

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting

**Chronische Tumor-assoziierte Fatigue und Lebensqualität nach onkologischer
Erkrankung in der Kindheit in einer deutschen Patientenkohorte**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Dominic Andres Weisser
aus Hamburg

Lübeck 2022

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Thorsten Langer

2. Berichterstatterin/Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Niklas Gebauer

Tag der mündlichen Prüfung:

17.01.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

17.01.2023

Promotionskommission der Sektion Medizin

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis	1
II Abkürzungsverzeichnis.....	2
III Abbildungsverzeichnis.....	5
IV Tabellenverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	7
2 Literaturübersicht	9
2.1 Tumor-assoziierte Fatigue (CRF).....	9
2.2 Lebensqualität nach onkologischer Erkrankung in der Kindheit.....	18
3. Fragestellungen.....	20
4. Material und Methoden.....	21
4.1 Studiendesign.....	21
4.2 Fragebögen.....	28
4.3 Statistische Analyse	35
5. Ergebnisse.....	40
5.1 Studienkohorte.....	40
5.2 Prävalenz von chronischer CRF in unserer Studienkohorte.....	44
5.3 Risikofaktoren zur Entwicklung einer chronischen CRF in unserer Studienkohorte.....	47
5.4 Lebensqualität unserer Studienkohorte nach Auswertung des EORTC QLQ-C30	56
6. Diskussion.....	59
6.1 Prävalenz von chronischer CRF in unserer Studienkohorte.....	61
6.2 Risikofaktoren zur Entstehung einer chronischen CRF in unserer Studienkohorte.....	63
6.3 Lebensqualität unserer Studienkohorte	68
6.4 Empfehlungen	70
7. Zusammenfassung	71
8. Literaturverzeichnis.....	73
9. Anhang.....	I
9.1 Tabellen.....	I
9.2 Unterlagen.....	III
10. Danksagung.....	93
11. Lebenslauf.....	94

II Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
Ak	Antikörper
ATP	Adenosintriphosphat
BDI (-II)	Beck Depression Inventory (2. Version)
BFI	Brief Fatigue Inventory
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
ca.	circa
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CRF	Cancer-related Fatigue (Tumor-assoziierte Fatigue)
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CTx	Chemotherapie
df	Anzahl der Freiheitsgrade
d. h.	das heißt
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
et al.	et alii (und andere)
FG	Fatigue-Gruppe
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GF	General-Fatigue
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- Achse)
Hrsg.	Herausgeber

HRQOL	Health-related quality of life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD-10	International Classification of Diseases, version 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10)
ID	Identifikationsnummer
IL-1(β)	Interleukin 1(β)
IL-6	Interleukin 6
IFN- α	Interferon α
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
korr.	korrigiertes
M.	Morbus (Krankheit)
ME/CFS	Myalgische Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (chronisches Erschöpfungssyndrom)
MF	Mental Fatigue
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
mind.	mindestens
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus (Nerv)
n=	Größe der Stichprobe
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nFG	nicht-Fatigue-Gruppe
NNR	Nebennierenrinde
o. g.	oben genannte/r
o. Ä.	oder Ähnliches
OP	Operation
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
PF	Physical Fatigue
QOL	Quality of life (Lebensqualität)

RA	Reduced Activity
RM	Reduced Motivation
s.	siehe
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TSST	Trier-Social-Stress-Test
u. a.	unter anderem
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
US	United States (Vereinigte Staaten)
V. a.	Verdacht auf
VIF	Varianzinflationsfaktor
vs.	versus (gegen)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

In der vorliegenden Arbeit werden personenbezogene Bezeichnungen, die sich zugleich auf Frauen und Männer beziehen, im Sinne der besseren Lesbarkeit in der maskulinen Form angeführt („Patienten“ anstelle von „Patientinnen und Patienten“ oder „Patient*innen“). Die Verwendung der männlichen Form soll als geschlechtsunabhängig verstanden werden.

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenfassung der angenommenen Pathophysiologie von CRF, modifiziert nach einer Vorlage von O’Higgins et al. ¹³⁰	13
Abbildung 2: Rekrutierung der Studienkohorte	22
Abbildung 3: Weiterer Studienverlauf.	25
Abbildung 4: Pädiatrisch-onkologische Grunderkrankungen der Studienkohorte	41

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein-/Ausschlusskriterien	21
Tabelle 2: Vorgeschlagene ICD-10 Diagnosekriterien, modifiziert nach Cella et al. ³⁹	28
Tabelle 3: Demographische und sozialmedizinische Aspekte der Studienteilnehmer	40
Tabelle 4: Pädiatrisch-onkologische Therapie und aktuelle Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer	43
Tabelle 5: Einzelauflistung Fatigue-Gruppe	46
Tabelle 6: Demographische und sozialmedizinische Aspekte im Gruppenvergleich (FG vs. nFG).....	47
Tabelle 7: Pädiatrisch-onkologische Grunderkrankungen im Gruppenvergleich (FG vs. nFG).....	48
Tabelle 8: Pädiatrisch-onkologische Aspekte und aktuelle Begleiterkrankungen im Gruppenvergleich (FG vs. nFG).....	50
Tabelle 9: Binär logistisches Regressionsmodell zur Analyse des Einflusses ausgewählter demographischer, sozialmedizinischer und pädiatrisch-onkologischer Variablen auf die Fatigueausprägung	52
Tabelle 10: Auswertung Brief Fatigue Inventory (BFI)	53
Tabelle 11: Auswertung Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	54
Tabelle 12: Korrelationsanalyse zwischen den vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien und dem BFI- sowie den MFI-Scores	55
Tabelle 13: Bewertung der Lebensqualität auf Basis der anhand der vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien von Cella et. al. eingeteilten Fatigue-/nicht-Fatigue-Gruppen	58
Tabelle 14: Zugesandte Unterlagen	I
Tabelle 15: Erhobene Laborparameter mit Referenzbereich	II

1. Einleitung

In Deutschland erkranken jährlich ungefähr 2100 Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 18 Jahren an einer onkologischen Erkrankung. Die Langzeitüberlebensraten von ca. 80% sind gut, jedoch sind viele dieser Patienten von Spätfolgen der Erkrankung oder seiner Therapie betroffen.⁵³ Diese Spätfolgen können von einfach zu therapierenden Beschwerden (z.B. gastrointestinalen Störungen) bis hin zu gravierenden und lebensschneidenden Komplikationen wie beispielsweise einer Zweitneoplasie, einer Nierenschädigung oder Kardiomyopathie reichen.¹²⁹ Die Prävalenz nimmt laut einer nordamerikanischen Studie dabei mit zunehmendem Abstand zur Erstdiagnose der onkologischen Erkrankung kontinuierlich zu.¹⁸ Bis zu 66% der Patienten sind 30 Jahre nach Behandlung der onkologischen Erkrankung von neuen chronischen Erkrankungen betroffen,^{108,112,129,137} während die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person dieser Kohorte im Alter von 50 Jahren neu an chronischen Gesundheitseinschränkungen leidet, 99,9% beträgt. Für schwere gesundheitliche Einschränkungen liegt der Wert bei 96%. Bei gleichaltrigen Kontrollpersonen hingegen betrug die Wahrscheinlichkeit 9,2% für neue chronische Gesundheitseinschränkungen und 2,3% für schwere Erkrankungen.¹⁸

Sehr häufig wird von Betroffenen auch eine Einschränkung der körperlichen und mentalen Leistungsfähigkeit beschrieben,^{25,38,99} welches in der Literatur unter dem Begriff der „Tumor-assoziierten Fatigue“ (engl. Cancer-related Fatigue, CRF) zusammengefasst wird.

In einer großen Anzahl von retrospektiven Studien, die amerikanische aber auch europäische Langzeitüberlebende nach onkologischer Erkrankung in der Kindheit untersuchten, konnten Risikopopulationen definiert werden. Dieses ermöglichte das Abschätzen von Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten bestimmter Spätfolgen aufgrund der erhaltenen onkologischen Behandlung. Infolgedessen entstanden Nachsorgeempfehlungen mit dem Ziel einer frühzeitigen Erkennung und Therapie dieser Spätfolgen.¹⁴ Dieses hatte nachgewiesenermaßen Erfolg: Folgeerkrankungen wurden schneller diagnostiziert und Hospitalisierungen sowie Krankenhausaufenthaltsdauern reduziert.¹⁶² Zudem sind sich die Patienten sowohl ihrer onkologischen Erkrankung, als auch dessen Risiko für Spätschäden besser bewusst und leiden weniger an dem Gefühl der Ohnmacht gegenüber ihrer Krebserkrankung.^{101,111}

Aufgrund der Diversität möglicher Spätfolgen und der häufig individualisierten onkologischen Behandlung werden zur Umsetzung dieser Empfehlungen multidisziplinäre Kollektive aus Pädiatern, Internisten sowie Fachärzten weiterer Disziplinen empfohlen, die eine spezialisierte und strukturierte Langzeitnachsorge für diese Patientengruppe anbieten.¹⁶³ Die hohe Komplexität der medizinischen Anliegen als Folge der schweren Ersterkrankung und Behandlung, sowie die komplexen medizinischen und psychosozialen Bedürfnisse in dieser Zielgruppe machen die Erkennung und Behandlung von Spätfolgen im bestehenden Versorgungssystem zu einer großen Herausforderung.¹²⁹

Im Folgenden fokussiert sich diese Arbeit auf die „Tumor-assoziierte Fatigue, Cancer-related Fatigue, CRF“ und die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in einer Kohorte von Jugendlichen und Erwachsenen, welche in ihrer Kindheit/Jugend pädiatrisch-onkologisch erkrankt waren und erfolgreich behandelt wurden.

2 Literaturübersicht

2.1 Tumor-assoziierte Fatigue (CRF)

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definiert eine CRF als ein persistierendes Symptom mit dem subjektiven Gefühl der physischen, emotionalen und kognitiven Erschöpfung in Zusammenhang mit einer onkologischen Erkrankung oder ihrer Therapie. Die Erschöpfung steht in keinem Verhältnis zu einer vorherigen Belastung und bessert sich auch nach adäquaten Erholungsphasen nicht.⁸³ Die Symptomatik der Patienten ist sehr unterschiedlich und reicht von Müdigkeit, Schwäche, Erschöpfung, Antriebsarmut, Motivationslosigkeit, Konzentrations-, Gedächtnis- und Schlafstörungen.^{38,78} Bei schwerwiegenden Fällen kann die chronische Erschöpfung bis zur dauernden Erwerbsunfähigkeit mit entsprechenden volkswirtschaftlichen Konsequenzen führen.^{44,167} Abzugrenzen von der Tumor-assoziierten Fatigue ist das chronische Fatigue Syndrom (ME/CFS, myalgische Enzephalomyelitis), welches meist akut nach Virusinfektionen auftritt und Symptome aufweist, die kein Definitionskriterium der CRF sind (u. a. Muskel-/Gelenk-/Brust-/Bauchschmerzen, empfindliche Lymphknoten).³⁶

Epidemiologie

Die Angaben zur Prävalenz schwanken zum Teil deutlich, da eine Evaluation von CRF mit unterschiedlichen Fragebögen erfolgt und es keine einheitliche Festlegung gibt, ab welcher Ausprägung angegebene Beschwerden als Fatigue betrachtet werden, s. *Diagnostik*.

Generell muss bei der CRF zwischen einer akut auftretenden und einer chronischen Form unterschieden werden. Die Grenze zwischen akuter und chronischer CRF ist nicht eindeutig definiert. Die meisten Studien sprechen ab einem bis zwei Jahren nach Therapieende von einer chronischen Symptomatik.^{25,38,52,95}

Die *akute Form* tritt vor, während und kurz nach Therapieende auf und gehört zu den am häufigsten beschriebenen Beschwerden im Rahmen einer Tumorerkrankung.^{25,38,52,61}

Bei Patienten unter aktueller chemotherapeutischer Behandlung werden in der Literatur Prävalenzen von 40 - 91% angegeben.^{58,82,147} Bei Patienten nach Strahlentherapie beschrieben Hickok et al. in einer retrospektiven Studie mit 50 Lungenkarzinompatienten eine Prävalenz von 78%.⁷¹

Je nach Untersuchungsmethode, onkologischer Erkrankung und Therapieregime lässt sich zusammenfassend eine akute CRF Prävalenz bei Erwachsenen von ca. 25 - 99% angeben. Ursächlich werden unter anderem die Tumorerkrankung an sich, Medikamentennebenwirkungen und Therapiefolgen angenommen.^{25,58,60,71,82,99,147,161,169}

Zu einer akuten CRF während einer Tumorerkrankung im Kindesalter gibt es deutlich weniger Studienergebnisse. Eine dänische longitudinale Studie von van Dijk-Lokkart et al. befasste sich mit 68 Kindern und Heranwachsenden, welche sich in den Endzügen der Tumorthherapie oder im ersten Jahr nach Beendigung befanden. Zu Beginn war die Fatigueprävalenz gleich der generellen pädiatrischen Population in Dänemark, nahm jedoch im Laufe der Studie bei der Kohorte der Krebspatienten zu.¹⁷⁷

Sind die Symptome nicht zeitlich begrenzt, sondern persistieren oder rezidivieren über Jahre nach Therapie, spricht man von einer *chronischen CRF*. Hierunter leiden je nach Literaturangabe ca. 17 - 50% der erwachsenen Krebspatienten.⁹⁹ So haben beispielsweise Bower et al. in einer Auswertung von 1957 Brustkrebspatientinnen eine Prävalenz von 35%²⁸ und Cella et al. bei 379 Patienten nach überstandener onkologischer Erkrankung eine Prävalenz von 17% angegeben.³⁸ Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die unter starken Müdigkeitsbeschwerden während der Therapie litten, anschließend ein höheres Risiko für persistierende oder rezidivierende Müdigkeitssymptomatik auch noch Jahre nach Therapieende hatten.⁹⁵

Bezüglich einer chronischen CRF nach Krebserkrankung im Kindesalter werteten van Deuren et al. in einem Review 30 Studien mit insgesamt 18.682 Teilnehmern aus, welche sich erheblich in Tumordiagnose, Tumorthherapie, Alter der Teilnehmer, Fragebögen zur Fatigueerfassung und Teilnehmeranzahl unterschieden. Daher ergab sich aufgrund der klinischen und statistischen Heterogenität eine große Prävalenzbreite zwischen 0% und 61,7% für chronische CRF.¹⁷⁶ Studien von Meeske und Zeltzer et al. ergaben, dass Langzeitüberlebende einer akuten lymphatischen Leukämie viele Jahre nach Therapieende weiterhin von einer signifikanten Fatigue berichteten.^{107,191} In drei weiteren Studien litten Patienten nach erfolgreich behandeltem Hodgkin-Lymphom häufiger an Fatigue als ihre Geschwister bzw. bevölkerungsbasierten Kontrollgruppen.^{86,103,117} Im Rahmen des von der deutschen Krebshilfe geförderten VIVE-Projektes wurden 10.000 ehemalige, jetzt

erwachsene Krebspatienten im Alter von 25 - 45 Jahren im Zeitraum 2014 - 2016 zu (psycho-) somatischen Spätfolgen, ihrem aktuellen Gesundheitszustand und ihrer Lebensqualität befragt. Im Zwischenbericht vom Mai 2017 wird u. a. die Lebensqualität im Vergleich zur Normgruppe als deutlich ungünstiger und insbesondere das höhere Niveau chronischer Erschöpfung (Fatigue) bei den Langzeitüberlebenden als auffällig beschrieben.⁴⁶

Ätiologie und Risikofaktoren

Allgemein gehen Erklärungsmodelle von einer multifaktoriellen und komplexen Ätiologie von CRF aus, welche noch nicht endgültig verstanden und Thema aktueller Forschungsbemühungen sei.^{44,99} Sie beinhalte sowohl somatische als auch affektive, kognitive und psychosoziale Faktoren, welche nur schwer voneinander zu trennen seien.^{12,47}

Als Risikofaktoren für die akute CRF werden u. a. die zugrunde liegende onkologische Erkrankung, Auswirkungen einer Chemotherapie oder Bestrahlung, sowie Antikörper- und Strahlentherapie diskutiert.⁹⁹ Für die chronische CRF werden vom NCCN allgemeine Müdigkeit vor Behandlungsbeginn, Stärke von Angst und Depressionen, Ausmaß der körperlichen Aktivität, Bewältigungsstrategien, Tumor-assoziierte Stressoren, Komorbiditäten, Art der onkologischen Erkrankung, Behandlungsregime und dessen Nebenwirkungen aufgelistet, ohne dass jedoch weiter auf die einzelnen Punkte eingegangen wird.⁸³ Eine Metaanalyse von Abrahams et al. untersuchte den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Auftreten von schwerer CRF nach Beendigung des Therapieregimes bei insgesamt 12.327 Brustkrebspatienten. Sie führten als signifikante Risikofaktoren den Erhalt einer Chemotherapie, Kombinationstherapien aus Chemotherapie, Strahlentherapie und Operation mit und ohne Hormontherapie, sowie höhere Krankheitsstadien an. Außerdem litten Brustkrebspatientinnen ohne festen Lebenspartner ebenfalls häufiger nach Abschluss der Therapie an CRF.² Prue et al. analysierten Studien, die Patienten zwischen neun Monaten und zwölf Jahren nach Therapieende untersucht hatten. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und reduzierter Schlafqualität sowie CRF nachgewiesen werden.¹³⁸

In Studien von Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindesalter ergibt sich ein ähnliches Bild mit einer großen Bandbreite an Risikofaktoren. Im bereits vorgestellten Review von van Deuren et al. werden diese hinsichtlich der Angabe von Risikofaktoren als sehr heterogen und widersprüchlich beschrieben, sodass eine einheitliche Definition von Risikofaktoren nicht ermittelt werden konnte. Lediglich sicher sei eine Assoziation von Depression mit Fatigue.¹⁷⁶

Pathophysiologie

Als zugrunde liegende Pathophysiologie werden ein zentraler und ein peripherer Pfad in Betracht gezogen. Die Hypothese der Dysregulation inflammatorischer Zytokine, der Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA-Achse), der Serotoninregulation (5-HT-Dysregulation), der Dysregulation des zirkadianen Rhythmus, sowie die Hypothese der Aktivierung des afferenten Schenkels des N. vagus werden dem zentralen Pfad zugeordnet.^{12,52,130,147}

Proinflammatorische Zytokine sind entzündungsfördernde Polypeptide, die maßgeblich an Immunreaktionen und Entzündungsreaktionen beteiligt sind.¹³⁹ Außerdem vermitteln Zytokine dem Gehirn die Information einer Infektion in der Peripherie. Hierauf werden weitere Entzündungsmediatoren freigesetzt, die im Gehirn ein grippeähnliches Krankheitsgefühl, einhergehend mit Symptomen wie Depression, Müdigkeit, Lethargie und Appetitverlust auslösen können.⁸⁸ Es konnte in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen onkologischen Erkrankungen bzw. ihrer Therapie und erhöhten Zytokinspiegeln im Plasma nachgewiesen werden.^{21,64,77} Insbesondere TNF- α , IL-1 β und IFN- α werden mit Fatigue in Verbindung gebracht.^{35,93,144}

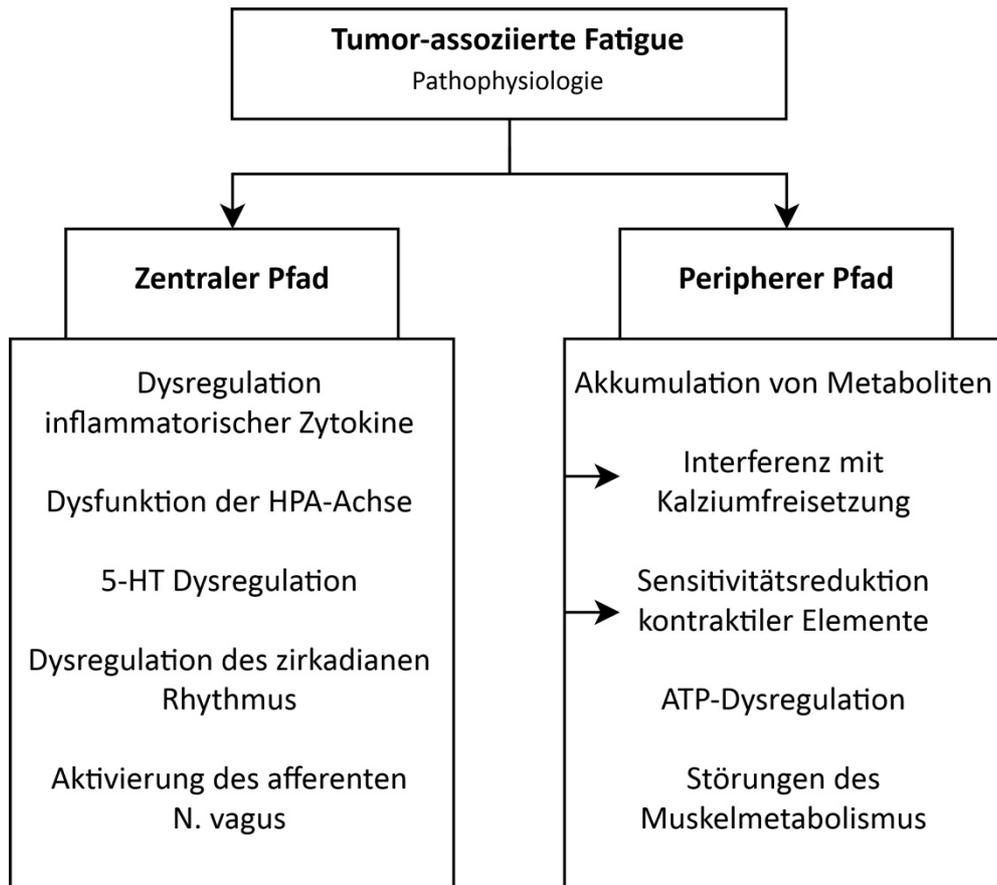


Abbildung 1: Zusammenfassung der angenommenen Pathophysiologie von CRF, modifiziert nach einer Vorlage von O'Higgins et al.¹³⁰

Neben den direkten Auswirkungen scheinen Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- α u. a. indirekt die Erythropoese⁹⁶ und die HPA-Achse^{122,152} zu beeinflussen.

Über das HPA-Achsensystem wird die Ausschüttung des Stresshormons Kortisol reguliert. Der Nucleus paraventricularis im Hypothalamus schüttet als Reaktion auf physischen und psychischen Stress das Corticotropin-releasing Hormon (CRH) aus, welches im Hypophysenvorderlappen die Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) induziert. Dieses wiederum stimuliert in der Nebennierenrinde die Abgabe von Kortisol. Kortisol hat multiple physiologische Effekte auf den Körper, u. a. spielt es eine Rolle bei der Blutdruckregulation, beim Kohlenhydratstoffwechsel und bei der Immunregulation. Zudem beeinflusst es die HPA-Achse auf Hypothalamus-, Hypophysen- und Nebennierenrindenebene durch eine negative Rückkopplung. Allgemein ist die Verknüpfung von Kortisolmangel mit ausgeprägter Müdigkeit und Leistungsdefizit bekannt, so berichten beispielsweise Patienten mit einem M. Addison von diesen Symptomen.¹⁴¹ Bower et al. fanden heraus, dass bei geheilten Brustkrebspatientinnen mit Fatigue der

Morgenkortisolspiegel signifikant geringer war als bei Patientinnen, die keine Fatigue angegeben hatten.²⁵ Dieselbe Studiengruppe induzierte in einer weiteren Studie Stress bei einer Kohorte von Brustkrebspatientinnen nach Therapie mithilfe des Trier-Social-Stress-Tests (TSST).⁹⁰ Hier konnte bei den CRF-Patientinnen ein signifikant niedrigerer Kortisolspiegel im Speichel gemessen werden.²⁴

Die Kortisolproduktion folgt einem zirkadianen Rhythmus, wobei bei gesunden Individuen morgens die Kortisolkonzentration einen Höhepunkt aufweist und im Tagesverlauf sinkt.^{26,151,152} Bei CRF Patienten konnten signifikante Veränderungen des zirkadianen Rhythmus nachgewiesen werden, der Kurvenverlauf war flacher und die nächtliche Kortisolkonzentration höher als bei Probanden ohne CRF.^{155,156,160,184} Die Folge sind gestörte Schlafmuster, höhere Erweckbarkeit während nächtlicher Schlafphasen und umfangreiche Schlafperioden tagsüber.^{134,149}

Einen weiteren pathophysiologischen Erklärungsansatz bietet die 5-HT-Dysregulationshypothese. So gehen Andrews et al. davon aus, dass eine onkologische Erkrankung bzw. ihre Therapie eine Erhöhung des Serotoninspiegels oder eine Hochregulation der Anzahl von 5-HT-Rezeptoren verursache, welches u. a. eine Modifizierung der Funktion der HPA-Achse mit konsekutiver Störung der Kortisolsynthese zur Folge habe. Auch sei der somatomotorische Antrieb verringert und das Gefühl von verringertem Vermögen zur körperlichen Arbeit verstärkt.⁷ In diversen Studien, bei welchen Probanden selektive Serotoninreuptake-Inhibitoren (SSRI) erhielten, konnte eine signifikante Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden.^{170,186}

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Auswirkungen stimulieren proinflammatorische Zytokine afferente Fasern des N. vagus mit multiplen Auswirkungen auf den Organismus. U. a. konnten neben einer Herunterregulierung der somatischen Muskelaktivität plastische Veränderungen in Hirnbereichen, welche mit Fatigue assoziiert werden, nachgewiesen werden. Auch scheint der aufgrund von Zytokinen wie IL-1 β aktivierte afferente Schenkel des N. vagus ein grippeähnliches Krankheitsgefühl im Gehirn auszulösen.^{12,45,151,182}

Patienten mit CRF beschreiben häufig ein Gefühl von Schwäche und Kraftlosigkeit.¹²¹ Dieses subjektive Gefühl könnte pathophysiologisch zumindest teilweise auf den peripheren Pfad bezogen werden, welcher den Einfluss des Metabolismus der Muskelzellen auf die Entstehung von CRF beschreibt. Die Hydrolyse von Adenosintriphosphat (ATP) in

Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) ist eine wesentliche Energiequelle für die Kontraktion des Skelettmuskels. Nach Spaltung wird das fehlende ATP im gesunden Organismus um ATP aufgefüllt, welches mittels oxidativer Phosphorylierung in den Mitochondrien gebildet wurde. Bei der ATP-Dysregulationshypothese wird davon ausgegangen, dass Fehler beim Ersetzen des ATP die Muskeltätigkeit kompromittieren und die Fähigkeit zur körperlichen Arbeit reduzieren. Dieses resultiert in einem subjektiven Gefühl von Schwäche und Kraftlosigkeit.^{47,115,151} Durch eine Schädigung des sarkoplasmatischen Retikulums aufgrund einer onkologischen Erkrankung oder seiner Therapie kommt es in der Muskelzelle zur Akkumulation von Metaboliten (anorganische Phosphate, Laktat, Magnesium, Kalium, reaktiven Sauerstoffspezies).^{9,47,130} Diese haben zwei wesentliche Auswirkungen auf den Muskelmetabolismus. Einerseits kommt es zu einer Interferenz mit der Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Andererseits reduzieren sie die Sensitivität der kontraktilen Elemente zu Kalzium.^{9,47,115,152}

Diagnostik

Die Diagnosestellung akuter und chronischer CRF gestaltet sich aufgrund der unspezifischen Symptomatik und der klinisch häufig nicht krank wirkenden Patienten schwierig. Sicherlich liegt während und nach der onkologischen Therapiephase der stärkere Fokus auf Therapienebenwirkungen wie Schmerz oder Übelkeit. Die Fatigue-Symptomatik hingegen wird eher als ein Problem angesehen, welches unvermeidbar ausgehalten anstatt therapiert werden müsste.⁷²

Es gibt keine verlässlichen Biomarker oder Funktionstests zur Diagnose und wenig Literatur hinsichtlich morphologischer Veränderungen bei CRF.⁷⁸

In den im Jahre 2021 veröffentlichten Richtlinien des NCCN wird zur Erkennung akuter und chronischer Fatigue ein altersangepasstes Screening von Krebspatienten bei Erstvorstellung und in regelmäßigen Intervallen während der Tumorthherapie und Nachsorge empfohlen. Für Patienten im Alter über zwölf Jahren kann beispielsweise eine unidimensionale numerische Skala von 1 - 10 verwendet werden, wobei 0 für fehlende und 10 für die schlimmste vorstellbare Müdigkeit steht. Die Werte 0 - 3 werden unter „fehlend bis mild“, 4 - 6 unter „moderat“ und > 6 unter „stark/schwer“ zusammengefasst. Für Kinder unter zwölf Jahren empfiehlt das NCCN die Verwendung einer vereinfachten Version mit

einer Skala von 1 - 5, für sehr junge Kinder unter sieben Jahren soll lediglich die Einteilung in „müde“ und „nicht müde“ erfolgen. Patienten, die eine moderate oder starke Müdigkeit angegeben hatten, erhalten zusätzlich zur Basisschulung weiterführende Diagnostik. Hierzu zählen neben einer erweiterten Anamnese eine sorgfältige körperliche Untersuchung und eine Blutprobenanalyse, um behandelbare Ursachen zu erfassen oder auszuschließen.^{52,83}

Dem Untersucher stehen zur genaueren Charakterisierung von Fatigue uni- und multidimensionale Fragebögen zur Verfügung. Einige der gängigsten und in unserer Studie verwendeten Fragebögen werden im Unterkapitel 4.3 näher beschrieben. Von einigen Erhebungen wird die Beurteilung der allgemeinen Lebensqualität im Rahmen einer Krebserkrankung oder -therapie ermöglicht. Hier bilden Müdigkeit, Erschöpfung und physische Einschränkungen Unterpunkte und werden integriert. Andere Fragebögen befassen sich explizit mit der Evaluation, Charakterisierung und Schweregradeinteilung von Fatigue.

Therapie

In einer Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration mit 2213 Krebspatienten in 14 kontrolliert randomisierten Studien konnte bereits durch Schulung und Beratung zu CRF ein signifikant positiver Effekt erreicht werden.¹⁵ Daher wird empfohlen, dass primär alle Tumorpatienten zu generellen Strategien hinsichtlich Fatiguemanagement geschult werden sollten, insbesondere Patienten vor anstehender Therapie wie Chemotherapie, Bestrahlung und Biologicals.^{83,132}

Anschließend unterscheidet das NCCN in ihrer Leitlinie eine nicht-pharmakologische von einer pharmakologischen Therapie. Zur nicht-pharmakologischen Therapie zählen unter anderem psychosoziale Interventionen und körperliches Training. Eine Metaanalyse von 113 Studien mit 11.525 Patienten zeigte, dass körperliches Training und psychosoziale Interventionen die Symptome einer CRF verbessern können.¹¹⁸ Eine weitere Metaanalyse von 24 Studien, durchgeführt von der Cochrane Collaboration, ergab für Yoga einen signifikanten positiven Einfluss auf CRF.⁴³ Signifikant positive Auswirkungen auf CRF galten zudem für Ernährungsberatung, kognitiver Schlafverhaltenstherapie und Lichttherapie.¹¹⁸

Zur pharmakologischen Therapie zählt das NCCN Psychostimulanzien. Sowohl in einer kleinen Metaanalyse von sieben Studien als auch in einer Übersichtsarbeit von Minton et al., die fünf Studien beinhaltet, konnte für Methylphenidat im Vergleich zu einem Placebo ein positiver Effekt auf CRF beschrieben werden.^{113,142} Für die Psychostimulanzien Modafinil und Armodafinil wird keine generelle Empfehlung ausgesprochen, da hierzu in mehreren Studien kein signifikanter Vorteil ermittelt werden konnte.^{80,84,133,142,166} Nahrungsergänzungsmittel werden ebenfalls zur pharmakologischen Therapie gezählt. Hier lassen sich für den Nutzen von Ginseng^{13,65} und Ingwer⁹² befürwortende Studien finden.

2.2 Lebensqualität nach onkologischer Erkrankung in der Kindheit

Im ersten Abschnitt der offiziellen Definition der WHO wird gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) - im Folgenden nur Lebensqualität (QOL) genannt - als die **subjektive** Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen beschrieben.¹⁸⁷ Die wichtige Rolle der Subjektivität wird auch von Campbell et al. hervorgehoben. Sie teilen die Einschätzung, dass objektive Maßeinheiten nicht allein als Indikatoren für Lebensqualität bedeutend sind, sondern mit subjektiven Faktoren zusammen betrachtet werden müssen.³⁴

Weiterhin gilt laut WHO, dass Lebensqualität ein breites Konzept sei, das in komplexer Weise beeinflusst werde durch die körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt.¹⁸⁷ Diese Multidimensionalität der Lebensqualität gilt in der Wissenschaft als Konsens.^{10,179,180} Eine direkte Erfragung der Lebensqualität ist demzufolge nicht möglich, sondern wird in der Regel über ihre Teilbereiche ermittelt. Zu diesen zählen u. a. Wohnen, Arbeiten, Freizeitbeschäftigungen, finanzielle Situation, Erscheinungsbild, Ernährungsgewohnheiten, Mobilität, Zukunftspläne sowie spirituelle Ansichten.³³

Negative Spätfolgen von onkologischen Erkrankungen oder ihrer Therapie sind in der Literatur zahlreich beschrieben worden. So besteht bei Patienten mit onkologischer Vorgeschichte in der Kindheit ein höheres Risiko für frühere Sterblichkeit,^{19,20,57,128} Zweitneoplasien,^{19,20,55,128} ein supprimiertes Immunsystem^{19,22,128} einhergehend mit Infektionserkrankungen,^{37,110,154} endokrinen Störungen,^{19,20,22,128} kardialen Beeinträchtigungen,^{19,20,22,128} pulmonaler Einschränkung,^{20,22,57,128} Sensibilitätsstörungen,²⁰ gastrointestinalen Beschwerden,^{20,128,148} urogenitalen Funktionsstörungen,^{20,128} kognitiven Defiziten,^{19,20,22,128} muskuloskelettalen Anomalien^{20,22,57,128} und Infertilität.^{22,57,128,148} Diese teilweise gravierenden Beeinträchtigungen führen zu niedrigeren Bildungsständen,^{114,119,189} schlechterem emotionalem Wohlbefinden,^{76,81,157,189} und verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit.^{50,56,123,126} Auch bei Langzeitüberlebenden, zu welchen insbesondere Patienten nach Erkrankung in der Kindheit gehören, treten diese Symptome auf.¹⁸⁸ Untersuchungen zu Langzeitüberlebenden, verglichen mit Patienten

während oder kurz nach der Therapiephase, sind insgesamt eher seltener vertreten.^{100,173} In einer Studie von Arndt et al. konnte gezeigt werden, dass Langzeitüberlebende verglichen mit der deutschen Normalbevölkerung Defizite in den Punkten „Belastbarkeit Arbeit und Freizeit“, „emotionale Belastbarkeit“, „Belastbarkeit Konzentration“ und „Belastbarkeit Familie und Freunde“ sowie ein signifikant höheres Leiden an „Müdigkeit“, „Schmerzen“ und „finanziellen Auswirkungen“ aufwiesen, welches auch über zehn Jahre nach Krebsdiagnose anhielt.¹⁰ Diese Ergebnisse werden von weiteren Studien gestützt, in welchen Patienten nach onkologischer Erkrankung in der Kindheit eine niedrigere Ausprägung von Lebensqualität aufwiesen.^{6,29,105,124,125,126} Zu der Beziehung zwischen Lebensqualität und onkologischen Grunderkrankungen lassen sich widersprüchliche Angaben finden. So berichteten Calaminus et al. einerseits, dass Langzeitüberlebende eines M. Hodgkin sowohl eine signifikant niedrigere emotionale und soziale Belastbarkeit als auch eine höhere Symptomrate an Müdigkeit und Schlafstörungen zeigten.³² Andererseits schienen Patienten nach einer akuten lymphoblastischen Leukämie oder einem Ewing-Sarkom in der Kindheit eine bessere Lebensqualität verglichen mit der Kontrollgruppe aufzuweisen.^{68,104}

3. Fragestellungen

Im Rahmen unserer interdisziplinären (pädiatrisch-internistischen) Nachsorgesprechstunde fielen immer wieder Patienten mit chronischen Müdigkeitssymptomen auf, welche nicht durch laborchemische Untersuchungsergebnisse erklärt werden konnten und über Monate bis Jahre persistierten. Bei unseren Patienten handelte es sich um Personen, die im Kindesalter aufgrund einer onkologischen Erkrankung behandelt wurden und bis in das Erwachsenenalter hinaus in unserer Klinik unter regelmäßiger Nachsorge standen. Auf jene klinischen Beobachtungen hin entstand die Idee der Notwendigkeit dieser retrospektiven Kohortenstudie. Sie soll einen weiteren Beitrag zur überschaubaren Datenlage hinsichtlich chronischer CRF und Lebensqualität bei erfolgreich behandelten pädiatrisch-onkologischen Patienten leisten:

- Wie hoch ist die Prävalenz der chronischen Tumor-assoziierten Fatigue in einer Kohorte von jugendlichen und erwachsenen Patienten nach onkologischer Erkrankung in der Kindheit?
- Lassen sich Risikofaktoren für das Entwickeln einer chronischen CRF in einer Kohorte von jugendlichen und erwachsenen Patienten nach onkologischer Erkrankung in der Kindheit ermitteln? Zu den untersuchten Faktoren gehören:
 1. Primärtumor
 2. Krebsbehandlung (Chemotherapie und/oder Strahlentherapie und/oder Operation und/oder Stammzelltransplantation)
 3. Co-Faktoren (u. a. Geschlecht, Körpergewicht, Alter bei Tumorerkrankung, Bildungsstand, Komorbiditäten)
- Wie ist die aktuelle Lebensqualität in einer Kohorte von jugendlichen und erwachsenen Patienten nach onkologischer Erkrankung in der Kindheit verglichen mit der deutschen Allgemeinbevölkerung? Lassen sich Unterschiede zwischen Probanden mit und ohne chronischer CRF ermitteln?

4. Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Patienten, die von 1980 bis 2015 wegen einer pädiatrisch-onkologischen Erkrankung in der Abteilung für pädiatrische Onkologie und Hämatologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins (UKSH), Campus Lübeck, behandelt wurden oder nach überstandener Erkrankung in der interdisziplinären Nachsorgesprechstunde des UKSH betreut werden, wurden nach Erfüllung der Einschlusskriterien durch uns kontaktiert, s. Tabelle 1.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Erstdiagnose der onkologisch-pädiatrischen Erkrankung vor dem vollendeten 18. Lebensjahr	Alter \geq 18 Jahren bei Grunderkrankung
Aktuell keine onkologische Therapie	Aktuelles/r Rezidiv/Progress/Zweitmalignom mit Therapie
Alter von mindestens 15 Jahren	Gutartige pädiatrisch-onkologische Erkrankung
Therapieende vor mindestens sechs Monaten	Diagnostizierte und selbstberichtete psychiatrische Komorbidität
	Untergewicht (BMI < 18)
	Schwerstbehinderung/Retardierung, die ein Ausfüllen der Fragebögen unmöglich machte
	Unzureichende Deutschkenntnisse, die ein korrektes Ausfüllen der Fragebögen unmöglich machten
	Unvollständig ausgefüllte Fragebögen
	Verstorbener Patient

Tabelle 1: Ein-/Ausschlusskriterien

Tabellarische Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien unserer Studie

Zum einen erfolgte die Kontaktaufnahme über den Postweg im Oktober 2015. Bei ausgebliebenem Rücklauf der Unterlagen erfolgte sechs und zwölf Wochen nach Versand der Unterlagen eine Erinnerung über den Postweg. Auf Wunsch sandten wir die Studienunterlagen bei Verlust oder nicht erfolgter Zustellung erneut zu. Zum anderen wurden die Probanden direkt über die Nachsorgesprechstunde rekrutiert und ihnen die

Studienunterlagen vor Ort persönlich ausgehändigt. Alle Studienunterlagen sind in Tabelle 14 aufgelistet (Anhang, S.I).

Das Recruitment wird im Folgenden ausführlich geschildert, welches ergänzend in der Abbildung 2 grafisch zusammengefasst wird.

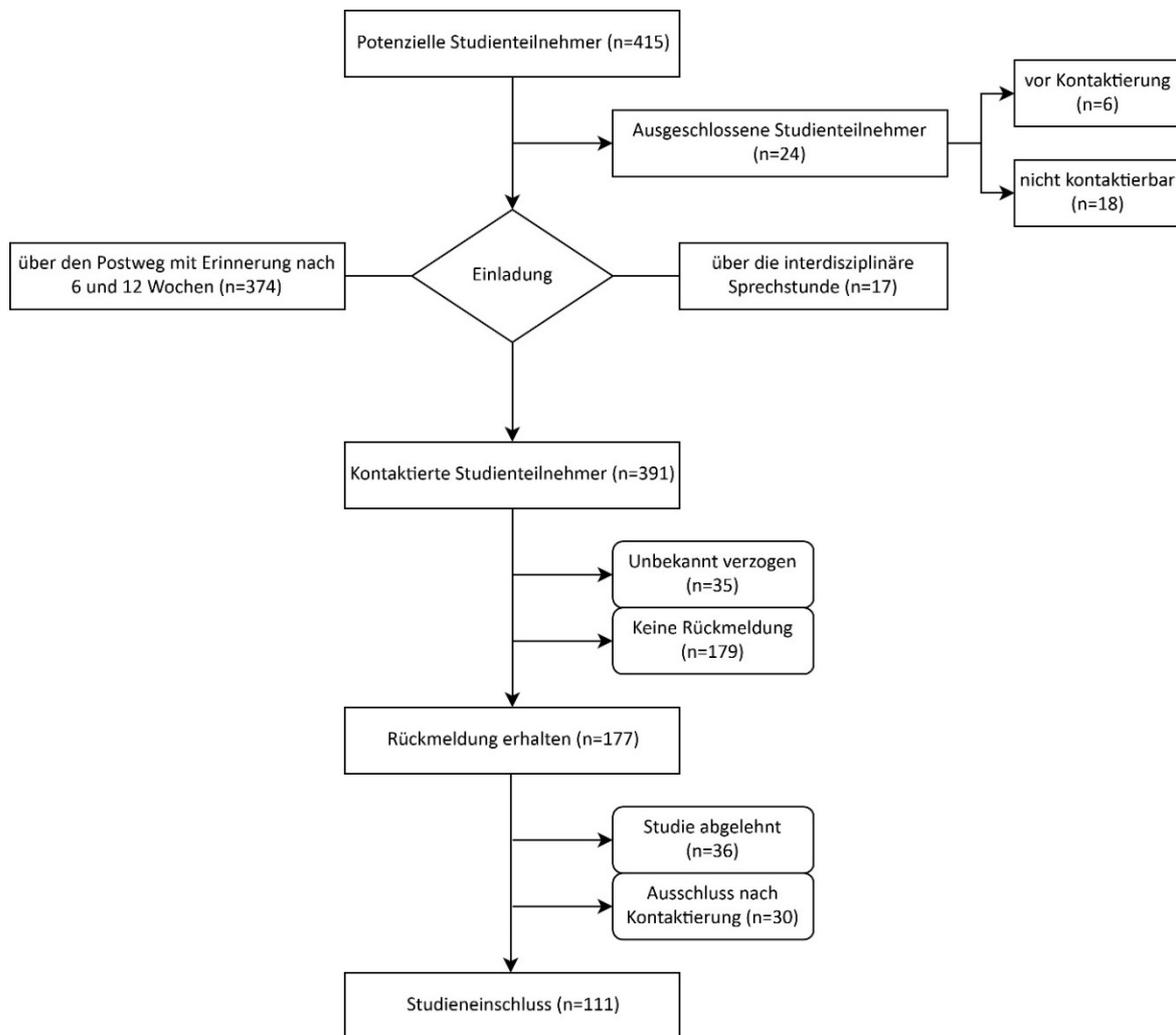


Abbildung 2: Rekrutierung der Studienkohorte

Flussdiagramm zur Darstellung des Rekrutierungsverlaufs unserer Studienkohorte. Von den n=415 potenziellen Studienteilnehmern mussten n=24 aufgrund bestimmter Ausschlusskriterien (s. Tabelle 1) bereits vor Einladung ausgeschlossen werden. Eine Einladung erfolgte entweder postalisch oder persönlich über die interdisziplinäre Sprechstunde. Von den n=391 kontaktierten Studienteilnehmern waren n=35 unbekannt verzogen, n=179 gaben keine Rückmeldung. n=36 Teilnehmer lehnten die Studie ab, während weitere n=30 Teilnehmer nach erneuter Prüfung der Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden mussten. Es erfolgte ein Studieneinschluss von n=111 Patienten.

Kontaktiert wurden nach vorherigem Ausschluss von n=24 Personen (n=18 keine Kontaktadresse verfügbar, n=2 verstorben, n=2 retardiert/schwerstbehindert, n=2 aktuelle onkologische Behandlung) insgesamt n=391 mögliche Studienteilnehmer. Von diesen waren n=35 unbekannt verzogen und n=179 gaben keine Rückmeldung. Bei den übrigen n=177 Teilnehmern, von welchen wir eine Antwort erhalten hatten, gab es n=36 Studienablehner und n=30 weitere Ausschlüsse von der Studie (n=11 niedrig-maligne Erkrankung ohne Therapienotwendigkeit, n=6 Alter bei Diagnose der onkologischen Erkrankung >18 Jahre, n=4 psychiatrische Vorerkrankung, n=3 aktuelles Rezidiv, n=3 Fragebogen nicht auswertbar, n=2 schwerstbehindert/retardiert, n=1 verstorben). Bei Teilnahmeablehnung erfolgte keine weitere Kontaktierung. Sowohl die Daten der Studienablehner als auch der Non-Responder wurden pseudonymisiert verarbeitet, ausgewertet und gespeichert.

Eine Analyse der n=179 Teilnehmer, welche keine Rückmeldung gegeben hatten („Non-Responder“), ergab, dass es sich hierbei um 70 (39%) weibliche und 109 (61%) männliche Personen handelte. Der Altersmedian betrug 25 Jahre (IQR 20 - 30). Die zugrunde liegende pädiatrisch-onkologische Erkrankung war bei 50 Personen (28%) eine Leukämie, bei 41 Personen (23%) ein ZNS-Tumor, bei 31 Personen (17%) ein Lymphom, bei 21 Personen (12%) ein Sarkom, bei neun Personen (5%) ein Nierentumor, bei sieben Personen (4%) ein Keimzelltumor, bei fünf Personen (3%) ein Neuroblastom, bei jeweils drei Personen (je 2%) ein Gastrointestinaler Stromatumor und ein Melanom, bei jeweils einer Person (je 0,5%) ein Retinoblastom und ein Ganglioneurom. Bei sechs Personen (3%) lagen in der Datenbank keine genaueren Informationen zur pädiatrisch-onkologischen Vorerkrankung vor. Die Analyse der n=36 Teilnehmer, die eine Rückmeldung in Form einer Studienablehnung übermittelten („Studienablehner“), ergab, dass es sich hierbei um 21 (58%) weibliche und 15 (42%) männliche Personen handelte. Der Median des aktuellen Alters betrug 23 Jahre (IQR 18,25 - 29). Der Median des Alters bei Erstdiagnose der pädiatrisch-onkologischen Erkrankung betrug neun Jahre (IQR 2 - 14). Die zugrunde liegende pädiatrisch-onkologische Erkrankung war bei elf Personen (31%) ein ZNS-Tumor, bei sechs Personen (17%) eine Leukämie, bei fünf Personen (14%) ein Lymphom, bei vier Personen (11%) ein Keimzelltumor, bei vier Personen (11%) ein endokriner Tumor, bei drei Personen (8%) ein Sarkom und bei jeweils einer Person (je 3%) ein Nebennierentumor, ein Gastrointestinaler

Stromatumor und ein Melanom. Als Grund der Studienablehnung gaben 19 Personen (53%) „sonstige Gründe“, 13 Personen (36%) eine „fehlende Bereitschaft, sich mit der zugrunde liegenden Krebserkrankung weiter auseinanderzusetzen“, elf Personen (31%) „keine Zeit“, zwei Personen (je 6%) eine „Weigerung, sensible Daten abspeichern zu lassen“, zwei Personen (je 6%) „fehlende Kraft zum Ausfüllen des Fragebogens“ und eine Person (3%) keine Gründe an.

Der Studienverlauf nach Rekrutierung wird in Abbildung 3 grafisch zusammengefasst. Es erfolgte die Auswertung der Fragebögen der in unserer retrospektiven Kohortenstudie eingeschlossenen Studienteilnehmer (n=111). Unsere verwendeten Fragebögen (Vorgeschlagene ICD-10 Diagnosekriterien von Cella et al., BDI-II, BFI, MFI, Zwei-Fragen-Test, EORTC QLQ-C30) werden im Kapitel 4.2 ausführlich vorgestellt.

Als Kernfragebogen galten die im Jahre 1998 vorgeschlagenen ICD-10 Diagnosekriterien von Cella et al.,^{38,39} mithilfe derer die Teilnehmer in eine vorläufige Fatigue-Gruppe (n=25) und eine nicht-Fatigue-Gruppe (n=86) selektiert wurden. Entscheidende Gründe für die Nutzung dieser Kriterien und der Validierungsnachweis werden ebenfalls im Kapitel 4.2 „Vorgeschlagene ICD-10 Kriterien von Cella et al.“ näher aufgeführt.

Nach Unterteilung in eine vorläufige Fatigue-Gruppe und eine nicht-Fatigue-Gruppe wurden die n=25 Teilnehmer der vorläufigen Fatigue-Gruppe zur weiteren Abklärung der ausgeprägten Müdigkeit in die interdisziplinäre Nachsorgesprechstunde eingeladen. Eine Einladung aller Studienpatienten zur Nachsorge war aus Kapazitätsgründen der Langzeit-Nachsorgesprechstunde nicht möglich. Zudem waren viele ehemalige Patienten nicht mehr im Lübecker Einzugsbereich gemeldet (Ausbildung, Studium, Wegzug), sodass eine Untersuchung der asymptomatischen Studienteilnehmer eine erhebliche logistische Herausforderung für Teilnehmer und Klinik bedeutet hätte. Es erfolgte eine strukturierte und leitliniengerechte Untersuchung und Diagnostik der Teilnehmer der vorläufigen Fatigue-Gruppe im Rahmen der onkologischen Langzeitnachsorge.^{49,97,100} Es wurden Blutentnahmen für eine Bestimmung von Blutbild, Elektrolyten, Substraten/Metaboliten, Enzymen/Proteinen, Hormonen und Vitamin-D3 durchgeführt. Die untersuchten Parameter mit zugehörigen Referenzbereichen werden in Tabelle 15 aufgelistet (Anhang, S.II).

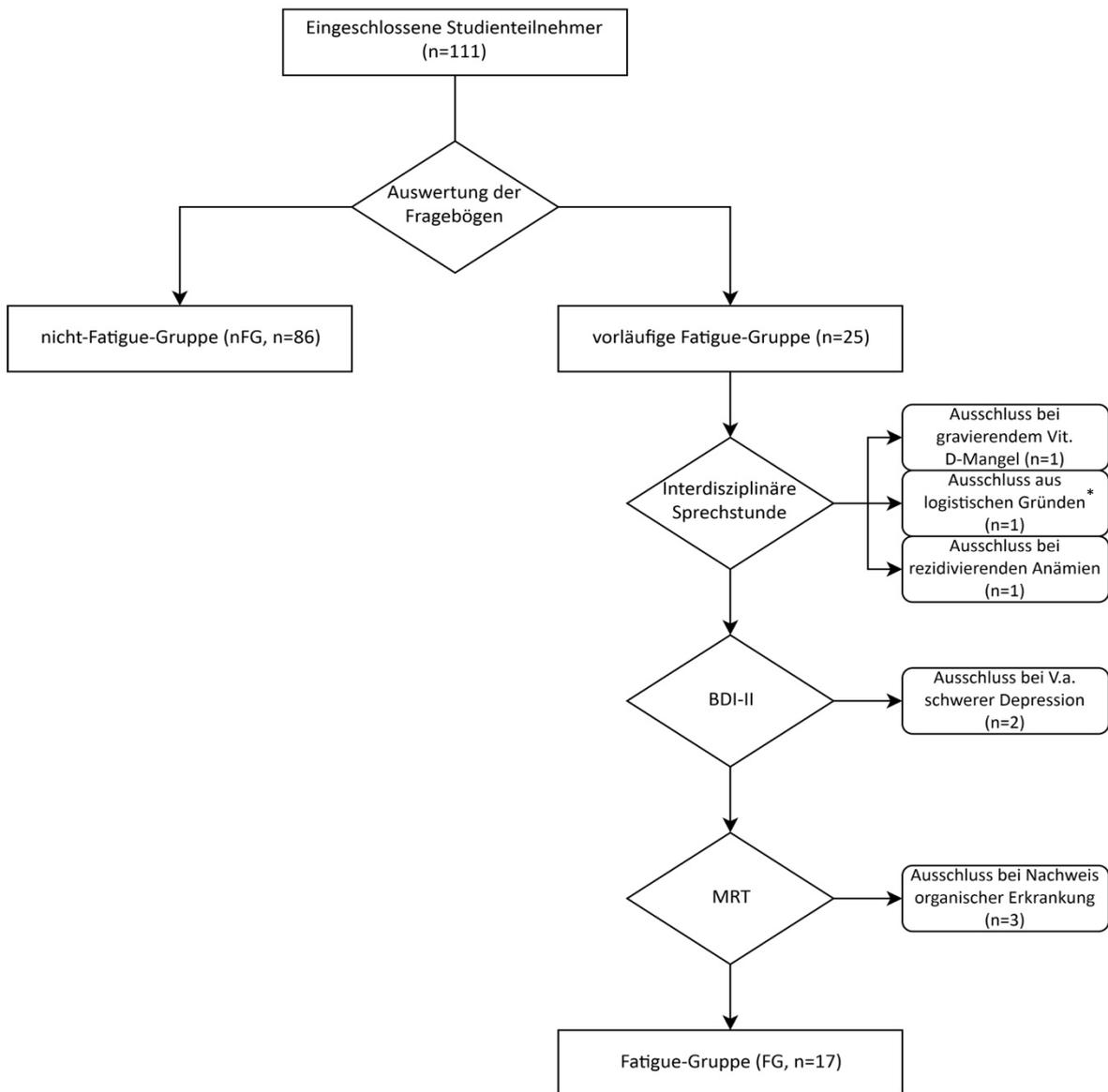


Abbildung 3: Weiterer Studienverlauf

Flussdiagramm zur Darstellung des Studienverlaufs nach Rekrutierung der n=111 Studienteilnehmer unserer retrospektiven Kohortenstudie. Anhand der vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien von Cella et al. erfolgte eine Einteilung der Teilnehmer in eine nicht-Fatigue-Gruppe (nFG) und eine Fatigue-Gruppe (FG). Letztere wurde anschließend in die interdisziplinäre Sprechstunde eingeladen, füllte einen weiteren Fragebogen zur differentialdiagnostischen Abklärung einer Depression aus und erhielt nach Einwilligung eine craniale MRT Untersuchung. Während dieser Schritte mussten n=8 Patienten von der Studie ausgeschlossen werden, sodass die Fatigue-Gruppe abschließend n=17, die nicht-Fatigue-Gruppe n=86 und die Studienkohorte n=103 Teilnehmer betrug.

* Teilnahme an der Sprechstunde aufgrund entfernter Wohnlage nicht möglich

Bei pathologischen Werten, die mit einer Fatiguesymptomatik einhergehen können (z. B. Anämie, Vitamin-D-Mangel) wurde diese Symptomatik nicht als chronische CRF gewertet, da eine organische Ursache nachgewiesen und behandelt werden konnte. Der betroffene Proband wurde anschließend nicht mehr der Fatiguegruppe zugeordnet. Die untersuchten Blutwerte dienten somit der strikteren Auslese von Probanden, die laut vorgeschlagener ICD-10 Kriterien fälschlicherweise als an CRF erkrankt deklariert wurden. Ein Vergleich der Blutwerte zwischen den Probanden der Fatiguegruppe fand aufgrund fehlender Relevanz nicht statt. Abschließend gaben die behandelnden Ärzte in der Sprechstunde und der psychosoziale Dienst eine klinische Einschätzung ab, ob bei den Patienten eine psychiatrische Grunderkrankung bestehen könnte.

Im Anschluss an die Nachsorgesprechstunde mussten die Teilnehmer der vorläufigen Fatigue-Gruppe, bei welchen laut des Zwei-Fragen-Tests der V. a. eine Depression gestellt wurde, zusätzlich das Becks Depressions Inventar II (BDI-II) ausfüllen. Entscheidende Gründe für die Nutzung des Zwei-Fragen-Tests zum Screening und des Becks Depressions Inventars II zur spezifischeren Einstufung werden im Kapitel 4.2 unter „Becks Depressions Inventar II“ und „Zwei-Fragen-Test“ näher aufgeführt. Sofern mittels BDI-II bei einem Teilnehmer der vorläufigen Fatigue-Gruppe der V. a. eine schwere Depression ermittelt werden konnte, wurde dieser nicht mehr als Fatiguepatient deklariert. Wir schrieben in Fällen von schwerer Depression die Ursache der bestehenden Fatiguesymptomatik der Depression zu. Ähnlich wie bei der Abnahme von Laborparametern diente auch hier der BDI-II lediglich der strikteren Auslese von Probanden, die laut vorgeschlagener ICD-10 Kriterien fälschlicherweise als an CRF erkrankt gewertet wurden.

Wenn keine Kontraindikationen bestanden und die Teilnehmer ihre Einwilligung gegeben hatten, wurden sie nachfolgend in die an dieser Studie angegliederten cranialen funktionellen MRT Studie eingeschlossen. Die funktionellen MRT Untersuchungen wurden im Rahmen einer eigenen Studie ausgewertet, deren Ergebnisse nicht Bestandteil dieser Arbeit sind.

Insgesamt wurden nach Ermittlung reversibler organischer Erkrankungen und schwerer Depressionen sowie der logistisch fehlenden Möglichkeit eines Teilnehmers, an der Nachsorgesprechstunde teilzunehmen, n=8 Teilnehmer aus der vorläufigen Fatigue-

Gruppe entfernt. Für nähere Details hinsichtlich dieser n=8 Teilnehmer verweisen wir auf das Kapitel 5.2.

Die gesamte Studienkohorte zählte abschließend n=103 Teilnehmer. Hiervon gehörten n=17 Teilnehmer der nun endgültigen Fatigue-Gruppe und n=86 Teilnehmer der nicht-Fatigue-Gruppe an.

Da in keiner der vorhandenen Leitlinien eine klare Empfehlung für ein Fatigue-Diagnoseinstrument existiert,²³ hatten wir zur Gegenprüfung unserer Ergebnisse unsere Teilnehmer zusätzlich den Brief Fatigue Inventory (BFI) und den Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), zwei weitere international anerkannte Fragebögen zur Evaluation von Fatigue, ausfüllen lassen.

Im letzten Abschnitt der Studie widmeten wir uns der Beurteilung der aktuellen Lebensqualität unserer Kohorte. Zur Bestimmung der Lebensqualität diente die deutsche Übersetzung des European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core-Moduls (EORTC QLQ-C30).

Die Scores der Gesamtkohorte, der Fatigue-Gruppe und der nicht-Fatigue-Gruppe verglichen wir mit extern ermittelten Werten der deutschen Normalbevölkerung.⁷³

4.2 Fragebögen

Im folgenden Unterkapitel werden die von uns gewählten Fragebögen mit zugehöriger Auswertungstechnik im Einzelnen vorgestellt. Alle von uns genutzten Fragebögen wurden im Anhang beigelegt.

Vorgeschlagene ICD-10 Diagnosekriterien von Cella et al.

Vorgeschlagene ICD-10 Diagnosekriterien von Cella et al.

A) Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome bestehen täglich bzw. fast täglich während einer Zwei-Wochen-Periode im vergangenen Monat, mindestens eines der Symptome ist deutliche Müdigkeit (= Symptom 1):

1. Litten Sie unter deutlicher Müdigkeit, Energieverlust oder einem verstärkten Ruhebedürfnis, welches in keinem Verhältnis zur Aktivität stand?
2. Hatten Sie das Gefühl allgemeiner Schwäche oder schwerer Glieder?
3. Waren Ihre Konzentration und Aufmerksamkeit reduziert?
4. Bestand eine verringerte Motivation oder ein verringertes Interesse an Alltagsaktivitäten?
5. Bestand Schlaflosigkeit oder haben Sie vermehrt geschlafen?
6. Fühlten Sie sich nach dem Schlafen erholt?
7. War eine starke Anstrengung notwendig, um Inaktivität zu überwinden?
8. Waren Sie aufgrund der Erschöpfungszustände traurig, frustriert und reizbar?
9. Hatten Sie aufgrund von Müdigkeit Schwierigkeiten Ihre alltäglichen Aufgaben zu erledigen?
10. Hatten Sie Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis?
11. Bestand nach Anstrengung ein mehrere Stunden anhaltendes Unwohlsein?

B) Waren Sie aufgrund der unter 1. - 11. abgefragten Symptome in bedeutsamer Weise in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen beeinträchtigt?

C) Ist bei Ihnen eine psychiatrische oder psychosomatische Erkrankung (wie Depression, Somatisierungsstörung, somatoforme Störung, Delir, o. Ä.) bekannt?

D) Wenn ja in Frage C), welche Erkrankung besteht?

Table 2: Vorgeschlagene ICD-10 Diagnosekriterien, modifiziert nach Cella et al.³⁹
Auflistung der im Jahre 1998 vorgeschlagenen ICD-10 Diagnosekriterien von Cella et al.

Zu jeder Frage bestand eine dichotome Antwortmöglichkeit („ja“ oder „nein“). Für die Auswertung des Fragebogens wurden alle „ja“ Antworten als positiv und alle „nein“

Antworten als negativ deklariert. Eine Ausnahme bildete die Frage A6 („Fühlten Sie sich nach dem Schlafen erholt?“), hier musste eine Umkodierung stattfinden und eine „nein“ Antwort wurde als positiv bzw. eine „ja“ Antwort als negativ gewertet.

Wurden aus der Kategorie A sowohl die Frage A1 als auch fünf der Fragen A2 - A11 und die Frage B positiv beantwortet, gehörte der Teilnehmer der vorläufigen Fatigue-Gruppe an. Die übrigen Teilnehmer wurden der nicht-Fatigue-Gruppe zugeordnet. Die Fragen C und D zu psychiatrischen und psychosomatischen Vorerkrankungen wurden mithilfe des Zwei-Fragen-Tests zur Depression, des BDI-II und der klinischen Einschätzung in der interdisziplinären Nachsorgesprechstunde abgeglichen, um eine bessere Einschätzung der psychischen Situation der Patienten zu erlangen.

Der ausschlaggebendste Grund für unsere Nutzung dieser Kriterien war, im Vergleich zu anderen Fatiguefragebögen, die klare Festlegungsgrenze, ab wann der hochgradige Verdacht für das Vorliegen einer CRF besteht. Zusätzlich befürworteten wir die kurze Beantwortungs- und Auswertungsdauer.

Die vorgeschlagenen Diagnosekriterien wurden in einer im Jahre 2005 publizierten Studie von van Belle et al. validiert. Van Belle et al. untersuchten hierbei n=834 Patienten im Alter von 14 - 91 Jahren, von denen 43% der Probanden weiblich und 57% männlich waren. Die Validierung erfolgte durch Gegenüberstellung der Ergebnisse der vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien (P-ICD) von Cella et al. sowohl mit Ergebnissen der etablierten Fatigue-Subskala des Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-F) Fragebogens als auch Ergebnissen der etablierten visuellen Analogskala zur Erfassung von Fatigue (VAS-F). Es konnte eine deutliche Überschneidung der Ergebnisse festgestellt werden, sodass die Studiengruppe die vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien von Cella et al. als Diagnoseinstrument für Fatigue empfahl.¹⁷⁵ Die Reliabilität der vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien galt bei einem Cronbachschem Alpha von 0,82 als sehr gut.¹⁷⁵ Reliabilität (Zuverlässigkeit) gibt hierbei die Genauigkeit eines Messinstrumentes an. Ein hohes Cronbachsches-Alpha bedeutet somit, dass bei Wiederholung der Patientenbefragung unter gleichen Rahmenbedingungen die gleichen Ergebnisse erzielt werden würden. Werte von > 0,9 gelten als ausgezeichnet, > 0,8 als sehr gut und > 0,7 als akzeptabel. In unserer Studie wiesen die Diagnosekriterien von Cella et al. ein Cronbachsches-Alpha von 0,907 auf.

Becks Depressions Inventar II (BDI-II), (Anhang, S.VI)

Das BDI ist ein psychologisches Testverfahren von Beck et al., welches den Schweregrad depressiver Symptomatik im klinischen Bereich erfasst.¹⁵³ Im Jahre 1996 wurde der Fragebogen zur besseren Verständlichkeit und höherem Informationsgewinn zum BDI-II umformuliert. Das Instrument wird heutzutage nicht nur in der Praxis, sondern auch in der Forschung als diagnostisches Mittel eingesetzt und international verwendet. Der BDI-II wurde von Kühner et al. ins Deutsche übersetzt und validiert.⁹⁴

Der Fragebogen beinhaltet 21 Fragen zu depressiver Symptomatik (wie z. B. Traurigkeit, Pessimismus, Unzufriedenheit, Schuldgefühlen) innerhalb der vergangenen zwei Wochen. Die Antwortmöglichkeiten sind in vierstufiger Ausprägung (0 - 3 Punkte pro Antwortmöglichkeit) vorhanden. Der Befragte muss anschließend in Selbstreflexion eine der Ausprägungen angeben. Anschließend werden die Punktzahlen aller beantworteten Fragen addiert. Laut Köllner et al. ergeben 0 - 8 Punkte „keine Depression“, 9 - 13 Punkte eine „minimale Depression“, 14 - 19 Punkte eine „leichte Depression“, 20 - 28 Punkte eine „mittelschwere Depression“ und 29 - 63 Punkte eine „schwere Depression“.⁹¹

Der im Vergleich zum Zwei-Fragen-Test umfangreichere BDI-II eignet sich laut der S3-Leitlinie zur unipolaren Depression und Hornke et al. nicht als Screeninginstrument, jedoch sehr gut zur ausführlicheren Abstufung der voraussichtlich bestehenden Depression in minimal, leicht, mittelschwer und schwer.^{69,79}

Brief Fatigue Inventory (BFI), (Anhang, S.VIII)

Mendoza et al. etablierten diesen Fragebogen zur Schweregradeinschätzung von CRF.¹⁰⁹ Die Fragen können von Patienten ohne kognitive Störungen in ca. fünf Minuten beantwortet werden, sodass eine hohe Akzeptanz des Tests bei Betroffenen besteht. Der BFI wurde in die deutsche Sprache übersetzt und von Radbruch et al. im Jahre 2003 validiert.¹⁴³

Die Frage null „ungewöhnliche Müdigkeit/Mattheit in der letzten Woche?“ hebt sich durch die dichotome Antwortmöglichkeit („ja“, „nein“) von den anderen neun Fragen (1 - 4F) ab, welche in einer numerischen Skala von 0 - 10 beantwortet werden. Frage 1 - 3 beinhalten die Fragestellungen „Aktuelle Müdigkeit“ (1), „übliche Müdigkeit in den letzten 24

Stunden“ (2), „stärkste Ermüdung in den letzten 24 Stunden“ (3). In den weiteren Items 4A - 4F wird der durch Ermüdung hervorgerufene Grad der Beeinträchtigung folgender Dimensionen erfragt: „Aktivität“ (4A), „Stimmung“ (4B), „Gehvermögen“ (4C), „Arbeit“ (4D), „Beziehung zu anderen Menschen“ (4E) und „Lebensfreude“ (4F). Anschließend wird aus der Summe der Fragen 1 - 4F ein Mittelwert gebildet, welcher als **BFI-Score** bezeichnet wird.

Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), (Anhang, S.IX)

In den Niederlanden wurde 1995 dieses multidimensionale Messinstrument von Smets et al. entwickelt, validiert und an Tumorpatienten nach Strahlentherapie, Patienten mit CRF und einer gesunden Vergleichsgruppe getestet.¹⁶⁴

Der Fragebogen umfasst 20 Items, welche von den Befragten auf einer 5-Punkte-Skala (1= „ja, stimmt“, 5= „nein, stimmt nicht“) zu beantworten sind. Hieraus werden fünf Dimensionen abgeleitet, welche jeweils aus vier Items bestehen. Zu den Dimensionen zählen der allgemeine Funktionsstatus („general fatigue“ (GF), gebildet aus den Items 1, 5, 12, 16), der körperliche Funktionsstatus („physical fatigue“ (PF), 2, 8, 14, 20), kognitive Einschränkungen („mental fatigue“ (MF), 7, 11, 13, 19), physische Einschränkungen („reduced activity“ (RA), 3, 6, 10, 17) und reduzierte Motivation („reduced motivation“ (RM), 4, 9, 15, 18). Die jeweiligen Dimensionen werden einzeln ausgewertet. Vor der Auswertung müssen die Antworten auf die Items 2, 5, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 18, 19 umkodiert werden (1=5, 2=4, 3=3, 4=2, 5=1). Anschließend werden die Gesamtpunktwerte jeder Dimension errechnet, indem die Summe aus den Einzelpunktwerten der vier jeweils zugehörigen Items gebildet wird. Es wird nicht empfohlen, einen Gesamtscore aus allen 20 Fragen zu erstellen. Stattdessen soll bei Bedarf eines allgemeinen Fatigue-Scores der Gesamtpunktwert der Dimension „general fatigue“ herangezogen werden.¹⁶⁴

Zwei-Fragen-Test, (Anhang, S.XII)

Depression nahm in unserer Studie eine gesonderte Rolle ein. Da sich die Symptome von Depression und CRF partiell überschneiden, gelingt nicht immer eine klare Unterscheidung der beiden Erkrankungen. Einerseits kann Müdigkeit im Rahmen einer Depression auftreten, andererseits kann sekundär eine CRF zu einer depressiven Stimmungslage

führen oder es erfolgt ein simultanes Auftreten.³¹ Daher wollten auch wir die Wechselwirkung zwischen Depression und CRF genauer untersuchen.

Alle Studienteilnehmer füllten den Zwei-Fragen-Test zum Screening auf unipolare Depression aus. Wurden beide Fragen mit „ja“ beantwortet, galt der Verdacht für das Bestehen einer Depression als Begleiterkrankung.

Die hohe Effektivität des Tests war der Grund zur Nutzung dieses Tools. Aufgrund des einfachen Aufbaus mit nur zwei Fragen war der Test einerseits sehr zeitökonomisch, andererseits können Depressive und nicht Depressive mit einer Sensitivität von 96% und Spezifität von 57% erfasst werden.^{69,185} Die Validierung erfolgte von Whooley et al. durch Gegenüberstellung der Ergebnisse des Zwei-Fragen-Tests mit denen von sechs bereits validierten Fragebögen zur Erfassung von Depression. Die Ergebnisse überschritten sich laut der Studie.¹⁸⁵ Dementsprechend empfiehlt die S3-Leitlinie für unipolare Depression den Zwei-Fragen-Test als Screeningtool.⁶⁹

European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Core-Modul (EORTC QLQ-C30), (Anhang, S.X)

Der von der EORTC entwickelte Fragebogen gilt in Europa als Standardinstrument zur Evaluation der Lebensqualität und kann von Patienten innerhalb 10 - 20 Minuten beantwortet werden. Der QLQ-C30 ist ein mehrfach validierter Fragebogen, der bereits in zahlreichen Studien zur Verlaufskontrolle der Lebensqualität onkologischer Patienten verwendet wurde.^{1,87,131}

Das Instrument umfasst 30 Items, von welchen die ersten 28 auf einer numerischen Skala von 1 - 4 („trifft überhaupt nicht zu“ - „trifft sehr zu“) und die letzten beiden auf einer Skala von 1 - 7 („sehr schlecht“ - „ausgezeichnet“) zu beantworten sind. Aus den 30 Fragen lassen sich 15 Dimensionen ableiten. Zu den funktionellen Dimensionen zählen „Physical functioning“/ „Körperliche Belastbarkeit“ (PF2, gebildet aus den Items 1 - 5), „Role functioning“/ „Belastbarkeit Arbeit und Freizeit“ (RF2, Items 6, 7), „Cognitive functioning“/ „Belastbarkeit Konzentration“ (CF, Items 20, 25), „Emotional functioning“/ „Emotionale Belastbarkeit“ (EF, Items 21 - 24) und „Social functioning“/ „Belastbarkeit Familie und Freunde“ (SF, Items 26, 27). Zu den symptomorientierten Dimensionen zählen „Fatigue“/

„Müdigkeit“ (FA, Items 10, 12, 18), „Nausea and vomiting“/ „Übelkeit und Erbrechen“ (NV, Items 14, 15), „Pain“/ „Schmerz“ (PA, Items 9, 19) sowie die aus nur einem Item bestehenden Dimensionen „Dyspnea“/ „Atemnot“ (DY, Item 8), „Sleep disturbance“/ „Schlafstörungen“ (SL, Item 11), „Appetite loss“/ „Appetitlosigkeit“ (AP, Item 13), „Constipation“/ „Verstopfung“ (CO, Item 16), „Diarrhoea“/ „Durchfall“ (DI, Item 17) und „Financial impact“/ „Finanzielle Auswirkungen“ (FI, Item 28). „Global quality of life“/ „Globaler Gesundheitsstatus“ (QL2, Items 29, 30) wird als eigenständige Dimension angesehen.

Zur Auswertung des Fragebogens muss zunächst der Rohwert („raw score“, RS) der einzelnen Dimensionen berechnet werden. Dieser besteht aus der Summe der Einzelpunktwerte der jeweils zugehörigen Items dividiert durch Anzahl n Items dieser Dimension. Anschließend wird der Rohwert in eine standardisierte Punktzahl anhand einer für die jeweilige Dimension spezifischen Formel linear transformiert. Für funktionelle Dimensionen soll die Formel $S = \left\{ 1 - \frac{RS-1}{range} \right\} \cdot 100$, für symptomorientierte Dimensionen und die Dimension „Global quality of life“ soll die Formel $S = \left\{ \frac{RS-1}{range} \right\} \cdot 100$ verwendet werden. Als „range“ wird die Differenz zwischen dem höchst möglichen und dem niedrigsten möglichen Rohwert definiert.⁵⁴ Nach vollendeter Transformation haben alle Dimensionen einen Punktwertbereich von 0 bis 100 Punkten. Eine höhere Punktzahl repräsentiert bei den funktionellen Dimensionen eine höhere Lebensqualität, bei den symptomatischen Dimensionen stellt eine höhere Punktzahl ein höheres Level an Symptomen und somit eine niedrigere Lebensqualität dar. Alle Subskalen werden einzeln betrachtet und zur Auswertung mit normativer Daten der Allgemeinbevölkerung verglichen.

Zur Bewertung der Scores unserer Studie zogen wir Referenzwerte für die deutsche Allgemeinbevölkerung von Hinz et al. heran.⁷³ Hinz et al. sagten aus, dass bis auf den Score „Emotionale Belastbarkeit“ alle funktionellen Scores und der Score für den „Globalen Gesundheitszustand“ mit steigendem Alter abnehmen und die symptomatischen Scores mit zunehmendem Alter steigen. Weiterhin konnte ein Geschlechterunterschied nachgewiesen werden. Männer gaben in allen funktionellen Dimensionen und beim „Globalen Gesundheitszustand“ höhere Werte und bei den symptomatischen Dimensionen

niedrigere Werte an als Frauen. Die Studien von Schwarz et al. und Nolte et al. stützen diese Ergebnisse.^{127,158} Daher wird empfohlen, generell vor Vergleich von zwei Kohorten eine Justierung von Alter und Geschlecht durchzuführen.^{73,127,158} Die statistische Ausführung dieser Justierung wird im Unterkapitel 4.3 „Anpassung der EORTC QLQ-C30 Scores der deutschen Allgemeinbevölkerung an die Alters- und Geschlechterverteilung unserer Kohorte“ näher aufgeführt.

4.3 Statistische Analyse

Alle statistischen Tests erfolgten mit Hilfe der Statistikprogramme IBM SPSS 26 und Prism 7.0 für Windows mit zusätzlicher freundlicher Unterstützung aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck.

Das Signifikanzniveau wurde als $\alpha < 5\%$ deklariert.

Charakterisierung der Studienkohorte

Es erfolgte eine Bildung von zwei Gruppen anhand des Geschlechts. Anschließend wurde auf signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung geprüft, indem für die nominalskalierten Variablen Bildungsniveau, Tumorerkrankung, Therapie, Tumorrezidiv, Familienstand, Berufstätigkeit, starke Erschöpfung während und nach Tumorthherapie, Begleiterkrankungen und regelmäßige Noxen der Chi²-Test bzw. Fishers-Test durchgeführt wurde.

Bei den kardinalskalierten Variablen Alter, Alter bei Erstdiagnose und BMI erfolgte zunächst eine Evaluation der Daten auf Normalverteilung mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests. Bei Zutreffen einer Normalverteilung wurde ein Welch-Test, bei fehlender Normalverteilung ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Berechnung der Prävalenz von chronischer CRF in unserer Studienkohorte

Die Anzahl der Teilnehmer der Fatigue-Gruppe (n=17) wurde ins Verhältnis zur gesamten Anzahl der Studienteilnehmer (n=103) gesetzt.

Ermittlung von Risikofaktoren zur Entstehung einer chronischen CRF

Nachdem die Bildung der Fatigue-Gruppe und der nicht-Fatigue-Gruppe erfolgt war, führten wir zur Ermittlung signifikanter Unterschiede für die nominalskalierten Variablen („Bildungsniveau“, „Tumorerkrankung“, „Therapie“, „Tumorrezidiv“, „Familienstand“, „Berufstätigkeit“, „starke Erschöpfung während“ und „nach Tumorthherapie“, „Begleiterkrankungen“ und „regelmäßige Noxen“) den Chi²-Test bzw. Fishers-Test durch. Bei den kardinalskalierten Variablen („Alter“, „Alter bei Erstdiagnose“ und „BMI“) erfolgte zunächst eine Evaluation der Daten auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test. Bei

Zutreffen einer Normalverteilung wurde ein Welch-Test, bei fehlender Normalverteilung ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Zwischen den Variablen „Schlafstörung“ vs. „chronische Schmerzen“ und „Schlafstörung“ vs. „Gelenkschmerzen“ führten wir eine Korrelationsanalyse durch. Das Ausmaß der Korrelation gaben wir mit dem Korrelationsmaß Phi an. Dieser Zusammenhangsmaß kann einen Wert zwischen -1 und 1 annehmen und wird dann bestimmt, wenn ein Zusammenhang zwischen zwei dichotomskalierten Merkmalen (Schlafstörung ja / Schlafstörung nein) und (chronische Schmerzen ja / chronische Schmerzen nein) bzw. (Gelenkschmerzen ja / Gelenkschmerzen nein) untersucht werden möchte. Die Interpretation erfolgt simultan zum Pearson Korrelationskoeffizienten, d. h. bei einem Wert von 0 besteht kein Zusammenhang, bei einem Wert von -1 bzw. 1 ein vollständiger Zusammenhang.

Alle in der Einzelbetrachtung signifikanten Variablen wurden anschließend in einem ersten Schritt als gesamter Block in ein binär logistisches Regressionsmodell aufgenommen. Die Zugehörigkeit zur Fatigue-Gruppe (ja/nein) wurde als abhängige Variable deklariert, die potenziellen Risikofaktoren bildeten die unabhängigen Variablen. Durch die gesamtheitliche Betrachtung der eingeschlossenen Variablen im Modell veränderten sich ihre Signifikanzen. Einige vorher als signifikant geltende Variablen wurden insignifikant, da sie sich nun als Scheinkorrelationen herausstellten. Diese insignifikanten Variablen schlossen wir mittels schrittweiser Rückwärtselimination aus dem logistischen Regressionsmodell aus, bis nur noch signifikante Variablen verblieben.

Die angegebenen R^2 Werte von Nagelkerke und Cox & Snell werden als Pseudo-Bestimmtheitsmaße bezeichnet und sind Qualitätskriterien des Modells.¹²⁰ Beide Werte lassen sich aus einer Maximum-Likelihood-Methode ermitteln, welche hier nicht weiter aufgeführt wird. Wichtig ist die Tatsache, dass das sogenannte Pseudo- R^2 von Nagelkerke eine standardisierte Form des Pseudo- R^2 von Cox & Snell ist und einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen kann. Wenn der Wert von R^2 nahezu 0 ist, sind die gewählten unabhängigen Variablen schlecht geeignet, die abhängige Variable vorherzusagen. Im Umkehrschluss sind bei einem Wert nahe 1 die unabhängigen Variablen gut geeignet, die abhängige Variable vorherzusagen.

Die Odds Ratio (OR) gibt das Quotenverhältnis zwischen einer Variable und ihrer Referenzvariablen an und lässt sich aus dem Regressionskoeffizienten B ableiten. Ein Wert größer 1 bedeutet, dass die Chancen der ersten Gruppe größer sind, während bei einem Wert kleiner 1 die Chancen entsprechend kleiner sind. Ein Wert = 1 bedeutet ein gleiches Quotenverhältnis.

Der VIF-Wert („Varianzinflationsfaktor“) ist ein Index für Multikollinearität. Multikollinearität gilt es in einem Regressionsmodell zu vermeiden, da bei mindestens zwei korrelierenden Variablen nicht ersichtlich ist, welche der beiden Variablen tatsächlich zur Varianzaufklärung beiträgt. Als Faustregel gilt, dass in einem Modell die VIF-Werte der unabhängigen Variablen kleiner als 10 sein sollten.

Anpassung der EORTC QLQ-C30 Scores der deutschen Allgemeinbevölkerung an die Alters- und Geschlechterverteilung unserer Kohorte

Will man die in dieser Arbeit beobachteten EORTC QLQ-C30 Scores mit Referenzwerten der deutschen Normalbevölkerung vergleichen, so ist es notwendig die Alters- und Geschlechterverteilung beider zu vergleichenden Gruppen zu beachten (s. Kapitel 4.2).

Aufgrund der ungleichen Verteilung musste die Alters- und Geschlechterverteilung unserer Kohorte auf die deutsche Normalbevölkerung projiziert werden. Hierfür wurden die beobachteten Scores der deutschen Normalbevölkerung anhand der unten aufgeführten Formel auf **zu erwartende Scores** transformiert, mit denen die Scores der Studienkohorte anschließend verglichen werden konnten.⁷⁴ Im Folgenden soll die Berechnung der zu erwartenden Scores veranschaulicht werden:

Im Vorfeld wurden für unsere Studienteilnehmer in Anlehnung an die Studie von Hinz et al. Altersgruppen gebildet (15 - 29J., 30 - 39J., 40 - 49J., \geq 50 J.).

Um einen zu erwartenden Score für den weiblichen Anteil unserer Studienkohorte zu erhalten, musste zunächst das Produkt aus der Anzahl der weiblichen Studienteilnehmer einer Altersgruppe und dem von Hinz et al. ermittelten Score für den weiblichen Anteil derselben Altersgruppe in der Normalbevölkerung gebildet werden. Die Produkte jeder Altersgruppe werden anschließend addiert und durch die Gesamtanzahl an weiblichen Studienteilnehmern dividiert:

$$\frac{(n(15 - 29J.) \cdot \text{Score}(15 - 29J.) + n(30 - 39J.) \cdot \text{Score}(30 - 39J.) + n(40 - 49J.) \dots)}{n(\text{weibliche Studienteilnehmer})}$$

= zu erwartender Score für alle weiblichen Teilnehmer

Der zu erwartende Score für den männlichen Anteil der Studienteilnehmer wird simultan errechnet.

Zur Errechnung der zu erwartenden Scores für die gesamte Studienkohorte müssen die zu erwartenden Scores der Frauen und Männer addiert und durch die Gesamtanzahl der Studienteilnehmer dividiert werden:

$$\frac{(\text{zu erwartender Score weiblich} + \text{zu erwartender Score männlich})}{n(\text{Studienteilnehmer gesamt})}$$

= zu erwartender Score für alle Studienteilnehmer

Die Signifikanz der Score-Unterschiede zwischen unserer Kohorte und der deutschen Normalbevölkerung prüften wir mittels Welch-Test.

Ermittlung von signifikanten Unterschieden der BFI- und MFI-Scores zwischen der Fatigue- und der nicht-Fatigue-Gruppe

Nachdem die Bildung der Fatigue- und der nicht-Fatigue-Gruppe abgeschlossen war, führten wir eine Evaluation der für beide Gruppen ermittelten BFI- und MFI-Scores auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test durch. Bei Zutreffen einer Normalverteilung wurde ein Welch-Test, bei fehlender Normalverteilung ein Mann-Whitney-U-Test vollzogen.

Korrelationsanalyse zwischen den vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien von Cella et al. und sowohl dem BFI-Score als auch den MFI-Scores

Zur Bestimmung des Korrelationsausmaßes zwischen den vorgeschlagenen Diagnosekriterien und dem BFI-Score bzw. den MFI-Scores zogen wir den Eta-Koeffizienten

heran. Dieser Zusammenhangsmaß kann einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen und wird dann bestimmt, wenn ein Zusammenhang zwischen einem nominalskalierten Merkmal (Fatigue ja / Fatigue nein) und einem kardinalskalierten Merkmal (Höhe des BFI- bzw. der MFI-Scores) untersucht werden soll. Die Interpretation erfolgt simultan zum Pearson Korrelationskoeffizienten, d. h. bei einem Wert von 0 besteht kein Zusammenhang, bei einem Wert von 1 ein vollständiger Zusammenhang. Die Signifikanz wird anschließend über eine ANOVA (univariates Modell) ermittelt.¹⁶

5. Ergebnisse

5.1 Studienkohorte

Tabelle 3 fasst die demographischen und sozialmedizinischen Aspekte der n=103 Studienteilnehmer zusammen.

Variable/Kategorie	Studienkohorte (n=103)	Weiblich (n=50)	Männlich (n=53)	Signifikanz
Alter Median in Jahren (IQR)	26 (21-32)	27 (22-33,5)	26 (19,25-31)	0,222
Alter bei Erstdiagnose der pädiatrisch onkologischen Erkrankung Median in Jahren (IQR)	11 (4,75-15)	11 (4-15)	10,5 (6-14)	0,78
Bildungsniveau - n (%)				
Hoch ^a	61 (59%)	30 (60%)	31 (58%)	0,876
Niedrig ^b	42 (41%)	20 (40%)	22 (42%)	
Familienstand - n (%)				
Verheiratet	19 (18%)	13 (26%)	6 (11%)	0,059
Ledig	79 (77%)	35 (70%)	44 (83%)	
Keine Angabe	5 (5%)	2 (4%)	3 (6%)	
Regelmäßige Noxen - n (%)				
Rauchen	16 (16%)	10 (20%)	6 (11%)	0,224
Alkohol	62 (60%)	29 (58%)	33 (62%)	0,659
Keine regelmäßigen Noxen	37 (36%)	20 (40%)	17 (32%)	0,693
BMI – Median (IQR)	22,8 (20,8-25,6)	22,2 (20,7-25,3)	23,4 (21,63-26,58)	0,185

Tabelle 3: Demographische und sozialmedizinische Aspekte der Studienteilnehmer

Tabellarische Zusammenfassung der in der Studie evaluierten demographischen und sozialmedizinischen Aspekte der Studienkohorte mit zusätzlicher geschlechtsspezifischer Auswertung. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den weiblichen und männlichen Teilnehmern. Prozentangaben sind auf die jeweilige Gruppengröße (Gesamtkohorte (n=103), Weiblich (n=50), Männlich (n=53)) bezogen.

Zur statistischen Vorgehensweise s. Kapitel 4.3

^a Abitur, Fachabitur, Schüler mit (Fach-)Abituraussicht

^b Mittlere Reife, Hauptschul-, sonstiger/kein Schulabschluss, Schüler ohne Abituraussicht

Die Anzahl beider Geschlechter in unserer Kohorte war annähernd ausgeglichen bei n=50 (49%) weiblichen Probandinnen und n=53 (51%) männlichen Probanden. Die Altersspanne

erstreckte sich von 15 - 55 Jahren bei einem Median von 26 Jahren (IQR 21 - 32). Das Alter bei Erstdiagnose erstreckte sich von 1 - 17 Jahren bei einem Median von 11 Jahren (IQR 4,5 - 15). Weiterhin wurden das Bildungsniveau, der Familienstand, die Berufstätigkeit, regelmäßige Noxen (Alkohol, Rauchen) sowie der BMI evaluiert, geschlechtsspezifisch ausgewertet und verglichen.

Die pädiatrisch-onkologischen Grunderkrankungen der Studienteilnehmer wurden in neun unterschiedliche Gruppen unterteilt, s. Abbildung 4.

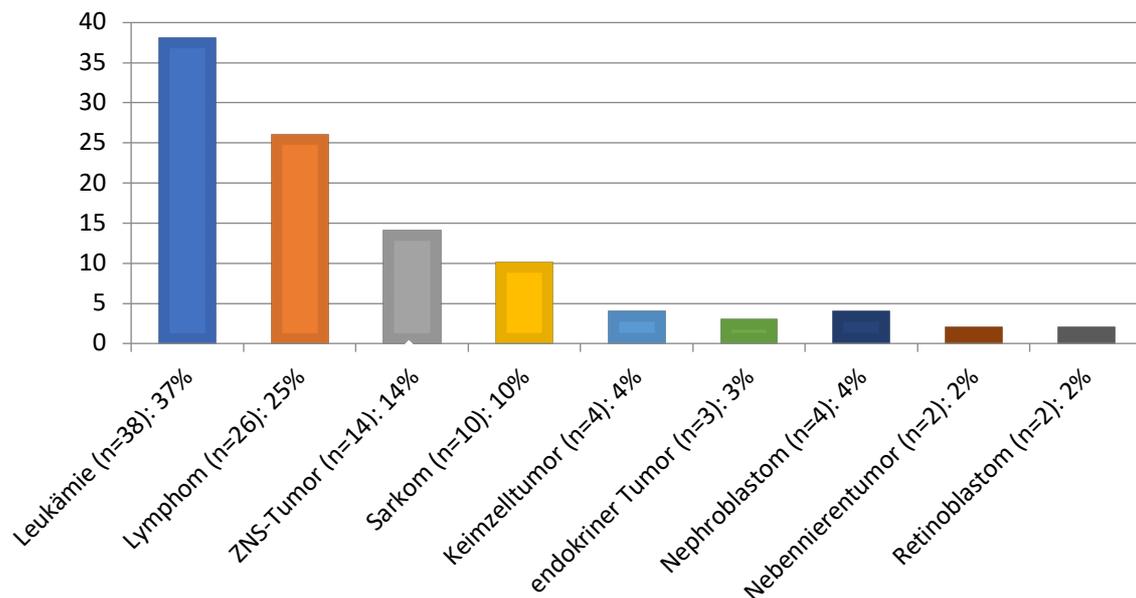


Abbildung 4: Pädiatrisch-onkologische Grunderkrankungen der Studienkohorte

Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeiten der pädiatrisch-onkologischen Grunderkrankungen unserer Studienteilnehmer. Die vier führenden Diagnosegruppen sind Leukämien (37%), Lymphome (25%), ZNS-Tumoren (14%), Sarkome (10%), gefolgt von kleineren Gruppierungen bestehend aus Keimzelltumoren (4%), endokrinen Tumoren (3%), Nephroblastomen (4%), Nebennierentumoren (2%, davon Neuroblastom (n=1), Nebennierenrindentumor (n=1)), Retinoblastomen (2%). n (gesamt) = 103 (100%).

Hierbei machten Erkrankungen aus dem hämato-onkologischen Bereich zusammen 62% der Diagnosen aus. ZNS-Tumoren (14%) und Sarkome (10%) bildeten im Anschluss zwei weitere größere Gruppen. Die übrigen Diagnosegruppen der Keimzelltumoren (4%), endokrinen Tumoren (3%), Nephroblastome (4%), Nebennierentumoren (2%) und Retinoblastome (2%) waren in deutlich geringerer Anzahl vertreten.

Bei den Studienteilnehmern sind in der Vergangenheit unterschiedliche Therapiemodalitäten zum Einsatz gekommen. Abhängig von der jeweiligen Grunderkrankung, den Komorbiditäten oder dem Vorliegen eines Tumorrezidivs wurde bei

je 50% der Patienten eine Mono- oder Multimodaltherapie bestehend aus Chemotherapie, Operation, Bestrahlung, Stammzelltransplantation und/oder Antikörpertherapie bei den ehemaligen Patienten durchgeführt (Tabelle 4). Bei 54% der Patienten bestand ein starkes Erschöpfungsgefühl während oder unmittelbar nach der Tumorerkrankung/-therapie. Zum Zeitpunkt der Fragebogen-Erhebung bestehende Begleiterkrankungen (Bluthochdruck, Herzerkrankung, Asthma bronchiale, Schilddrüsenunterfunktion, Diabetes, Nierenerkrankung, Gelenkschmerzen, Nebennierenrindenunterfunktion, Hypophyseninsuffizienz, chronische Schmerzen, Schlafstörungen und V. a. Depression) sind ebenfalls in Tabelle 4 aufgeführt. Bei den Begleiterkrankungen bildet die Kategorie „V. a. Depression“ einen Sonderpunkt, da diese zunächst mittels des Zwei-Fragen-Tests ermittelt werden musste. Zusammenfassend konnte innerhalb der Studienkohorte in allen Faktoren kein signifikanter Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Teilnehmern festgestellt werden (Tabelle 4).

Variable/Kategorie	Studienkohorte (n=103)	Weiblich (n=50)	Männlich (n=53)	Signifikanz
Therapie (Mehrfachnennung pro Kategorie möglich) – n (%)				
CTx	83 (81%)	42 (84%)	41 (77%)	0,46
OP	48 (47%)	25 (50%)	23 (43%)	0,556
Radiatio	33 (32%)	18 (36%)	15 (28%)	0,527
HSZT	9 (9%)	4 (8%)	5 (9%)	1
Ak	2 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1
Therapiekombinationen – n (%)				
Einzeltherapie	52 (50%)	22 (44%)	30 (57%)	0,201
Multimodaltherapie	51 (50%)	28 (56%)	23 (43%)	
Tumorrezidiv – n (%)	14 (14%)	7 (14%)	7 (13%)	0,907
Starke Erschöpfung während Tumortherapie – n (%)				
Starke Erschöpfung unmittelbar nach Tumortherapie – n (%)	60 (58%)	30 (60%)	30 (57%)	0,718
Aktuelle Begleiterkrankungen (Mehrfachnennung pro Kategorie möglich) – n (%)				
Bluthochdruck	8 (8%)	4 (8%)	4 (8%)	1
Herzerkrankung	4 (4%)	4 (8%)	0 (0%)	0,052
Asthma bronchiale	10 (10%)	3 (6%)	7 (13%)	0,321
Schilddrüsenunterfunktion	9 (9%)	4 (8%)	5 (9%)	1
Diabetes	5 (5%)	1 (2%)	4 (8%)	0,364
Nierenerkrankung	4 (4%)	1 (2%)	3 (6%)	0,618
Gelenkschmerzen	21 (20%)	13 (26%)	8 (15%)	0,223
Nebennierenrinden- unterfunktion	2 (2%)	0 (0%)	2 (4%)	0,496
Hypophyseninsuffizienz	3 (3%)	1 (2%)	2 (4%)	1
Chronische Schmerzen	16 (16%)	11 (22%)	5 (9%)	0,104
Schlafstörungen	28 (27%)	17 (34%)	9 (17%)	0,069
V. a. Depression ^a	18 (17%)	10 (20%)	8 (15%)	0,607

Tabelle 4: Pädiatrisch-onkologische Therapie und aktuelle Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer

Zusammenfassung speziell auf die kideronkologische Grunderkrankung bezogenen evaluierten medizinischen Daten und aktuellen Begleiterkrankungen der Studienkohorte, mit zusätzlicher geschlechtsspezifischer Auswertung. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern. Prozentangaben sind auf die jeweilige Gruppengröße (Gesamtkohorte (n=103), Weiblich (n=50), Männlich (n=53)) bezogen. Zur statistischen Vorgehensweise s. Kapitel 4.3

^a Ermittlung mittels Zwei-Fragen-Tests

5.2 Prävalenz von chronischer CRF in unserer Studienkohorte

Bei n=25 Teilnehmern ergaben die Diagnosekriterien von Cella et al. den vorläufigen Verdacht auf eine chronische CRF.

Da es sich bei CRF um eine Ausschlussdiagnose handelt, wurden diese Patienten zur Abklärung der Fatigue-Symptomatik weiteren Untersuchungen unterzogen. Wie bereits in Kapitel 4.1 ausführlich skizziert, beinhalteten diese die Teilnahme an der onkologischen Nachsorgesprechstunde inklusive Labordiagnostik, das Ausfüllen des BDI-II Fragebogens und die Durchführung einer cMRT.

Reversible organische Erkrankungen, die gut mit dem Symptom „Erschöpfung“ vereinbar sind, konnten bei n=5 Probanden nachgewiesen werden: Eine Teilnehmerin litt an einer Anämie, bei einem Teilnehmer konnte ein ausgeprägter Vitamin-D-Mangel diagnostiziert werden (nach dessen Substitution auch keine Fatigue mehr bestand). Im cMRT konnten bei einem Patienten ein Prolaktinom, bei einer Patientin ein Meningeom und bei einer weiteren Patientin eine Erweiterung der inneren Liquorräume a. e. im Sinne eines Normaldruckhydrozephalus dargestellt werden.

Bei n=2 Teilnehmern ergab die Auswertung des BDI-II Fragebogens eine schwere Depression, sodass auch hier ein Ausschluss aus der Studie und gleichzeitig die Empfehlung zu einer psychotherapeutischen Vorstellung erfolgte.

Einem Teilnehmer war die Teilnahme an der Nachsorgesprechstunde aus logistischen Gründen nicht möglich (wohnortferne Studie).

Zusammenfassend wurden bei n=7 Probanden andere müdigkeitsverursachende Erkrankungen entdeckt, bei einem weiteren Probanden blieb uns die Abklärung der Fatigue-Symptomatik aus logistischen Gründen verwehrt. Diese n=8 Teilnehmer wurden konsequenterweise aus der vorläufigen Fatigue-Gruppe entfernt und von der weiteren Studie ausgeschlossen.

Die Prävalenz von chronischer CRF in unserer Studienkohorte betrug demzufolge **16,5%**. Zur Errechnung setzten wir die Anzahl der Teilnehmer der nun endgültigen Fatigue-Gruppe (n=17) ins Verhältnis zur gesamten Anzahl der Studienteilnehmer (n=103).

Einen detaillierten Überblick über die n=17 Teilnehmer der endgültigen Fatigue-Gruppe bietet Tabelle 5. Es waren signifikant mehr weibliche als männliche Teilnehmer in der Fatigue-Gruppe vertreten (n=13 (76%) vs. n=4 (24%), $p = 0,016$). Die Altersspanne erstreckte sich von 17 - 55 Jahren bei einem Median von 32 Jahren (IQR 28,5 - 42). Das Alter bei Erstdiagnose umfasste 1 - 17 Jahre bei einem Median von elf Jahren (IQR 3,5 - 15). Abhängig von der jeweiligen Grunderkrankung, den Komorbiditäten oder dem Vorliegen eines Tumorrezidivs wurde eine Mono- oder Kombinationstherapie bestehend aus Chemotherapie, Operation, Bestrahlung, Stammzelltransplantation und/oder Antikörpertherapie durchgeführt.

ID	Geschlecht	Alter	Alter bei Erstdiagnose	Pädiatrisch-onkologische Erkrankung	CTx	OP	Radiatio	HSZT	Ak	Rezidiv
1053	w	34	1	Nephroblastom	j	j	n	n	n	n
1073	w	32	11	Ewing-Sarkom	j	j	j	n	n	n
1081	w	31	16	Papilläres Schilddrüsen-Ca	n	j	n	n	n	n
1102	m	30	7	Osteosarkom	j	j	n	n	n	n
1144	w	27	1	Nephroblastom	j	j	n	n	n	n
1328	w	55	15	M. Hodgkin	j	n	j	n	n	j
1332	w	25	16	B-NHL	j	j	j	j	Rituximab	j
1335	m	46	8	Embryonales Rhabdomyosarkom	j	n	j	n	n	n
1343	w	46	2	ALL	j	n	j	n	n	n
1344	m	45	17	Ewing-Sarkom	j	j	n	n	n	n
1352	w	39	4	ALL	j	j	j	n	n	n
1357	w	30	14	ALL	j	n	n	n	n	n
1364	w	34	2	Rhabdomyosarkom	j	j	j	n	n	n
1365	w	36	14	Osteosarkom	j	j	n	n	n	n
1366	w	30	11	Papilläres Schilddrüsen-Ca	n	n	j	n	n	n
2004	w	17	15	M. Hodgkin	j	n	j	n	n	n
2024	m	17	12	ALL	j	n	n	n	n	n

Tabelle 5: Einzelaufistung Fatigue-Gruppe

Tabellarische Charakterisierung der einzelnen Teilnehmer der Fatigue-Gruppe mit Fokus auf die pädiatrisch onkologische Vorgeschichte. Neben der Studien-ID sind das Geschlecht (w=weiblich, m=männlich), das aktuelle Alter, das Alter bei Erstdiagnose der pädiatrisch-onkologischen Erkrankung (in Jahren), die pädiatrisch-onkologische Erkrankung und das jeweilige Therapieregiment jener Erkrankung aufgelistet. Bezüglich der einzelnen Therapieformen gilt ein „j“ als „ja“ und ein „n“ als „nein“. Bei beiden Patienten mit Tumorrezidiv (1328, 1332) war die Therapiestrategie des Rezidivs mit der des Primärtumors identisch, sodass diese aus Übersichtsgründen nicht zusätzlich aufgeführt wurde.

5.3 Risikofaktoren zur Entwicklung einer chronischen CRF in unserer Studienkohorte

Im Hinblick auf demographische und sozialmedizinische Aspekte unterschieden sich die Fatigue- und die nicht-Fatigue-Gruppe signifikant in den Variablen „Alter“ und „Geschlecht“. Die Probanden der Fatigue-Gruppe waren signifikant älter als die der nicht-Fatigue-Gruppe (32 vs. 24,5 Jahre, $p = 0,002$). Außerdem litten signifikant mehr weibliche als männliche Teilnehmer an CRF ($n=13$ vs. $n=4$, $p = 0,012$), s. Tabelle 6.

Variable/Kategorie	Fatigue-Gruppe (n=17)	nicht-Fatigue-Gruppe (n=86)	Signifikanz
Alter - Median in Jahren (IQR)	32 (28,5 - 42)	24,5 (19,25 - 31)	0,002*
Geschlecht – n (%)			
Weiblich	13 (76%)	37 (43%)	0,012*
Männlich	4 (24%)	49 (57%)	
Alter bei Erstdiagnose der pädiatrisch onkologischen Erkrankung - Median in Jahren (IQR)	11 (3 - 15)	11 (5 - 15)	0,95
Bildungsniveau – n (%)			
Hoch ^a	8 (47%)	53 (62%)	0,264
Niedrig ^b	9 (53%)	33 (38%)	
Familienstand – n (%)			
Verheiratet	5 (29%)	14 (16%)	0,296
Ledig	11 (65%)	68 (79%)	
Keine Angabe	1 (6%)	4 (5%)	
Regelmäßige Noxen – n (%)			
Raucher	3 (18%)	13 (15%)	0,725
Alkohol	7 (41%)	55 (64%)	0,08
Keine regelmäßigen Noxen	8 (47%)	29 (34%)	0,295
BMI – Median (IQR)	22,7 (21,45 - 25,53)	22,8 (20,8 - 26,2)	0,909

Tabelle 6: Demographische und sozialmedizinische Aspekte im Gruppenvergleich (FG vs. nFG)

Tabellarische Zusammenfassung und Vergleich der in der Studie evaluierten demographischen und sozialmedizinischen Daten der Fatigue-Gruppe und der nicht-Fatigue-Gruppe. Signifikant unterschieden sich beide Gruppen in den Punkten Alter ($p = 0,002$) und Geschlecht ($p = 0,012$). Prozentangaben sind auf die jeweilige Gruppengröße (Fatigue-Gruppe: $n=17$, nicht-Fatigue-Gruppe: $n=86$) bezogen.

Zur statistischen Vorgehensweise s. Kapitel 4.3

^a Abitur, Fachabitur, Schüler mit (Fach-)Abituraussicht

^b Mittlere Reife, Hauptschul-, sonstiger/kein Schulabschluss, Schüler ohne Abituraussicht

Angesichts der pädiatrisch-onkologischen Grunderkrankungen unterschieden sich beide Gruppen ebenfalls signifikant, s. Tabelle 7. Eine Vorerkrankung mit einem Sarkom wurde signifikant häufiger in der Fatigue-Gruppe identifiziert (35% vs. 5%, $p = 0,001$).

Variable/Kategorie	Fatigue-Gruppe (n=17)	nicht-Fatigue-Gruppe (n=86)	Signifikanz
Diagnose			
Leukämie	4 (24%)	34 (40%)	0,276
Lymphom	3 (18%)	23 (27%)	0,551
Hirntumor	0 (0%)	14 (16%)	0,119
Sarkom	6 (35%)	4 (5%)	0,001*
Keimzelltumor	0 (0%)	4 (5%)	> 0,999
Endokriner Tumor	2 (12%)	1 (1%)	0,07
Nephroblastom	2 (12%)	2 (2%)	0,126
Nebennierentumor	0 (0%)	2 (2%)	> 0,999
Retinoblastom	0 (0%)	2 (2%)	> 0,999

Tabelle 7: Pädiatrisch-onkologische Grunderkrankungen im Gruppenvergleich (FG vs. nFG)

Tabellarische Zusammenfassung der in der Studie evaluierten Anteile von pädiatrisch-onkologischen Grunderkrankungen in der Fatigue-Gruppe und der nicht-Fatigue-Gruppe mit zusätzlichem Vergleich beider Gruppen. Signifikant unterschieden sich beide Gruppen in der Kategorie Sarkom voneinander, wobei die an einem Sarkom in der Vorgeschichte erkrankten Teilnehmer der Fatigue-Gruppe hier den höheren Anteil bildeten (FG: 35% vs. nFG: 5%, $p < 0,0001$). Bei den übrigen Grunderkrankungen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fatigue- und der nicht-Fatigue-Gruppe feststellbar.

In Tabelle 8 wurden die speziell auf die kideronkologische Grunderkrankung bezogenen medizinischen Daten und die aktuellen Begleiterkrankungen beider Gruppen gegenübergestellt. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich durchgeführter Chemotherapien, Operationen, Bestrahlungen, Stammzelltransplantationen und/oder Antikörpertherapien in beiden Gruppen. Jedoch wurden bei der Fatigue-Gruppe signifikant mehr multimodale Therapiestrategien als in der nicht-Fatigue-Gruppe durchgeführt, während in der nicht-Fatigue-Gruppe signifikant mehr Monotherapien erfolgten ($p = 0,015$). In den Variablen „Tumorrezidiv“ ($p > 0,999$), „starke Erschöpfung während Therapie“ ($p = 0,105$) und „starke Erschöpfung unmittelbar nach Therapie“ ($p = 0,052$) gab es keine signifikanten Unterschiede. Bei den aktuellen Begleiterkrankungen unterschieden sich beide Gruppen wieder signifikant ($p = 0,001$), wobei die Unterpunkte

„Gelenkschmerzen“ ($p < 0,001$), „Schlafstörungen“ ($p < 0,001$) und „V. a. Depression“ ($p < 0,001$) ausschlaggebend waren. Hier bildete die Fatigue-Gruppe den höheren Anteil.

Zusätzlich führten wir eine Korrelationsanalyse zwischen der Begleiterkrankung „Schlafstörung“ und den Begleiterkrankungen „chronische Schmerzen“ sowie „Gelenkschmerzen“ durch (nicht in der Tabelle abgebildet). Es konnte ein signifikanter Zusammenhang von Schlafstörungen sowohl mit Gelenkschmerzen (Phi-Koeffizient: 0,43; $p < 0,001$), als auch mit chronischen Schmerzen (Phi-Koeffizient: 0,24; $p = 0,013$) nachgewiesen werden.

Variable/Kategorie	Fatigue-Gruppe (n=17)	nicht-Fatigue-Gruppe (n=86)	Signifikanz
Therapie (Mehrfachnennung pro Kategorie möglich) – n (%)			
CTx	15 (88%)	68 (79%)	0,515
OP	10 (59%)	37 (43%)	0,117
Radiatio	9 (53%)	24 (28%)	0,052
HSZT	1 (6%)	8 (9%)	> 0,999
Ak	1 (6%)	1 (1%)	0,304
Therapiestrategien – n (%)			
Einzeltherapie	4 (24%)	48 (56%)	0,015*
Multimodaltherapie	13 (76%)	38 (44%)	
Tumorrezidiv – n (%)	2 (12%)	12 (14%)	> 0,999
Starke Erschöpfung während Tumortherapie – n (%)			
Keine Angaben/Erinnerung	6 (35%)	27 (32%)	
Starke Erschöpfung unmittelbar nach Tumortherapie – n (%)			
Keine Angaben/Erinnerung	1 (6%)	1 (1%)	
Aktuelle Begleiterkrankungen (Mehrfachnennung pro Kategorie möglich) – n (%)			
			0,001*
Bluthochdruck	3 (18%)	5 (6%)	0,124
Herzerkrankung	2 (12%)	2 (2%)	0,126
Asthma bronchiale	2 (12%)	8 (9%)	0,669
Schilddrüsenunterfunktion	2 (12%)	7 (8%)	0,641
Diabetes	1 (6%)	4 (5%)	1
Nierenerkrankung	2 (12%)	2 (2%)	0,126
Gelenkschmerzen	10 (59%)	11 (13%)	< 0,001*
Nebennierenrindenunterfunktion	1 (6%)	1 (1%)	0,304
Hypophyseninsuffizienz	1 (6%)	2 (2%)	0,421
Chronische Schmerzen	7 (41%)	9 (10%)	0,005*
Schlafstörungen	15 (88%)	11 (13%)	< 0,001*
V. a. Depression ^a	9 (53%)	9 (10%)	< 0,001*

Tabelle 8: Pädiatrisch-onkologische Aspekte und aktuelle Begleiterkrankungen im Gruppenvergleich (FG vs. nFG)

Gegenüberstellung der speziell auf die kinderonkologische Grunderkrankung bezogenen medizinischen Daten und der aktuellen Begleiterkrankungen der Fatigue-Gruppe (FG) und der nicht-Fatigue-Gruppe (nFG). Es bestand ein signifikanter Unterschied in den Punkten „Einzel- vs. kombinierte Therapie“ ($p = 0,015$) und den „aktuellen Begleiterkrankungen“ ($p = 0,001$), wobei „Gelenkschmerzen“ ($p < 0,001$), „Chronische Schmerzen“ ($p = 0,005$), „Schlafstörungen“ ($p < 0,001$) und „V. a. Depression“ ($p < 0,001$) die ausschlaggebenden Faktoren waren. Prozentangaben sind auf die jeweilige Gruppengröße (Fatigue-Gruppe (n=17), nicht-Fatigue-Gruppe (n=86)) bezogen⁵⁰ Zur statistischen Vorgehensweise s. Kapitel 4.3

^a Ermittlung mithilfe des Zwei-Fragen-Tests

Nun wurde der Einfluss aller signifikanten demographischen, sozialmedizinischen und pädiatrisch-onkologischen Variablen auf die Fatigueausprägung in Relation zueinander gestellt.

Es erfolgte im ersten Schritt ein Einschluss der acht Variablen „Alter“, „Geschlecht“, „Sarkom“, „Therapiestrategie“, „Gelenkschmerzen“, „Chronische Schmerzen“, „Schlafstörungen“ und „V. a. Depression“ in ein logistisches Regressionsmodell, s. Tabelle 9. Ein vorangehender Test auf Multikollinearität fiel bei VIF Werten von 1,114 - 1,94 negativ aus.

Nach anschließender schrittweiser Rückwärtselimination der nicht signifikanten Variablen lässt sich zunächst als Ergebnis festhalten, dass das Modell als Ganzes hochsignifikant ist ($\chi^2 = 55,874$, $p < 0,001$) und bei einem Nagelkerkem R^2 von 0,708 eine hohe Erklärungsgüte aufweist. Die Varianz der abhängigen Variable „Zuteilung in die Fatigue-Gruppe“ wird demzufolge zu 70,8% erklärt.

Bei Betrachtung der einzelnen unabhängigen Variablen fällt auf, dass die unabhängigen Variablen „Alter“, „Geschlecht“ und „Gelenkschmerzen“ bei gesamtlicher Betrachtung im Modell keinen signifikanten Einfluss auf die Zuteilung in die Fatigue-Gruppe hatten. Anders ist es bei den unabhängigen Variablen „Sarkom“, „Therapiestrategie“, „chronische Schmerzen“, „V. a. Depression“ und „Schlafstörungen“. Wenn bei einem Teilnehmer mithilfe des Zwei-Fragen-Tests der Verdacht auf eine Depression gestellt wurde, erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit auf die Zuteilung in die Fatigue-Gruppe um das ca. 24-fache im Vergleich zu den Teilnehmern, bei welchen kein Verdacht auf eine Depression bestand ($p = 0,004$). Eine Angabe von Schlafstörungen führte sogar zu einer ca. 220-fach höheren Wahrscheinlichkeit, in die Fatigue-Gruppe eingeteilt zu werden ($p < 0,001$). Eine kombinierte Therapiestrategie der onkologischen Grunderkrankung erhöhte die Wahrscheinlichkeit für CRF um das 12-fache ($p = 0,027$) und aktuell bestehende chronische Schmerzen um das 8-fache ($p = 0,049$). Als interessantestes Ergebnis dürfte jedoch die Variable „Sarkome“ gelten. Anders als nach der Einzelbetrachtung erwartet, verringerte die Erkrankung mit einem Sarkom in der Vorgeschichte die Wahrscheinlichkeit, in die Fatigue-Gruppe eingeteilt zu werden, ungefähr um das 34-fache ($p = 0,028$).

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in Tabelle 9 nicht für jeden Eliminationsschritt die Regressionskoeffizienten, Standardfehler, Odds Ratios oder Signifikanzen für die im Modell eingeschlossenen Variablen dargestellt, sondern nur für den ersten und letzten.

	Variable	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Odds Ratio (OR)	Signifikanz
Schritt 1	(Konstante)	- 8,725	2,429		
	Alter	0,055	0,049	1,057	0,254
	Geschlecht	0,17	1,003	1,185	0,866
	Sarkom	- 3,527	1,777	0,029	0,047*
	Multimodaltherapie	2,408	1,278	11,111	0,06
	Gelenkschmerzen	- 0,51	1,184	0,6	0,666
	Chronische Schmerzen	2,236	1,352	9,352	0,098
	Schlafstörungen	5,597	1,697	269,514	0,001*
	V. a. Depression	3,301	1,307	27,146	0,012*
Schritt 4	(Konstante)	- 6,919	1,65		
(nach	Sarkom	- 3,548	1,619	0,029	0,028*
schrittweisem	Multimodaltherapie	2,531	1,143	12,567	0,027*
Ausschluss der	Chronische	2,094	1,104	8,117	0,049*
insignifikanten	Schmerzen				
Variablen Alter,	Schlafstörungen	5,395	1,343	220,29	< 0,001*
Geschlecht,	V. a. Depression	3,193	1,107	24,351	0,004*
Gelenkschmerzen)					
	Cox & Snell R²	0,419			
	Nagelkerkes R²	0,708			
	Chi²	55,874			< 0,001*

Tabelle 9: Binär logistisches Regressionsmodell zur Analyse des Einflusses ausgewählter demographischer, sozialmedizinischer und pädiatrisch-onkologischer Variablen auf die Fatigueausprägung

Während die unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht und Gelenkschmerzen keinen signifikanten Einfluss ausübten, erhöhte die Angabe von Schlafstörungen 220-fach, chronischen Schmerzen 8-fach, eine multimodale Therapiestrategie 12-fach oder der Verdacht auf eine Depression 24-fach die Wahrscheinlichkeit, in die Fatigue-Gruppe eingeteilt zu werden. Eine Erkrankung mit einem Sarkom in der Vorgeschichte verringerte die Wahrscheinlichkeit um das 34-fache. Das binär logistische Regressionsmodell ist hochsignifikant ($\text{Chi}^2 = 55,874$, $p < 0,001$) und weist eine hohe Erklärungsgüte (Nagelkerkes $R^2 = 0,708$) auf.

Wie bereits in Kapitel 4.1 beschrieben, wurden zur Gegenprüfung der Ergebnisse der vorgeschlagenen ICD-10 Diagnosekriterien von Cella et al. zwei weitere Instrumente zur Erhebung von CRF genutzt. Deren Ergebnisse werden im Folgenden präsentiert:

Auswertung des Brief Fatigue Inventory (BFI)

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse des BFI zusammen und stellt zusätzlich einen Vergleich zwischen Fatigue- und nicht-Fatigue-Gruppe dar. Bei der Frage 0 wurde eine Antwort mit „ja“ als positiv und eine Antwort mit „nein“ als negativ gewertet. Es gab in der Gesamtkohorte n=46 (45%) positive und n=57 (55%) negative Antworten auf die Frage 0. Alle Teilnehmer der Fatigue-Gruppe (n=17, 100%) bejahten die Frage, während n=29 (34%) der nicht-Fatigue-Gruppe die Frage bejahten und n=57 (66%) die Frage verneinten ($p < 0,001$).

Der Mittelwert der Fragen 1-4F bildete den BFI-Score. Die Fatigue-Gruppe wies einen signifikant höheren BFI-Score als die nicht-Fatigue-Gruppe auf (6,2 vs. 2,3, $p < 0,001$).

In der Gesamtkohorte betrug der BFI-Score im Mittel 3.

	Studienkohorte (n=103)	Fatigue-Gruppe (n=17)	nicht-Fatigue-Gruppe (n=86)	Signifikanz
0 – n (%)				
Positiv	46 (45%)	17 (100%)	29 (34%)	< 0,001
Negativ	57 (55%)	0 (0%)	57 (66 %)	
1-4F (BFI-Score) – Mittelwert (± SD)	3 (± 2,1)	6,2 (± 1,6)	2,3 (± 1,6)	< 0,001

Tabelle 10: Auswertung Brief Fatigue Inventory (BFI)

Tabellarische Darstellung der in der Studie erhobenen Ergebnisse des BFI mit zusätzlicher Gegenüberstellung der Fatigue-Gruppe vs. nicht-Fatigue-Gruppe. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Frage 0 und im BFI-Score, welcher in der Fatigue-Gruppe höher war ($p < 0,001$). Prozentangaben sind auf die jeweilige Gruppengröße (Gesamtkohorte, (n=103), Fatigue-Gruppe (n=17), nicht-Fatigue-Gruppe (n=86)) bezogen. Zur statistischen Vorgehensweise s. Kapitel 4.3

Auswertung des Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

In Tabelle 11 werden die Ergebnisse des MFI zusammengefasst, zusätzlich wird ein Vergleich zwischen Fatigue- und nicht-Fatigue-Gruppe dargestellt.

Die Fatigue-Gruppe wies in allen fünf Dimensionen einen deutlich signifikant höheren Fatiguescore als die nicht-Fatigue-Gruppe auf („general fatigue“ (GF): 17,1 vs. 9,3, $p < 0,001$; „physical fatigue“ (PF): 14,3 vs. 8,8, $p < 0,001$; „mental fatigue“ (MF): 14,4 vs. 8,2, $p < 0,001$; „reduced activity“ (RA): 15,1 vs. 9,2, $p < 0,001$; „reduced motivation“ (RM): 12,9 vs. 8,6, $p < 0,001$).

	Studienkohorte (n=103)	Fatigue-Gruppe (n=17)	nicht-Fatigue- Gruppe (n=86)	Signifikanz
GF – Mittelwert (\pm SD)	10,6 (\pm 4,8)	17,1 (\pm 1,9)	9,3 (\pm 4,1)	$< 0,001$
PF – Mittelwert (\pm SD)	9,7 (\pm 4,2)	14,3 (\pm 2,8)	8,8 (\pm 3,8)	$< 0,001$
MF – Mittelwert (\pm SD)	9,2 (\pm 4,4)	14,4 (\pm 3,3)	8,2 (\pm 3,9)	$< 0,001$
RA – Mittelwert (\pm SD)	10,2 (\pm 4,2)	15,1 (\pm 3,6)	9,2 (\pm 3,5)	$< 0,001$
RM – Mittelwert (\pm SD)	9,3 (\pm 3,6)	12,9 (\pm 3)	8,6 (\pm 3,3)	$< 0,001$

Tabelle 11: Auswertung Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

Tabellarische Darstellung der in der Studie erhobenen Ergebnisse des MFI mit zusätzlicher Gegenüberstellung Fatigue- vs. nicht-Fatigue-Gruppe. Es bestand ein signifikanter Unterschied in allen fünf Dimensionen („general fatigue“ (GF), „physical fatigue“ (PF), „mental fatigue“ (MF), „reduced activity“ (RA), „reduced motivation“ (RM), $p < 0,0001$). Zur statistischen Vorgehensweise s. Kapitel 4.3

Korrelationsanalyse zwischen den vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien von Cella et al. und dem BFI- sowie den MFI-Scores

Zur weiteren Überprüfung der Qualität unserer Studie verglichen wir die Ergebnisse der vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien von Cella et al. mit den Ergebnissen des Brief Fatigue Inventory (BFI) und Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) mittels Korrelationsanalyse. Wie Tabelle 12 zu entnehmen ist, besteht zwischen den vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien und dem BFI-Score sowie fast allen MFI-Scores ein signifikant starker positiver Zusammenhang ($\text{Eta} \geq 0,5$, $p < 0,001$). Nur der MFI-RM Score wies einen moderaten Zusammenhang mit den vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien auf ($0,2 < \text{Eta} < 0,5$, $p < 0,001$).

	BFI-Score	MFI-GF	MFI-PF	MFI-MF	MFI-RA	MFI-RM
ICD-10	0,67	0,61	0,5	0,52	0,53	0,44

Tabelle 12: Korrelationsanalyse zwischen den vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien und dem BFI- sowie den MFI-Scores
Tabellarische Darstellung der Eta-Korrelationskoeffizienten zwischen den vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien von Cella et al. (ICD-10) und dem BFI-Score sowie den MFI-Scores. Es besteht zwischen den vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien und dem BFI-Score sowie fast allen MFI-Scores ein signifikant starker positiver Zusammenhang ($\text{Eta} \geq 0,5$, $p < 0,001$). Nur zwischen den vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien und dem MFI-RM Score besteht lediglich ein signifikant moderater Zusammenhang ($0,2 < \text{Eta} < 0,5$, $p < 0,001$).
Zur statistischen Vorgehensweise s. Kapitel 4.3

5.4 Lebensqualität unserer Studienkohorte nach Auswertung des EORTC QLQ-C30

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 zusammen und stellt zusätzlich einen Vergleich zwischen der Gesamtkohorte, der Fatigue- und nicht-Fatigue-Gruppe mit den jeweils zu erwartenden Scores aus der deutschen Normalbevölkerung dar. Die Berechnung der zu erwartenden Scores wird ausführlich im Unterkapitel 4.3 „Anpassung der EORTC QLQ-C30 Scores der deutschen Allgemeinbevölkerung an die Alters- und Geschlechterverteilung unserer Kohorte“ erklärt.

Beim globalen Gesundheitsstatus und den funktionellen Dimensionen gilt, je höher der Wert, desto besser die Lebensqualität.

Unsere Studienkohorte wies sowohl beim globalen Gesundheitsstatus, als auch in den Punkten körperliche Belastbarkeit, Belastbarkeit Arbeit und Freizeit, emotionale Belastbarkeit, Belastbarkeit Konzentration und Belastbarkeit Familie und Freunde signifikant niedrigere Werte als die zu erwartenden Scores der deutschen Allgemeinbevölkerung auf („Global quality of life“ (QL2): 70,3 vs. 82,9, $p < 0,001$; „Physical functioning“ (PF2): 88,2 vs. 97,4, $p < 0,001$; „Role functioning“ (RF2): 78,9 vs. 95,8, $p < 0,001$; „Emotional functioning“ (EF): 64,1 vs. 85,7, $p < 0,001$; „Cognitive functioning“ (CF): 78,3 vs. 96,5, $p < 0,001$; „Social functioning“ (SF): 79,7 vs. 96,2, $p < 0,001$).

Bei näherer Betrachtung der Subgruppe Fatigue-Gruppe ließen sich noch deutlich niedrigere Werte feststellen, die sich ebenfalls signifikant von den zu erwartenden Scores der deutschen Allgemeinbevölkerung unterschieden („Global quality of life“ (QL2): 42,2 vs. 81,9, $p < 0,001$; „Physical functioning“ (PF2): 61,3 vs. 96,8, $p < 0,001$; „Role functioning“ (RF2): 38,5 vs. 94,6, $p < 0,001$; „Emotional functioning“ (EF): 26 vs. 85,6, $p < 0,001$; „Cognitive functioning“ (CF): 40,2 vs. 95,9, $p < 0,001$; „Social functioning“ (SF): 41,7 vs. 95,1, $p < 0,001$).

Selbst die Subgruppe nicht-Fatigue-Gruppe, welche deutlich höhere Werte als die Fatigue-Gruppe zeigte, wies im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung signifikant niedrigere Werte auf („Global quality of life“ (QL2): 76 vs. 83,1, $p < 0,001$; „Physical functioning“ (PF2): 92,9 vs. 97,5, $p < 0,001$; „Role functioning“ (RF2): 86,5 vs. 96, $p < 0,001$; „Emotional functioning“ (EF): 71,3 vs. 85,7, $p < 0,001$; „Cognitive functioning“ (CF): 85,9 vs. 96,6, $p < 0,001$; „Social functioning“ (SF): 86,9 vs. 96,4, $p < 0,001$).

Bei den symptomorientierten Dimensionen gilt, je höher der Wert, desto höher die Symptomlast bzw. geringer die Lebensqualität.

Unsere Studienkohorte wies in den Punkten Müdigkeit, Schwindel und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlafstörungen, Appetitmangel, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Auswirkungen signifikant höhere Werte als die deutsche Allgemeinbevölkerung auf („Fatigue“ (FA): 37 vs. 10,5, $p < 0,001$; „Nausea and vomiting“ (NV): 4,1 vs. 1,9, $p = 0,028$; „Pain“ (PA): 24,6 vs. 8,1, $p < 0,001$; „Dyspnoea“ (DY): 13,9 vs. 2,5, $p < 0,001$; „Sleep disturbance“ (SL): 27,2 vs. 6,9, $p < 0,001$; „Appetite loss“ (AP): 13,6 vs. 2,6, $p < 0,001$; „Constipation“ (CO): 5,2 vs. 1,1, $p = 0,004$; „Diarrhoea“ (DI): 9,4 vs. 2,2, $p = 0,001$; „Financial impact“ (FI): 12,6 vs. 2,6, $p < 0,001$).

In der Subgruppe Fatigue-Gruppe waren die Scores deutlich höher und unterschieden sich bis auf den Score für Schwindel und Erbrechen signifikant von den zu erwartenden Werten der deutschen Allgemeinbevölkerung („Fatigue“ (FA): 83 vs. 11,5, $p < 0,001$; „Nausea and vomiting“ (NV): 8,8 vs. 2,1, $p = 0,052$; „Pain“ (PA): 57,8 vs. 9,6, $p < 0,001$; „Dyspnoea“ (DY): 43,1 vs. 3,2, $p < 0,001$; „Sleep disturbance“ (SL): 62,8 vs. 8,1, $p < 0,001$; „Appetite loss“ (AP): 35,3 vs. 3,1, $p < 0,001$; „Constipation“ (CO): 15,7 vs. 1,5, $p = 0,013$; „Diarrhoea“ (DI): 17,7 vs. 2,8, $p = 0,036$); „Financial impact“ (FI): 51 vs. 2,9, $p < 0,001$).

Auch die Subgruppe nicht-Fatigue-Gruppe wies eine höhere Symptomlast als die deutsche Allgemeinbevölkerung auf, wenn auch nicht in allen Punkten (Schwindel und Erbrechen, Verstopfung, finanzielle Auswirkungen) signifikant („Fatigue“ (FA): 27,9 vs. 10,3, $p < 0,001$; „Nausea and vomiting“ (NV): 3,1 vs. 1,8, $p = 0,187$; „Pain“ (PA): 18 vs. 7,8, $p < 0,001$; „Dyspnoea“ (DY): 8,1 vs. 2,3, $p = 0,004$; „Sleep disturbance“ (SL): 20,2 vs. 6,6, $p < 0,001$; „Appetite loss“ (AP): 9,3 vs. 2,5, $p = 0,001$; „Constipation“ (CO): 3,1 vs. 1,1, $p = 0,094$; „Diarrhoea“ (DI): 7,8 vs. 2, $p = 0,013$); „Financial impact“ (FI): 5 vs. 2,6, $p = 0,22$).

	Gesamtkohorte	Erwartete Normwerte	Signifikanz	Fatigue-Gruppe	Erwartete Normwerte	Signifikanz	Nicht-Fatigue-Gruppe	Erwartete Normwerte	Signifikanz
	M (± SD)	M (± SD)		M (± SD)	M (± SD)		M (± SD)	M (± SD)	
QL2	70,3 (± 21,9)	82,9 (± 19,6)	< 0,001	42,2 (± 22,5)	81,9 (± 19,6)	< 0,001	76 (± 16,9)	83,1 (± 19,6)	< 0,001
PF2	88,2 (± 17,5)	97,4 (± 15,1)	< 0,001	61,3 (± 24,2)	96,8 (± 15,1)	< 0,001	92,9 (± 10,8)	97,5 (± 15,1)	< 0,001
RF2	78,9 (± 28)	95,8 (± 20,2)	< 0,001	38,5 (± 22,5)	94,6 (± 20,2)	< 0,001	86,5 (± 21,7)	96 (± 20,2)	< 0,001
EF	64,1 (± 26,9)	85,7 (± 19,7)	< 0,001	26 (± 14,6)	85,6 (± 19,7)	< 0,001	71,3 (± 22,2)	85,7 (± 19,7)	< 0,001
CF	78,3 (± 25,4)	96,5 (± 14,5)	< 0,001	40,2 (± 24,3)	95,9 (± 14,5)	< 0,001	85,9 (± 17,5)	96,6 (± 14,5)	< 0,001
SF	79,7 (± 29,4)	96,2 (± 17,2)	< 0,001	41,7 (± 31,6)	95,1 (± 17,2)	< 0,001	86,9 (± 22,9)	96,4 (± 17,2)	< 0,001
FA	37 (± 30,1)	10,5 (± 21,6)	< 0,001	83 (± 18,1)	11,5 (± 21,6)	< 0,001	27,9 (± 22,8)	10,3 (± 21,6)	< 0,001
NV	4,1 (± 9,8)	1,9 (± 8,9)	0,028	8,8 (± 13,3)	2,1 (± 8,9)	0,052	3,1 (± 8,7)	1,8 (± 8,9)	0,187
PA	24,6 (± 30,7)	8,1 (± 24,2)	< 0,001	57,8 (± 28,9)	9,6 (± 24,2)	< 0,001	18 (± 26,6)	7,8 (± 24,2)	< 0,001
DY	13,9 (± 23,6)	2,5 (± 19,3)	< 0,001	43,1 (± 28,3)	3,2 (± 19,3)	< 0,001	8,1 (± 17,7)	2,3 (± 19,3)	0,004
SL	27,2 (± 32,9)	6,9 (± 23,3)	< 0,001	62,8 (± 28,6)	8,1 (± 23,2)	< 0,001	20,2 (± 29,1)	6,6 (± 23,3)	< 0,001
AP	13,6 (± 21,6)	2,6 (± 13,3)	< 0,001	35,3 (± 22)	3,1 (± 13,3)	< 0,001	9,3 (± 18,9)	2,5 (± 13,3)	0,001
CO	5,2 (± 13,8)	1,1 (± 10,3)	0,004	15,7 (± 20,8)	1,5 (± 10,3)	0,013	3,1 (± 11)	1,1 (± 10,3)	0,094
DI	9,4 (± 22,1)	2,2 (± 11,6)	0,001	17,7 (± 26,7)	2,8 (± 11,6)	0,036	7,8 (± 20,9)	2 (± 11,6)	0,013
FI	12,6 (± 27,7)	2,6 (± 16,6)	< 0,001	51 (± 35,6)	2,9 (± 16,6)	< 0,001	5 (± 18,1)	2,6 (± 16,6)	0,22

Tabelle 13: Bewertung der Lebensqualität auf Basis der anhand der vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien von Cella et. al. eingeteilten Fatigue-/nicht-Fatigue-Gruppen

Tabellarische Darstellung der in der Studie erhobenen Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 mit zusätzlicher Gegenüberstellung der Gesamtkohorte, der Fatigue- und nicht-Fatigue-Gruppe mit den jeweils zu erwartenden Scores der deutschen Allgemeinbevölkerung.⁷³⁾

Zur statistischen Vorgehensweise s. Kapitel 4.3

6. Diskussion

Dass erwachsene Patienten nach einer onkologischer Grunderkrankung noch Jahre später an einer chronischen CRF leiden können, gilt als bekannt und wurde hinreichend belegt.^{61,115,177} Bei Patienten jedoch, die im Kindesalter an einer onkologischen Erkrankung litten und therapiert wurden, ist die Datenlage zum aktuellen Stand (August 2022) noch begrenzt. Als einzige Zusammenfassung des aktuellen wissenschaftlichen Standes dürfte die Cochrane Übersichtsarbeit von van Deuren et al. aus dem Jahre 2020 gelten, in welcher 30 Studien ausgewertet wurden. Aufgrund der klinischen und statistischen Heterogenität waren die Ergebnisse der einzelnen Studien teilweise jedoch sehr unterschiedlich.¹⁷⁶ Zehn von den in dieser Übersichtsarbeit aufgeführten Studien untersuchten, auf die Grunderkrankung bezogen, jeweils nur Patienten mit derselben Krebserkrankung.^{4,11,30,32,40,63,68,89,104,107,140} Eine Stärke unserer Studie war in diesem Punkt, dass die bestehenden Daten um Ergebnisse einer gemischt pädiatrisch-onkologischen Kohorte erweitert wurden.

Außerdem wurden in keiner der 30 Studien die vorgeschlagenen ICD-10 Diagnosekriterien von Cella et al. zur Diagnose von CRF verwendet, obwohl diese bereits im Jahre 2005 validiert und als Diagnoseinstrument für Fatigue empfohlen wurden.¹⁷⁵ Unsere Studie erweitert das untersuchte Spektrum der Diagnoseinstrumente um die vorgeschlagenen ICD-10 Diagnosekriterien von Cella et al. Unserer Einschätzung nach handelt es sich hierbei um einen schnell auswertbaren Test, der sich gut zur Screeninganwendung in der Sprechstunde eignet. Weiterhin beinhaltet unsere Studie noch eine Komponente, die in keiner der 30 publizierten Studien vorkommt: Die Teilnehmer, bei welchen nach den vorgeschlagenen ICD-10 Diagnosekriterien von Cella et al. der Verdacht auf eine CRF bestand, wurden in unserer Studie nicht sofort als an CRF erkrankt deklariert, sondern zunächst klinisch im Rahmen der Tumornachsorgesprechstunde auf reversible Ursachen für chronische Müdigkeit hin untersucht. Erst wenn mittels strukturierter Langzeitnachsorge gemäß der AWMF-Leitlinie (einschließlich klinischer Untersuchung und Labordiagnostik), dem Becks Depressions Inventar II (BDI-II) und/oder bei einigen Teilnehmern im Rahmen der angegliederten cMRT-Studie keine organische Erklärung für eine ausgeprägte chronische Müdigkeit gefunden werden konnte, wurde der Teilnehmer der Fatigue-Gruppe zugeordnet. Mithilfe dieser Maßnahmen soll die Studie

aussagekräftigere Ergebnisse zu chronischer CRF präsentieren können, welche nicht von anderweitigen müdigkeitsverursachenden Erkrankungen verfälscht werden.

Als letzte Stärke möchten wir noch aufführen, dass mithilfe von zwei weiteren Fatiguefragebögen (BFI, MFI) mittels Korrelationsanalyse die Aussagekraft der vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien von Cella et al. erhöht werden konnte.

6.1 Prävalenz von chronischer CRF in unserer Studienkohorte

Unsere ermittelte Prävalenz von 16,5% für chronische CRF in einer Kohorte von Teilnehmern, die an einer onkologischen Erkrankung im Kindesalter litten, lässt sich tendenziell in den unteren Bereich des in der Literatur angegebenen Spektrums von 0% - 61,5% einordnen.¹⁷⁶ Mehrere Faktoren können zu diesem Ergebnis beigetragen haben. Zum einen sind die von Cella et al. vorgeschlagenen ICD-10 Diagnosekriterien streng und fragen sehr genau nach speziellen Symptomen und Manifestationen von CRF. Cella et al. gaben im Jahre 2001 in einer Kohorte aus Teilnehmern nach vor über einem Jahr abgeschlossener onkologischer Behandlung eine Prävalenz von 17% an und bezeichneten ihre Kriterien im Vergleich zu anderen Studien als strenger.³⁸ In Anlehnung an Cella et al. unterschieden wir zwischen CRF als eigenständige Erkrankung und Müdigkeit als ein typisches krebsbegleitendes Symptom, welches vielfältige Ursachen haben kann. Durch unsere strengen Kriterien sollte dieser Unterschied schärfer hervortreten, wodurch sich eine entsprechend niedrigere Prävalenz im Vergleich zu Studien ermitteln ließ, welche Fatigue nur im Rahmen einer Subskala eines Fragebogens erfragten bzw. die Ätiologie der angegebenen Müdigkeit nicht spezifischer untersuchten.^{17,30,146,171,174,178} Zum anderen erweiterten wir zur Diagnose von CRF die vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien um zusätzliche klinische Untersuchungen. Hierdurch wurde die nur anhand der vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien von uns erhobene Prävalenz von 22,5% durch kritische Analyse von n=7¹ Teilnehmern, deren Müdigkeit auf reversiblen akuten Faktoren zu begründen war, auf 16,5% gesenkt.

Als Einschränkung unserer Studie kann die Tatsache in Erwägung gezogen werden, dass die untersuchte Kohorte nicht die allgemeine Population von Überlebenden einer pädiatrisch-onkologischen Erkrankung repräsentieren könnte. Die Patientendaten stammten aus der Datenbank der onkologischen Abteilung der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der

¹ Hinweis: Nach der interdisziplinären Nachsorgesprechstunde wurden zwar n=8 Studienteilnehmer ausgeschlossen, doch wurden nur n=7 Teilnehmer aus organisch/psychiatrischen Gründen und n=1 Teilnehmer aufgrund von nicht möglicher Teilnahme an der Sprechstunde aus der Studie genommen.

Universität zu Lübeck. Und von den n=415 potenziellen Studienteilnehmern aus Lübeck und Umgebung konnten nur n=103 Teilnehmer (24,8%) in die Studie eingeschlossen werden. Demzufolge könnte ein möglicher Bias vorliegen und es verbleibt unsicher, ob eine größere Population von Überlebenden einer pädiatrisch-onkologischen Erkrankung ähnliche Ergebnisse bei gleichen Studienbedingungen erzielen würde. Für unsere Studie spricht, dass die Konstellation von Grunderkrankungen unserer Kohorte sich gut mit dem im Jahre 2019 veröffentlichten Bericht des deutschen Kinderkrebsregisters deckt, nach welchem Leukämien, Lymphome, ZNS-Tumoren und Sarkome ebenfalls als die vier häufigsten kinderonkologischen Erkrankungen beschrieben werden.⁵³

Eine weitere Einschränkung ist die Möglichkeit, dass unsere diagnostischen Kriterien eine andere müdigkeitsverursachende Erkrankung fälschlicherweise als CRF identifizieren könnten. Dieses Fehlerrisiko haben wir mit o. g. klinischen Untersuchungen versucht, möglichst gering zu halten.

6.2 Risikofaktoren zur Entstehung einer chronischen CRF in unserer Studienkohorte

Betrachtet man die signifikanten Ergebnisse des logistischen Regressionsmodells, so erhöhte eine Angabe von Schlafstörungen deutlich die Wahrscheinlichkeit, der Fatigue-Gruppe zugeteilt zu werden. In der Literatur lassen sich einige Studien mit einem ähnlichen Ergebnis finden. Sowohl Meeske als auch Verberne, Zeller und Gordijn et al. beschrieben signifikante Zusammenhänge zwischen Schlafstörungen und CRF nach pädiatrisch-onkologischer Erkrankung.^{63,107,181,190} Psychischer Stress wird als ein möglicher Grund für eine signifikante Komorbidität von CRF mit Schlafstörungen angesehen, insbesondere durch ein posttraumatisches Erlebnis wie eine onkologische Erkrankung und deren Therapie.^{102,107,150,169} Eine im Jahre 2011 publizierte Studie mit gesunden Heranwachsenden von Coulombe et al. beschrieb ebenfalls psychischen Stress als eines der führenden Faktoren für Schlafstörungen.⁴²

Ein weiterer Grund für Schlafstörungen könnten Schmerzen sein. Die Angabe von chronischen Schmerzen war in unserer Regressionsanalyse ebenfalls ausschlaggebend für die Zuteilung in die Fatigue-Gruppe (8-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit). Wir vermuten, dass chronische Schmerzen hauptsächlich indirekt über das Hervorrufen von Schlafstörungen mit Fatigue in Verbindung gebracht werden können. Eine von uns durchgeführte Korrelationsanalyse bekräftigt diese Überlegung, s. Kapitel 5.2 S.49. Bei erwachsenen Kohorten nach erfolgreich behandelter onkologischer Erkrankung wurde eine signifikante Verbindung von Fatigue, Schlafstörungen und Schmerzen mehrfach nachgewiesen.^{28,67,165} Auch Meeske, Ruccione und Zeller et al. konnten bei Patienten, welche im Kindesalter an einer onkologischen Erkrankung litten, Schmerzen mit Schlafstörungen und Fatigue in einen signifikanten Zusammenhang bringen. Inwiefern eine onkologische Erkrankung oder Therapie im Kindesalter noch Jahre später pathophysiologisch für die Genese von Schmerzen und letztendlich zur Entwicklung einer chronischen CRF verantwortlich sein kann, wurde jedoch mit dem Verweis auf fehlende Untersuchungen und spärlicher Datenlage nicht angegeben.^{107,150,190} In der Childhood Cancer Survivor Study, einer Forschungsinitiative des US National Cancer Institutes mit Einschluss von über 14.000 Patienten nach onkologischer Erkrankung im Kindesalter, werden ebenfalls Prävalenzen zu Schmerzen in Abhängigkeit von onkologischen

Erkrankungen angegeben. Doch inwiefern die Schmerzen in Verbindung zur grundlegenden onkologischen Erkrankung stehen wurde nicht untersucht.⁸¹ Dementsprechend schließen wir uns den generellen Empfehlungen an, dass weitere Langzeitstudien zu posttherapeutischen Schmerzen, insbesondere ihrer Ätiologie und ihrem Zusammenhang zur onkologischen Erkrankung, sinnvoll wären und durchgeführt werden sollten. Denkbar wäre auch, dass eine adäquate Behandlung von Schlafstörungen und Schmerzen die Fatiguesymptomatik positiv beeinflussen könnte.

Neben Schmerzen werden in der Literatur häufig Depressionen mit Schlafstörungen und Fatigue zusammen als Cluster angegeben.^{28,67,75,107,165,190} Auch in unserer Studie besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verdacht auf eine Depression und CRF. Der Zusammenhang zwischen CRF und Depression ist komplex. Während Müdigkeit ein anerkanntes klinisches Symptom bei Depressionen ist,¹⁴⁵ kann umgekehrt eine chronische CRF zu Depressionen führen, insbesondere wenn ausgleichende Aktivitäten wie Lesen, Fernsehen oder Sport durch Fatigue stark beeinträchtigt werden und als Konsequenz über längere Zeit hinweg eine Verschlechterung der Lebensqualität eintritt.^{41,70,135} Neuere Studien gehen zusätzlich sogar von einer ähnlichen zugrunde liegenden Pathophysiologie aus, wobei auf zellulärer Ebene Entzündungen und eine Abschwächung des Immunsystems eine Hauptrolle spielen,^{27,66,183} s. hierzu auch Kapitel 2.1 - *Pathophysiologie*. Eine weitere existierende Hypothese, dass eine Depression Fatigue über längere Zeit hinweg aufrechterhält, wird dadurch gestützt, dass psychologische Interventionen nachgewiesenermaßen positive Auswirkungen auf CRF haben.^{168,190}

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass im immer wiederkehrenden Cluster aus Fatigue, Schmerzen, Depressionen und Schlafstörungen physische und psychische Faktoren kombiniert werden und sich die bekannte Komplexität der multimodalen Ätiologie von CRF auch in unserer Kohorte widerspiegelt.

Als Einschränkung in unserer Studie lässt sich hier aufführen, dass bei unseren Teilnehmern die Diagnose einer eventuell vorliegenden Depression nicht durch einen Facharzt für Psychiatrie bzw. Psychotherapeuten gesichert wurde. Es wurde bei unseren Teilnehmern als Screening der Zwei-Fragen-Test auf Depression durchgeführt, sodass bei allen Angaben zu Depressionen in unserer Studie in jedem Fall von einem unbestätigten Verdacht

ausgegangen werden muss. Auf der anderen Seite hingegen bemühten wir uns jedoch das Risiko zu minimieren, dass ein Teilnehmer fälschlicherweise als an CRF erkrankt gewertet wurde, obwohl eine Depression als führende Ursache für die ausgeprägte Müdigkeitssymptomatik des Teilnehmers hätte gewertet werden müssen. Hierzu unterzogen wir allen Teilnehmern der Fatigue-Gruppe, bei welchen der initiale Verdacht auf eine Depression bestand, einer kurzen psychischen Beurteilung durch die behandelnde Ärztin in der Nachsorgesprechstunde mit anschließendem BDI-II Test zur genaueren Klassifizierung der eventuell vorhandenen Depressionsstärke.

Ein interessantes Ergebnis lieferte unsere Studie zur Vorerkrankung mit einem Sarkom. Im Regressionsmodell reduzierte eine Vorerkrankung mit einem Sarkom signifikant die Wahrscheinlichkeit einer Zuteilung in die Fatigue-Gruppe um das 34-fache. Dies erscheint zunächst widersprüchlich, da der Anteil an Teilnehmern mit einem Sarkom in der Fatigue-Gruppe signifikant höher war als in der nicht-Fatigue-Gruppe. Jedoch lässt sich dieser scheinbare Widerspruch bei näherer Betrachtung auflösen:

Alle sechs Teilnehmer mit Zustand nach Sarkomerkrankung, die der Fatigue-Gruppe zugeteilt wurden, hatten angegeben an Schlafstörungen zu leiden. Bei fünf von diesen sechs Teilnehmern bestand laut des Zwei-Fragen-Tests zusätzlich noch der Verdacht auf eine Depression. Demzufolge lässt sich bei gesamtheitlicher Betrachtung des logistischen Regressionsmodells herleiten, dass diese sechs Teilnehmer sowohl aufgrund der Schlafstörungen (Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer Zuteilung in die Fatigue-Gruppe um das 270-fache) als auch des Verdachts auf eine Depression (Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer Zuteilung in die Fatigue-Gruppe um das 27-fache) und **trotz** der Vorerkrankung mit einem Sarkom in die Fatigue-Gruppe eingeteilt wurden.

Es lässt sich eine Studie mit ähnlichen Untersuchungsergebnissen finden. So gaben Lopez-Guerra et al. an, dass bei Patienten nach ausgeheiltem Ewing-Sarkom sowohl die Lebensqualität besser als auch die Symptomlast von Fatigue, Schmerzen und Schlafstörungen geringer wäre als bei einer Vergleichskohorte von Patienten, die eine andere onkologische Vorerkrankung aufwies.¹⁰⁴ Laut Taylor et al. könnte als mögliche Erklärung aufgeführt werden, dass Patienten mit einem Sarkom aufgrund der in der Akuttherapie bestehenden eingeschränkten Lebensqualität bereits früh eine Art von

Coping-Strategie zu entwickeln scheinen, um mit der negativen Lebenssituation besser umzugehen.¹⁷² Diese Strategie könnte schließlich nach mehreren Jahren dazu führen, dass die Patienten mental widerstandsfähiger wären und somit besser mit einer auftretenden CRF umgehen könnten. Die Theorie der höheren Widerstandsfähigkeit nach einer onkologischen Erkrankung in der Kindheit wird von weiteren Studien untermauert.^{48,85,106} Gegen diese Theorie spricht wiederum, dass bei anderen Studien eine Sarkomerkrankung signifikant zu einer höheren Fatigueausprägung geführt hatte.^{4,11,75,117}

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie könnten durch die geringe Anzahl der Studienteilnehmer bedingt sein. Inwiefern die Vorerkrankung mit einem Sarkom das Risiko einer CRF minimieren kann, können wir an dieser Stelle daher nicht sicher beantworten. Grundsätzlich ist die Sarkomtherapie als multimodal und sehr intensiv zu betrachten. Es werden hohe Chemotherapiedosen angewendet, teilweise auch eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, eine Lokaltherapie mit teilweise stigmatisierenden operativen Maßnahmen wie Amputationen oder alternativ eine zusätzliche lokale Bestrahlung.⁵¹ Prinzipiell wären Spätfolgen zu erwarten. Diese Überlegung deckt sich mit unserem Ergebnis, dass eine durchgeführte Multimodaltherapie die Wahrscheinlichkeit einer chronischen CRF signifikant erhöhte.

Zusammenfassend bleibt die Rolle von Sarkomen in Hinblick auf CRF-Entwicklung weiterhin unklar. Es sollten weitere Studien veranlasst werden, die sich speziell mit dem Auftreten von chronischer CRF nach Sarkomerkrankung und -therapie befassen.

Wie im vorherigen Absatz erwähnt, erhöhte in unserer Regressionsanalyse eine multimodale onkologische Therapie verglichen mit einer Einzeltherapie die Wahrscheinlichkeit einer chronischen CRF um das 12-fache. Ähnliche Ergebnisse lassen sich bei anderen Studien, die ebenfalls eine CRF nach onkologischer Erkrankung untersuchten, nicht finden. Hauptsächlich ist dies der Tatsache geschuldet, dass die meisten Studien den Zusammenhang zwischen einer chronischen CRF und der Therapiestrategie gar nicht untersucht oder den Fokus nur auf einzelne Therapieformen gelegt haben.^{11,68,75,85,107,117,140,190} In zwei Studien wurden zwar Auswirkungen multimodaler Therapien auf die Entstehung einer CRF betrachtet, jedoch ohne signifikantes Ergebnis.^{98,116}

Es ist bereits für jede einzelne dieser Therapiemodalitäten (Chemotherapie, OP, Bestrahlung, Stammzelltransplantation, Antikörpertherapie) eine signifikante Auswirkung für die Entstehung einer CRF beschrieben worden.^{2,83,99} Daher erscheint es unserer Einschätzung nach nicht abwegig, dass eine Kombination mehrerer Therapiemodalitäten das Risiko für das Auftreten einer CRF möglicherweise verstärken könnte. Diese Theorie sollte in weiteren Studien näher untersucht werden. Bei Bekräftigung durch ähnliche Ergebnisse könnte so in der Nachsorge ein stärkeres Augenmerk auf die Patienten gerichtet werden, die in der Vorgeschichte eine multimodale onkologische Therapiestrategie erhalten haben.

In einigen Studien, welche ebenfalls CRF nach onkologischer Erkrankung im Kindesalter untersuchten, korrelierte sowohl höheres Alter^{66,85,116} als auch das weibliche Geschlecht^{11,85,98,107,117,136} signifikant mit der Ausprägung von CRF. Die wahrscheinlichste Ursache für diese Zusammenhänge könnte sein, dass bereits in der Allgemeinbevölkerung die Ausprägung von Fatigue signifikant mit dem Alter und dem weiblichen Geschlecht steigt.^{73,116,158,159} Bezüglich des Geschlechts haben Akechi et al. in Anlehnung an eine 1997 veröffentlichte Studie von Gijbers van Wijk et al.⁵⁹ die Hypothese aufgestellt, dass eine intensivere Symptomwahrnehmung ein Grund für die stärkere Ausprägung von Fatigue beim weiblichen Geschlecht ursächlich sein könnte.³

Auch in unserer Studie waren die Probanden der Fatigue-Gruppe bei univariater Betrachtung signifikant älter und der weibliche Anteil signifikant höher. Doch laut anschließender Regressionsanalyse stellten sich diese Faktoren als Scheinkorrelation dar. Stattdessen konnten deutlich stärkere Risikofaktoren für CRF ermittelt werden, die ebenfalls mit höherem Alter und/oder weiblichem Geschlecht einhergingen, während das Alter oder Geschlecht selbst keinen signifikanten Einfluss mehr aufwies. Dieses mag möglicherweise darin begründet sein, dass unsere Kohorte verglichen mit den anderen Studien eine deutlich geringere Teilnehmerzahl beinhaltete und sich dadurch der oben beschriebene Effekt der Allgemeinbevölkerung nicht widerspiegeln konnte.

6.3 Lebensqualität unserer Studienkohorte

Nach Analyse der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lassen sich zwei Kernaussagen formulieren:

Zum einen haben unsere Langzeitüberlebenden nach kideronkologischer Erkrankung eine signifikant niedrigere Lebensqualität als die deutsche Allgemeinbevölkerung. Damit gliedert sich unsere Studie in eine Reihe von Studien mit ähnlichen Aussagen ein.^{6,10,29,105,123,124,125} Wie in Kapitel 2.2 „Lebensqualität nach onkologischer Erkrankung in der Kindheit“ aufgeführt, sind bereits zahlreiche negative körperliche und psychische Spätfolgen von onkologischen Erkrankungen oder deren Therapie in der Literatur beschrieben worden. Aus diesem Grund war es nicht verwunderlich, dass unsere Kohorte sowohl beim globalen Gesundheitsstatus, als auch in allen Dimensionen der Lebensqualität (körperliche Belastbarkeit, Belastbarkeit Arbeit und Freizeit, emotionale Belastbarkeit, Belastbarkeit Konzentration und Belastbarkeit Familie und Freunde) und auch der Symptomlast (Müdigkeit, Schwindel und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlafstörungen, Appetitmangel, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Auswirkungen) signifikant schlechter als die Allgemeinbevölkerung abgeschnitten hatte. Es unterstreicht somit noch einmal die Wichtigkeit einer regelmäßigen onkologischen Nachsorge nach bereits abgeschlossener Behandlung. Selbst nach Jahren bis Jahrzehnten sind Einschränkungen in unterschiedlichen Bereichen der Lebensqualität auffällig. Wir empfehlen daher eine Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Nachsorgesprechstunden, um individuellen Unterstützungsbedarf in sozialen Belangen zu erfassen und individuelle Therapiekonzepte erstellen zu können, die den Bedürfnissen der Patienten entsprechend auf den jeweiligen Bereich der Lebensqualität zugeschnittenen sind.

Ein besonderer Fokus sollte hierbei auf das Thema „Müdigkeit“ gelegt werden. Innerhalb unserer Kohorte wies die Fatigue-Untergruppe eine noch deutlich schlechtere Lebensqualität in allen Unterpunkten auf. Daher lautet unsere zweite Kernaussage, dass eine Erkrankung mit chronischer CRF die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich verringert. Mehrere Studien kommen zu demselben Ergebnis.^{5,8,12,20,62,106,130} Dieses erscheint logisch, da Fatigue als eine Komponente der Lebensqualität beschrieben wird¹² und sogar im von uns verwendeten Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (EORTC

QLQ-C30) eine eigene Subskala aus drei Items aufweist, welche Müdigkeit, Schwäche und Energiemangel erfragen. Die verschiedenen o. g. Bereiche der Lebensqualität sind in der Summe aber nicht einzeln zu betrachten, sondern beeinflussen sich gegenseitig. Es überrascht nicht, dass Patienten mit einer hohen Symptomlast von zum Beispiel Schlafstörungen, Schwindel, Schmerzen oder Atemnot eine geringe körperliche und psychische Belastbarkeit aufweisen und unkonzentriert sind. Dies führt im Weiteren dazu, dass eine berufliche Aus- und Weiterbildung nicht angefangen oder abgeschlossen oder ein bereits erlernter Beruf nicht mehr ausgeübt werden kann. Dies wiederum kann zu finanziellen Einschränkungen führen, welche möglicherweise eine depressive Stimmungslage hervorrufen können. Ein Circulus vitiosus setzt sich in Gang. Es ist davon auszugehen, dass eine positive therapeutische Beeinflussung sowohl von somatischen Spätfolgen als auch von CRF mit großer Wahrscheinlichkeit positive Auswirkungen auf andere Bereiche der Lebensqualität der Patienten haben kann.

6.4 Empfehlungen

Zusammenfassend halten wir den Cella-Fragebogen zum Screening für den schnellen Überblick in der strukturierten Langzeitnachsorgesprechstunde für gut geeignet. Eine Ergänzung um den BFI oder MFI hilft die von CRF betroffenen (psycho)somatischen Bereiche zu differenzieren und Behandlungsansätze zu finden.

Außerdem halten wir bei allen Langzeitnachsorge-Patienten mit Fatigue-Symptomatik eine cMRT Untersuchung für gerechtfertigt, da wir einige therapierbaren Pathologien (NPH, Meningeom, Prolaktinom) bei Patienten mit CRF-Verdacht identifizieren und anschließend behandeln konnten.

Neben der Erfassung von Lebensqualität und CRF und der Diagnostik nach behandelbaren (psycho)somatischen Ursachen von Müdigkeit ist für die Betroffenen auch eine psychosoziale Nachsorge sehr wichtig, um Unterstützungsbedarfe zu erkennen (Schwerbehindertenausweise, Nachteilsausgleiche, Sozialleistungen, Beratungen, Pflegebedarf ...) und Unterstützung zu veranlassen.

Weitere Forschungsbemühungen zur Evaluation von Risikofaktoren für CRF in größeren Kohorten (z. B. Rolle von Sarkomen? Multimodale Therapie?) und zur Optimierung von CRF-Therapie wären wünschenswert.

7. Zusammenfassung

Leider sind viele heute geheilte, ehemals krebskranke Kinder und Jugendliche im späteren Erwachsenenalter von Spätfolgen der Erkrankung oder ihrer Therapie betroffen. Hierunter zählt unter anderem die chronische Tumor-assoziierte Fatigue (CRF). Im Vergleich zu erwachsenen onkologischen Patienten, ist die aktuelle Datenlage zu chronischer CRF nach pädiatrisch-onkologischer Erkrankung überschaubar. Das Ziel unserer retrospektiven Kohortenstudie beantwortet Fragen hinsichtlich Prävalenz und Risikofaktoren von CRF und Lebensqualität in einer Kohorte von jugendlichen und erwachsenen Langzeitüberlebenden nach pädiatrisch-onkologischer Erkrankung.

Wir schlossen primär n=111 Patienten ein, welche in der Kindheit an einer onkologischen Erkrankung litten und im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, behandelt wurden. Die Studienteilnehmer erhielten Fragebögen zur Evaluation von CRF, Lebensqualität, Depression und sowohl demographischen als auch sozialmedizinischen und pädiatrisch onkologischen Faktoren. In der anschließenden klinischen Diagnostik mussten n=8 Teilnehmer aus der Studie ausgeschlossen werden. Die endgültige Studienkohorte betrug n=103 Teilnehmer.

Die Ergebnisse können folgendermaßen zusammengefasst werden: Die Prävalenz von chronischer CRF in einer deutschen Kohorte von jugendlichen und erwachsenen Patienten nach onkologischer Erkrankung in der Kindheit beträgt laut unserer Diagnosekriterien nach Cella et al. 16,5%. Diese Prävalenz scheint im Vergleich zu anderen Studien eher niedriger zu sein, was sich insbesondere aufgrund strikterer Kriterien erklären lässt. Spezielle onkologische Entitäten oder Therapieformen konnten in unserer Studie nicht als potenzielle Risikofaktoren ermittelt werden, jedoch führte ein multimodaler onkologischer Therapieansatz im Gegensatz zu einer Einzeltherapie signifikant zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, an chronischer CRF zu erkranken. Auch reduzierte eine Vorerkrankung mit einem Sarkom signifikant die Wahrscheinlichkeit an CRF zu erkranken. Aufgrund der Tatsache, dass viele Studien nicht zu demselben Ergebnis kommen, ist laut unserer Einschätzung der schützende Effekt einer Vorerkrankung mit einem Sarkom als eher unwahrscheinlich anzusehen und macht weitere Studien notwendig, die sich speziell mit dem Auftreten von CRF nach Therapie eines Sarkoms befassen. Ein Hauptaugenmerk könnte hierbei auf die psychischen Bewältigungsstrategien der Patienten während und

nach der Erkrankung gerichtet werden. Unter den weiteren demographischen und medizinischen Aspekten konnte eine Angabe von Schlafstörungen, chronischen Schmerzen und der Verdacht auf das Bestehen einer Depression mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für eine chronische CRF verbunden werden.

Verglichen mit der deutschen Allgemeinbevölkerung wies unsere gesamte Studienkohorte eine signifikant schlechtere Lebensqualität auf. Die Fatigue-Gruppe hatte bei isolierter Betrachtung sogar eine weitaus schlechtere Lebensqualität vorzuweisen. Diese Ergebnisse decken sich mit mehreren Studien.

In einer möglichen Folgestudie zu chronischer CRF nach onkologischer Erkrankung in der Kindheit könnten neurologisch-psychiatrische Komorbiditäten und das Vorliegen einer Depression durch Fachärzte für Psychiatrie bzw. Psychotherapeuten im Konsiliarsystem abgeklärt werden. So könnte die Kohorte der Fatigue-Patienten homogener und Interventionsmaßnahmen könnten in dieser Kohorte überprüft werden. Schließlich sollen Patienten mit einer chronischen CRF adäquat klinisch angebunden werden und in Zukunft von Interventionen profitieren. Perspektivisch wären außerdem weitere Forschungsbemühungen zur Evaluation von Risikofaktoren für CRF in größeren Kohorten (z. B. Rolle von Sarkomen? Multimodale Therapie?) und zur Optimierung von CRF-Therapie wünschenswert.

8. Literaturverzeichnis

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365-376
2. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Schmits IC, Verhagen CAHHVM, Rovers MM, Knoop H. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: A meta-analysis involving 12,327 breast cancer survivors. *Ann Oncol.* 2016;27:965-974
3. Akechi T, Kugaya A, Okamura H, Yamawaki S, Uchitomi Y. Fatigue and its associated factors in ambulatory cancer patients: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage.* 1999;17:42-48
4. Aksnes LH, Hall KS, Jebsen N, Fosså SD, Dahl AA. Young survivors of malignant bone tumours in the extremities: A comparative study of quality of life, fatigue and mental distress. *Support Care Cancer.* 2007;15:1087-1096
5. Alexander S, Minton O, Andrews P, Stone P. A comparison of the characteristics of disease-free breast cancer survivors with or without cancer-related fatigue syndrome. *Eur J Cancer.* 2009;45:384-392
6. Alvarez JA, Scully RE, Miller TL et al. Long-term effects of treatments for childhood cancers. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19:23-31
7. Andrews PLR, Morrow GR, Hickok JT, Roscoe J, Stone P. Mechanisms and models of fatigue associated with cancer and its treatment: evidence of pre-clinical and clinical studies. *Fatigue in cancer.* 2004;51-87
8. Andrykowski MA, Schmidt JE, Salsman JM, Beacham AO, Jacobsen PB. Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:6613-6622
9. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Muscle wasting in cancer: The role of mitochondria. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18:221-225
10. Arndt V, Koch-Gallenkamp L, Jansen L, Bertram H, Eberle A, Holleczer B, Schmid-Höpfner S, Waldmann A, Zeissig SR, Brenner H. Quality of life in long-term and very

long- term cancer survivors versus population controls in Germany. *Acta Oncol.* 2017;56:190-197

11. Barrera M, Teall T, Barr R, Silva M, Greenberg M. Health Related Quality of Life in Adolescent and Young Adult Survivors of Lower Extremity Bone Tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:265-273
12. Barsevick A, Frost M, Zwinderman A, Hall P, Halyard M. I'm so tired: Biological and genetic mechanisms of cancer-related fatigue. *Qual Life Res.* 2010;19:1419-1427
13. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, Linqvist B, Sloan JA, Nichols CR, McGinn TW, Stella PJ, Seeger GR, Sood A, Loprinzi CL. Wisconsin ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: A randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1230-1238
14. Becker K, Dörr W, Leiter-Stöppke U. Krebsnachsorge: Viel Aufwand mit unklarem Nutzen? *Onkologie.* 2012;35:8-12
15. Bennett S, Purcell A, Meredith P, Beller E, Haines T, Fleming J. Educational interventions for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11
16. Benninghaus H. Deskriptive Statistik. Studienskripten zur Soziologie. 1982;1:230. *Vieweg + Teubner Verlag, Wiesbaden*
17. Berbis J, Michel G, Chastagner P, Sirvent N, Demeocq F, Plantaz D, Barlogis V, Contet A, Poirée M, Kanold J, Galambrun C, Baumstarck K, Chambost H, Auquier P. A French Cohort of Childhood Leukemia Survivors: Impact of Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Health Status and Quality of Life. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1065-1072
18. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, Chemaitilly W, Ehrhardt MJ, Bass J, Bishop MW, Shelton K, Lu L, Huang S, Li Z, Caron E, Lanctot J, Howell C, Folse T, Joshi V, Green DM, Mulrooney DA, Armstrong GT, Krull KR, Brinkman TM, Khan RB, Srivastava DK, Hudson MM, Yasui Y, Robison LL. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet.* 2017;390:2569-2582
19. Bhatia S. Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence. *Blood Cells Mol Dis.* 2003;31:84-92

20. Bhatia S, Sather HN, Heerema NA, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;100:1957-1964
21. Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J, Almgren J, Andrews F, Kettner P, Shields A, Singer JW. Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood*. 1991;78:1205-1211
22. Boulad F, Sands S, Sklar C. Late complications after bone marrow transplantation in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr*. 1998;28:273-297
23. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, Schnipper HH, Lacchetti C, Ligozio JA, Lyman GH, Ogaily MS, Pirl WF, Jacobsen PB. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: An American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol*. 2014;32:1840-1850
24. Bower JE, Ganz PA, Aziz N. Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosom Med*. 2005;67:277-280
25. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 2000;18:743-753
26. Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS, Petersen L, Aziz N, Fahey JL. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30:92-100
27. Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Kwan L, Breen EC, Cole SW. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: Do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *J Clin Oncol*. 2011;29:3517-3522
28. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:597-609
29. Bradlyn AS, Pollock BH. Quality-of-life research in the pediatric oncology group: 1991-1995. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1996;20:49-53
30. Brand SR, Chordas C, Liptak C, Manley P, Recklitis C. Screening for fatigue in adolescent and young adult pediatric brain tumor survivors: accuracy of a single-

- item screening measure. *Support Care Cancer*. 2016;24:3581-3587
31. Brown LF, Kroenke K. Cancer-Related Fatigue and Its Associations With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Psychosomatics*. 2009;50:440-447
 32. Calaminus G, Dörffel W, Baust K, Teske C, Riepenhausen M, Brämshwig J, Flechtner HH, Singer S, Hinz A, Schellong G. Quality of life in long-term survivors following treatment for Hodgkin's disease during childhood and adolescence in the German multicentre studies between 1978 and 2002. *Support Care Cancer*. 2014;22:1519-1529
 33. Calman KC. Quality of life in cancer patients - an hypothesis. *J Med Ethics*. 1984;10:124-127
 34. Campbell A, Converse PE, Rodgers WL. The Quality of American Life: Perceptions, Evaluations and Satisfactions. 1976;1:23-31. *Russell Sage Foundation, New York*
 35. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, Miller AH. Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients: Phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26:643-652
 36. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles ACP, Speight N, Vallings R, Bateman L, Baumgarten-Austrheim B, Bell DS, Carlo-Stella N, Chia J, Darragh A, Jo D, Lewis D, Light AR, Marshall-Gradisbik S, Mena I, Mikovits JA, Miwa K, Murovska M, Pall ML, Stevens S. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med*. 2011;270:327-338
 37. Castellino S, Lensing S, Riely C, Rai SN, Davila R, Hayden RT, Fleckenstein J, Levstik M, Taylor S, Dean PJ, Kippenbrock S, Pope J, Carr J, Strickland DK, Hudson MM. The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St Jude Children's Research Hospital Hepatitis C seropositive cohort. *Blood*. 2004;103:2460-2466
 38. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: Prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2001;19:3385-3391
 39. Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W. Progress toward guidelines

- for the management of fatigue. *Oncology (Williston Park)*. 1998;12:369-377
40. Cheung YT, Brinkman TM, Mulrooney DA, Mzayek Y, Liu W, Banerjee P, Panoskaltsis-Mortari A, Srivastava D, Pui CH, Robison LL, Hudson MM, Krull KR. Impact of sleep, fatigue, and systemic inflammation on neurocognitive and behavioral outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2017;123:3410-3419
 41. Chung OKJ, Li HCW, Chiu SY, Ho KYE, Lopez V. The impact of cancer and its treatment on physical activity levels and behavior in hong kong chinese childhood cancer survivors. *Cancer Nurs*. 2014;37:43-51
 42. Coulombe JA, Reid GJ, Boyle MH, Racine Y. Sleep Problems, Tiredness, and Psychological Symptoms among Healthy Adolescents. *J Pediatr Psychol*. 2011;36:25-35
 43. Cramer H, Lauche R, Klose P, Lange S, Langhorst J, Dobos GJ. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1
 44. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Miaskowski C, Scherr SL, Portenoy RK, Vogelzang NJ. Impact of Cancer-Related Fatigue on the Lives of Patients: New Findings From the Fatigue Coalition. *Oncologist*. 2000;5:353-360
 45. Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci*. 2014;37:39-46
 46. Das VIVE-Projekt – Zusammenfassung der ersten Ergebnisse - Mai 2017. https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e1738/e146224/e189356/ErsteErgebnisse-ProjektVIVE-2017_ger.pdf (Tag des letzten Zugriffs: 18.09.2022)
 47. Davis MP, Walsh D. Mechanisms of fatigue. *J Support Oncol*. 2010;8:164-174
 48. De Clercq B, De Fruyt F, Koot HM, Benoit Y. Quality of life in children surviving cancer: A personality and multi-informant perspective. *J Pediatr Psychol*. 2004;29:579-590
 49. Denzer C, Brabant G, Brämshwig J, Dörffel W, Dörr HG, Hauffa BP, Langer T, Müller H, Ott-Renzer C, Rohrer T, Schnabel D, Vorwerk P, Wabitsch M (Autoren); DGKED,

- GPOH (Hrsg.). Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. *AWMF online*. 2014;1-121
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-030l_S3_Endokrinologische_Nachsorge_nach_onkologischen_Erkrankungen_Kindes_Jugendalter_2014_03.pdf (Tag des letzten Zugriffs: 18.09.2022)
50. Dimeo F, Schmittel A, Fietz T, Schwartz S, Köhler P, Böning D, Thiel E. Physical performance, depression, immune status and fatigue in patients with hematological malignancies after treatment. *Ann Oncol*. 2004;15:1237-1242
 51. Dirksen U (Autorin); DGKJ, GPOH (Hrsg.). S1-Leitlinie Ewing Sarkom des Kindes- und Jugendalters - Langfassung. *AWMF online*. 2022;4:1-12
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-006l_S1_Ewing-Sarkom-Kinder_Jugendliche_2022-02_01.pdf (Tag des letzten Zugriffs: 18.09.2022)
 52. Ebede CC, Jang Y, Escalante CP. Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship. *Med Clin North Am*. 2017;101:1085-1097
 53. Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018). 2020. *IMBEI, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Mainz*
https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf (Tag des letzten Zugriffs: 18.09.2022)
 54. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 2001. *EORTC Quality of Life Study Group, Brüssel*
 55. Feig SA. Second malignant neoplasms after successful treatment of childhood cancers. *Blood Cells Mol Dis*. 2001;27:662-666
 56. Fialka-Moser V, Crevenna R, Korpan M, Quittan M. Cancer rehabilitation: particularly with aspects on physical impairments. *J Rehabil Med*. 2003;35:153-162
 57. Friedman DL, Meadows AT. Late effects of childhood cancer therapy. *Pediatr Clin North Am*. 2002;49:1083-1106
 58. Gaston-Johansson F, Fall-Dickson JM, Bakos AB, Kennedy MJ. Fatigue, pain, and depression in pre-autotransplant breast cancer patients. *Cancer Pract*. 1999;7:240-247

59. Gijsbers van Wijk CMT, Kolk AM. Sex differences in physical symptoms: the contribution of symptom perception theory. *Soc Sci Med.* 1997;45:231-246
60. Given CW, Given B, Azzouz F, Kozachik S, Stommel M. Predictors of pain and fatigue in the year following diagnosis among elderly cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21:456-466
61. Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Support Care Cancer.* 1996;4:82-96
62. Goldstein D, Bennett BK, Webber K, Boyle F, de Souza PL, Wilcken NRC, Scott EM, Toppler R, Murie P, O'Malley L, McCourt J, Friedlander M, Hickie IB, Lloyd AR. Cancer-related fatigue in women with breast cancer: outcomes of a 5-year prospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2012;30:1805-1812
63. Gordijn MS, van Litsenburg RR, Gemke RJ, Huisman J, Bierings MB, Hoogerbrugge PM, Kaspers GJL. Sleep, Fatigue, Depression, and Quality of Life in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:479-485
64. Greenberg DB, Gray JL, Mannix CM, Eisenthal S, Carey M. Treatment-related fatigue and serum interleukin-1 levels in patients during external beam irradiation for prostate cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1993;8:196-200
65. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, Johnson JA, Mumber M, Seely D, Zick SM, Boyce LM, Tripathy D. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:194-232
66. Hamre H, Zeller B, Kanellopoulos A, Kiserud CE, Aakhus S, Lund MB, Loge JH, Fosså SD, Ruud E. High Prevalence of Chronic Fatigue in Adult Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma During Childhood and Adolescence. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2013;2:2-9
67. Hann DM, Jacobsen PB, Martin SC, Kronish LE, Azzarello LM, Fields KK. Fatigue in women treated with bone marrow transplantation for breast cancer: A comparison with women with no history of cancer. *Support Care Cancer.* 1997;5:44-52
68. Harila MJ, Salo J, Lanning M, Vilkkumaa I, Harila-Saari AH. High Health-Related Quality of Life Among Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic

- Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:331-336
69. Härter M, Jansen A, Kriston L, Leucht S, Berger M (Autoren); DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Langfassung. *AWMF online*. 2015;2:37-38
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_S3_Unipolare_Depression_2017-05_abgelaufen.pdf (Tag des letzten Zugriffs: 18.09.2022)
70. Hayes JR. Depression and chronic fatigue in cancer patients. *Prim Care*. 1991;18:327-339
71. Hickok JT, Morrow GR, McDonald S, Bellg AJ. Frequency and correlates of fatigue in lung cancer patients receiving radiation therapy: Implications for management. *J Pain Symptom Manage*. 1996;11:370-377
72. Higginson IJ, Armes J, Krishnasamy M. Fatigue in cancer - Introduction. 2004;1:17-22. *Oxford University Press, Oxford*
73. Hinz A, Singer S, Brahler E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol*. 2014;53:958-965
74. Hjerstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Using reference data on quality of life - the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). *Eur J Cancer*. 1998;34:1381-1389
75. Ho KY, Li WHC, Lam KWK, Wei X, Chiu SY, Chan CFG, Chung OKJ. Relationships among fatigue, physical activity, depressive symptoms, and quality of life in Chinese children and adolescents surviving cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2019;38:21-27
76. Hobbie WL, Stuber M, Meeske K, Wissler K, Rourke MT, Ruccione K, Hinkle A, Kazak AE. Symptoms of posttraumatic stress in young adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:4060-4066
77. Hong JH, Chiang CS, Campbell IL, Sun JR, Withers HR, McBride WH. Induction of acute phase gene expression by brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33:619-626

78. Horneber M, Fischer I, Dimeo F, Ruffer JU, Weis J. Tumor-assoziierte Fatigue: Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:161-172
79. Hornke LF, Amelang M, Kersting M, Birbaumer N, Frey D, Kuhl J, Schneider W, Schwarzer R. Themenbereich B: Methodologie und Methoden / Psychologische Diagnostik / Persönlichkeitsdiagnostik. 2011;4:44-45. *Hogrefe Verlag, Göttingen*
80. Hovey E, De Souza P, Marx G, Parente P, Rapke T, Hill A, Bonaventura A, Michele A, Craft P, Abdi E, Lloyd A. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue in patients treated with docetaxel-based chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2014;22:1233-1242
81. Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, Hobbie W, Chen H, Gurney JG, Yeazel M, Recklitis CJ, Marina N, Robison LR, Oeffinger KC. Health Status of Adult Long-term Survivors of Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Am Med Assoc.* 2003;290:1583-1592
82. Hürny C, Bernhard J, Joss R, Schatzmann E, Cavalli F, Brunner K, Alberto P, Senn HJ, Metzger U. "Fatigue and malaise" as a quality-of-life indicator in small-cell lung cancer patients. *Support Care Cancer.* 1993;1:316-320
83. Jankowski C, Berger AM, Aranha O, Banerjee C, Breitbart WS, Carpenter KM, Chang Y, Davis E, Dest V, DuBenske LL, Escalante CP, Fediw M, Fernandez-Robles C, Garcia S, Hargadon A, Jatoi A, Kinczewski LE, Loggers ET, Mandrell B, McInnes S, Meyer F, Mooney K, Murphy BA, Palesh O, Patel H, Riba MB, Rugo HS, Swetz KM, Venkat P, Wagner-Johnston N, Walter M, Hochstetler C, Schonfeld R. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cancer-Related Fatigue. *NCCN.* 2022;2 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1424> (Tag des letzten Zugriffs: 18.09.2022)
84. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelins M, Peppone L, Hemstad A, Esparaz BT, Hopkins JO. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program research bas. *Cancer.* 2010;116:3513-3520
85. Johannsdottir IMR, Hjermstad MJ, Moum T, Wesenberg F, Hjorth L, Schrøder H,

- Mört S, Jónmundsson G, Loge JH. Increased Prevalence of Chronic Fatigue Among Survivors of Childhood Cancers: A Population-Based Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:415-420
86. Joly F, Henry-Amar M, Arveux P, Reman O, Tanguy A, Peny AM, Lebailly P, Macé-Lesec'h J, Vié B, Génot JY, Busson A, Troussard X, Leporrier M. Late psychosocial sequelae in Hodgkin's disease survivors: A French population-based case-control study. *J Clin Oncol*. 1996;14:2444-2453
 87. Kaasa S, Bjordal K, Aaronson N, Moum T, Wist E, Hagen S, Kvikstad A. The EORTC Core Quality of Life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy. *Eur J Cancer*. 1995;31:2260-2263
 88. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, Broussard, SR. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2003;17:112-118
 89. Khan RB, Hudson MM, Ledet DS, Morris EB, Pui CH, Howard SC, Krull KR, Hinds PS, Crom D, Browne E, Zhu L, Rai S, Srivastava D, Ness KK. Neurologic morbidity and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective cross-sectional study. *J Cancer Surviv*. 2014;8:688-696
 90. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test' – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*. 1993;28:76-81
 91. Köllner V, Schauenburg H. Psychotherapie im Dialog - Diagnostik und Evaluation. 2012;1:38. *Georg Thieme Verlag, Stuttgart*.
 92. Konmun J, Danwilai K, Ngamphaiboon N, Sripanidkulchai B, Sookprasert A, Subongkot S. A phase II randomized double-blind placebo-controlled study of 6-gingerol as an anti-emetic in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy. *Med Oncol*. 2017;34:69
 93. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: Mechanisms and implications. *Trends Neurosci*. 2002;25:154-159
 94. Kühner C, Bürger C., Keller F, Hautzinger M. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Nervenarzt*. 2007;78:651-656
 95. Kuhnt S, Ehrensperger C, Singer S, Hofmeister D, Papsdorf K, Weis J, Zwerenz R, Brähler E. Prädiktoren tumorassoziierter Fatigue. Längsschnittanalyse.

Psychotherapeut. 2011;56:216-223

96. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer.* 2011;22:29-37
97. Langer T, Grabow D, Steinmann D, Wormann B, Calaminus G: Late Effects and Long-Term Follow-Up after Cancer in Childhood. *Oncol Res Treat.* 2017;40:746-750
98. Langeveld NE, Grootenhuis MA, Voute PA, De Haan RJ, Van den Bos C. No excess fatigue in young adult survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer.* 2003;39:204-214
99. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004;32:40-50
100. Lerro CC, Stein KD, Smith T, et al. A systematic review of large-scale surveys of cancer survivors conducted in North America, 2000-2011. *J Cancer Surviv.* 2012;6:115-145
101. Lie HC, Mellblom AV, Brekke M, Finset A, Fossa SD, Kiserud CE, Ruud E, Loge JH: Experiences with late effects-related care and preferences for long-term follow-up care among adult survivors of childhood lymphoma. *Support Care Cancer.* 2017;25:2445-2454
102. Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg Ø, Kaasa S. Fatigue and psychiatric morbidity among Hodgkin's disease survivors. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19:91-99
103. Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg Ø, Kaasa S. Hodgkin's Disease Survivors More Fatigued Than the General Population. *J Clin Oncol.* 1999;17:253-261
104. Lopez-Guerra JL, Marquez-Vega C, Praena-Fernandez JM, Ramirez-Villar GL, Ordonez R, Cabrera P, Ortiz MJ. Health related quality of life and late side effects of long-term survivors of Ewing's sarcoma of bone. *J BUON.* 2011;16:528-536
105. Macedoni-Luksic M, Jereb B, Todorovski L. Long-term sequelae in children treated for brain tumors: impairments, disability, and handicap. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20:89-101
106. Meeske KA, Patel SK, Palmer SN, Nelson MB, Parow AM. Factors Associated With Health-Related Quality of Life in Pediatric Cancer Survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:298-305
107. Meeske KA, Siegel SE, Globe DR, Mack WJ, Bernstein L. Prevalence and correlates of fatigue in long-term survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23:5501-

108. Mehnert A. Psychosoziale Langzeitfolgen nach erfolgreich behandelter Krebserkrankung. *Forum Fam Plan West Hemisph*. 2014;29:198-201
109. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, Huber SL. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients. *Cancer*. 1999;85:1186-1196
110. Merchant TE. Current management of childhood ependymoma. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:629-648
111. Miller KA, Wojcik KY, Ramirez CN, Ritt-Olson A, Freyer DR, Hamilton AS, Milam JE: Supporting long-term follow-up of young adult survivors of childhood cancer: Correlates of healthcare self-efficacy. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:358-363
112. Miller KD, Triano LR. Medical issues in cancer survivors - A review. *Cancer J*. 2008;14:375-387
113. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:1-67
114. Mitby PA, Robison LL, Whitton JA, Zevon MA, Gibbs IC, Tersak JM, Meadows AT, Stovall M, Zeltzer LK, Mertens AC. Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2003;97:1115-1126
115. Morrow GR, Andrews PLR, Hickok JT, Roscoe JA, Matteson S. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer*. 2002;10:389-398
116. Mört S, Lähteenmäki PM, Matomäki J, Salmi TT, Salanterä S. Fatigue in young survivors of extracranial childhood cancer: A Finnish nationwide survey. *Oncol Nurs Forum*. 2011;38:445-454
117. Mulrooney DA, Ness KK, Neglia JP, Whitton JA, Green DM, Zeltzer LK, Robison LL, Mertens AC. Fatigue and sleep disturbance in adult survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study (CCSS). *Sleep*. 2008;31:271-281
118. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Williams GC. Integrative Nonpharmacologic Behavioral Interventions for the Management of Cancer-Related Fatigue. *Oncologist*. 2007;12:52-67
119. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisey DR, Yasui Y, Greenberg M, Hudson M, Zevon MA,

- Tersak JM, Ablin A, Robison LL. Education, employment, insurance, and marital status among 694 survivors of pediatric lower extremity bone tumors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer*. 2003;97:2554-2564
120. Nagelkerke BJD. Miscellanea - A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika*. 1991;78:691-692
121. Nail LM, Winningham ML. Fatigue and Weakness in Cancer Patients: The Symptom Experience. *Semin Oncol Nurs*. 1995;11:272-278
122. Neefjes ECW, van der Vorst MJDL, Blauwhoff-Buskermolen S, Verheul HMW. Aiming for a better understanding and management of Cancer-Related Fatigue. 2012;31:1051-1062
123. Ness KK, Bhatia S, Baker KS, Francisco L, Carter A, Forman SJ, Robison LL, Rosenthal J, Gurney JG. Performance limitations and participation restrictions among childhood cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation: the bone marrow transplant survivor study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:706-713
124. Ness KK, Gurney JG. Adverse late effects of childhood cancer and its treatment on health and performance. *Annu Rev Public Health*. 2007;28:279-302
125. Ness KK, Gurney JG, Zeltzer LK, Leisenring WM, Mulrooney DA, Nathan PC, Robison LL, Mertens AC. The impact of limitations in physical, executive, and emotional function on health-related quality of life among adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:128-136
126. Ness KK, Mertens AC, Hudson MM, Wall MM, Leisenring WM, Oeffinger KC, Sklar CA, Robison LL, Gurney JG. Limitations on physical performance and daily activities among long-term survivors of childhood cancer. *Ann Intern Med*. 2005;143:639-647
127. Nolte S, Liegl G, Petersen MA, Aaronson NK, Costantini A, Fayers PM, Groenvold M, Holzner B, Johnson CD, Kemmler G, Tomaszewski KA, Waldmann A, Young TE, Rose M. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer*. 2019;107:153-163
128. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and

adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors.
CA Cancer J Clin. 2004;54:208-236

129. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, Robison LL. Childhood Cancer Survivor S: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1572-1582
130. O'Higgins CM, Brady B, O'Connor B, Walsh D, Reilly RB. The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies. *Support Care Cancer.* 2018;26:3353-3364
131. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res.* 1994;3:353-364
132. Pachman DR, Price KA, Carey EC. Nonpharmacologic approach to fatigue in patients with cancer. *Cancer J (United States).* 2014;20:313-318
133. Page BR, Shaw EG, Lu L, Bryant D, Grisell D, Lesser GJ, Monitto DC, Naughton MJ, Rapp SR, Savona SR, Shah S, Case D, Chan MD. Phase II double-blind placebo-controlled randomized study of armodafinil for brain radiation-induced fatigue. *Neuro Oncol.* 2015;17:1393-1401
134. Parker KP, Bliwise DL, Ribeiro M, Jain SR, Vena CI, Kohles-Baker MK, Rogatko A, Xu Z, Harris WB. Sleep/wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography. *J Clin Oncol.* 2008;26:2464-2472
135. Paxton RJ, Jones LW, Rosoff PM, Bonner M, Ater JL, Demark-Wahnefried W. Associations between leisure-time physical activity and health-related quality of life among adolescent and adult survivors of childhood cancers. *Psychooncology.* 2010;19:997-1003
136. Pemberger S, Jagsch R, Frey E, Felder-Puig R, Gadner H, Kryspin-Exner I, Topf R. Quality of life in long-term childhood cancer survivors and the relation of late effects and subjective well-being. *Support Care Cancer.* 2004;13:49-56
137. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: Pathogenesis and management. *J Clin Oncol.* 2000;18:1570-1593
138. Prue G, Rankin J, Allen J, Gracey J, Cramp F. Cancer-related fatigue: A critical

- appraisal. *Eur J Cancer*. 2006;42:846-863
139. Pschyrembel Online - Proinflammatorische Zytokine
<https://www.pschyrembel.de/proinflammatorische%20Zytokine/B0N9R> (Tag des letzten Zugriffs: 18.09.2022)
140. Puhr A, Ruud E, Anderson V, Due-Tønnesen BJ, Skarbø AB, Finset A, Andersson S. Self-Reported Executive Dysfunction, Fatigue, and Psychological and Emotional Symptoms in Physically Well-Functioning Long-Term Survivors of Pediatric Brain Tumor. *Dev Neuropsychol*. 2019;44:88-103
141. Pulzer A, Burger-Stritt S, Hahner S. Morbus Addison: Primäre Nebenniereninsuffizienz. *Internist*. 2016;57:457-469
142. Qu D, Zhang Z, Yu X, Zhao J, Qiu F, Huang J. Psychotropic drugs for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016;25:970-979
143. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C. Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25:449-458
144. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon- α : Recognition and management. *CNS Drugs*. 2005;19:105-123
145. Rakel RE. Depression. *Prim Care*. 1999;26:211-224
146. Reulen RC, Winter DL, Lancashire ER, Zeegers, MP, Jenney ME, Walters SJ, Jenkinson C, Hawkins MM. Health-status of adult survivors of childhood cancer: A large-scale population-based study from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*. 2007;121:633-640
147. Richardson A, Ream EK. Self-care behaviours initiated by chemotherapy patients in response to fatigue. *Int J Nurs Stud*. 1997;34:35-43
148. Richardson RC, Nelson MB, Meeske K. Young adult survivors of childhood cancer: attending to emerging medical and psychosocial needs. *J Pediatr Oncol Nurs*. 1999;16:136-144
149. Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, Palesh OG, Ryan JL, Kohli S, Perlis ML, Morrow GR. Cancer-Related Fatigue and Sleep Disorders. *Oncologist*. 2007;12:35-42
150. Ruccione K, Lu Y, Meeske K. Adolescents' psychosocial health-related quality of life

- within 6 months after cancer treatment completion. *Cancer Nurs.* 2013;36:61-72
151. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of Cancer-Related Fatigue. *Oncologist.* 2007;12:22-34
 152. Saligan LN, Olson K, Filler K, Larkin D, Cramp F, Sriram Y, Escalante CP, del Giglio A, Kober KM, Kamath J, Palesh O, Mustian K. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Support Care Cancer.* 2015;23:2461-2478
 153. Salkind MR. Beck depression inventory in general practice. *J R Coll Gen Pract.* 1969;18:267-271
 154. Schellong G, Riepenhausen M. Late effects after therapy of Hodgkin's disease: update 2003/04 on overwhelming post-splenectomy infections and secondary malignancies. *Klin Padiatr.* 2004;216:364-369
 155. Schrepf A, Clevenger L, Christensen D, DeGeest K, Bender D, Ahmed A, Goodheart MJ, Dahmouh L, Penedo F, Lucci JA, Ganjei-Azar P, Mendez L, Markon K, Lubaroff DM, Thaker PH, Slavich GM, Sood AK, Lutgendorf SK. Cortisol and inflammatory processes in ovarian cancer patients following primary treatment: Relationships with depression, fatigue, and disability. *Brain Behav Immun.* 2013;30:126-134
 156. Schuster S, Hahn B, Beck JD, Calaminus G, Timmermann B, am Zehnhoff-Dinnesen A, Gebauer J, Langer T (Autoren); DGKJ, GPOH (Hrsg.). Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen. *AWMF online.* 2021;6:37-49
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-003l_S1_Langzeit-Nachsorge-von-krebskranken-Kindern-Jugendlichen-jungen-Erwachsenen%E2%80%93Vermeiden-Erkennen-Behandeln-Spaetfolgen_2021-05.pdf (Tag des letzten Zugriffs: 18.09.2022)
 157. Schwartz L, Drotar D. Posttraumatic stress and related impairment in survivors of childhood cancer in early adulthood compared to healthy peers. *J Pediatr Psychol.* 2006;31:356-366
 158. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer.* 2001;37:1345-1351
 159. Schwarz R, Krauss O, Hinz A. Fatigue in the General Population. *Oncology Research and Treatment.* 2003;26:140-144

160. Sephton SE, Lush E, Dedert EA, Floyd AR, Rebholz WN, Dhabhar FS, Spiegel D, Salmon P. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. *Brain Behav Immun.* 2013;30:163-170
161. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: Prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer.* 2002;38:27-43
162. Signorelli C, Wakefield CE, Fardell JE, Wallace WHB, Robertson EG, McLoone JK, Cohn RJ: The impact of long-term follow-up care for childhood cancer survivors: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;114:131-138
163. Skinner R, Wallace WH, Levitt G: Long-term follow-up of children treated for cancer: why is it necessary, by whom, where and how? *Arch Dis Child.* 2007;92:257-260
164. Smets EMA, Garssen B, Bonke B, de Haes JCJM, The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) Psychometric qualities of an instrument to assess Fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39:315-325
165. Smets EMA, Visser MRM, Willems-Groot AFMN, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve ALJ, De Haes JCJM. Fatigue and radiotherapy: (B) experience in patients 9 months following treatment. *Br J Cancer.* 1998;78:907-912
166. Spathis A, Fife K, Blackhall F, Dutton S, Bahadori R, Wharton R, O'Brien M, Stone P, Benepal T, Bates N, Wee B. Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer: Results of a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1882-1888
167. Spelten ER, Verbeek JHAM, Uitterhoeve ALJ, Ansink AC, van der Lelie J, de Reijke TM, Kammeijer M, de Haes JCJM, Sprangers MAG. Cancer, fatigue and the return of patients to work - A prospective cohort study. *Eur J Cancer.* 2003;39:1562-1567
168. Stone P, Minton O. Cancer-related fatigue. *Eur J Cancer.* 2008;44:1097-1104
169. Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer-related fatigue: Inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Ann Oncol.* 2000;11:971-975
170. Strüder HK, Hollmann W, Platen P, Donike M, Gotzmann A, Weber K. Influence of paroxetine, branched-chain amino acids and tyrosine on neuroendocrine system responses and fatigue in humans. *Horm Metab Res.* 1998;30:188-194
171. Sundberg KK, Wettergren L, Frisk P, Arvidson J. Self-Reported Quality of Life in Long-

- Term Survivors of Childhood Lymphoblastic Malignancy Treated With Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Conventional Therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1382-1387
172. Taylor MF, Pooley JA. Sarcoma survivors' perspectives on their body image and functional quality of life post-resection/limb salvage surgery. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26:1-11
 173. Thong MS, Mols F, Stein KD, et al. Population-based cancer registries for quality-of-life research: a work-in-progress resource for survivorship studies? *Cancer*. 2013;119:2109-2123
 174. Tremolada M, Bonichini S, Taverna L, Basso G, Pillon M. Health-related quality of life in AYA cancer survivors who underwent HSCT compared with healthy peers. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27:1-10
 175. Van Belle S, Paridaens R, Evers G, Kerger J, Bron D, Foubert J, Ponnet G, Vander Steichel D, Heremans C, Rosillon D. Comparison of proposed diagnostic criteria with FACT-F and VAS for cancer-related fatigue: Proposal for use as a screening tool. *Support Care Cancer*. 2005;13:246-254
 176. Van Deuren S, Boonstra A, Van Dulmen-den Broeder E, Blijlevens N, Knoop H, Loonen J. Severe fatigue after treatment for childhood cancer (Review). *Cochrane database Syst Rev*. 2020;3:1-127
 177. Van Dijk-Lokkart EM, Steur LMH, Braam KI, Veening MA, Huisman J, Takken T, Bierings M, Merks JH, Van den Heuvel-Eibrink MM, Kaspers GJL, Van Dulmen-den Broeder E, Van Litsenburg RRL. Longitudinal development of cancer-related fatigue and physical activity in childhood cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:1-8
 178. Van Dijk-Lokkart EM, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJL, van Dam EWCM, Braam KI, Huisman J. Psychobiological correlates of communication skills use and learning: Preliminary results. *Psychooncology*. 2008;17:506-511
 179. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The pedsql in pediatric cancer: reliability and validity of the pediatric quality of life inventory generic core scales, multidimensional fatigue scale, and cancer module. *Cancer* 2002;94:2090-2106

180. Varni JW, Burwinkle TM, Lane MM. Health-related quality of life measurement in pediatric clinical practice. An appraisal and precept for future research and application. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:1-9
181. Verberne LM, Maurice-Stam H, Grootenhuis MA, Van Santen HM, Schouten-Van Meeteren AYN. Sleep disorders in children after treatment for a CNS tumour. *J Sleep Res*. 2012;21:461-469
182. Wang XS. Pathophysiology of Cancer-Related Fatigue. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12:11–20
183. Weber D, O'Brien K. Cancer and Cancer-Related Fatigue and the Interrelationships With Depression, Stress, and Inflammation. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017;22:502-512
184. Weinrib AZ, Sephton SE, DeGeest K, Penedo F, Bender D, Zimmerman B, Kirschbaum C, Sood AK, Lubaroff DM, Lutgendorf SK. Diurnal cortisol dysregulation, functional disability, and depression in women with ovarian cancer. *Cancer*. 2010;116:4410-4419
185. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression: Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med*. 1997;12:439-445
186. Wilson WM, Maughan RJ. Evidence for a possible role of 5-Hydroxytryptamine in the genesis of fatigue in man: Administration of Paroxetine, a 5-HT re-uptake inhibitor, reduces the capacity to perform prolonged exercise. *Exp Physiol*. 1992;77:921-924
187. World Health Organization. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. WHOQOL: measuring quality of life. 1997;1:1. *WHO, Geneva (WHO/MSA/MNH/PSF/97.4)*
188. Wu HS, Harden JK. Symptom burden and quality of life in survivorship: a review of the literature. *Cancer Nurs*. 2015;38:29-54
189. Yabroff KR, Lawrence WF, Clauser S, Davis WW, Brown ML. Burden of illness in cancer survivors: findings from a population-based national sample. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1322-1330
190. Zeller B, Loge JH, Kanellopoulos A, Hamre H, Wyller VB, Ruud E. Chronic fatigue in long-term survivors of childhood Lymphomas and Leukemia: Persistence and

associated clinical factors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36:438-444

191. Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao, JCI, Lu Q, Krull K. Psychological status in childhood cancer survivors: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2396-2404

9. Anhang

9.1 Tabellen

Zugesandte Unterlagen

Anschreiben mit einer Studienbeschreibung, einer Teilnehmer- bzw. Elterninformation und Einwilligungserklärung zur Studie

Eine Abfrage der vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien von Cella et al.

Fragebogen BFI (Brief Fatigue Inventory)

Fragebogen MFI (Multidimensional Fatigue Inventory)

Fragebogen EORTC QLQ-C30

Zwei-Fragen-Test zur Depression

Allgemeine demographische Fragen u. a. zu Alter, Geschlecht, Kindern, Schulabschluss, Beruf, Berufstätigkeit

Fragen zur pädiatrisch-onkologischen (Alter bei Tumorerkrankung in der Kindheit, Art der Tumorerkrankung, Art der Behandlung, Rezidiv) und aktuellen medizinischen Vorgeschichte (chronische Erkrankungen, chronische Schmerzen, Medikamente, Nikotin/Alkohol)

Frage nach der Bereitschaft, an der angegliederten fMRT-Studie teilzunehmen.

Frankierter Rückumschlag

Tabelle 14: Zugesandte Unterlagen

Auflistung der persönlich oder über den Postweg ausgehändigten Studienunterlagen

Parameter	Referenzbereich	Einheit
Blutbild – EDTA-Blut		
Leukozyten	3,9-10,2	x10 ⁹ /l
Erythrozyten	3,9-5,15	x10 ¹² /l
Hämoglobin	12,0-15,4	g/dl
Hämatokrit	35,5-45,0	%
MCV	80-99	fl
MCH	27,0-33,5	pg
MCHC	31,5-36,0	g/dl
Thrombozyten	150-370	x10 ⁹ /l
Elektrolyte – Heparinplasma		
Natrium	136-145	mmol/l
Kalium	3,4-4,4	mmol/l
Substrate/Metabolite – Heparinplasma		
Kreatinin	45-84	µmol/l
GFR CKD-Epi	≥ 85	ml/min/1,73
Enzyme – Heparinplasma		
GOT/ASAT	< 35	U/l
GPT/ALAT	< 35	U/l
Proteine – Heparinplasma		
CRP	< 5	mg/l
Endokrinologie – Heparinplasma		
TSH	0,3-3,94	mIU/l
Vitamine – Serum		
Vit. D3 (25OH)	30-70	µg/l

Tabelle 15: Erhobene Laborparameter mit Referenzbereich

Auflistung der im Rahmen der Nachsorgesprechstunde bestimmten Parameter mit zugehörigen Referenzbereichen und Einheiten. Bei Abweichen vom Referenzbereich galt die Ursache der Fatigue-Symptomatik als potenziell reversibel-organisch anstatt tumorbedingt und der betroffene Proband wurde aus der Studie ausgeschlossen.

9.2 Unterlagen



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Langner
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

im Hause

nachrichtlich:

Herrn Prof. Herling, Direktor der Kinder- und Jugendmedizin

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 500 3026

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 15-243

Datum: 16. September 2015

Sitzung der Ethik-Kommission am 10. September 2015

Antragsteller: Herr Dr. Langner

Titel: Chronische Tumor-assoziierte Fatigue und funktionelles MRT nach Tumorerkrankung in der Kindheit

Sehr geehrter Herr Prof. Langner,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat nach der Berücksichtigung der folgenden **Hinweise** keine Bedenken: Bei der Einwilligungserklärung zur Studie ist auf der 2. Seite der gesamte Passus „Ablehnung der Teilnahme“ zu streichen, da eine Ablehnung uninformatiert möglich sein muss, dazu sind keine Angabe von Personendaten und Unterschriften nötig. Für eine Nonresponder-Analyse kann darum gebeten werden, bei Nichtteilnahme den Fragebogen unausgefüllt zurückzuschicken und ggf. nur die Fragen zu den Gründen zu beantworten.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.

Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de). Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich

Ihr

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

Prof. Dr. Katalinic
(Soz.med./Epidemiologie, Vorsitzender)
 Herr Prof. Dr. Gieseler
(Med. Klinik I, Stellv. Vorsitzender)
 Herr Dr. Bausch
(Chirurgie)
Herr Prof. Dr. Borck
(Med. u. Wiss.geschichte)
 Frau A. Faries
(Richterin am Amtsgericht Lübeck)
Frau B. Jacobs
(Pflege, PIZ)

Frau PD Dr. Jauch-Chara
(Psychiatrie)
 Herr PD Lauten
(Kinder- und Jugendmedizin)
 Herr Prof. Moser
(Neurologie)
 Herr Prof. Rehmann-Sutter
(Med. u. Wiss.geschichte)
 Herr H. Schneider
(Vizepräsident am Landgericht Lübeck)

Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)
 Herr Prof. Dr. Schwaninger
(Pharmakologie)
 Herr Dr. R. Vonthein
(Zentrum für Klinische Studien)
Frau Prof. Zühlke
(Humangenetik)

Teilnehmer-Nr.: _____

Sehr geehrte/r Teilnehmer/in,

Sie haben sich bereit erklärt an folgender Studie teilzunehmen:

**Chronische Tumor-assoziierte Fatigue und funktionelles MRT nach Tumorerkrankung
in der Kindheit**

Vielen Dank für Ihr Interesse und Ihre Mühen, die Sie im Zusammenhang mit der Studie auf sich nehmen! Diese Untersuchung möchte die Ursachen und Folgen der chronischen Erschöpfung nach Krebserkrankungen im Kindesalter aufklären.

Bitte beantworten Sie die folgenden Unterlagen, bestehend aus mehreren Fragebögen, möglichst vollständig. Sollten Sie Fragen zu den Unterlagen oder zum Studienablauf haben, zögern Sie bitte nicht und melden Sie sich bei:

Anne-Marie Till
Assistenzärztin Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Telefon: 0451 – 500 2045 (Professor Langer)
Anne-Marie.Till@uksh.de

Die Beantwortung der Unterlagen beansprucht ca. 30 min.

Nach Ausfüllen der Unterlagen senden Sie diese bitte innerhalb von 4 Wochen in dem frankierten Rückumschlag an:

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Professor Dr. med. Thorsten Langer
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Gegebenenfalls setzen wir uns mit Ihnen in Verbindung, um Sie im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung körperlich zu untersuchen und eine Blutentnahme durchzuführen.

Sollten Sie mit einer MRT-Untersuchung vom Gehirn einverstanden sein und dazu ausgewählt werden, setzen wir uns ebenfalls mit Ihnen in Verbindung.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme an der Studie!

Teilnehmer-Nr.: _____

Die folgenden Fragen beziehen sich auf den vergangenen Monat
(mit Ausnahme der Fragen A13+A14).

Bestanden während einer Zwei-Wochen-Periode des letzten Monats täglich bzw. fast täglich die folgenden Symptome? Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Antworten auf dieser Seite an.

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| A1 Litten Sie unter deutlicher Müdigkeit, Energieverlust oder einem verstärktem Ruhebedürfnis, welches in keinem Verhältnis zur Aktivität stand? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| A2 Hatten Sie das Gefühl allgemeiner Schwäche oder schwerer Glieder? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| A3 Waren Ihre Konzentration und Aufmerksamkeit reduziert? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| A4 Bestand eine verringerte Motivation oder ein verringertes Interesse an Alltagsaktivitäten? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| A5 Bestand Schlaflosigkeit oder haben Sie vermehrt geschlafen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| A6 Fühlten Sie sich nach dem Schlafen erholt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| A7 War eine starke Anstrengung notwendig, um Inaktivität zu überwinden? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| A8 Waren Sie aufgrund der Erschöpfungszustände traurig, frustriert und reizbar? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| A9 Hatten Sie aufgrund von Müdigkeit Schwierigkeiten Ihre alltäglichen Aufgaben zu erledigen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| A10 Hatten Sie Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| A11 Bestand nach Anstrengung ein mehrere Stunden anhaltendes Unwohlsein? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| A12 Waren Sie aufgrund der unter A1-A11 abgefragten Symptome in bedeutsamer Weise in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen beeinträchtigt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| A13 Ist bei Ihnen eine psychiatrische oder psychosomatische Erkrankung (wie Depression, Somatisierungsstörung, somatoforme Störung, Delir, o.a.) bekannt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| A14: Wenn ja in Frage A13, welche Erkrankung besteht? | _____ | |

BDI II

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe **eine Aussage** heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in den letzten 2 Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben**. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben (0, 1, 2 oder 3). Falls in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderungen der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).

1. Traurigkeit
0 Ich bin nicht traurig.
1 Ich bin oft traurig.
2 Ich bin ständig traurig.
3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte.
2. Pessimismus
0 Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft.
1 Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst.
2 Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird.
3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird.
3. Versagensgefühle
0 Ich fühle mich nicht als Versager.
1 Ich habe häufig Versagensgefühle.
2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge.
3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.
4. Verlust von Freude
0 Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher.
1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen.
3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen.
5. Schuldgefühle
0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen.
2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle
3 Ich habe ständig Schuldgefühle.

6. Bestrafungsgefühle
0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein.
1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.
7. Selbstablehnung
0 Ich halte von mir genauso viel wie immer.
1 Ich habe Vertrauen in mich verloren.
2 Ich bin von mir enttäuscht.
3 Ich lehne mich völlig ab.
8. Selbstvorwürfe
0 Ich kritisiere mich oder tadle mich nicht mehr als sonst.
1 Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst.
2 Ich kritisiere mich für all meine Mängel.
3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.
9. Selbstmordgedanken
0 Ich denke nicht daran, mit etwas anzutun.
1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber würde es nicht tun.
2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte.
10. Weinen
0 Ich weine nicht öfter als früher.
1 Ich weine jetzt mehr als früher.
2 Ich weine beim geringsten Anlass.
3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht.

Teilnehmernummer: _____

11. Unruhe	
0	Ich bin nicht unruhiger als sonst.
1	Ich bin unruhiger als sonst.
2	Ich bin so unruhig, dass es mir schwer fällt stillzusitzen.
3	Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss.
12. Interessenverlust	
0	Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren.
1	Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dingen als sonst.
2	Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Dingen zum größten Teil verloren.
3	Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgendetwas zu interessieren.
13. Entschlussfähigkeit	
0	Ich bin so entschlossen wie immer.
1	Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
2	Es fällt mir sehr viel schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
3	Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.
14. Wertlosigkeit	
0	Ich fühle mich nicht wertlos.
1	Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst.
2	Verglichen mit anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert.
3	Ich fühle mich völlig wertlos.
15. Energieverlust	
0	Ich habe so viel Energie wie immer.
1	Ich habe weniger Energie als sonst.
2	Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe.
3	Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun.
16. Veränderungen der Schlafgewohnheit	
0	Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert.
1a	Ich schlafe etwas mehr als sonst.
1b	Ich schlafe etwas weniger als sonst.
2a	Ich schlafe viel mehr als sonst.
2b	Ich schlafe viel weniger als sonst.
3a	Ich schlafe fast den ganzen Tag.
3b	Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann nicht mehr einschlafen.

17. Reizbarkeit	
0	Ich bin nicht reizbarer als sonst.
1	Ich bin reizbarer als sonst.
2	Ich bin viel reizbarer als sonst.
3	Ich fühle mich dauernd gereizt.
18. Veränderungen des Appetits	
0	Mein Appetit hat sich nicht verändert.
1a	Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst.
1b	Mein Appetit ist etwas größer als sonst.
2a	Mein Appetit ist viel schlechter als sonst.
2b	Mein Appetit ist viel größer als sonst.
3a	Ich habe überhaupt keinen Appetit.
3c	Ich habe ständig Heißhunger.
19. Konzentrationsstörungen	
0	Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.
1	Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie früher.
2	Es fällt mir schwer mich längere Zeit zu konzentrieren.
3	Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren.
20. Ermüdung oder Erschöpfung	
0	Ich fühle mich nicht müder oder erschöpfter als sonst.
1	Ich werde schneller müder oder erschöpfter als sonst.
2	Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder zu erschöpft.
3	Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann.
21. Verlust an sexuellem Interesse	
0	Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert.
1	Ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher.
2	Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität als früher.
3	Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren.

Teilnehmer-Nr.: _____

Kurzbefragung Über Müdigkeit

STUDIE **Fatigue** KRANKENHAUS **UKSH Lübeck**

Datum: ____ / ____ / ____

Im Laufe unseres Lebens haben die meisten von uns Zeiten, an denen sie sich sehr müde oder matt fühlen. Haben Sie sich in der letzten Woche ungewöhnlich müde oder matt geföhlt? Ja Nein

1 Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die aussagt, welche Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) Sie gerade JETZT fühlen.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Müdigkeit										Stärkste vorstellbare Müdigkeit

2 Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die Ihre ÜBLICHE Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) in den letzten 24 Stunden beschreibt.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Müdigkeit										Stärkste vorstellbare Müdigkeit

3 Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die Ihre STÄRKSTE Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) in den letzten 24 Stunden beschreibt.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Müdigkeit										Stärkste vorstellbare Müdigkeit

4. Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) Sie in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt hat:

Allgemeine Aktivität										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Beeinträchtigung										Vollständige Beeinträchtigung

B Stimmung										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Beeinträchtigung										Vollständige Beeinträchtigung

Gehvermögen										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Beeinträchtigung										Vollständige Beeinträchtigung

Normale Arbeit (sowohl außerhalb des Hauses als auch Hausarbeit)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Beeinträchtigung										Vollständige Beeinträchtigung

Beziehungen zu anderen Menschen										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Beeinträchtigung										Vollständige Beeinträchtigung

Lebensfreude										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Beeinträchtigung										Vollständige Beeinträchtigung

Copyright 1999
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center
All rights reserved.

Teilnehmer-Nr.: _____

MFI® MEHRDIMENSIONALER MÜDIGKEITSFRAGEBOGEN
(German version of the MFI)
 © E. Smets, B.Garssen, B. Bonke.

Anleitung:								
Wir möchten mit Hilfe der folgenden Aussagen eine Vorstellung davon bekommen, wie es Ihnen in letzter Zeit, einschließlich heute , ging. Nehmen Sie zum Beispiel die Aussage: „ICH FÜHLTE MICH ENTSPANNT.“								
Wenn Sie denken, dass dies vollkommen stimmt , dass Sie sich in letzter Zeit tatsächlich entspannt gefühlt haben, kreuzen Sie bitte das Kästchen ganz links an, wie hier: ja, stimmt <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 nein, stimmt nicht								
Je weniger Sie einer Aussage zustimmen können, desto weiter rücken Sie Ihr Kreuz in Richtung „nein, stimmt nicht“. Lassen Sie bitte keine Aussage aus und kreuzen Sie nur jeweils ein Kästchen an.								
C1	Ich fühlte mich fit.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C2	Ich fühlte mich körperlich nur zu wenig in der Lage.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C3	Ich fühlte mich sehr aktiv.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C4	Ich hatte Lust alle möglichen schönen Dinge zu machen.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C5	Ich war müde.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C6	Ich glaube, ich habe viel getan an einem Tag.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C7	Wenn ich etwas getan habe, konnte ich mit meinen Gedanken dabei bleiben.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C8	Ich habe mir körperlich viel zugetraut.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C9	Mir hat davor gegraut, Dinge tun zu müssen.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C10	Ich glaube, ich habe sehr wenig getan an einem Tag.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C11	Ich konnte mich gut konzentrieren.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C12	Ich war ausgeruht.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C13	Es hat mich große Anstrengung gekostet, mich auf etwas zu konzentrieren.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C14	Ich hatte das Gefühl, körperlich in schlechter Verfassung zu sein.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C15	Ich hatte eine Menge Pläne.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C16	Ich wurde schnell müde.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C17	Ich habe wenig geschafft von dem, was ich mir vorgenommen habe.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C18	Ich hatte keine Lust, auch nur irgendetwas zu tun.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C19	Meine Gedanken sind leicht abgeschweift.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht
C20	Ich hatte das Gefühl, körperlich in ausgezeichneter Verfassung zu sein.	ja, stimmt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	nein, stimmt nicht



EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
D1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
D2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
D3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
D4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
D5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4
Während der letzten Woche:				
	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
D6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
D7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
D8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
D9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
D10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
D11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
D12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
D13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
D14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
D15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
D16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Teilnehmer-Nr.: _____

Zwei-Fragen-Test – Bitte kreuzen Sie die zutreffende Antwort an.

E1 Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos? ja nein

E2 Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun? ja nein

E3 Leiden Sie unter folgenden Beschwerden? (Mehrfachantwort möglich)

- grippeähnliche Beschwerden
- Muskel-/Gelenkschmerzen
- Bauchschmerzen
- Brustschmerzen
- Schwindel
- empfindliche Lymphknoten
- Intoleranz gegenüber Hitze/Kälte
- Geruchsempfindlichkeit

Wir sind außerdem an allgemeinen und medizinischen Informationen zu Ihnen interessiert. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen möglichst vollständig oder kreuzen Sie die zutreffende Antwort an. Vielen Dank!

F1 Alter: _____ Jahre

F2 Geburtsdatum (Monat/Jahr): _____

F3 Geschlecht: weiblich männlich

F4 Familienstand: verheiratet ledig

F5 Anzahl eigener Kinder: _____

F6 Höchster Schulabschluss:

- Hauptschul-/Volksschulabschluss
- Mittlere Reife/Polytechnische Oberschule (POS)
- Abitur/Allgemeine Hochschulreife/Erweiterte Oberschule (EOS)
- Fachabitur/Fachhochschulreife
- anderer Schulabschluss
- kein Schulabschluss

Ich bin noch Schüler der ____ Klasse an folgender Schule: _____ und strebe folgenden Schulabschluss an:

F7 Abgeschlossene/s Berufsausbildung/Studium: _____

Teilnehmer-Nr.: _____

- F8 Aktuelle Berufstätigkeit: _____ Stunden/Woche
 arbeitssuchend
 erwerbsunfähig/berentet
 Sonstiges: _____

Die folgenden zwei Fragen beziehen sich auf berufstätige Teilnehmer. Sollten Sie nicht berufstätig sein, fahren sie bitte mit Frage F12 fort.

F9 Aktuell berufstätig als (Berufsbezeichnung): _____

- F10 Sind sie angestellt oder selbstständig? Angestellte/r
 Selbstständige/r
 Beamte/r
 Sonstiges: _____

F11 Sind Sie Schichtarbeiter/in? ja nein

Die folgenden zwei Fragen beziehen sich auf Frauen. Sollten Sie keine Frau sein, fahren sie bitte mit Frage F14 fort.

F12 Anzahl der Schwangerschaften: _____

F13 Anzahl der Geburten: _____

Onkologische Vorgeschichte:

- F14 An welcher Krebserkrankung litten Sie während der Kindheit?
 Blutkrebs/Leukämie
 Lymphdrüsenkrebs/Lymphom
 Hirntumor
 Knochen-/Weichteiltumor/Sarkom
 Keimzelltumor
 hormonproduzierender Tumor/endokriner Tumor
 Nierentumor, z. B. Nephroblastom
 Nebennierentumor, z. B. Neuroblastom
 Sonstiges: _____

F15 Benennen Sie die Krebserkrankung bitte so genau wie möglich:

F16 Wann sind Sie erkrankt? _____
(Datum, so konkret wie möglich)

F17 Wie alt waren Sie bei Erkrankungsbeginn? _____ Jahre

Teilnehmer-Nr.: _____

F18 Wie ist Ihre Krebserkrankung behandelt worden (Mehrfachantwort möglich)?

- Chemotherapie
- Operation
- Strahlentherapie
- Stammzelltransplantation
- nur Beobachtung
- Sonstiges: _____

F19 Sind Sie geheilt worden oder hatten Sie einen Rückfall (Rezidiv)?

- geheilt
- Rezidiv

Die folgende Frage bezieht sich auf Patienten, die bestrahlt wurden. Falls Sie nicht bestrahlt wurden, fahren Sie bitte mit Frage F21 fort.

F20 Wo wurden Sie bestrahlt? (Mehrfachantwort möglich)

- Schädel
- Wirbelsäule/Rückenmark
- Sonstige Lokalisation: _____

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Teilnehmer, die ein oder mehrere Rezidive hatten. Sollten Sie kein Rezidiv gehabt haben, dann fahren Sie bitte fort mit Frage F25.

F21 Wann wurde das Rezidiv diagnostiziert? _____

(Datum, so konkret wie möglich)

F22 Wie wurden Sie aufgrund Ihres Rezidivs behandelt (Mehrfachantwort möglich)?

- Chemotherapie
- Operation
- Strahlentherapie
- Stammzelltransplantation
- nur Beobachtung
- Sonstiges: _____

Die folgende Frage bezieht sich auf Patienten, die aufgrund ihres Rezidivs bestrahlt wurden. Falls Sie nicht bestrahlt wurden, fahren Sie bitte mit Frage F24 fort.

F23 Wo wurden Sie bestrahlt? (Mehrfachantwort möglich)

- Schädel
- Wirbelsäule/Rückenmark
- Sonstige Lokalisation: _____

F24 Sind Sie geheilt worden oder hatten Sie einen erneuten Rückfall (2. Rezidiv)?

- geheilt
- erneutes Rezidiv

Teilnehmer-Nr.: _____

Fragen für alle Teilnehmer:

F25 Litten Sie während der Krebserkrankung und deren Behandlung unter starker Müdigkeit/Erschöpfung/Antriebsarmut und hatten ein erhöhtes Ruhebedürfnis?

- ja
- nein
- weiß nicht/kann mich nicht erinnern

F26 Litten Sie nach Ende der Krebsbehandlung jemals unter starker Müdigkeit/Erschöpfung/Antriebsarmut und hatten ein erhöhtes Ruhebedürfnis?

- ja
- nein

Falls Sie die beiden letzten Fragen (F25, F26) jeweils mit „nein“ beantwortet haben, fahren Sie bitte mit Frage F28 fort.

F27 Gab es zwischen dem Ende der Krebsbehandlung und jetzt beschwerdefreie Zeiträume ohne Erschöpfungssymptomatik oder litten Sie durchgehend unter der Erschöpfung?

- ja, es gab beschwerdefreie Zeiträume
- nein, es gab keine beschwerdefreien Zeiträume

F28 Leiden Sie aktuell unter einer oder mehrerer der folgenden Erkrankungen? (Mehrfachantwort möglich)

- | | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| Bluthochdruck | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Herzerkrankung | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Asthma bronchiale | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Schilddrüsenunterfunktion | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Zuckerkrankheit (Diabetes) | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Nierenerkrankung | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Gelenkschmerzen | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Nebennierenrindenunterfunktion (Addison-Krankheit) | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Unterfunktion der Hirnanhangsdrüse (Hypophyseninsuffizienz) | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

F29 Leiden Sie unter chronischen Schmerzen? ja nein

F30 Leiden Sie unter Schlafstörungen? ja nein

F31 Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? ja (weiter mit Frage F32)
 nein (weiter mit Frage F34)

F32 Welche Medikamente nehmen Sie dauerhaft ein?

Teilnehmer-Nr.: _____

F33 Welche Medikamente nehmen Sie bei Bedarf ein?

F34 Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen einschätzen?

- sehr gut
- gut
- mittelmäßig
- schlecht
- sehr schlecht

F35 Rauchen Sie?

- ja (weiter mit Frage F36)
- nein (weiter mit Frage F37)

F36 Wieviele Zigaretten rauchen Sie pro Tag? _____ Zigaretten

F37 Wie oft trinken Sie Alkohol?

- täglich
- mehrmals pro Woche
- mehrmals pro Monat
- nie

F38 Wie lautet Ihr aktuelles Körpergewicht? _____ kg

F39 Wie groß sind Sie? _____ cm

F40 Wieviele Stunden sind sie in der Woche körperlich aktiv (körperliche Betätigung ab 30min/Tag, z. B. auch Radfahren zur Arbeit)? _____ Stunden

F41 Welche Staatsangehörigkeit haben Sie?

- deutsch
- andere: _____

F42 Sind Sie nach Deutschland eingewandert? Falls ja, wie lange leben Sie bereits in Deutschland?

- Nein, ich bin in Deutschland geboren.
- Ja, ich bin eingewandert und lebe seit _____ Jahren in Deutschland.

Teilnehmer-Nr.: _____

Bereitschaft, an der MRT-Studie teilzunehmen:

Im weiteren Verlauf der Studie ist bei einem Teil der Patienten außerdem ein MRT vom Kopf vorgesehen. Zur besseren Planbarkeit müssten wir daher wissen, ob Sie bereit wären ein MRT durchführen zu lassen. Kreuzen Sie bitte die zutreffende Aussage an.

- Ja, ich bin bereit an der MRT-Studie teilzunehmen.
- Nein, ich möchte nicht an der MRT-Studie teilnehmen.

Kontaktierungsmöglichkeiten während der Studie:

Um Sie während der Studie leichter kontaktieren zu können (Einladung zur Nachsorgesprechstunde oder zum MRT), bräuchten wir eine Email-Adresse und/oder eine Telefonnummer von Ihnen. Die Angabe ist freiwillig!

- Email-Adresse: _____
- Telefonnummer: _____
- Bitte kontaktieren Sie mich nur auf dem Postweg unter folgender Adresse:

Ihre Kontaktdaten werden nur im Zusammenhang mit dieser Studie genutzt. Es erfolgt keine Werbung oder Nutzung zu anderen Zwecken.

Vielen Dank für Ihre bisherige Teilnahme an der Fragebogenstudie. Gegebenenfalls setzen wir uns mit Ihnen in Verbindung, um Sie in der Nachsorgesprechstunde oder im MRT weiter zu untersuchen.

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Leiter der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Herrn Prof. Dr. Thorsten Langer für die Betreuung der Forschungsarbeit.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Frau Dr. Anne-Marie Till für die außerordentlich tatkräftige Unterstützung während der Planungs-, Auswerte- und Schreibphase der Dissertation.

Mein Dank gilt meinen Kommilitonen Johannes Lintner, Philipp Jensch, Niclas Hinselmann, Florian Sax und Ramin Chafii-Badavi, die mir sowohl während des Studiums als auch in der Arbeitswelt tagtäglich mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ebenfalls danke ich meinen Freunden aus Hamburg Constantin Mahler, Hung Tran, Jonas Haag, Viktor Marciniak und Julian Schultz für den Ausgleich im Alltag und der Gestaltung der Erholung in der Freizeit.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern, Silvia Failla und Claudio Weisser, sowie meinen Geschwistern Mathilda Weisser und Lionel Hünecke und meiner Lebensgefährtin Ninja Marleen Petersen, welche mir stets Kraft, Rückhalt und Liebe in allen Lebenssituationen geben.

11. Lebenslauf

Dominic Weisser

Adresse: Ellenbogen 16, 20144 Hamburg

Geburtstag: 22.06.1993



Beruflicher Werdegang

- 11/2021 - 10/2022 **Orthopädie in den Walddörfern (Dres. Rückemann/Ströh),**
Hamburg, Assistenzarzt
- 04/2020 - 10/2020 **Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Assistenzarzt,**
Interdisziplinäre Konservative Intensivstation (IKI)
- 10/2019 - 04/2020 **Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Assistenzarzt,**
Interdisziplinäre Notaufnahme
- 08/2018 - 10/2019 **Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Assistenzarzt,**
Medizinische Klinik I (Innere Medizin)

Hochschulstudium

- 10/2011 - 05/2018 **Universität zu Lübeck, Lübeck**
Studium der Humanmedizin
1. Staatsexamen (M1) 2013 Note: befriedigend (3,5)
2. Staatsexamen schriftlich (M2) 2017 Note: gut (2,0)
3. Staatsexamen mündlich (M3) 2018 Note: gut (2,0)
- 09/2016 - 02/2017 **Universität de Barcelona – Facultad de Medicina, Barcelona**
(Spanien), Auslandssemester

Dissertation

- 06/2015 – 08/2016 Planung des Versuchsaufbaus
- 09/2016 – 10/2017 Durchführung der Messungen
- 11/2017 – 08/2022 Auswertung der Daten und Anfertigung der Dissertation