsfragebögen wäre deshalb von großem Vorteil.

#### 4.3.2 Angstneigung der Eltern

Obgleich vielfach gezeigt wurde, dass eine erhöhte *Angstneigung* der Eltern mit einer erhöhten Ängstlichkeit ihrer Kinder assoziiert ist (Burstein et al., 2010, Biederman et al., 2006, Pao und Kazak, 2015, Turner et al., 1987, Weissman et al., 1984), handelt es sich bei der vorliegenden Studie um die erste, die diesen Zusammenhang im Kontext der pädiatrischen Stammzelltransplantation untersucht. Dies ist insbesondere von großer Bedeutung, da durch eine psychotherapeutische Begleitung der Eltern während HSZT ihres Kindes möglicherweise nicht nur die Eltern, sondern indirekt auch ihre Kinder erfolgreich unterstützt werden könnten.

In der vorliegenden Stichprobe konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden (Thiel et al., 2022). Allerdings führte die Altersadaptierung der Selbsteinschätzungsfragebögen zu einer deutlichen Reduktion der Stichprobengröße in den einzelnen Korrelationen, sodass sich die Teststärke der einzelnen Analysen verringerte. Zusätzlich übernahm der Elternteil, welcher an Tag -10 das State-Trait Angstinventar ausfüllte, zumeist nicht allein die Begleitung des Kindes während HSZT. Die nicht erfasste Angstneigung des zweiten Elternteils könnte somit die Korrelationen beeinflusst haben.

In vorangegangenen Studien wurde beobachtet, dass Kinder von Eltern mit *Angststörungen* selbst häufiger Angsterkrankungen entwickeln als Kinder von Eltern ohne Angststörungen (Burstein et al., 2010, Biederman et al., 2006). Die zu Beginn der HSZT empfundene Angst der Eltern stellt jedoch im Gegensatz zu

den *irrationalen* Ängsten einer Angststörung, eine rationale Befürchtung dar. Da sich diese adaptive, temporäre Angst, unter Umständen besser durch die Zustandsangst der Eltern abbilden lässt, wurden zusätzlich Korrelationen zwischen der Zustandsangst der Eltern und den verschiedenen Distress-Komponenten der Kinder berechnet. Hierbei zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang sowohl zwischen Angst- und Depressionssymptomen der Jugendlichen und der Zustandsangst der Eltern als auch zwischen der von den Eltern eingeschätzten körperlichen und psychischen Belastung ihrer Kinder und der Zustandsangst der Eltern (Thiel et al., 2022). Letzterer Zusammenhang findet sich in einer Studie von Barrera et al. in Teilen bestätigt: Der von  $n=26$  Müttern eingeschätzte emotionale Distress ihrer Kinder sechs Monate nach HSZT korrelierte signifikant positiv mit der selbsteingeschätzten Zustandsangst der Mütter. Allerdings zeigte sich diese Korrelation nicht in den Befragungen vor HSZT (Barrera et al., 2000). Verschiedene unterliegende Kausalitäten des beobachteten Zusammenhangs wären denkbar: Einerseits könnte die erhöhte Zustandsangst der Eltern dazu führen, dass sie ihre Kinder als belasteter einschätzen – im Sinne einer angstbedingten Verzerrung der Einschätzung in Richtung erhöhter Belastung durch die emotionale Involvierung (Moretti et al., 1985, Angold et al., 1987). Andererseits könnte die erhöhte Zustandsangst der Eltern eine Reaktion auf eine tatsächlich vorliegende erhöhte körperliche und psychische Belastung ihrer Kinder sein. Drittens könnte die erhöhte Zustandsangst der Eltern zu erhöhtem Distress der Kinder führen, da sich die Anspannung der Eltern gerade durch den intensiven Kontakt in der Isolationsphase auf ihre Kinder übertragen könnte (Pao und Kazak, 2015). Für die Entwicklung geeigneter Unterstützungsansätze sind Folgestudien zur Untersuchung der genauen Beziehung zwischen Angstneigung sowie Zustandsangst der Eltern und Distress-Intensität ihrer Kinder während HSZT mit größeren Fallzahlen nötig.

#### 4.3.3 Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen

Ebenfalls bisher noch nicht in pädiatrischen Kohorten während HSZT untersucht ist der Einfluss der Selbstwirksamkeitserwartung auf den erlebten Distress der



Kinder. Nicht nur bei Erwachsenen (Luszczynska et al., 2005, Hinz et al., 2006), sondern auch bei Jugendlichen (Muris, 2002) wurde nachgewiesen, dass eine hohe Selbstwirksamkeitserwartung mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung von Angst- und Depressionssymptomen einhergeht. Bei einer Kohorte von  $n=293$  Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen wie Typ 1 Diabetes, juveniler idiopathischer Arthritis und Mukoviszidose zeigte sich zudem, dass die Höhe der selbsteingeschätzten Selbstwirksamkeitserwartung mit der Höhe der selbsteingeschätzten Lebensqualität signifikant positiv korrelierte (Cramm et al., 2013). Während in der vorliegenden Stichprobe die Ausprägung der Selbstwirksamkeitserwartung (SWE-Score =  $30,8 \pm 4,4$  (M + SD)) vergleichbar mit jener gesunder Gleichaltriger war (Schwarzer und Jerusalem, 1999), konnte die protektive Wirkung hinsichtlich der Distress-Entwicklung während HSZT nicht bestätigt werden (Thiel et al., 2022). Dies könnte auf den sehr kleinen Stichprobenumfang von  $n=13$  zurückzuführen sein, der sich aus dem altersabhängigen Anwendungsbereich des Fragebogens zur Erhebung der Selbstwirksamkeitserwartung ergab. Erst ab dem Alter von 13 Jahren füllten Jugendliche diesen aus. Zusätzlich verringerte sich durch das Versterben von drei Jugendlichen die Stichprobengröße am letzten Messzeitpunkt auf  $n=10$ . Insbesondere weil die Selbstwirksamkeitserwartung durch psychologische Interventionen vor und während HSZT gut gestärkt werden könnte, ist die Untersuchung des Zusammenhangs mit der Distress-Intensität in Folgestudien mit größeren Kohorten von großer Bedeutung.

#### 4.3.4 Klinische Faktoren

Die Identifikation vulnerabler Gruppen durch klinische Charakteristika ist besonders interessant, weil die dafür benötigten Informationen über Transplantationsart, Erkrankungsstadium und Dignität der Erkrankung im klinischen Alltag immer vorliegen. Dies würde eine unkomplizierte und schnelle Unterstützung der betroffenen Kinder ohne zusätzliches Screening ermöglichen. Bisher haben jedoch nur sehr wenige Studien den Einfluss von Diagnose und Transplantationsart auf den Distress in pädiatrischen Kohorten während HSZT untersucht (Phipps et al., 2002b, Döring et al., 2023a). Die vorliegende Studie

erweitert die vorangegangenen Untersuchungen zusätzlich um den Einfluss des Erkrankungsstadiums.

Zur Analyse der klinischen Einflussfaktoren wurden insgesamt 56 Tests durchgeführt, von welchen vier signifikante Ergebnisse erbrachten. Da bei einem Signifikanzniveau von 0,05 2,8 Tests als falsch-positiv erwartet werden müssen, sind die folgenden Ergebnisse zurückhaltend zu interpretieren.

Allogen transplantierte Kinder berichteten über ein signifikant höheres Gefühl des Ausgeliefertseins als autolog transplantierte Kinder (Thiel et al., 2022). Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen einer Kohorte von  $n=153$  pädiatrischen Patientinnen und Patienten, wobei sich autolog transplantierte Kinder *schneller* von der HSZT erholten und aus Sicht der Eltern unter *weniger* psychischem und körperlichem Distress litten als allogen transplantierte Kinder (Phipps et al., 2002b). Passend dazu schätzte das medizinische Personal in einer Kohorte von  $n=64$  Patientinnen und Patienten zwischen 0 und 26 Jahren den *psychischen* Distress der *allogen* transplantierten Kinder zwischen Tag -5 vor Übertragung der Stammzellen und Tag +30 als signifikant größer ein als jenen der autolog transplantierten Kinder (Döring et al., 2023a).

Ob die Grunderkrankung, welche die Indikation für die HSZT darstellte, maligner oder nicht-maligner Art war, hatte in der vorliegenden Stichprobe keine Auswirkung auf die Distress-Intensität. Dies deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen von Phipps et al., die eine etwas genauere Einteilung in sechs Diagnosegruppen vornahmen, von welchen *eine* die nicht-malignen Grunderkrankungen umfasste. Nur die *körperlichen* Belastungen *aus Sicht der Eltern* zeigten sich in Abhängigkeit von der Diagnosegruppe unterschiedlich: Stärkste körperliche Belastungen wiesen Kinder mit Leukämien auf, intermediäre körperliche Belastungen betrafen Kinder mit nicht-malignen Erkrankungen und soliden Tumoren während Kinder mit Neuroblastomen sich am geringsten belastet zeigten. Da Malignität mit hoher, intermediärer *und* niedriger körperlicher Belastung während HSZT einhergehen konnte, ist es nicht verwunderlich, dass sich das Merkmal in der vorliegenden Kohorte nicht von der - bei Phipps et al. als *intermediär* eingeschätzten - Belastung bei nicht-malignen Erkrankungen unterschied. Überdies differierten die psychischen Belastungen aus Sicht der

Eltern sowie die psychischen *und* körperlichen Belastungen *aus Sicht der Kinder* bei Phipps et al. *nicht* in Abhängigkeit von der Diagnosegruppe (Phipps et al., 2002b).

Sowohl Kinder mit Rezidiv (im Vergleich zu Ersterkrankten) als auch haploident transplantierte Kinder (im Vergleich zu anderen allogenen transplantierten Kindern) wiesen, gemittelt über den Verlauf der HSZT, höhere Cortisolspiegel auf (Thiel et al., 2022). Da ein Rezidiv, insbesondere nach erster HSZT, eine Indikation für eine haploidente HSZT darstellen kann (Srouf et al., 2020), überschneiden sich diese Gruppen. 10 von 13 (77%) der haploident transplantierten Kinder wiesen ein Rezidiv ihrer Erkrankung auf während 10 der 17 (59%) Kinder mit Rezidiv eine haploidente HSZT erhielten. Die erhöhten Cortisolwerte könnten Ausdruck gesteigerter psychischer Belastung sein, da ein Rezidiv einer malignen Erkrankung mit schlechteren Überlebenschancen einhergeht und insbesondere eine haploidente HSZT bei Rezidiv nach der ersten HSZT eine der letzten Therapieoptionen in kurativer Absicht darstellt (Carreras et al., 2019). Zusätzlich könnte die im Vergleich zu anderen allogenen und autologen HSZTs verlängerte Konditionierungsphase von insgesamt 12 Tagen, wie sie in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt wurde, zu einer ausgeprägteren Belastung führen, die sich in einer erhöhten Cortisolkonzentration widerspiegelt. Jedoch lässt sich dieser Erklärungsansatz in Frage stellen, da die – gemessen an den Cortisolspiegeln - erhöhte Belastung von haploident transplantierten Kindern und Kindern mit rezidivierter Erkrankung nicht in der fragebogenbasierten Distress-Erfassung zum Ausdruck kam. Zur Klärung, ob das Erkrankungsstadium oder die Transplantationsart prädiktiv für erhöhten Distress während HSZT sein können, sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen unbedingt erforderlich.

#### 4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Die vorliegende prospektive Studie eröffnet als eine der ersten eine biopsychosoziale Perspektive auf die HSZT im Kindesalter. Die Erfassung der psychischen und körperlichen Belastungen aus mehreren Perspektiven – Eltern, medizinischem Personal und den Kindern selbst – in Kombination mit der

Analyse etablierter Stressbiomarker erlaubt eine multidimensionale Beleuchtung der Transplantationserfahrung. Darüber hinaus ermöglicht sie, Zusammenhänge zwischen den einzelnen Perspektiven und damit eventuell zugrundeliegende Kommunikationsmuster aufzudecken.

Das longitudinale, prospektive Design mit einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 210 Tagen geht mit einer hohen Sensitivität gegenüber zeitlichen Belastungsveränderungen – von der stationären Aufnahme zur HSZT bis zur Rückkehr in den Alltag – einher. In Vorläuferstudien wurden die Belastungen während HSZT meist nur an ausgewählten Übergangspunkten erfasst (z.B. Baseline vor Konditionierung ohne weitere Erhebungen bis zum Tag der Entlassung) oder zu festgelegten Untersuchungszeitpunkten mit großem Abstand zum Tag der Stammzellgabe (z.B. Erhebungszeitpunkte am Tag der HSZT sowie drei und sechs Monate nach HSZT) (Clarke et al., 2008, Feichtl et al., 2010). Eine besondere Stärke dieser Studie liegt darin, dass sie die entscheidende, von hohem Distress geprägte Phase der HSZT zwischen Tag -10 und Tag +30, welche Konditionierung, Schutzisolation und Engraftment umfasst, durch engmaschige Messzeitpunkte detailliert abbildet. Dies ist insbesondere von großer Bedeutung, da bekannt ist, dass der Distress während der akuten Phase der HSZT prädiktiv für die Höhe der späteren Lebensqualität sein kann (Felder-Puig et al., 2006).

Limitierend für die Aussagekraft der in der vorliegenden Studie erzielten Ergebnisse ist hingegen die geringe Stichprobengröße von  $n=39$ . Einerseits fallen zufällige Extremwerte einzelner Kinder mehr ins Gewicht, andererseits können kleine, in der Population eventuell vorhandene Effekte aufgrund verminderter statistischer Power nicht nachgewiesen werden. In Deutschland wurden in den letzten zehn Jahren zwischen 400 und 500 Kinder jährlich stammzelltransplantiert. Insgesamt 475 pädiatrische HSZTs wurden im Jahr 2020 durchgeführt, wobei in jedem Transplantationszentrum durchschnittlich 14 Kinder (SD = 15,3, range = 0 bis 58, Md = 8) stammzelltransplantiert wurden (Beier, 2022). Angesichts der durch strenge Indikationsstellung zur risikoreichen HSZT und lange Klinikaufenthalte bedingt niedrigen Zahl an Kindern, die für einen Studieneinschluss in Frage kommen, ist eine monozentrische Rekrutierung

von 39 Patientinnen und Patienten überdurchschnittlich hoch. Um trotz der Seltenheit der Therapieform aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wäre die Durchführung multizentrischer Studien von großem Wert.

Eine methodische Einschränkung betrifft die *Selbsteinschätzungsfragebögen* der Kinder. Während der von Eltern und Personal zur Fremdeinschätzung der Kinder verwendete PO-BaDo zur Erfassung von psychischen Belastungen *im Kontext einer onkologischen Erkrankung* entwickelt wurde (Knight et al., 2008), messen GAD-7 und PHQ-9 Angst- und Depressionssymptome im Sinne einer Psychopathologie (Spitzer et al., 2006, Kroenke und Spitzer, 2002). Kritisch muss deshalb hinterfragt werden, ob sie eine vergleichbare Sensitivität gegenüber rationalen Ängsten und Stimmungsbeeinträchtigungen angesichts einer HSZT besitzen. In englischer Sprache existiert der BASES-Fragebogen, der körperliche und psychische Belastungen speziell im Rahmen einer HSZT aus Sicht von Kindern und Fremdeinschätzenden abfragt (Phipps et al., 1999). Ein solches Instrument ist in deutscher Sprache bisher noch nicht verfügbar. Eine Übersetzung und Validierung des BASES-Fragebogens würde deshalb die Distress-Erhebung in der pädiatrischen Stammzelltransplantation in Deutschland bereichern.

Trotz der monozentrischen Erhebung ist die vorliegende Studienkohorte hinsichtlich Alter und HSZT-Indikation repräsentativ für Grundgesamtheit der in Deutschland in den letzten zehn Jahren stammzelltransplantierten Kinder (Beier, 2022). Zusätzlich zeichnet sich die Studie durch eine große Teilnahmebereitschaft der Familien und eine hohe Vollständigkeit des Datensatzes aus. Alle im Einschlusszeitraum die Studienvoraussetzungen erfüllenden Kinder konnten für die Studienteilnahme gewonnen werden. Außer durch Versterben kam es zu keinem Studienabbruch. Von den verbleibenden Messzeitpunkten wurden lediglich 1,9% durch fehlende Erreichbarkeit der Familien verpasst. Die Rücklaufquote der ausgeteilten Fragebögen betrug 97,3%. Damit ist die Studie kaum durch eine Stichprobenverzerrung gefährdet und erlaubt eine gute Abbildung der klinischen Realität.

## 4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Studie zeigt, dass ein Distress-Screening während HSZT basierend auf den Einschätzungen von Eltern, medizinischem Personal und Kindern selbst im klinischen Alltag praktikabel ist (Döring et al., 2023b). Die bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus erhöhten Distress-Level weisen darauf hin, dass eine ideale Unterstützung bereits vor Beginn der HSZT ansetzen sollte. Dies betrifft insbesondere Jugendliche, welche die Herausforderungen der langwierigen Therapie antizipieren können (Thiel et al., 2022). Eine Ausdehnung der angebotenen Unterstützung sollte um den Tag der Stammzellgabe vorgenommen werden, da dann infolge des Konditionierungsregimes mit der höchsten körperlichen und teilweise auch psychischen Belastung zu rechnen ist. Während der körperliche Distress im weiteren Verlauf deutlich abnahm, hielten das Gefühl des Ausgeliefertseins der 6- bis 12-Jährigen und die Angst der Jugendlichen mindestens bis Tag +100 an, was für den Bedarf einer psychologischen Begleitung über die akute Phase der HSZT hinaus spricht.

Die Frage „Wer kann Auskunft geben?“, welche die Suche nach einer optimalen Informationsquelle impliziert, sollte umformuliert werden zu „Was kann jede beteiligte Person durch ihre Perspektive zum Verständnis der Belastungen beitragen?“, da sie widerspiegelt, dass gerade erst die Zusammenführung der verschiedenen Sichtweisen ein vollständiges Bild der Transplantationserfahrung eines Kindes ergeben kann. Dass die Einschätzungen der körperlichen Belastung eines Kindes durch Eltern und Personal stärker übereinstimmen als die Einschätzungen der psychischen Belastung eines Kindes legt nahe, die Kommunikation über psychische Belastungen im klinischen Alltag zu stärken und, wann immer möglich, das Kind selbst zu befragen (Thiel et al., 2022).

Sowohl das in zeitlicher Nähe mit der höchsten körperlichen Belastung auftretende deskriptive Maximum der Alpha-Amylase-Konzentration als auch die negativen Zusammenhänge zwischen Schilddrüsenhormonspiegeln und einzelnen Distresskomponenten geben Anlass zu vermuten, dass Stressbiomarker einen Beitrag zur Belastungserfassung während pädiatrischer HSZT leisten könnten. Allerdings sind die Ergebnisse aufgrund potenzieller

medikamentöser Einflüsse zurückhaltend zu interpretieren und müssen in Studien mit größeren Kohorten überprüft werden (Thiel et al., 2022).

Ebenso bedürfen die Einflüsse von Alter, Angstneigung der Eltern, Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen und klinischen Faktoren auf den Distress während HSZT einer Überprüfung in Studien mit größeren Kohorten (Thiel et al., 2022). Dabei sollten zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse identische Selbsteinschätzungsfragebögen für alle Altersgruppen verwendet werden.

Zukünftig könnten Unterstützungsansätze in Interventionsstudien erprobt werden. Während bei erwachsenen HSZT-Patientinnen und -Patienten sowie ihren Bezugspersonen erfolgreich psychosoziale Interventionen zur Stressreduktion durchgeführt wurden (Laudenslager et al., 2015, McCabe et al., 2013), gibt es kaum vergleichbare Studien im Bereich der pädiatrischen HSZT (Phipps et al., 2012, Döring et al., 2023c). Basierend auf den Erkenntnissen der vorliegenden Studie könnte eine psychotherapeutische Unterstützung der Kinder und ihrer Eltern bereits vor HSZT und begleitend während HSZT - insbesondere um den Tag der Stammzellgabe - als Intervention in einer randomisierten kontrollierten Studie zu einer Reduktion des HSZT-assoziierten Distress führen (Thiel et al., 2022).

## 5 Zusammenfassung

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) bietet Kindern und Erwachsenen mit fortgeschrittenen bösartigen Erkrankungen oder anderen sonst unheilbaren immunologischen, hämatologischen oder metabolischen Leiden eine potenziell lebensrettende Behandlung. Die erhebliche Weiterentwicklung der HSZT-Technologie in den letzten 30 Jahren begründet eine stetig steigende Zahl durchgeführter Transplantationen und ist mit einem deutlich verbesserten Langzeitüberleben der Patientinnen und Patienten assoziiert. Trotz der großen Fortschritte geht diese Therapieform jedoch weiterhin mit enormen körperlichen und psychischen Belastungen einher. Während den medizinischen Aspekten der HSZT große wissenschaftliche Aufmerksamkeit zuteilwird, gibt es vergleichsweise wenige Studien, welche die psychosozialen Auswirkungen der HSZT im Kindesalter untersuchen.

Ziel der vorliegenden, prospektiven Studie war es deshalb, durch multiperspektivische Analysen von Art und zeitlichem Verlauf der Belastungen sowie ihrer Einflussfaktoren eine fundierte Grundlage für die Entwicklung angepasster Unterstützungsansätze zu schaffen.

Hierfür wurde der psychische und körperliche Distress von  $n=39$  Kindern im Zeitraum von zehn Tagen vor HSZT bis 200 Tagen nach HSZT an insgesamt acht Messzeitpunkten erhoben (Tag -10, Tag 0 (= Tag der Stammzellgabe), Tag +10, Tag +20, Tag +30, Tag +60, Tag +100 und Tag +200). Die Erfassung erfolgte dabei fragebogenbasiert aus Sicht von Eltern, medizinischem Personal und den Kindern selbst sowie anhand etablierter Stressbiomarker in Speichel (Alpha-Amylase) und Blut (Cortisol, freies Trijodthyronin, freies Thyroxin und Thyroidea-stimulierendes Hormon). Zusätzlich wurden Angstneigung und Zustandsangst der Eltern sowie die Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen vor Beginn der HSZT, an Tag +30 nach HSZT und am Ende des Beobachtungszeitraums anhand von Fragebögen ermittelt.

Insbesondere Jugendliche zeigten schon bei Aufnahme ins Krankenhaus erhöhte psychische Distress-Level. Ein Belastungsmaximum hinsichtlich der



körperlichen und teilweise auch der psychischen Belastungen konnte um den Tag der Stammzellgabe beobachtet werden. Dieses berichtete Belastungsmaximum spiegelte sich im Verlauf der Schilddrüsenparameter, nicht jedoch im Verlauf der Cortisol- und Alpha-Amylase-Konzentrationen wider.

Während starker Konsens zwischen Eltern und ihren Kindern in Bezug auf die verschiedenen Distress-Aspekte bestand, erwiesen sich die Übereinstimmungen zwischen den Fremdeinschätzungen von Eltern und Personal höher hinsichtlich der körperlichen Belastungen eines Kindes als der psychischen. Die Schilddrüsenparameter zeigten in 12 von 27 Teilanalysen signifikante, negative Korrelationen mit der fragebogenbasiert erhobenen Belastung.

Alter, Angstneigung der Eltern und Selbstwirksamkeitserwartung der Jugendlichen hatten in der vorliegenden Stichprobe keinen signifikanten Einfluss auf die Distress-Intensität der Kinder. Signifikante, positive Zusammenhänge zeigten sich jedoch sowohl zwischen der Zustandsangst der Eltern und dem psychischen Distress der Jugendlichen als auch zwischen der Zustandsangst der Eltern und der von ihnen eingeschätzten körperlichen und psychischen Belastungen ihrer Kinder. Hinsichtlich der klinischen Faktoren konnten wenige Distress-modifizierende Parameter identifiziert werden. Jedoch berichteten allogene transplantierte Kinder im Vergleich zu autolog transplantierten Kindern über ein stärkeres Gefühl des Ausgeliefertseins und sowohl haploident transplantierte Kinder (im Vergleich zu Kindern, die eine allogene HSZT durch Fremd- oder Geschwisterspende erhielten) als auch Kinder mit Rezidiv (im Vergleich zu ersterkrankten Kindern) wiesen höhere Cortisolspiegel auf.

Die Erkenntnisse der vorliegenden prospektiven Studie weisen einerseits daraufhin, dass eine ideale Unterstützung bereits vor Beginn der HSZT ansetzen und mindestens die akute, stationäre Transplantationsphase umfassen sollte. Andererseits sensibilisieren sie dafür, die Kommunikation über psychische Belastungen der Kinder im klinischen Alltag in den Fokus zu rücken und, wann immer möglich, die Kinder selbst zu befragen. Weitere Studien mit größeren Kohorten und identischen Selbsteinschätzungsfragebögen für Kinder aller Altersgruppen zur Reevaluation der Einflussfaktoren und zur

Eignungsüberprüfung der Stressbiomarker sind nötig. Die zukünftige Erprobung einer kontinuierlichen psychotherapeutischen Unterstützung der Familien vor und während der akuten, stationären Transplantationsphase in randomisiert kontrollierten Interventionsstudien wäre für die bestmögliche Versorgung von Kindern während HSZT von großem Wert.

Die vorliegende Zusammenfassung wurde in Teilen als Abstract publiziert (Thiel et al., 2022).

## 6 Literaturverzeichnis

- ALI, N. & NATER, U. M. 2020. Salivary alpha-amylase as a biomarker of stress in behavioral medicine. *International journal of behavioral medicine*, 27, 337-342.
- ALLGAIER, A. K., PIETSCH, K., FRÜHE, B., SIGL-GLÖCKNER, J. & SCHULTE-KÖRNE, G. 2012. Screening for depression in adolescents: validity of the patient health questionnaire in pediatric care. *Depression and anxiety*, 29, 906-913.
- ANGOLD, A., WEISSMAN, M. M., JOHN, K., MERIKANCAS, K. R., PRUSOFF, B. A., WICKRAMARATNE, P., GAMMON, G. D. & WARNER, V. 1987. Parent and child reports of depressive symptoms in children at low and high risk of depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 28, 901-915.
- ARCESE, W., MANGIONE, I. & PICARDI, A. 2011. Algorithm for donor selection in 2011. *Current opinion in hematology*, 18, 401-407.
- AUSTIN, S. B., ROSARIO, M., MCLAUGHLIN, K. A., ROBERTS, A. L., SARDA, V., YU, K., MISSMER, S., ANATALE-TARDIFF, L. & SCHERER, E. A. 2018. Sexual orientation and salivary alpha-amylase diurnal rhythms in a cohort of US young adults. *Psychoneuroendocrinology*, 97, 78-85.
- AVERSA, F., TERENCE, A., TABILIO, A., FALZETTI, F., CAROTTI, A., BALLANTI, S., FELICINI, R., FALCINELLI, F., VELARDI, A. & RUGGERI, L. 2005. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 3447-3454.
- AVIVI, I., AVRAHAM, S., KOREN-MICHOWITZ, M., ZUCKERMAN, T., AVIV, A., OFRAN, Y., BENYAMINI, N., NAGLER, A., ROWE, J. & NAGLER, R. 2009. Oral integrity and salivary profile in myeloma patients undergoing high-dose therapy followed by autologous SCT. *Bone marrow transplantation*, 43, 801-806.
- BALASSA, K., DANBY, R. & ROCHA, V. 2019. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *British Journal of Hospital Medicine*, 80, 33-39.
- BALTERS, S., GEESEMAN, J. W., TVETEN, A.-K., HILDRE, H. P., JU, W. & STEINERT, M. 2020. Mayday, Mayday, Mayday: Using salivary cortisol to detect distress (and eustress!) in critical incident training. *International Journal of Industrial Ergonomics*, 78, 102975.
- BANDURA, A. 1977. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological review*, 84, 191.
- BANDURA, A. 1988. Self-efficacy conception of anxiety. *Anxiety research*, 1, 77-98.
- BARONCIANI, D., ANGELUCCI, E., POTSCHEGER, U., GAZIEV, J., YESILPEK, A., ZECCA, M., OROFINO, M. G., GIARDINI, C., AL-AHMARI, A. & MARKTEL, S. 2016. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010. *Bone marrow transplantation*, 51, 536-541.

- BARRERA, M., PRINGLE, L., SUMBLER, K. & SAUNDERS, F. 2000. Quality of life and behavioral adjustment after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 26, 427-435.
- BARTH, J. H., SPENCER, J. D., GOODALL, S. R. & LUVAI, A. 2016. Reference intervals for thyroid hormones on Advia Centaur derived from three reference populations and a review of the literature. *Annals of Clinical Biochemistry*, 53, 385-389.
- BAUER, A. M., QUAS, J. A. & BOYCE, W. T. 2002. Associations between physiological reactivity and children's behavior: Advantages of a multisystem approach. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 23, 102-113.
- BEARD, C. & BJÖRGVINSSON, T. 2014. Beyond generalized anxiety disorder: psychometric properties of the GAD-7 in a heterogeneous psychiatric sample. *Journal of anxiety disorders*, 28, 547-552.
- BEED, M., LEVITT, M. & BOKHARI, S. W. 2010. Intensive care management of patients with haematological malignancy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 10, 167-171.
- BEIDEL, D. C. & TURNER, S. M. 1997. At risk for anxiety: I. Psychopathology in the offspring of anxious parents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36, 918-924.
- BEIER, R. 2022. PRSZT Bericht 2020. Hannover: Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen und Zelltherapie.
- BENKER, G., RAIDA, M., OLBRICHT, T., WAGNER, R., REINHARDT, W. & REINWEIN, D. 1990. TSH secretion in Cushing's syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goitre, and the 'sick euthyroid syndrome'. *Clinical endocrinology*, 33, 777-786.
- BERGERON, A., CHEVRET, S., DE LATOUR, R. P., CHAGNON, K., DE MARGERIE-MELLON, C., RIVIÈRE, F., ROBIN, M., MANI, J., LORILLON, G. & SOCIÉ, G. 2018. Noninfectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *European Respiratory Journal*, 51.
- BERNSTEIN, G. A., LAYNE, A. E., EGAN, E. A. & NELSON, L. P. 2005. Maternal phobic anxiety and child anxiety. *Journal of anxiety disorders*, 19, 658-672.
- BHATIA, M., KOLVA, E., CIMINI, L., JIN, Z., SATWANI, P., SAVONE, M., GEORGE, D., GARVIN, J., PAZ, M. L. & BRIAMONTE, C. 2015. Health-related quality of life after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21, 666-672.
- BIEDERMAN, J., PETTY, C., HIRSHFELD-BECKER, D. R., HENIN, A., FARAONE, S. V., DANG, D., JAKUBOWSKI, A. & ROSENBAUM, J. F. 2006. A controlled longitudinal 5-year follow-up study of children at high and low risk for panic disorder and major depression. *Psychological medicine*, 36, 1141-1152.
- BLAND, J. M. & ALTMAN, D. G. 2000. The odds ratio. *Bmj*, 320, 1468.
- BOELEN, J. J., PRASAD, V. K., TOLAR, J., WYNN, R. F. & PETERS, C. 2010. Current international perspectives on hematopoietic stem cell

- transplantation for inherited metabolic disorders. *Pediatric Clinics*, 57, 123-145.
- BOXER, L. & DALE, D. C. Neutropenia: causes and consequences. *Seminars in hematology*, 2002. Elsevier, 75-81.
- BRADLEY, M. M. & LANG, P. J. 1994. Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 25, 49-59.
- BRICE, L., WEISS, R., WEI, Y., SATWANI, P., BHATIA, M., GEORGE, D., GARVIN, J., MORRIS, E., HARRISON, L. & CAIRO, M. S. 2011. Health-related quality of life (HRQoL): the impact of medical and demographic variables upon pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric blood & cancer*, 57, 1179-1185.
- BURSTEIN, M., GINSBURG, G. S. & TEIN, J.-Y. 2010. Parental anxiety and child symptomatology: An examination of additive and interactive effects of parent psychopathology. *Journal of abnormal child psychology*, 38, 897-909.
- CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. 2019. *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*, Springer Nature.
- CHANG, G., RATICHEK, S. J., RECKLITIS, C., SYRJALA, K., PATEL, S. K., HARRIS, L., RODDAY, A. M., TIGHIOUART, H. & PARSONS, S. K. 2012. Children's psychological distress during pediatric HSCT: parent and child perspectives. *Pediatric blood & cancer*, 58, 289-296.
- CHAUDHRY, H. M., BRUCE, A. J., WOLF, R. C., LITZOW, M. R., HOGAN, W. J., PATNAIK, M. S., KREMERS, W. K., PHILLIPS, G. L. & HASHMI, S. K. 2016. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22, 605-616.
- CLARKE, S., EISER, C. & SKINNER, R. 2008. Health-related quality of life in survivors of BMT for paediatric malignancy: a systematic review of the literature. *Bone marrow transplantation*, 42, 73-82.
- COHEN, J. 1968. Weighted kappa: nominal scale agreement provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychological bulletin*, 70, 213.
- COHEN, J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, New York: Routledge.
- COLE, C. E., MCHUGH, V. L., MATHIASON, M. A., SCHROEDER, J. E., BOTTLNER, W. A., FARNEN, J. P., ETTINGER, R., PETERS, A., DAWSON, J. & JOHNSTON, K. L. 2010. Comparative Assessment of Significant Psychological Distress In Patients with Malignant and Non-Malignant Hematologic Disorders. *Blood*, 116, 1538.
- COPELAN, E. A. 2006. Hematopoietic stem-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*, 354, 1813-1826.
- CRAMM, J. M., STRATING, M. M., ROEBROECK, M. E. & NIEBOER, A. P. 2013. The importance of general self-efficacy for the quality of life of adolescents with chronic conditions. *Social indicators research*, 113, 551-561.
- CREUTZIG, U. & REINHARDT, D. 2018. *Akute myeloische Leukämie. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer-Verlag.

- DAYAN, C. M. 2001. Interpretation of thyroid function tests. *The Lancet*, 357, 619-624.
- DE ALMEIDA, P. D. V., GREGIO, A., MACHADO, M., DE LIMA, A. & AZEVEDO, L. R. 2008. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J contemp dent pract*, 9, 72-80.
- DI GIUSEPPE, G., THACKER, N., SCHECHTER, T. & POLE, J. D. 2020. Anxiety, depression, and mental health-related quality of life in survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Bone Marrow Transplantation*, 55, 1240-1254.
- DICKINSON, A. M., NORDEN, J., LI, S., HROMADNIKOVA, I., SCHMID, C., SCHMETZER, H. & JOCHEM-KOLB, H. 2017. Graft-versus-leukemia effect following hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Frontiers in immunology*, 8, 496.
- DITZEN, B., EHLERT, U. & NATER, U. M. 2014. Associations between salivary alpha-amylase and catecholamines—A multilevel modeling approach. *Biological Psychology*, 103, 15-18.
- DÖRING, M., DETTE, A. K., WERLE, D., JENDRITZA, R., MALAVAL, C., THIEL, S., MICHAELIS, S., SCHLÖSSER, M., LANG, P. & HANDGRETINGER, R. 2023a. Screening for distress and quality of life in pediatric patients after allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplantation using a self-reporting instrument, blood stress biomarkers and an expert rating scale (PO-Bado). *Journal of Psychosomatic Research*, 170, 111358.
- DÖRING, M., THIEL, S., WERLE, D., XEMAIRE, J., JOACHIM, S., LANG, P., HANDGRETINGER, R., SVALDI, J. & CABANILLAS STANCHI, K. M. 2023b. The Basic Documentation for Psycho-Oncology in Pediatric Stem Cell Transplantation Recipients: Ratings of Parents and Staff and the Profile of Salivary  $\alpha$ -Amylase. *European Journal of Cancer Care*, 2023.
- DÖRING, M., XEMAIRE, J., WERLE, D., THIEL, S., SCHNEIDER, V., MICHAELIS, S., SCHLÖSSER, M., LANG, P., SVALDI, J. & STANCHI, K. M. C. 2023c. Impact of a mental training program for pediatric cancer patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation or high-dose chemotherapy—Results of a randomized controlled trial. *Palliative & Supportive Care*, 1-8.
- DUARTE, R. F., LABOPIN, M., BADER, P., BASAK, G. W., BONINI, C., CHABANNON, C., CORBACIOGLU, S., DREGER, P., DUFOUR, C. & GENNERY, A. R. 2019. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone marrow transplantation*, 54, 1525-1552.
- DVORAK, C. C., GRACIA, C. R., SANDERS, J. E., CHENG, E. Y., BAKER, K. S., PULSIPHER, M. A. & PETRYK, A. 2011. NCI, NHLBI/PBMT first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges—thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17, 1725-1738.
- ELHASID, R., KREITLER, M. M., KREITLER, S. & BEN-ARUSH, M. W. 2012. Psychosocial effects of hematopoietic cell transplantation in children.

- Pediatric Psycho-Oncology: Psychosocial Aspects and Clinical Interventions*, 52-61.
- ELSTON, M., CONAGLEN, H., HUGHES, C., TAMATEA, J., MEYER-ROCHOW, G. & CONAGLEN, J. 2013. Duration of cortisol suppression following a single dose of dexamethasone in healthy volunteers: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Anaesthesia and Intensive Care*, 41, 596-601.
- FEICHTL, R. E., ROSENFELD, B., TALLAMY, B., CAIRO, M. S. & SANDS, S. A. 2010. Concordance of quality of life assessments following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Psycho-Oncology*, 19, 710-717.
- FELDER-PUIG, R., DI GALLO, A., WALDENMAIR, M., NORDEN, P., WINTER, A., GADNER, H. & TOPF, R. 2006. Health-related quality of life of pediatric patients receiving allogeneic stem cell or bone marrow transplantation: results of a longitudinal, multi-center study. *Bone marrow transplantation*, 38, 119-126.
- FERRARA, J. L., LEVINE, J. E., REDDY, P. & HOLLER, E. 2009. Graft-versus-host disease. *The Lancet*, 373, 1550-1561.
- FILIPOVICH, A. H., WEISDORF, D., PAVLETIC, S., SOCIE, G., WINGARD, J. R., LEE, S. J., MARTIN, P., CHIEN, J., PRZEPIORKA, D. & COURIEL, D. 2005. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of blood and marrow transplantation*, 11, 945-956.
- FLOWERS, M. E. & MARTIN, P. J. 2015. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125, 606-615.
- FOLEY, P. & KIRSCHBAUM, C. 2010. Human hypothalamus–pituitary–adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35, 91-96.
- FORINDER, U., LÖF, C. & WINIARSKI, J. 2006. Quality of life following allogeneic stem cell transplantation, comparing parents' and children's perspective. *Pediatric transplantation*, 10, 491-496.
- GEDDES, M. & STOREK, J. 2007. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. *Best practice & research Clinical haematology*, 20, 329-348.
- GLUCKSBERG, H., STORB, R., FEFER, A., BUCKNER, C., NEIMAN, P., CLIFT, R., LERNER, K. & THOMAS, E. 1974. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donor, s. *Transplantation*, 18, 295-304.
- GONZÁLEZ VICENT, M., MOLINA, B., GONZALEZ DE PABLO, J., CASTILLO, A. & DÍAZ, M. Á. 2019. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: clinical and immunological results. *American Journal of Hematology*, 94, 319-326.
- GRÄFE, K., ZIPFEL, S., HERZOG, W. & LÖWE, B. 2004. Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". *Diagnostica*, 50, 171-181.
- GRANGER, D. A., HIBEL, L. C., FORTUNATO, C. K. & KAPELEWSKI, C. H. 2009. Medication effects on salivary cortisol: Tactics and strategy to

- minimize impact in behavioral and developmental science. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1437-1448.
- GRANGER, D. A., KIVLIGHAN, K. T., BLAIR, C., EL-SHEIKH, M., MIZE, J., LISONBEE, J. A., BUCKHALT, J. A., STROUD, L. R., HANDWERGER, K. & SCHWARTZ, E. B. 2006. Integrating the measurement of salivary  $\alpha$ -amylase into studies of child health, development, and social relationships. *Journal of Social and Personal relationships*, 23, 267-290.
- GREENBAUM, P. E., TURNER, C., COOK, E. W. & MELAMED, B. G. 1990. Dentists' voice control: Effects on children's disruptive and affective behavior. *Health Psychology*, 9, 546.
- GUEORGUIEVA, R. & KRYSTAL, J. H. 2004. Move over anova: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the archives of general psychiatry. *Archives of general psychiatry*, 61, 310-317.
- HACKNEY, A., FEITH, S., POZOS, R. & SEALE, J. 1995. Effects of high altitude and cold exposure on resting thyroid hormone concentrations. *Aviation, space, and environmental medicine*, 66, 325-329.
- HANDGRETINGER, R., MATTHES-MARTIN, S. & LANG, P. 2018. Hämatopoetische Stammzelltransplantation. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer-Verlag.
- HARRIS, A. C., YOUNG, R., DEVINE, S., HOGAN, W. J., AYUK, F., BUNWORASATE, U., CHANSWANGPHUWANA, C., EFEBERA, Y. A., HOLLER, E. & LITZOW, M. 2016. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22, 4-10.
- HAYASHI, E. C., POSADA, J. E. G., MAIKE, V. R. & BARANAUSKAS, M. C. C. Exploring new formats of the Self-Assessment Manikin in the design with children. Proceedings of the 15th Brazilian Symposium on Human Factors in Computing Systems, 2016. 1-10.
- HELMREICH, D. L., PARFITT, D., LU, X.-Y., AKIL, H. & WATSON, S. 2005. Relation between the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress. *Neuroendocrinology*, 81, 183-192.
- HENIG, I. & ZUCKERMAN, T. 2014. Hematopoietic stem cell transplantation—50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides medical journal*, 5.
- HERSCHBACH, P. 2006. Behandlungsbedarf in der Psychoonkologie. *Der Onkologe*, 12, 41-47.
- HERSCHBACH, P., BOOK, K., BRANDL, T., KELLER, M., LINDENA, G., NEUWÖHNER, K. & MARTEN-MITTAG, B. 2008a. Psychological distress in cancer patients assessed with an expert rating scale. *British journal of cancer*, 99, 37-43.
- HERSCHBACH, P., BOOK, K., BRANDL, T., KELLER, M. & MARTEN-MITTAG, B. 2008b. The Basic Documentation for Psycho-Oncology (PO-Bado): an expert rating scale for the psychosocial experience of cancer patients. *Onkologie*, 31, 591-6.



- HERSCHBACH, P., BRANDL, T., KNIGHT, L. & KELLER, M. 2004. Einheitliche Beschreibung des subjektiven Befindens von Krebspatienten Entwicklung einer psychoonkologischen Basisdokumentation (PO-Bado). *DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN*-, 101, 645-648.
- HINZ, A., SCHUMACHER, J., ALBANI, C., SCHMID, G. & BRÄHLER, E. 2006. Bevölkerungsrepräsentative Normierung der Skala zur allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung. *Diagnostica*, 52, 26-32.
- HOLOCHWOST, S. J., ROBB, S. L., HENLEY, A. K., STEGENGA, K., PERKINS, S. M., RUSS, K. A., JACOB, S. A., DELGADO, D., HAASE, J. E. & KRATER, C. M. 2020. Active music engagement and cortisol as an acute stress biomarker in young hematopoietic stem cell transplant patients and caregivers: Results of a single case design pilot study. *Frontiers in Psychology*, 2865.
- HOSTINAR, C. E., JOHNSON, A. E. & GUNNAR, M. R. 2015. Parent support is less effective in buffering cortisol stress reactivity for adolescents compared to children. *Developmental science*, 18, 281-297.
- HUANG, J., JIN, L., JI, G., XING, L., XU, C., XIONG, X., LI, H., WU, K., REN, G. & KONG, L. 2013. Implication from thyroid function decreasing during chemotherapy in breast cancer patients: chemosensitization role of triiodothyronine. *BMC cancer*, 13, 1-12.
- HUANG, X. & BROXMEYER, H. E. 2019. Progress towards improving homing and engraftment of hematopoietic stem cells for clinical transplantation. *Current Opinion in Hematology*, 26, 266-272.
- HUTT, D. 2018. Engraftment, graft failure, and rejection. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*, 259-270.
- IMANGULI, M. M., ATKINSON, J. C., HARVEY, K. E., HOEHN, G. T., RYU, O. H., WU, T., KINGMAN, A., BARRETT, A. J., BISHOP, M. R. & CHILDS, R. W. 2007. Changes in salivary proteome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Experimental hematology*, 35, 184-192.
- JACOBSON, D. 2008. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone marrow transplantation*, 41, 215-221.
- JAGASIA, M. H., GREINIX, H. T., ARORA, M., WILLIAMS, K. M., WOLFF, D., COWEN, E. W., PALMER, J., WEISDORF, D., TREISTER, N. S. & CHENG, G.-S. 2015. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21, 389-401. e1.
- JENKINS, B. N., GRANGER, D. A., ROEMER, R. J., MARTINEZ, A., TORRES, T. K. & FORTIER, M. A. 2018. Emotion regulation and positive affect in the context of salivary alpha-amylase response to pain in children with cancer. *Pediatric blood & cancer*, 65, e26973.
- JUNG, S. J., KANG, J. H., ROBERTS, A. L., NISHIMI, K., CHEN, Q., SUMNER, J. A., KUBZANSKY, L. & KOENEN, K. C. 2019. Posttraumatic stress disorder and incidence of thyroid dysfunction in women. *Psychological medicine*, 49, 2551-2560.
- JUNG, Y. J., JEON, Y. J., CHO, W. K., LEE, J. W., CHUNG, N.-G., JUNG, M. H., CHO, B. & SUH, B.-K. 2013. Risk factors for short term thyroid dysfunction

- after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean journal of pediatrics*, 56, 298.
- KAPELARI, K., KIRCHLECHNER, C., HÖGLER, W., SCHWEITZER, K., VIRGOLINI, I. & MONCAYO, R. 2008. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC endocrine disorders*, 8, 1-10.
- KEDIA, S., ACHARYA, P., MOHAMMAD, F., NGUYEN, H., ASTI, D., MEHTA, S., PANT, M. & MOBARAKAI, N. 2013. Infectious complications of hematopoietic stem cell transplantation. *J Stem Cell Res Ther*, 3, 10-4172.
- KELLER, M. & MUSSELL, M. 2004. PO-Bado Manual.
- KNIGHT, L., MUSSELL, M., BRANDL, T., HERSCHBACH, P., MARTEN-MITTAG, B., TREIBER, M. & KELLER, M. 2008. 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.
- KRIEGER, D. T., ALLEN, W., RIZZO, F. & KRIEGER, H. P. 1971. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32, 266-284.
- KROENKE, K. & SPITZER, R. L. 2002. The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatric annals*, 32, 509-515.
- KROENKE, K., SPITZER, R. L. & WILLIAMS, J. B. 2001. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*, 16, 606-613.
- KROENKE, K., SPITZER, R. L., WILLIAMS, J. B., MONAHAN, P. O. & LÖWE, B. 2007. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Annals of internal medicine*, 146, 317-325.
- KRUDE, H. & GRÜTERS-KIESLICH, A. 2020. Schilddrüse: Biochemische und physiologische Grundlagen. *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- KUPST, M., PENATI, B., DEBBAN, B., CAMITTA, B., PIETRYGA, D., MARGOLIS, D., MURRAY, K. & CASPER, J. 2002. Cognitive and psychosocial functioning of pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: a prospective longitudinal study. *Bone Marrow Transplantation*, 30, 609-617.
- KURAS, Y. I., MCINNIS, C. M., THOMA, M. V., CHEN, X., HANLIN, L., GIANFERANTE, D. & ROHLER, N. 2017. Increased alpha-amylase response to an acute psychosocial stress challenge in healthy adults with childhood adversity. *Developmental psychobiology*, 59, 91-98.
- KWAK, Y., KIM, Y., CHOI, E. S. & IM, H. J. 2021. Self-efficacy, post-traumatic growth, and quality of life of pediatric cancer survivors: A cross-sectional study. *European Journal of Oncology Nursing*, 54, 102019.
- LANG, P., FEUCHTINGER, T., TELTSCHIK, H., SCHWINGER, W., SCHLEGEL, P., PFEIFFER, M., SCHUMM, M., LANG, A., LANG, B. & SCHWARZE, C. 2015. Improved immune recovery after transplantation of TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. *Bone marrow transplantation*, 50, S6-S10.
- LANG, P., MUELLER, I., GREIL, J., BADER, P., SCHUMM, M., PFEIFFER, M., HOELLE, W., KLINGEBIEL, T., HEINZELMANN, F. & BELKA, C. 2008.

- Retransplantation with stem cells from mismatched related donors after graft rejection in pediatric patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 40, 33-39.
- LAUDENSLAGER, M. L., SIMONEAU, T. L., KILBOURN, K., NATVIG, C., PHILIPS, S., SPRADLEY, J., BENITEZ, P., MCSWEENEY, P. & MIKULICH-GILBERTSON, S. K. 2015. A randomized control trial of a psychosocial intervention for caregivers of allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: effects on distress. *Bone marrow transplantation*, 50, 1110-1118.
- LAUX, L., GLANZMANN, G., SCHAFFERN, P. & SPIELBERGER, C. 1981a. *Das State-Trait-Angstinventar (STAI): Theoretische Grundlagen und Handanweisung*, Weinheim.
- LAUX, L., GLANZMANN, G., SCHAFFNER, P. & SPIELBERGER, C. 1981b. *Das State-Trait-Angstinventar*, Weinheim, Beltz Testgesellschaft.
- LEE, S. J., VOGELSANG, G. & FLOWERS, M. E. 2003. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 9, 215-233.
- LEE, Y.-J., LEE, H. Y., AHN, M. B., KIM, S.-K., CHO, W. K., LEE, J.-W., CHUNG, N.-G., CHO, B. & SUH, B.-K. 2018. Thyroid dysfunction in children with leukemia over the first year after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 31, 1241-1247.
- LEVINE, A., ZAGOORY-SHARON, O., FELDMAN, R., LEWIS, J. G. & WELLER, A. 2007. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiology & behavior*, 90, 43-53.
- LOCATELLI, F., LUCARELLI, B. & MERLI, P. 2014. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 15, 23-36.
- LÖWE, B., DECKER, O., MÜLLER, S., BRÄHLER, E., SCHELLBERG, D., HERZOG, W. & HERZBERG, P. Y. 2008. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Medical care*, 266-274.
- LÖWE, B., KROENKE, K. & GRÄFE, K. 2005. Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2). *Journal of psychosomatic research*, 58, 163-171.
- LÖWE, B., KROENKE, K., HERZOG, W. & GRÄFE, K. 2004. Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *Journal of affective disorders*, 81, 61-66.
- LU, D.-P., DONG, L., WU, T., HUANG, X.-J., ZHANG, M.-J., HAN, W., CHEN, H., LIU, D.-H., GAO, Z.-Y. & CHEN, Y.-H. 2006. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood*, 107, 3065-3073.
- LUSZCZYNSKA, A., GUTIÉRREZ-DOÑA, B. & SCHWARZER, R. 2005. General self-efficacy in various domains of human functioning: Evidence from five countries. *International journal of Psychology*, 40, 80-89.
- MACASKILL, P. 2018. Standard deviation and standard error: interpretation, usage and reporting. *The Medical Journal of Australia*, 208, 63-64.

- MAGER, D. E., LIN, S. X., BLUM, R. A., LATES, C. D. & JUSKO, W. J. 2003. Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: pharmacokinetics and cell trafficking and cortisol dynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 43, 1216-1227.
- MALAVAL, C. I., CABANILLAS STANCHI, K. M., WERLE, D., THIEL, S., GANSEL, M., LANG, P., HANDGRETINGER, R., SVALDI, J. & DÖRING, M. 2023. Application of the National Comprehensive Cancer Network-distress thermometer in pediatric patients during autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and relationship to blood parameters of the stress axis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149, 15899-15909.
- MANEA, L., GILBODY, S., HEWITT, C., NORTH, A., PLUMMER, F., RICHARDSON, R., THOMBS, B. D., WILLIAMS, B. & MCMILLAN, D. 2016. Identifying depression with the PHQ-2: a diagnostic meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 203, 382-395.
- MATSUMOTO, M., ISHIGURO, H., TOMITA, Y., INOUE, H., YASUDA, Y., SHIMIZU, T., SHINAGAWA, T., HATTORI, K., YABE, H. & KUBOTA, C. 2004. Changes in thyroid function after bone marrow transplant in young patients. *Pediatrics international*, 46, 291-295.
- MAVRIDES, N. & PAO, M. 2014. Updates in paediatric psycho-oncology. *International review of psychiatry*, 26, 63-73.
- MCCABE, C., ROCHE, D., HEGARTY, F. & MCCANN, S. 2013. 'Open Window': a randomized trial of the effect of new media art using a virtual window on quality of life in patients' experiencing stem cell transplantation. *Psycho-Oncology*, 22, 330-337.
- MEHNERT, A., MÜLLER, D., LEHMANN, C. & KOCH, U. 2006. Die deutsche version des NCCN distress-thermometers: empirische Prüfung eines screening-instruments zur erfassung psychosozialer belastung bei krebsspatienten. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 54, 213-223.
- MOHTY, M., MALARD, F., ABECASSIS, M., AERTS, E., ALASKAR, A., ALJURF, M., ARAT, M., BADER, P., BARON, F. & BAZARBACHI, A. 2015. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone marrow transplantation*, 50, 781-789.
- MORETTI, M., FINE, S., HALEY, G. & MARRIAGE, K. 1985. Childhood and adolescent depression: Child-report versus parent-report information. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 24, 298-302.
- MORIARTY, A. S., GILBODY, S., MCMILLAN, D. & MANEA, L. 2015. Screening and case finding for major depressive disorder using the Patient Health Questionnaire (PHQ-9): a meta-analysis. *General hospital psychiatry*, 37, 567-576.
- MOSSMAN, S. A., LUFT, M. J., SCHROEDER, H. K., VARNEY, S. T., FLECK, D. E., BARZMAN, D. H., GILMAN, R., DELBELLO, M. P. & STRAWN, J. R. 2017. The Generalized Anxiety Disorder 7-item (GAD-7) scale in adolescents with generalized anxiety disorder: signal detection and

- validation. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 29, 227.
- MULLUR, R., LIU, Y.-Y. & BRENT, G. A. 2014. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*, 94, 355-382.
- MURIS, P. 2002. Relationships between self-efficacy and symptoms of anxiety disorders and depression in a normal adolescent sample. *Personality and individual differences*, 32, 337-348.
- NADOLNIK, L. 2011. Stress and the thyroid gland. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 5, 103-112.
- NAGLER, A. & SHIMONI, A. 2019. Conditioning. *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. Springer Nature.
- NATER, U. M. & ROHLEDER, N. 2009. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 486-496.
- NATER, U. M., ROHLEDER, N., GAAB, J., BERGER, S., JUD, A., KIRSCHBAUM, C. & EHLERT, U. 2005. Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, 55, 333-342.
- NATER, U. M., ROHLEDER, N., SCHLOTZ, W., EHLERT, U. & KIRSCHBAUM, C. 2007. Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 392-401.
- NATER, U. M., SKOLUDA, N. & STRAHLER, J. 2013. Biomarkers of stress in behavioural medicine. *Current opinion in psychiatry*, 26, 440-445.
- NCCN 2003. Distress management. Clinical practice guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 1, 344-374.
- NCCN 2022. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Distress Management. National Comprehensive Cancer Network.
- OEVERMANN, L. & HANDGRETINGER, R. 2012. New strategies for haploidentical transplantation. *Pediatric research*, 71, 418-426.
- OLLENDICK, T. H. & BENOIT, K. E. 2012. A parent-child interactional model of social anxiety disorder in youth. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 15, 81-91.
- OMER, A. K., WEISDORF, D. J., LAZARYAN, A., SHANLEY, R., BLAZAR, B. R., MACMILLAN, M. L., BRUNSTEIN, C., BEJANYAN, N. & ARORA, M. 2016. Late acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22, 879-883.
- ORKIN, S. H. & ZON, L. I. 2008. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*, 132, 631-644.
- PACKMAN, W., WEBER, S., WALLACE, J. & BUGESCU, N. 2010. Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients, siblings and parents: a review. *Bone marrow transplantation*, 45, 1134-1146.
- PAO, M. & KAZAK, A. E. 2015. Anxiety and Depression. *Pediatric psycho-oncology: A quick reference on the psychosocial dimensions of cancer symptom management*. Apos Clinical Reference Handbo.

- PARSONS, S. K., BARLOW, S. E., LEVY, S. L., SUPRAN, S. E. & KAPLAN, S. H. 1999. Health-related quality of life in pediatric bone marrow transplant survivors: according to whom? *International Journal of Cancer*, 83, 46-51.
- PARSONS, S. K., TIGHIOUART, H. & TERRIN, N. 2013. Assessment of health-related quality of life in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients: progress, challenges and future directions. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 13, 217-225.
- PASSWEG, J. R., BALDOMERO, H., CHABANNON, C., BASAK, G. W., DE LA CAMARA, R., CORBACIOGLU, S., DOLSTRA, H., DUARTE, R., GLASS, B. & GRECO, R. 2021. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone marrow transplantation*, 56, 1651-1664.
- PEFFAULT DE LATOUR, R., PETERS, C., GIBSON, B., STRAHM, B., LANKESTER, A., DE HEREDIA, C., LONGONI, D., FIOREDDA, F., LOCATELLI, F. & YANIV, I. 2015. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplantation*, 50, 1168-1172.
- PEREIRA, M. R., POUCH, S. M. & SCULLY, B. 2019. Infections in allogeneic stem cell transplantation. *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases*. Springer.
- PETERS, C., SCHRAPPE, M., VON STACKELBERG, A., SCHRAUDER, A., BADER, P., EBELL, W., LANG, P., SYKORA, K.-W., SCHRUM, J. & KREMENS, B. 2015. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol*, 33, 1265-1274.
- PHIPPS, S., DUNAVANT, M., GARVIE, P., LENSING, S. & RAI, S. 2002a. Acute health-related quality of life in children undergoing stem cell transplant: I. Descriptive outcomes. *Bone marrow transplantation*, 29, 425-434.
- PHIPPS, S., DUNAVANT, M., JAYAWARDENE, D. & SRIVASTIVA, D. K. 1999. Assessment of health-related quality of life in acute in-patient settings: Use of the BASES instrument in children undergoing bone marrow transplantation. *International Journal of Cancer*, 83, 18-24.
- PHIPPS, S., DUNAVANT, M., LENSING, S. & RAI, S. 2002b. Acute health-related quality of life in children undergoing stem cell transplant: II. Medical and demographic determinants. *Bone Marrow Transplantation*, 29, 435-442.
- PHIPPS, S., PEASANT, C., BARRERA, M., ALDERFER, M. A., HUANG, Q. & VANNATTA, K. 2012. Resilience in children undergoing stem cell transplantation: results of a complementary intervention trial. *Pediatrics*, 129, e762-e770.
- PÖSSEL, P., BALDUS, C., HORN, A. B., GROEN, G. & HAUTZINGER, M. 2005. Influence of general self-efficacy on the effects of a school-based universal primary prevention program of depressive symptoms in adolescents: a randomized and controlled follow-up study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 982-994.

- RAMAPRASAD, C., POUCH, S. & PITRAK, D. L. 2010. Neutrophil function after bone marrow and hematopoietic stem cell transplant. *Leukemia & lymphoma*, 51, 756-767.
- RODRIGUE, J., GRAHAM-POLE, J., KURY, S., KUBAR, W. & HOFFMANN 3RD, R. 1995. Behavioral distress, fear, and pain among children hospitalized for bone marrow transplantation. *Clinical transplantation*, 9, 454-456.
- ROHLEDER, N., WOLF, J. M., MALDONADO, E. F. & KIRSCHBAUM, C. 2006. The psychosocial stress-induced increase in salivary alpha-amylase is independent of saliva flow rate. *Psychophysiology*, 43, 645-652.
- RUSSELL, G. & LIGHTMAN, S. 2019. The human stress response. *Nature reviews endocrinology*, 15, 525-534.
- SANDERS, J. E., HOFFMEISTER, P. A., WOOLFREY, A. E., CARPENTER, P. A., STORER, B. E., STORB, R. F. & APPELBAUM, F. R. 2009. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 113, 306-308.
- SCHRAPPE, M., MÖRICKE, A., ATTARBASCHI, A. & VON STACKELBERG, A. 2018. Akute lymphoblastische Leukämie. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer-Verlag.
- SCHUMM, M., EYRICH, M. K., WIESNETH, M., BÖNIG, H., LANG, P. J., SCHLEGEL, P. G., MEISEL, R., SCHULZ, A. S., GREIL, J. & BADER, P. 2016. Decentralized Manufacture of TCR-Alpha/Beta and CD19 Depleted Haploidentical Stem Cell Grafts for Children within a Multicenter Phase I/II Clinical Trial. *Blood*, 128, 2172.
- SCHWARZER, R. & JERUSALEM, M. 1995. Generalized self-efficacy scale. *J. Weinman, S. Wright, & M. Johnston, Measures in health psychology: A user's portfolio. Causal and control beliefs*, 35, 82-003.
- SCHWARZER, R. & JERUSALEM, M. 1999. *Skalen zur Erfassung von Lehrer- und Schülermerkmalen*, Berlin, Freie Universität Berlin.
- SEOANE-COLLAZO, P., FERNØ, J., GONZALEZ, F., DIÉGUEZ, C., LEIS, R., NOGUEIRAS, R. & LÓPEZ, M. 2015. Hypothalamic-autonomic control of energy homeostasis. *Endocrine*, 50, 276-291.
- SERVAIS, S., BEGUIN, Y. & BARON, F. 2013. Emerging drugs for prevention of graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 18, 173-192.
- SIEMENS HEALTHENIERS 2020. *Cortisol Atellica IM Instructions for use 10995336 Rev. 03*, Erlangen, Germany.
- SIEMENS HEALTHENIERS. 2021. *Pediatric Reference Intervals for Select Atellica CH, Atellica IM, and ADVIA Centaur Assays* [Online]. Tarrytown, USA: Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Laboratory Diagnostics. Available: [https://cdn0.scrvt.com/39b415fb07de4d9656c7b516d8e2d907/7ae4afda94f3f49f/70c085b52ad5/DX\\_PediatricReferenceInterval\\_Guide\\_OUS\\_FINAL\\_digital-version.pdf](https://cdn0.scrvt.com/39b415fb07de4d9656c7b516d8e2d907/7ae4afda94f3f49f/70c085b52ad5/DX_PediatricReferenceInterval_Guide_OUS_FINAL_digital-version.pdf) [Accessed 03/16/2022 2022].
- SILBERMAN, D. M., WALD, M. & GENARO, A. M. A. 2002. Effects of chronic mild stress on lymphocyte proliferative response. Participation of serum thyroid hormones and corticosterone. *International immunopharmacology*, 2, 487-497.

- SIMONIN, M., DALISSIER, A., LABOPIN, M., WILLASCH, A., ZECCA, M., MOUHAB, A., CHYBICKA, A., BALDUZZI, A., VOLIN, L. & PETERS, C. 2017. More chronic GvHD and non-relapse mortality after peripheral blood stem cell compared with bone marrow in hematopoietic transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study on behalf of the EBMT Paediatric Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplantation*, 52, 1071-1073.
- SOUBANI, A. O. & PANDYA, C. M. 2010. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 3, 143-157.
- SPENCER, R. L. & DEAK, T. 2017. A users guide to HPA axis research. *Physiology & behavior*, 178, 43-65.
- SPIELBERGER, C. D., GORSUCH, R. & LUSHENE, R. 1970. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*, Palo Alto, Consulting Psychologists Press.
- SPITZER, R. L., KROENKE, K., WILLIAMS, J. B. W. & LÖWE, B. 2006. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder: The GAD-7. *Archives of Internal Medicine*, 166, 1092-1097.
- SROUR, S., KONGTIM, P., RONDON, G., CHEN, J., PETROPOULOS, D., RAMDIAL, J., POPAT, U., KEBRIAEI, P., QAZILBASH, M., SHPALL, E., CHAMPLIN, R. & CIUREA, S. 2020. Haploidentical transplants for patients with relapse after the first allograft. *Am J Hematol*.
- STERN, L., MCGUIRE, H., AVDIC, S., RIZZETTO, S., FAZEKAS DE ST GROTH, B., LUCIANI, F., SLOBEDMAN, B. & BLYTH, E. 2018. Mass cytometry for the assessment of immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation. *Frontiers in immunology*, 9, 1672.
- STRAHLER, J., KIRSCHBAUM, C. & ROHLER, N. 2011. Association of blood pressure and antihypertensive drugs with diurnal alpha-amylase activity. *International journal of psychophysiology*, 81, 31-37.
- STRAHLER, J., MUELLER, A., ROSENLOECHER, F., KIRSCHBAUM, C. & ROHLER, N. 2010. Salivary  $\alpha$ -amylase stress reactivity across different age groups. *Psychophysiology*, 47, 587-595.
- SWART, J. F., DELEMARRE, E. M., VAN WIJK, F., BOELEN, J.-J., KUBALL, J., VAN LAAR, J. M. & WULFFRAAT, N. M. 2017. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 13, 244-256.
- TAKAI, N., YAMAGUCHI, M., ARAGAKI, T., ETO, K., UCHIHASHI, K. & NISHIKAWA, Y. 2007. Gender-specific differences in salivary biomarker responses to acute psychological stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098, 510-515.
- TALEKAR, M. K. & OLSON, T. 2018. Immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation. *Hematopoietic stem cell transplantation for the pediatric hematologist/oncologist*. Springer.
- TELTSCHIK, H. M., HEINZELMANN, F., GRUHN, B., FEUCHTINGER, T., SCHLEGEL, P., SCHUMM, M., KREMENS, B., MÜLLER, I., EBINGER, M. & SCHWARZE, C. P. 2016. Treatment of graft failure with TBI-based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients. *British journal of haematology*, 175, 115-122.



- THIEL, S., CABANILLAS STANCHI, K. M., XEMAIRE, J., WERLE, D., SVALDI, J., JOACHIM, S., LANG, P., HANDGRETINGER, R. & DÖRING, M. 2022. A Multidimensional Approach to Measuring Distress in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Three Raters' Perspectives and Stress Biomarkers in Saliva and Blood. *Blood*, 140, 10936-10937.
- THOMA, M. V., KIRSCHBAUM, C., WOLF, J. M. & ROHLEDER, N. 2012. Acute stress responses in salivary alpha-amylase predict increases of plasma norepinephrine. *Biological psychology*, 91, 342-348.
- THORSBY, E. 2009. A short history of HLA. *Tissue antigens*, 74, 101-116.
- TOLOZA, F. J., MAO, Y., MENON, L. P., GEORGE, G., BORIKAR, M., ERWIN, P. J., OWEN, R. R. & MARAKA, S. 2020. Association of thyroid function with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Practice*, 26, 1173-1185.
- TOUSSAINT, A., HÜSING, P., GUMZ, A., WINGENFELD, K., HÄRTER, M., SCHRAMM, E. & LÖWE, B. 2020. Sensitivity to change and minimal clinically important difference of the 7-item Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GAD-7). *Journal of affective disorders*, 265, 395-401.
- TSIGOS, C. & CHROUSOS, G. P. 2002. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of psychosomatic research*, 53, 865-871.
- TURAKULOV, Y., BURIKHANOV, R., PATKHITDINOV, P. & MYSLITSKAYA, A. 1994. Influence of immobilization stress on the level of secretion of thyroid hormones. *Neuroscience and behavioral physiology*.
- TURNER, S. M., BEIDEL, D. C. & COSTELLO, A. 1987. Psychopathology in the offspring of anxiety disorders patients. *Journal of consulting and clinical psychology*, 55, 229.
- ULLRICH, C. K., RODDAY, A. M., BINGEN, K. M., KUPST, M. J., PATEL, S. K., SYRJALA, K. L., HARRIS, L. L., RECKLITIS, C. J., CHANG, G. & GUINAN, E. C. 2017. Three sides to a story: Child, parent, and nurse perspectives on the child's experience during hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, 123, 3159-3166.
- VAN DER MAAS, N. G., BERGHUIS, D., VAN DER BURG, M. & LANKESTER, A. C. 2019. B cell reconstitution and influencing factors after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Frontiers in immunology*, 10, 782.
- VAN STEGEREN, A., ROHLEDER, N., EVERAERD, W. & WOLF, O. T. 2006. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 137-141.
- VON LEUPOLDT, A., ROHDE, J., BEREGOVA, A., THORSEN-SÖRENSEN, I., NIEDEN, J. Z. & DAHME, B. 2007. Films for eliciting emotional states in children. *Behavior Research Methods*, 39, 606-609.
- VRIJMOET-WIERSMA, C., KOLK, A. M., GROOTENHUIS, M. A., SPEK, E. M., VAN KLINK, J. M., EGELER, R. M., BREDIUS, R. G. & KOOPMAN, H. M. 2009. Child and parental adaptation to pediatric stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*, 17, 707-714.
- WEIS, J., BREHM, F., HUFELD, J., BLETTNER, G., BRUNS, G., GRUBER, H., MAATOUK, I., MATHIAK, K., DINKEL, A. & KREIKENBOHM, T. 2022. Die

- Aktualisierung der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“. *Die Onkologie*, 1-6.
- WEISSMAN, M. M., LECKMAN, J. F., MERIKANGAS, K. R., GAMMON, G. D. & PRUSOFF, B. A. 1984. Depression and anxiety disorders in parents and children: Results from the Yale Family Study. *Archives of General Psychiatry*, 41, 845-852.
- WHEATON, B. & MONTAZER, S. 2010. Stressors, stress, and distress. *A handbook for the study of mental health: Social contexts, theories, and systems*, 2, 171-199.
- WINGENFELD, K., SCHULZ, M., DAMKROEGER, A., PHILIPPSEN, C., ROSE, M. & DRIESSEN, M. 2010. The diurnal course of salivary alpha-amylase in nurses: An investigation of potential confounders and associations with stress. *Biological Psychology*, 85, 179-181.
- WOLFF, D. & LAWITSCHKA, A. 2019. Chronic Graft-Versus-Host Disease. *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. Springer Nature.
- WYNN, R. 2011. Stem cell transplantation in inherited metabolic disorders. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2011, 285-291.
- XIE, J., WAN, Z., DUAN, Y., WANG, M., LUO, Y., XIAO, P., KANG, Y., ZHOU, Y., LUO, X. & SUN, Q. 2022. The efficacy of live music for adolescent and young adult patients during hematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*, 30, 5789-5799.
- YOUNG, E. A., ABELSON, J. & LIGHTMAN, S. L. 2004. Cortisol pulsatility and its role in stress regulation and health. *Frontiers in neuroendocrinology*, 25, 69-76.
- YOUNG, N. S. 2018. Aplastic anemia. *New England Journal of Medicine*, 379, 1643-1656.
- ZAIA, J., BADEN, L., BOECKH, M., CHAKRABARTI, S., EINSELE, H., LJUNGMAN, P., MCDONALD, G. & HIRSCH, H. 2009. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 44, 471-482.
- ZECCA, M., PRETE, A., RONDELLI, R., LANINO, E., BALDUZZI, A., MESSINA, C., FAGIOLI, F., PORTA, F., FAVRE, C. & PESSI, A. 2002. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 100, 1192-1200.
- ZEISER, R., WOLFF, D., SCHEID, C., LUFT, T., GREINIX, H., DREGER, P., FINKE, J., HOLLER, E. & HALTER, J. 2022. Leitlinie zur Graft-versus-Host Erkrankung, akut. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V.
- ZENTRALLABOR UNIVERSITÄTSKLINIKUM TÜBINGEN 2021. Leistungsverzeichnis. In: INSTITUT FÜR KLINISCHE CHEMIE UND PATHOBIOCHEMIE TÜBINGEN (ed.). Tübingen, Germany.
- ZHENG, X. & TIAN, Z. 2021. Which is better, HLA-matched sibling or haploidentical transplantation? *Cellular & Molecular Immunology*, 18, 1347-1347.
- ZIEGLER, M. G. 2012. Psychological stress and the autonomic nervous system. *Primer on the autonomic nervous system*. Elsevier.

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Allgemeinpädiatrie, Onkologie und Hämatologie, des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Michaela Döring, Oberärztin in der pädiatrischen Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Tübingen und Gruppenleiterin der AG *Psychoneuroimmunologie und Psychoonkologie*, durchgeführt.

Die Konzeption erfolgte gemeinsam mit Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Michaela Döring und Dr. rer. nat. Karin Melanie Cabanillas Stanchi, Post-Doc in der AG *Psychoneuroimmunologie und Psychoonkologie*.

Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten, die Distribution der Fragebögen sowie die Gewinnung der Speichelproben erfolgte eigenständig durch mich. Im Krankheitsfall übernahm dies stellvertretend Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Michaela Döring. Die Routineblutentnahmen erfolgten durch das pflegerische und ärztliche Personal der Stammzelltransplantationsstation und der hämatoonkologischen Tagesklinik. Die Bestimmung der für die Studie notwendigen Laborparameter im Zentrallabor an den jeweiligen Messzeitpunkten wurde von mir in Auftrag gegeben. Die Bestimmung der Alpha-Amylase-Konzentration in den Speichelproben erfolgte durch Dresden Lab Services, Dresden.

Die Konzeption der statistischen Auswertung erfolgte eigenständig durch mich. Die Aufbereitung der Daten, wie die Entfernung aller in Zusammenhang mit Glucocorticoidgaben gemessenen Cortisolkonzentrationen, erfolgte durch mich. Die Programmierung der Codes in R erfolgte durch Johanna Xemaire, Master of Science Psychologie, und Psychologin in Ausbildung an der Tübinger Akademie für Kinder- und Jugendlichenpsychotherapie. Die Analyse der Daten erfolgte gemeinsam mit Johanna Xemaire. Die Interpretation der Analysen erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Eine Übersicht der in der vorliegenden Studie verwendeten Methoden, erzielten Ergebnisse und Überlegungen der Diskussion wurde im Jahr 2022 in der

Fachzeitschrift *blood* veröffentlicht und als Poster auf der Konferenz des *64th Annual Meeting and Exposition* der *American Society of Hematology* präsentiert (Thiel et al., 2022). Die Erstellung des Abstracts erfolgte eigenständig durch mich. Die Erstellung des Posters erfolgte nach Anleitung von Dr. rer. nat. Karin Melanie Cabanillas Stanchi und unter Verwendung von graphisch dem Design angepassten Abbildungen von Johanna Xemaire eigenständig durch mich.

Prof. Dr. med. Peter Lang, stellvertretender ärztlicher Direktor Abteilung I und Bereichsleiter der Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Tübingen und Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger, ehemaliger ärztlicher Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Tübingen, förderten das Forschungsprojekt durch ihre Zustimmung und ermöglichten die Durchführung der Datenerhebung auf der Stammzelltransplantationsstation und der hämatoonkologischen Tagesklinik am Universitätsklinikum Tübingen. Alle Autorinnen und Autoren, darunter Dustin Werle, Master of Science Psychologie, und Mitarbeiter des Instituts für Klinische Psychologie und Psychotherapie der Universität Tübingen, Dr. med. Stefanie Joachim, Fachärztin für Kinderheilkunde am Universitätsklinikum Tübingen, Prof. Dr. Jennifer Svaldi, Professorin für klinische Psychologie und Psychotherapie an der Universität Tübingen und Prof. Dr. med. Michaela Döring, begleiteten die Erstellung des Posters mit fachlichem Rat, begutachteten das Poster und stimmten ihm zu. Die Postervorstellung auf der Konferenz erfolgte eigenständig durch mich.

Teile der Methoden, Ergebnisse und Diskussionsbeiträge bezüglich der Analysen der Stressbiomarker und der Fremdeinschätzungen durch Eltern und medizinisches Personal wurden im Jahr 2023 im *European Journal of Cancer Care* publiziert (Döring et al., 2023b). Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Michaela Döring, Dr. rer. nat. Karin Melanie Cabanillas Stanchi, Johanna Xemaire und ich schrieben das Manuskript. Dustin Werle, Dr. med. Stefanie Joachim, Prof. Dr. med. Peter Lang, Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger und Prof. Dr. Jennifer Svaldi begleiteten die Erstellung des Manuskripts mit fachlichem Rat, begutachteten es und stimmten ihm zu.

Tübingen, den

## 8 Liste der Veröffentlichungen

### 8.1 Im Rahmen der Dissertation entstandene Publikationen

Folgende Publikationen sind im Rahmen dieser Arbeit entstanden:

THIEL, S., CABANILLAS STANCHI, K. M., XEMAIRE, J., WERLE, D., SVALDI, J., JOACHIM, S., LANG, P., HANDGRETINGER, R. & DÖRING, M. 2022. A Multidimensional Approach to Measuring Distress in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Three Raters' Perspectives and Stress Biomarkers in Saliva and Blood. *Blood*, 140, 10936-10937.

DÖRING, M., THIEL, S., WERLE, D., XEMAIRE, J., JOACHIM, S., LANG, P., HANDGRETINGER, R., SVALDI, J. & CABANILLAS STANCHI, K. M. 2023b. The Basic Documentation for Psycho-Oncology in Pediatric Stem Cell Transplantation Recipients: Ratings of Parents and Staff and the Profile of Salivary  $\alpha$ -Amylase. *European Journal of Cancer Care*, 2023.

### 8.2 Weitere Publikationen

Im Folgenden findet sich eine Liste weiterer Publikationen, die im Rahmen meiner Mitarbeit in der AG *Psychoneuroimmunologie und Psychoonkologie* am Universitätsklinikum Tübingen entstanden sind:

DÖRING, M., DETTE, A. K., WERLE, D., JENDRITZA, R., MALAVAL, C., THIEL, S., MICHAELIS, S., SCHLÖSSER, M., LANG, P. & HANDGRETINGER, R. 2023a. Screening for distress and quality of life in pediatric patients after allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplantation using a self-reporting instrument, blood stress biomarkers and an expert rating scale (PO-Bado). *Journal of Psychosomatic Research*, 170, 111358.

DÖRING, M., XEMAIRE, J., WERLE, D., THIEL, S., SCHNEIDER, V., MICHAELIS, S., SCHLÖSSER, M., LANG, P., SVALDI, J. & STANCHI, K. M. C. 2023c. Impact of a mental training program for pediatric cancer patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation or high-dose chemotherapy—Results of a randomized controlled trial. *Palliative & Supportive Care*, 1-8.

MALAVAL, C. I., CABANILLAS STANCHI, K. M., WERLE, D., THIEL, S., GANSEL, M., LANG, P., HANDGRETINGER, R., SVALDI, J. & DÖRING, M. 2023. Application of the National Comprehensive Cancer Network-distress thermometer in pediatric patients during autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and relationship to

blood parameters of the stress axis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149, 15899-15909.

GLOGOWSKI, P., THÉRON, L., GIEBLER, T., THIEL, S., XEMAIRE, J. S., SEITZ, C. M., SCHULTE, J., LANG, P., HANDGRETINGER, R. & STANCHI, K. M. C. 2023. Impact of a Trampoline-Based Exercise Program on Strength and Endurance in Pediatric Stem Cell Transplant Patients. *Blood*, 142, 3797.

## 9 Danksagung

Mein tiefer Dank gilt zuallererst den Kindern, Jugendlichen und ihren Familien, die an dieser Studie teilgenommen haben. Selbst in ihren erschöpftesten Momenten haben sie die Zeit und Kraft gefunden, mitzuteilen, wie es ihnen geht. Mögen die Erkenntnisse dieser Arbeit den Kindern, Jugendlichen und Familien dienen, die zukünftig den Weg einer Stammzelltransplantation beschreiten werden.

Mein bewundernder Dank gilt Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Michaela Döring für die gemeinsame, leidenschaftliche, beflügelnde Arbeit an diesem Forschungsprojekt, für die mehr als hervorragende Betreuung, für die klugen Anmerkungen und wertvollen Impulse, für die Offenheit bei Vorschlägen zur inhaltlichen Erweiterung der Studie, für die bestärkende, motivierende Haltung, für die herzliche, wertschätzende Atmosphäre in der AG und für ihre unerschütterliche Fähigkeit, statt Hürden, Chancen zu sehen.

Mein Dank gilt weiterhin Dr. rer. nat. Karin Melanie Cabanillas Stanchi für die kompetente Betreuung, die hilfreichen Anmerkungen beim Schreiben wissenschaftlicher Texte, ihrem Auge für das Detail und übersichtliche Darstellungen, ebenfalls die Offenheit bei Vorschlägen zur inhaltlichen Erweiterung der Studie und ihre unkomplizierte Hilfe bei allen Rückfragen.

Herzlich bedanken möchte ich mich beim Team der Stammzelltransplantationsstation und der hämatoonkologischen Tagesklinik der Kinderklinik am Universitätsklinikum Tübingen: für das gewissenhafte Ausfüllen unzähliger Fragebögen - auch an stressigen Tagen, für die Wertschätzung, die

die Studie dort erfahren hat, für die Verteidigung des Platzes der Speichelproben im Gefrierschrank – ein besonderer Dank gilt hier Jana Siffermann – und für die vielen, manchmal traurigen, manchmal sehr lustigen, geteilten Momente, die wir, an mehreren Tagen pro Woche über eineinhalb Jahre, mit den Kindern und Jugendlichen gemeinsam erlebt haben.

Mein großer Dank gilt Johanna Xemaire für ihre klugen Anmerkungen bei schwierigen statistischen Fragestellungen, für bereichernde Diskussionen über bestmögliche Herangehensweisen für die präzise Beantwortung wissenschaftlicher Fragen, für die Idee, *mixed linear models* zu verwenden und dafür, dass sie mir das Programmieren mit R beigebracht hat.

Mein Dank gilt auch Christoph Neumann, IT-Mitarbeiter des Universitätsklinikums Tübingen, für die Bereitstellung der riesigen Datensets über die verabreichten Medikamente auf der Stammzelltransplantationsstation und der hämatoonkologischen Tagesklinik, die eine Selektion der Cortisolwerte, die in Zusammenhang mit Glucocorticoidgaben standen, ermöglichte.

Mein Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der externen Kliniken, die eine Weiterbehandlung der Kinder und Jugendlichen vornahmen, dabei die postalisch zugesandten Fragebögen bearbeiteten, die Serumparameter bestimmten und Speichelproben auf Trockeneis verschickten oder zur Abholung aufbewahrten.

Mein Dank gilt weiterhin Rami Sünbül, der mich bei der Versendung der in Tübingen gesammelten Speichelproben unterstützte.



Besonders danken möchte ich Jan Lause, der mich mit Liebe und Neugier zu der Wissenschaftlerin machte, die ich heute bin - und zu noch viel mehr. Er hat mir die Freude am Luchseentdecken gezeigt und mich die nötige Geduld gelehrt. Er hat mich neugierig und mutig gemacht. Danke für die Begleitung – sie war wunderbar.

Danken möchte ich auch Laura Böcker, Selina Reiter, Gabriel Merli, Pauline Beerbaum, Helen Koch und nicht zuletzt meiner Familie für die liebevolle Rückenstärkung, das unverbrüchliche Vertrauen in meine Fähigkeiten und die schönen gemeinsamen Zeiten während der Entstehung dieser Arbeit, die mir Ausgleich und Freude waren.

## 10 Anhang

### 10.1 Fragebögen

#### PO-BaDo – Elternversion/Personalversion und Stammdatenblatt

Aus urheberrechtlichen Gründen sind nur die veränderten Items im Wortlaut abgedruckt (S. 135 ff.). Der Originalfragebogen inklusive Stammdatenblatt ist von Herschbach et al. ist 2008 in der Fachzeitschrift *Onkologie* publiziert worden und dort vollständig einsehbar (Herschbach et al., 2008b).

#### SAM

Aus urheberrechtlichen Gründen ist die Original-Bebilderung des Messinstruments nicht abgebildet (S. 139). Diese ist in der Veröffentlichung von Bradley und Lang im *Journal of Behavioral Therapy and Experimental Psychiatry* einsehbar (Bradley und Lang, 1994).

#### PHQ-9

Aus urheberrechtlichen Gründen ist der Originalfragebogen nicht abgedruckt. Er findet sich jedoch in der Publikation von Gräfe et al. in der Fachzeitschrift *Diagnostica* aus dem Jahr 2004 (Gräfe et al., 2004). In der vorliegenden Studie wurde lediglich die Zeitangabe der Ausfüllanweisung, wie im Methodenteil beschrieben, verändert.

#### GAD-7

Aus urheberrechtlichen Gründen ist der Originalfragebogen nicht abgedruckt. Er findet sich jedoch in der Publikation von Spitzer et al. in *Archives of Internal Medicine* aus dem Jahr 2006 (Spitzer et al., 2006). In der vorliegenden Studie wurde lediglich die Zeitangabe der Ausfüllanweisung, wie im Methodenteil beschrieben, verändert.

#### SWE

Aus urheberrechtlichen Gründen ist der Originalfragebogen nicht abgedruckt. Vollständige Versionen finden sich jedoch abgedruckt in zwei Publikationen der

Autoren in englischer (Schwarzer und Jerusalem, 1995) und deutscher (Schwarzer und Jerusalem, 1999) Sprache.

#### STAI

Aus urheberrechtlichen Gründen ist der Originalfragebogen nicht abgedruckt. Fragebogen und zugehöriges Manual wurden von der Beltz Testgesellschaft herausgegeben (Laux et al., 1981b) und können in der Testothek des Fachbereichs Psychologie der Universität Tübingen unentgeltlich eingesehen werden.

# PO-BaDo – Elternversion

ID    Tag vor/nach HSZT       
(z.B. +10) Institution

**Psycho-Onkologische-Basisdokumentation ELTERN**  
 PO-Bado, deutsche Version modifiziert nach Herschbach et al. [1]  
 Angst und Depression während HSZT in Kindern  
 aus Sicht der Patienten, Eltern und behandelndem Personal

Name und Anschrift des Prüfzentrums; Kontakt Studienleitung

## ELTERN

Ausfüllanweisung wie im Originalfragebogen

### 1. Körperliche Subskala

Mein Kind leidet unter....	nicht <b>0</b>	wenig <b>1</b>	mittelm. <b>2</b>	ziemlich <b>3</b>	sehr <b>4</b>
Item Erschöpfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Schmerz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Einschränkungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item zusätzliche körperliche Belastungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 2. Psychische Subskala

Mein Kind leidet unter....	nicht <b>0</b>	wenig <b>1</b>	mittelm. <b>2</b>	ziemlich <b>3</b>	sehr <b>4</b>
Item Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Stimmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Kognition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Hilfslosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Angst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Unsicherheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item sonstige psychische Belastungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 3. Weitere Einflüsse

	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Item soziales Umfeld	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Belastende schulische Probleme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item zusätzliche Faktoren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item andere Einflüsse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Herschbach P, Book K, Brandt T, Keller M, Marten-Mittag B (2008) The Basic Documentation for Psycho-Oncology (PO-Bado): an expert rating scale for the psychosocial experience of cancer patients. *Onkologie* 31 (11):591-596. doi:10.1159/000162287

# PO-BaDo – Personalversion

ID    Tag vor/nach HSZT        
(z.B. +10)

Institution

**Psycho-Onkologische-Basisdokumentation PERSONAL**  
 PO-Bado, deutsche Version modifiziert nach Herschbach et al. [1]  
 Angst und Depression während HSZT in Kindern  
 aus Sicht der Patienten, Eltern und behandelndem Personal

Name und Anschrift des Prüfzentrums; Kontakt Studienleitung

## PERSONAL

Ausfüllanweisung wie im Originalfragebogen

### 1. Körperliche Subskala

Der Patient/Die Patientin leidet unter....	nicht <b>0</b>	wenig <b>1</b>	mittelm. <b>2</b>	ziemlich <b>3</b>	sehr <b>4</b>
Item Erschöpfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Schmerz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Einschränkungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item zusätzliche körperliche Belastungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 2. Psychische Subskala

Der Patient/Die Patientin leidet unter....	nicht <b>0</b>	wenig <b>1</b>	mittelm. <b>2</b>	ziemlich <b>3</b>	sehr <b>4</b>
Item Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Stimmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Kognition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Hilfslosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Angst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Unsicherheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item sonstige psychische Belastungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 3. Weitere Einflüsse

	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
Item soziales Umfeld	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Belastende schulische Probleme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item zusätzliche Faktoren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Item andere Einflüsse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Herschbach P, Book K, Brandt T, Keller M, Marten-Mittag B (2008) The Basic Documentation for Psycho-Oncology (PO-Bado): an expert rating scale for the psychosocial experience of cancer patients. *Onkologie* 31 (11):591-596. doi:10.1159/000162287

# Stammdatenblatt

ID    Tag vor/nach HSZT      
(z.B. +10) Institution

**Psycho-Onkologische-Basisdokumentation**  
 PO-Bado, deutsche Version modifiziert nach Herschbach et al. [1]  
 Angst und Depression während HSZT in Kindern  
 aus Sicht der Patienten, Eltern und behandelndem Personal

Name und Anschrift des Prüfzentrums; Kontakt Studienleitung

Untersucher\*in: \_\_\_\_\_  **Arzt/Ärztin**       **Krankenpfleger\*in**  
 Patient\*in: \_\_\_\_\_  
 Datum: \_\_\_\_\_

Nach Erstkontakt nur Änderungen durch Arzt/Ärztin eintragen:  
**Soziodemographische und medizinische Angaben**

Alter: \_\_\_\_\_ Jahre      \_\_\_\_\_ Monate  
 Geschlecht:       M       W       Anderes  
 Anzahl der Geschwisterkinder: \_\_\_\_\_  
 Alter der Geschwisterkinder: \_\_\_\_\_  
 Sind diese gesund:       Ja       Nein  
 Eltern:       verheiratet/liiert       getrennt/geschieden       Pflegekind  
                   Halbweise       Vollweise       Unbekannt  
 Arbeit/ Schule/ Kindergarten:       KiTa       Kindergartenkind       Schüler\*in  
                   Ausbildung/Studium       Berufstätig       Sonstiges  
 Stammzelltransplantation:       Autolog       Allogen  
                   **Maligne** hämatologische Erkrankung (z.B. AML, ALL)  
                   **Nicht-maligne** hämatologische Erkrankung (z.B. angeborene Stoffwechselstörung)  
                   Andere maligne Erkrankung  
                   ALL       AML       MDS  
                   SCID       NHL       JMML  
                   Aplast. Anämie       Ewing-Sarkom       Neuroblastom  
                   β – Thalassämie       M. Tay-Sachs       Sichelzellanämie  
                   Sonstige: \_\_\_\_\_  
 Item Metastasen:       Ja       Nein       Unbekannt  
 Item Erstdiagnose: (Monat/Jahr) \_\_\_\_\_  
 Item Status der Erkrankung:       Ersterkrankung       Zweiterkrankung       Rezidiv  
                   Remission       Sonstiges: \_\_\_\_\_  
 Item vorangegangene Behandlung:       OP       Bestrahlung       Chemotherapie  
                   Hormonbehandlung       Sonstiges: \_\_\_\_\_       Keine  
 Item Vorerkrankungen:       Ja \_\_\_\_\_  
                   Nein       Nicht bekannt  
 Item psychopharmakologische Dauermedikation:       Ja: \_\_\_\_\_       Nein       Nicht bekannt

ID

Tag vor/nach HSZT   
(z.B. +10)

Institution

**Psycho-Onkologische-Basisdokumentation**

PO-Bado, deutsche Version modifiziert nach Herschbach et al. [1]  
Angst und Depression während HSZT in Kindern  
aus Sicht der Patienten, Eltern und behandelndem Personal

Name und Anschrift des Prüfzentrums; Kontakt Studienleitung

Item Funktionsstatus

0: nach WHO-ECOG-Skala

1:

2:

3:

4:

Sprachbarriere Eltern:

Muttersprachler\*in

Medizinische Inhalte  
werden auf Anhieb  
verstanden

Alltagsgespräch  
möglich

Sprachbarriere Kind:

Muttersprachler\*in

Medizinische Inhalte  
werden altersgemäß auf  
Anhieb verstanden

Alltagsgespräch  
möglich

Entfernung Wohnort – UKT:

<10km

<50km

<100km

>100km

Soziale Einbindung Kind:  
(Hobbies, Verein, Freunde)

Ja

Teilweise

Nein

Musste ein Elternteil wegen  
der Erkrankung des Kindes den  
Beruf aufgeben:

Ja

Nein

SAM

ID  Tag vor/nach HSZT   
(z.B. +10)

Institution

**Wir möchten gerne wissen, wie es dir zurzeit geht. Deshalb haben wir ein paar Bilder für dich.**

**Lies dir die Frage gut durch und mache dann ein Kreuz unter dem Roboter, der am besten zeigt, wie du dich fühlst.**  
Es gibt keine richtigen und falschen Antworten. Wichtig ist uns deine Meinung.

1. Wie ging es dir in den letzten drei Tagen?

Items der pleasure-Skala (Wohlbefinden - Unwohlsein)



2. Wie viel Angst hattest du in den letzten drei Tagen? Wie sehr beunruhigt warst du?

Items der arousal-Skala (Angst - Gelassenheit)



3. Wie sehr hattest du in den letzten drei Tagen das Gefühl, dass du machen musstest, was andere Menschen dir sagen oder wie sehr konntest du selbst sagen, was du willst?

Items der dominance-Skala (Ausgeliefertsein - Selbstbestimmung)

Danke für deine Mitarbeit!





## 10.2 Gruppenvergleiche: Einfluss klinischer Faktoren auf die Distress-Intensität während HSZT

<b>Transplantationsart</b>			
<b>autolog vs. allogene</b>			
Überprüfung der Homogenität der Subgruppen			
Alter		t-Test	
	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikant unterschiedliche Verteilung?
allogene	9.54	5.34	n.s.
autolog	7.67	5.89	
Geschlecht		X <sup>2</sup> -Test	
	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikant unterschiedliche Verteilung?
allogene	15	16	n.s.
autolog	6	2	
Gruppenvergleiche			
Biomarker		Wilcoxon-Rangsummentests	
<b>TSH</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogene	3.23	2.09	n.s.
autolog	2.79	1.98	
<b>ft4</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogene	13.66	2.30	n.s.
autolog	13.10	2.76	
<b>ft3</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogene	4.86	0.92	n.s.
autolog	5.41	0.48	
<b>Cortisol</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogene	400.05	132.86	n.s.

autolog	341.08	188.19	
<b>Alpha-Amylase</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogen	87.77	108.36	n.s.
autolog	53.87	59.11	
Fragebögen		Wilcoxon-Rangsummentests	
<i>PO-BaDo</i>			
<b>P<sub>psy</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogen	0.82	0.36	n.s.
autolog	0.90	0.49	
<b>P<sub>körp</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogen	1.21	0.47	n.s.
autolog	1.23	0.53	
<b>E<sub>psy</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogen	1.00	0.64	n.s.
autolog	0.85	0.60	
<b>E<sub>körp</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogen	1.32	0.67	n.s.
autolog	1.21	0.64	
<i>PHQ-9</i>			
<b>PHQ-9</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogen	6.80	3.61	n.s.
autolog	5.98	2.80	
<i>GAD-7</i>			
<b>GAD-7</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogen	4.61	2.84	n.s.
autolog	5.00	0.53	
<i>SAM</i>			

<b>Unwohlsein</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogen	2.14	0.67	n.s.
autolog	1.25	0.35	
<b>Angst</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogen	1.67	0.57	n.s.
autolog	1.31	0.44	
<b>Ausgeliefertsein</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
allogen	2.73	0.65	W = 20, p = .040
autolog	1.25	0.18	

<b>Transplantationsart</b>			
<b>andere-allogen vs. autolog vs. haploident</b>			
Überprüfung der Homogenität der Subgruppen			
Alter		t-Test	
	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikant unterschiedliche Verteilung?
andere-allogen	10.76	5.91	n.s.
autolog	7.67	5.89	
haploident	7.84	4.06	
Geschlecht		X <sup>2</sup> -Test	
	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikant unterschiedliche Verteilung?
andere-allogen	10	8	n.s.
autolog	6	2	
haploident	5	8	
Gruppenvergleiche			
Biomarker		ANOVA	
	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
andere-allogen	2.72	1.49	n.s.

autolog	2.79	1.98	
haploident	3.99	3.70	
<b>ft4</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
andere-allogen	13.01	2.11	n.s.
autolog	13.10	2.76	
haploident	14.63	2.36	
<b>ft3</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
andere-allogen	5.09	0.96	n.s.
autolog	5.41	0.48	
haploident	4.53	0.82	
<b>Cortisol</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
andere-allogen	339.73	122.91	F(2,21) = 3.813 p = .039
autolog	341.08	188.19	
haploident	490.52	92.64	
<b>Alpha-Amylase</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
andere-allogen	111.02	133.93	n.s.
autolog	53.87	59.11	
haploident	52.90	36.97	
Fragebögen		ANOVA	
<i>PO-BaDo</i>			
<b>P<sub>psy</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
andere-allogen	0.84	0.41	n.s.
autolog	0.90	0.49	
haploident	0.79	0.29	
<b>P<sub>körp</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
andere-allogen	1.19	0.54	n.s.
autolog	1.23	0.53	
haploident	1.25	0.37	

<b>E<sub>psy</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
andere-allogen	1.07	0.72	n.s.
autolog	0.85	0.60	
haploident	0.90	0.52	
<b>E<sub>körper</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
andere-allogen	1.28	0.69	n.s.
autolog	1.21	0.64	
haploident	1.37	0.67	
<i>PHQ-9</i>			
<b>PHQ-9</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
andere-allogen	6.60	3.57	n.s.
autolog	5.98	2.80	
haploident	7.31	4.46	
<i>GAD-7</i>			
<b>GAD-7</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
andere-allogen	4.43	2.95	n.s.
autolog	5.00	0.53	
haploident	5.11	3.06	
<i>SAM</i>			
<b>Unwohlsein</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
andere-allogen	2.30	0.75	n.s.
autolog	1.25	0.35	
haploident	1.99	0.64	
<b>Angst</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
andere-allogen	1.73	0.55	n.s.
autolog	1.31	0.65	
haploident	1.61	0.64	
<b>Ausgeliefertsein</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?

andere-allogen	3.08	0.23	F(2,9) = 8.059 p = .010
autolog	1.25	0.18	
haploident	2.40	0.78	

<b>Erkrankungsstadium</b>			
<b>Ersterkrankung vs. Rezidiv</b>			
Überprüfung der Homogenität der Subgruppen			
<b>Alter</b>		<b>t-Test</b>	
	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikant unterschiedliche Verteilung?
Ersterkrankung	9.09	6.20	n.s.
Rezidiv	7.24	4.44	
<b>Geschlecht</b>		<b>X<sup>2</sup>-Test</b>	
	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikant unterschiedliche Verteilung?
Ersterkrankung	11	11	n.s.
Rezidiv	10	7	
Gruppenvergleiche			
<b>Biomarker</b>		<b>Wilcoxon-Rangsummentests</b>	
<b>TSH</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
Ersterkrankung	2.56	1.56	n.s.
Rezidiv	3.74	2.34	
<b>ft4</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
Ersterkrankung	13.36	2.30	n.s.
Rezidiv	13.77	2.44	
<b>ft3</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
Ersterkrankung	5.10	0.98	n.s.
Rezidiv	4.81	0.79	
<b>Cortisol</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?

Ersterkrankung	336.04	121.58	W = 37, p = .045
Rezidiv	444.40	141.48	
<b>Alpha-Amylase</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
Ersterkrankung	104.94	135.34	n.s.
Rezidiv	59.31	46.16	
Fragebögen		Wilcoxon-Rangsummentests	
<i>PO-BaDo</i>			
<b>P<sub>psy</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
Ersterkrankung	0.85	0.45	n.s.
Rezidiv	0.81	0.29	
<b>P<sub>körp</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
Ersterkrankung	1.22	0.55	n.s.
Rezidiv	1.22	0.37	
<b>E<sub>psy</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
Ersterkrankung	1.10	0.68	n.s.
Rezidiv	0.80	0.52	
<b>E<sub>körp</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
Ersterkrankung	1.31	0.66	n.s.
Rezidiv	1.29	0.67	
<i>PHQ-9</i>			
<b>PHQ-9</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
Ersterkrankung	6.68	3.47	n.s.
Rezidiv	6.66	3.70	
<i>GAD-7</i>			
<b>GAD-7</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
Ersterkrankung	4.51	2.87	n.s.
Rezidiv	4.94	2.41	
<i>SAM</i>			

<b>Unwohlsein</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
Ersterkrankung	2.08	0.70	n.s.
Rezidiv	1.94	0.77	
<b>Angst</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
Ersterkrankung	1.78	0.50	n.s.
Rezidiv	1.49	0.59	
<b>Ausgeliefertsein</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
Ersterkrankung	2.75	0.73	n.s.
Rezidiv	2.31	0.89	

<b>Dignität der Erkrankung</b>			
<b>Maligne vs. nicht-maligne</b>			
Überprüfung der Homogenität der Subgruppen			
Alter		t-Test	
	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikant unterschiedliche Verteilung?
maligne	9.47	5.37	n.s.
nicht-maligne	8.36	5.77	
Geschlecht		X <sup>2</sup> -Test	
	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikant unterschiedliche Verteilung?
maligne	17	11	n.s.
nicht-maligne	4	7	
Gruppenvergleiche			
Biomarker		Wilcoxon-Rangsummentests	
	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	3.31	2.12	n.s.



nicht-maligne	2.76	1.92	
<b>ft4</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	13.73	2.31	n.s.
nicht-maligne	13.17	2.51	
<b>ft3</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	4.88	0.81	n.s.
nicht-maligne	5.16	1.09	
<b>Cortisol</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	401.79	150.47	n.s.
nicht-maligne	362.12	117.71	
<b>Alpha-Amylase</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	56.05	48.22	n.s.
nicht-maligne	145.44	163.59	
<b>Fragebögen</b>		Wilcoxon-Rangsummentests	
<i>PO-BaDo</i>			
<b>P<sub>psy</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	0.87	0.34	n.s.
nicht-maligne	0.74	0.47	
<b>P<sub>körp</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	1.26	0.43	n.s.
nicht-maligne	1.10	0.57	
<b>E<sub>psy</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	0.98	0.70	n.s.
nicht-maligne	0.94	0.44	
<b>E<sub>körp</sub></b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	1.40	0.71	n.s.

nicht-maligne	1.03	0.41	
<i>PHQ-9</i>			
<b>PHQ-9</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	6.77	3.69	n.s.
nicht-maligne	6.11	1.44	
<i>GAD-7</i>			
<b>GAD-7</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	4.88	2.79	n.s.
nicht-maligne	3.53	0.57	
<i>SAM</i>			
<b>Unwohlsein</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	1.94	0.77	n.s.
nicht-maligne	2.07	0.70	
<b>Angst</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	1.49	0.59	n.s.
nicht-maligne	1.78	0.50	
<b>Ausgeliefertsein</b>	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen?
maligne	2.31	0.89	n.s.
nicht-maligne	2.75	0.73	