Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Direktor: Prof. Dr. Axel Haferkamp

Fatigue bei Prostatakarzinompatienten unter Behandlung mit GnRH-Analoga im Vergleich zu Patienten mit benignem Prostatasyndrom

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Daniela Drescher

aus Wetzlar

Frankfurt am Main, 2015

Dekan:	Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. Ralf Bickeböller
Korreferent:	Prof. Dr. Johannes Pantel
Tag der mündlichen Prüfung:	28.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis IV

1. Einleitung 1

1.1 Fatigue 1

1.1.1 Fatigue Definition 2

1.1.2 Fatigue Pathophysiologie 3

1.1.3 Prävalenz der Fatigue 5

1.1.4 Prävalenz von Fatigue und Depression 6

1.1.5 Fatigue Messmethoden 7

1.2 Prostatakarzinom 8

1.2.1 GnRH-Analoga/Antagonisten 9

1.3 Benignes Prostatasyndrom (BPS) 10

1.4 Fragestellung 11

2. Patientenkollektiv und Methode 12

2.1 Antrag Ethikkommission 12

2.2 Studiendesign und Patientenauswahl 12

2.3 Durchführung und Verlauf der Datenerhebung 13

2.4 Messverfahren 14

2.4.1 Brief Fatigue Inventory (BFI) 14

2.4.2 EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) 15

2.4.3 Beck Depressions-Inventar (BDI-II) 20

2.5 Datenauswertung und statistische Methoden 22

3. Ergebnisse 24

3.1 Auswertung der soziodemographischen Daten 24

3.1.1 Schulbildung 24

3.1.2 Altersverteilung 25
3.1.3 Familienstand 27
3.1.4 Psychiatrische Medikation 28
3.2 Auswertung des BFI 29
3.3 Auswertung des EORTC-QLQ C30 33
3.4 Auswertung des BDI-II 39
3.5 Gruppierte Auswertung 45
3.5.1 Kreuztabellen 45
3.5.2 Vergleich von Schulabschluss – Fatigue 48
3.5.3 Vergleich von Alter – Fatigue 52
4. Diskussion 54
4.1 Limitationen der Studie 54
4.2 Besonderheiten des BPS-Kollektivs 55
4.3 Vergleich mit Daten zur Fatigue bei Prostatakarzinom 56
4.4 Vergleich von Fatigue bei Prostatakarzinompatienten und Patienten mit BPS 59
4.5 Fatigue beim Prostatakarzinom und der floor/ceiling effect des FA-Scores 59
4.6 Ausblick 61
5. Zusammenfassung 63
6. Summary 65
7. Abbildungsverzeichnis 67
8. Literaturverzeichnis 69
9. Anhang 75
9.1 Einverständniserklärung 75
9.2 Fragebogen 77
9.2.1 Fragen zur Soziodemographie und psychiatrischen Medikation 77
9.2.2 Brief Fatigue Inventory (BFI) 77
9.2.3 EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0) 79
9.2.4 Beck Depressions-Inventar, Version 2 (BDI-II) 81

10. Danksagung 84

11. Lebenslauf 85

Schriftliche Erklärung 86

Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgen deprivation therapy
ASCPRO	Assessing Symptoms of Cancer Using Patient-Reported Outcomes
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BDI	Beck Depressions-Inventar
BFI	Brief Fatigue Inventory
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPS	Benignes Prostatasyndrom
C	Cytosin
CYP17	Steroid-17-alpha-Hydroxylase
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EAU	European Association of Urology
FSH	follikelstimulierendes Hormon
G	Guanin
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
ICD	International Classification of Diseases
IL	Interleukin
IPSS	International Prostate Symptom Score
LH	luteinisierendes Hormon
LUTS	lower urinary tract symptoms
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PK	Patientenkollektiv
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
QoL	Quality of Life
RKI	Robert-Koch-Institut
RS	Raw Score
TNF	Tumornekrosefaktor
TUI	transurethrale Inzision
TUR	transurethrale Resektion

1. Einleitung

In der urologischen Praxis begegnet man häufig Tumorpatienten, die aufgrund ihrer Erkrankung und der damit verbundenen Behandlung über eine für sie subjektiv äußerst beeinträchtigende körperliche und geistige Erschöpfung klagen. Diese ist verbunden mit Müdigkeit und Antriebslosigkeit. Die Lebensqualität auch in Hinblick auf die soziale Interaktion wird dadurch deutlich gemindert. Man begegnet jedoch ebenfalls Patienten, die nicht an einer Tumorerkrankung leiden und trotzdem ausgeprägte Erschöpfungssymptome vorweisen.
Eine Abgrenzung der Erschöpfungssymptomatik im Sinne einer Fatigue zur Depression ist oftmals schwierig. Da die Behandlungsansätze beider Erkrankungen aber durchaus unterschiedlich sind, erscheint es im klinischen Alltag sinnvoll, sie differenzierter zu betrachten.
In diesem einleitenden Kapitel sollen die Sachverhalte und Begrifflichkeiten, auf die in der Auswertung und Diskussion näher eingegangen wird, veranschaulicht werden.

1.1 Fatigue

Das Wort Fatigue leitet sich vom lateinischen Wort *fatigatio*, übersetzt „Ermüdung“, ab. Abzugrenzen ist die physiologische Müdigkeit, die bei jedem Menschen z. B. nach einer anstrengenden körperlichen Betätigung auftreten kann, von einem anhaltenden Erschöpfungssyndrom dadurch, dass Erstere durch eine entsprechende Ruhephase vollständig regeneriert werden kann. Die Erschöpfung bei Tumorpatienten zeichnet sich dadurch aus, dass auch durch lange Ruhephasen oder Schlaf keine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden kann.
Bei der tumorassoziierten Fatigue handelt es sich um ein multidimensionales komplexes Symptomgeschehen, das kognitive, emotionale und körperliche Einschränkungen wie z. B. Konzentrationsschwierigkeiten oder eine reduzierte Leistungsfähigkeit einschließt. Die Symptomatik kann als sogenannte „Früh-Fatigue“ während einer Tumorbehandlung auftreten und nach Ende der Behandlung sistieren.

Ebenso kann es jedoch bei bis zu 48% der Tumorpatienten auch zwei Jahre nach abgeschlossener Erstbehandlung zu einer anhaltenden tumorassoziierten „Spät-Fatigue“ kommen (1) (2). Daten zu Langzeitfolgen von Tumorbehandlungen zeigen eine persistierende Fatigue bei 25-35% der Patienten (3). Durch die damit verbundenen physischen und psychischen Einschränkungen leidet nicht nur der Patient sondern auch sein soziales Umfeld (4).
Die Abgrenzung zwischen einer Spät-Fatigue und einer Depression ist nicht immer klar möglich, die pathophysiologischen Grundlagen unterscheiden sich jedoch und können als mögliches Trennkriterium zu Rate gezogen werden. Hierauf wird in Kapitel 1.1.4 näher eingegangen.

1.1.1 Fatigue Definition

Der Begriff Fatigue ist je nach Sprachraum unterschiedlich eindeutig definiert. Während im deutschsprachigen Raum der Begriff eher im Rahmen der Erschöpfung von Tumorerkrankten gebräuchlich ist, wird er im nicht-deutschsprachigen Raum auch für Erschöpfungssyndrome im Rahmen von anderen chronischen Erkrankungen genutzt. Das Erschöpfungssyndrom bei Tumorpatienten wird im Englischen als *cancer-related fatigue* bezeichnet und gemäß David F. Cella (5) in der deutschen Übersetzung (6) folgendermaßen definiert:

> „*Die Tumorerschöpfung, auch Fatigue genannt, bedeutet eine außerordentliche Müdigkeit, mangelnde Energiereserven oder ein massiv erhöhtes Ruhebedürfnis, das absolut unverhältnismäßig zu vorangegangenen Aktivitätsänderungen ist.*“

Die NCCN-Definition (7) der Tumorfatigue lautet in der deutschen Übersetzung (6):

> „*Tumorassoziierte Fatigue ist ein belastendes und andauerndes subjektives Empfinden körperlicher, emotionaler und kognitiver Erschöpfung in Zusammenhang mit einer Krebserkrankung und deren Behandlung, das nicht proportional zu einer Aktivität steht und die Funktionen des Alltags beeinträchtigt.*“

Die Arbeitsgruppe um Glaus et al. hat für „Fatigue“ die deutschsprachige Übersetzung mit „Ermüdung“ oder „Ermüdbarkeit“ angesetzt (8).
Wissenschaftliche Abhandlungen zum Thema sind bereits 1921 zu finden (9).
Die Symptome der Fatigue umfassen Müdigkeit, allgemeine Schwäche und Antriebslosigkeit, Energieverlust, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen und erhöhten Ruhebedarf. Definitionsgemäß müssen mehrere dieser Symptome in einem definierten Zeitraum im Rahmen einer Tumorerkrankung nahezu täglich aufgetreten sein und eine Beeinträchtigung für den Patienten darstellen, um die Diagnosekriterien der tumorassoziierten Fatigue zu erfüllen.
Abzugrenzen von der tumorassoziierten Fatigue, mit der sich die vorliegende Arbeit beschäftigt und für die bislang keine deutschsprachige ICD-Klassifikation vorliegt, ist das chronische Erschöpfungssyndrom (chronic fatigue syndrome), welches auch als myalgische Enzephalomyelitis bezeichnet wird.
In der englischsprachigen ICD-10 Clinical Modification (ICD-10-CM) des Centers for Disease Control and Prevention wurde der Diagnosecode R53.0 „ Neoplastic (malignant) related fatigue” eingeführt.

1.1.2 Fatigue Pathophysiologie

Generell kann festgehalten werden, dass die Auslöser der Fatigue heterogen und multifaktoriell sind und abhängig vom Erkrankungsstadium eines Tumorpatienten deutlich variieren. Prinzipiell können intrinsische (tumorbedingte) von extrinsischen (therapiebedingten) Ursachen unterschieden werden.
Pathophysiologisch wird als Auslöser z. B. eine Anämie, eine Reduktion des Muskelzelltonus durch vagale Stimulation, eine zentrale Serotonin-Dysregulation und der Mangel an Adenosin-3-Phosphat diskutiert (10). Bei Fatigue-Patienten konnte auch eine verminderte Aktivitität von zerebralen dopaminergen und histaminergen Neuronen nachgewiesen werden (11). Auch hormonelle Veränderungen wie z. B. eine Hypothyreose oder ein medikamentös-induzierter Hypogonadismus, wie er auch bei Patienten unter GnRH-Therapie auftreten kann, spielen in der Entstehung der Fatigue

eine Rolle (6).

Andere Erklärungsmodelle für die Entstehung einer Fatigue gehen von psychobiologischen Veränderungen aus, z. B., dass durch eine Tumorerkrankung und dem damit verbundenen gesteigerten Metabolismus bei vergleichsweise geringer Energieaufnahme ein „Energiesparprozess“ im Körper angeregt wird, der den Betroffenen in allen Bereichen des täglichen Lebens zur Ruhe zwingt (12). Dabei tritt die Fatigue selten als einzelnes Symptom sondern häufig im Kontext eines komplexen Symptomgeschehens auf (7).

Molekularbiologische Ansätze wie z. B. die gesteigerte Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen gelten ebenfalls als auslösend und können als Unterscheidungskriterium zur Depression herangezogen werden (13). Die inflammatorischen Zytokine TNF-α, Interferon-γ oder Interleukin-1 und -6 können die Erythropoese unterdrücken und eine Kachexie auslösen (14). Wissenschaftlich belegt ist eine durch diese Kachexie induzierte Sarkopenie mit konsekutivem Muskelabbau in Folge einer reduzierten Proteinsynthese. Durch diesen Prozess wird die körperliche Fatigue gefördert (15). Insbesondere die Abnahme der Muskelleistung bei ausdauernder Beanspruchung konnte in einer Studie mit Prostatakarzinompatienten nach Radiatio mit dem Ausmaß der Fatigue korreliert werden (16).

In direktem Zusammenhang damit steht auch die bei Tumorpatienten herabgesetzte Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit daraus resultierendem Hypocortisolismus als Folge der vermehrten Zytokinfreisetzung. Das Vorhandensein eines Hypocortisolismus fördert die Entstehung einer Fatigue (17) (18).

Es gibt Hinweise dafür, dass Genpolymorphismen in den Regulatorgenen der inflammatorischen Zytokine die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer tumorassoziierten Fatigue erhöhen. Bei Prostatakarzinompatienten unter Androgendeprivation konnte z. B. eine Korrelation zwischen dem Auftreten einer Fatigue und Genvarianten des IL-6-174-GC-CC-Phänotyps und TNF-α-308 festgestellt werden (19).

Es konnte gezeigt werden, dass ein Hypogonadismus, wie er z. B. auch während einer permanenten Cortison-Therapie im Rahmen einer Tumorbehandlung auftreten kann, mit dem erhöhten Auftreten einer Fatigue, aber auch Depressionen assoziiert ist. Typischer Weise tritt aber bei 97% der betroffenen Patienten keine regulatorische

Erhöhung von FSH und LH auf, die Autoren gehen von einer tumorbedingten, zentralen Fehlregulation der Testosteron-Freisetzung aus (20). Dieser Aspekt ist gerade bei dem Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie interessant, da es sich bei der Gruppe der Prostatakarzinompatienten um therapiebedingt hypogonadale Patienten handelt.
Auch medikamentöse Einflüsse, wie z. B. Nebenwirkungen von Opioiden oder Antihistaminika können eine Müdigkeit verstärken.
Warum tritt dann aber auch bei Patienten nach abgeschlossener kurativer Tumorbehandlung und fehlenden inflammatorischen Zytokinen eine Fatigue auf (21)? Es gibt daher über die auf molekularbiologischem Mechanismus fundierten Begründungen hinausgehend noch weitere Erklärungsmodelle. Einige Autoren diskutieren eine körperliche und psychische Energiedysbalance als Auslöser (6) (22). Eine psychische Erschöpfung im Rahmen der Krankheitsverarbeitung (Rezidivangst, veränderte Lebensbedingungen durch die Krebserkrankung) nimmt Einfluss auf die körperliche und seelische Befindlichkeit (23) und kann Ausdruck in einer Fatigue finden. Umgekehrt betrachtet kann die Fatigue aber auch als Ausdruck der Krankheitsverarbeitung angesehen werden und gilt dann als Abwehr- oder Bewältigungsversuch.
Auch neurophysiologische Mechanismen wie eine verminderte Aktivierung des zerebralen Cortex finden wissenschaftliche Belege (24).
Das Erschöpfungssyndrom ist multidimensional und umfasst neben der körperlichen auch die geistige Erschöpfung und eine Antriebslosigkeit (25) (8).

1.1.3 Prävalenz der Fatigue

Die Prävalenz der Fatigue bei Tumorpatienten liegt je nach Erhebungsmethode und Messinstrument zwischen 4% und 91%, worin auch gleichzeitig die Problematik hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Daten begründet ist (26).
Bei Palliativpatienten liegt die Prävalenz der Fatigue bei 84% (27).
Prinzipiell kann Fatigue auch bei nicht-onkologischen Patienten mit einer Prävalenz von bis zu 32% auftreten (28) (29; 30), z.B. als Folge einer chronischen, nicht-tumorösen Erkrankung.

Bei den Patienten mit abgeschlossener Krebstherapie ist die Fatigue das häufigste und am subjektiv beeinträchtigenste Langzeit-Symptom (31). Die Fatigue gehört zur behandlungsbedingten Morbidität bei Tumorpatienten.

1.1.4 Prävalenz von Fatigue und Depression

Die Symptome Ermüdbarkeit, Antriebslosigkeit, Schlaf- und Konzentrationsstörungen treten sowohl bei Patienten mit Fatigue als auch bei Patienten mit einer Depression auf. Es ist jedoch nicht bei jedem Patienten mit einer Fatigue-Symptomatik von einer gleichzeitig bestehenden Major Depression gemäß DSM-IV auszugehen.
In ihrer Metaanalyse zum Zusammenhang von Fatigue und Depression konnten Brown und Kroenke (2009) zeigen, dass zwischen Fatigue und Depression eine durchschnittliche Korrelation von r = 0,56 bei einer erklärten gemeinsamen Varianz von 31% besteht (32). Ähnliche Ergebnisse konnte auch eine Arbeit von Loge et al. (33) zeigen.
Problematisch ist die Abgrenzung der beiden Erkrankungen zueinander, da es Überschneidungen in einigen Variablen (insbesondere bei den körperlichen Symptomen) gibt, die keine klare Trennung hinsichtlich des jeweiligen Erkrankungsbildes erlauben. Eine depressive Verstimmung kann Teil der affektiven Fatigue sein (6). Außerdem kann eine chronische Fatigue in eine Major Depression (gemäß DSM-IV) übergehen oder eine vorbestehende Depression das Auftreten einer Fatigue begünstigen (34) (35).
Deutliche Unterschiede finden sich bei den Variablen Schuldgefühl, Selbstablehnung, Veränderung des Appetits und Suizidgedanken, die eher isoliert bei der Depression auftreten und definitionsgemäß kein Fatigue-spezifisches Symptom darstellen.
Eine diagnostische Methode, mit der eine Fatigue von einer Depression unterschieden werden kann, ist die Messung der Vigilanzstadien mittels EEG. Bei Patienten mit einer Fatigue findet sich eine instabile Vigilanzregulation, bei Patienten mit einer Depression eine stabile Vigilanz (gemessen an den Vigilanzstadien) (36).

1.1.5 Fatigue Messmethoden

Es existieren mehrere Fragebögen, die die unidimensionale oder multidimensionale Erhebung der Fatigue ermöglichen, dazu gehören unter anderem der Multidimensionale Fatigue Inventory (37) oder der Functional Assesment of Cancer Therapy (FACT-F) (38). In diesen Fragebögen wird z. B. die Intensität der Fatigue oder die emotionalen und körperlichen Ausprägungen der Fatigue erfasst. Jeder Fragebogen hat seinen eigens definierten Grenzwert, ab dem von einer klinisch relevanten, tumorassoziierten Fatigue gesprochen werden kann. Einen allgemeinen Grenzwert gibt es nicht, dies erschwert auch die Auswertung und den Vergleich verschiedener Studien (7).

Hinsichtlich der Diagnosestellung der tumorassoziierten Fatigue existiert ein konsentiertes Vorgehen gemäß der Kriterien der Fatigue Coalition (39), 2013 modifiziert nach Kristine A. Donovan et al. (3). Demzufolge kann eine Unterteilung in das Vorhandensein von A-Kriterien (Leitsymptome Müdigkeit, Erschöpfung, Leistungsminderung) in einem definierten Zeitraum, B-Kriterium (durch die A-Kriterien bedingte Leistungseinschränkung) im Rahmen der Tumorerkrankung (C-Kriterium) vorgenommen werden. Ausschlusskriterium (D-Kriterium) ist die unmittelbare Verbindung zu einer psychiatrischen Erkrankung wie z. B. Depression.

Problematisch stellt sich die Vergleichbarkeit der in den zahlreichen Studien zum Thema erhobenen Daten dar: Selbst in der kleinen Subgruppe der Prostatakarzinom-Patienten mit Fatigue gibt es diverse Untersuchungen, die aufgrund einer unterschiedlichen Methodik Ergebnisse in großer Schwankungsbreite liefern und daher kaum miteinander verglichen werden können.

In der aktuellen NCCN Guideline (7) wird ein obligates Screening aller Tumorpatienten auf Fatigue bei Erstvorstellung sowie begleitend während und nach der Tumorbehandlung zumindest mittels visueller Analogskala für die Ermüdung empfohlen.

1.2 Prostatakarzinom

Die Krebsdatenbank des Robert-Koch-Instituts gibt für das Jahr 2011 eine Inzidenz von 64.515 neu mit Prostatakrebs diagnostizierten Patienten an. Dabei liegt die 5-Jahres-Überlebens-Rate 2009/2010 bei 78% (40). Insgesamt tragen ca. 40% der männlichen Bevölkerung in westlichen Industrieländern das Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem Prostatakarzinom zu erkranken, davon werden aber etwa nur 10% symptomatisch und 3% versterben daran (41).

Bei Diagnosestellung liegt bei 9% der Patienten eine primäre Metastasierung vor, 27-54% aller kurativ behandelten Patienten entwickeln ein Rezidiv (42).

Das Prostatakarzinom wird histologisch meist mittels Stanzbiopsie der Prostata gesichert, bei primär metastasierten Stadien erfolgt die Diagnosesicherung jedoch auch z. B. im Rahmen von orthopädischen Operationen zur Stabilisierung von pathologischen Frakturen.

Die Therapieoptionen sind vielfältig, es soll an dieser Stelle lediglich auf die medikamentöse Androgendeprivation, insbesondere durch GnRH-Analoga und -Antagonisten, eingegangen werden. Durch diese Therapieform wird ein Absinken des Serum-Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau erreicht und damit bei 80% der behandelten Patienten eine Tumorvolumenreduktion bzw. eine temporäre Wachstumshemmung des Prostatakarzinoms erzielt (43). Die Indikation zur überwiegend palliativen Androgendeprivations-Therapie besteht bei Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom, Patienten mit einem lokal-begrenzten Prostatakarzinom, die eine kurative Therapie ablehnen oder bei einem Tumorrezidiv unter bestimmten Voraussetzungen (PSA-Verdopplungszeit < 3 Monate, symptomatische lokale Progression, Fernmetastasierung) (44). Die Androgendeprivations-Therapie findet aber auch Anwendung in der kurativen Behandlung, z. B. begleitend zur kurativen Strahlentherapie.

Durch die Androgendeprivation kann das progressionsfreie Überleben verlängert werden (45). Eine valide Aussage zum Gesamtüberleben ist aufgrund fehlender prospektiv-randomisierter Daten nicht möglich. Das durchschnittliche Ansprechen der GnRH-Therapie beträgt 36 Monate (43).

1.2.1 GnRH-Analoga/Antagonisten

Zur Manipulation der Testosteronwirkung an der Prostatakarzinomzelle stehen prinzipiell die bilaterale Orchiektomie als chirurgisches Verfahren, die medikamentöse Behandlung mittels steroidaler und nicht-steroidaler Antiandrogene sowie GnRH-Analoga bzw. Agonisten (z. B. Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin) oder GnRH-Antagonisten (z. B. Abarelix, Degarelix) zur Verfügung. Letztgenannte Präparate bedingen eine Herabsetzung der Testosteronsynthese über eine Bindung am hypophysären GnRH-Rezeptor. Die LH-induzierte testikuläre Testosteronsynthese wird gehemmt. Während GnRH-Antagonisten den hypophysären Rezeptor direkt blockieren, wirken die GnRH-Analoga über eine initiale GnRH-Stimulation mit konsekutiver Down-Regulation des GnRH-Rezeptors. Die Präparate werden als subkutane oder intramuskuläre Depotspritze mit einer Wirkdauer von (präparateabhängig) 1-6 Monaten verabreicht.
Der Serumtestosteronspiegel sollte unter der Therapie leitliniengemäß auf Werte < 20 – 50 ng/dl absinken (44).
Therapiebedingt kann mit systemischen unerwünschten Folgen des Testosteronmangels gerechnet werden. Zu diesen zählen unter anderem Hitzewallungen als Folge einer Abnahme der endogenen Endorphinproduktion mit einer Enthemmung zentraler adrenerger Substanzen im hypothalamischen Thermoregulationszentrum. Außerdem können Gynäkomastie, Libidoverlust, Erektionsstörungen, Reduktion der Muskelmasse, kognitive Veränderungen, Anämie, zunehmende Insulinresistenz, Abnahme der männlichen Sekundärbehaarung, verminderte Knochendichte und Depressionen auftreten (43). Diese Nebenwirkungen werden auch als Kastrationssyndrom bezeichnet (42).
In der vorliegenden Arbeit wird die Begrifflichkeit der GnRH-Therapeutika auf GnRH-Analoga beschränkt, da diese beim vorliegenden Patientenkollektiv überwiegend eingesetzt wurden.

1.3 Benignes Prostatasyndrom (BPS)

Die Nomenklatur des benignen Prostatasyndroms geht im deutschsprachigen Raum oft synonym mit der Begrifflichkeit der BPH einher. Dabei bezeichnet die BPH im Grunde genommen alleinig den histologischen Zustand, nämlich die benigne Prostatahyperplasie, der zunächst keinerlei Rückschlüsse auf eine mögliche Symptomatik zulässt. Kommt es in Folge der benignen Prostatahyperplasie zu obstruktiven und irritativen Miktionsbeschwerden entsteht das benigne Prostatasyndrom (BPS). Im englischsprachigen Raum werden die Symptome des benignen Prostatasyndroms auch als LUTS durch BPH (lower urinary tract symptoms, Symptome des unteren Harntrakts) zusammengefasst (46).
Definitionsgemäß handelt es sich beim benignen Prostatasyndrom um eine variable Trias aus Symptomatik, Prostatavolumen und Blasenauslassobstruktion (47). Die obligate Diagnostik des BPS erfolgt mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung sowie mittels IPSS-Fragebogen. Der International Prostata Symptom Score beinhaltet eine Frage zur Lebensqualität. Bei einem IPSS-Score von > 7 und gleichzeitig bestehendem Leidensdruck sollte eine Behandlung des BPS erfolgen (48). Gemäß der DGU-AWMF-Leitlinie zur Diagnostik und Differentialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms sollte außerdem im Rahmen der Diagnostik eine Urinuntersuchung, eine PSA-Wertbestimmung, eine Uroflowmetrie, eine Sonographie der Blase und der Prostata sowie eine Beurteilung des oberen Harntrakts erfolgen.
Eine erweiterte Erhebung von Daten zur Lebensqualität oder Fatigue ist weder in der deutschen DGU- noch in der europäischen EAU-Leitlinie zum BPS vorgesehen.
Die Prävalenz des BPS liegt unter allen männlichen Individuen bei 10%, wobei die Prävalenz bei 45-jährigen bei lediglich 2,7% und bei 79-jährigen bei 24% liegt. Die Erkrankung unterliegt einer natürlichen Progression, deren bestimmende Faktoren das Prostatavolumen, der Grad der Harnstrahlabschwächung, das Restharnvolumen und die Symptomstärke sind (49). Das Progressionsrisiko liegt bei 25% in 5 Jahren (50).
Zu den klassischen Symptomen des BPS zählen irritative und obstruktive Miktionsbeschwerden wie z. B. Nykturie, Harnstrahlabschwächung, Nachträufeln und Restharngefühl (50) (51).
Bei einer gering ausgeprägten Symptomatik kann ein kontrolliertes Zuwarten erfolgen.

Ansonsten stehen medikamentöse Therapieoptionen wie die Behandlung mit α_1-Adrenozeptorantagonisten, 5α-Reduktaseinhibitoren, Muscarinrezeptorantagonisten und Phosphodiesteraseinhibitoren als Monotherapie oder auch in Kombination der einzelnen Wirkstoffe zur Verfügung. Ferner kann eine operative Behandlung bei Therapieversagen der medikamentösen Therapie oder absoluter OP-Indikation z. B. mittels TUR-Prostata, TUI-Prostata, Laserverfahren, transurethraler Nadel-Ablation, intraprostatischem Stent oder offener Adenomenukleation erfolgen. Das jeweilige Therapieregime richtet sich unter anderem nach der Prostatagröße, Patientenwunsch und Erfahrung des Operateurs (52).

1.4 Fragestellung

Bislang existieren keine Publikationen, die die beiden Patientengruppen hinsichtlich der Ausprägung der Fatigue miteinander verglichen haben. Zum Thema Fatigue bei BPS-Patienten gibt es keine veröffentlichten wissenschaftlichen Untersuchungen.
In einer Studie von Storey et al. wurden BPS-Patienten analog zu unserem Vorgehen als Referenzkollektiv herangezogen (53).
Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ausprägung der Fatigue in den beiden Untersuchungskollektiven (Patienten mit Prostatakarzinom unter Therapie mit GnRH-Analoga und Patienten mit benignem Prostatasyndrom) zu ermitteln und dabei verschiedene Screeningmethoden anzuwenden. Es sollte gezeigt werden, welcher Fragebogen sich zur Messung der Fatigue eignet bzw. wo die Unterschiede der einzelnen Messverfahren liegen.
Außerdem wurde mittels des Beck Depressions-Inventar-II Fragebogens die Schwere der depressiven Symptomatik im klinischen Bereich erfasst, um mögliche Zusammenhänge oder Unterschiede zwischen einer Fatigue und einer Depression aufzeigen zu können. Hypothese war, dass es in den beiden Patientenkollektiven keinen Unterschied hinsichtlich der Ausprägung der Fatigue gibt. Außerdem sollte eine Korrelation zwischen Fatigue und Depression erfolgen.

2. Patientenkollektiv und Methode

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Querschnitts-Studie im Ex-post-facto-Design.
Die Datenerhebung und Patientenbefragung erfolgte im ambulanten Bereich durch Urologen an den Standorten Frankfurt, Praxis Paulskirche (Prof. Dr. Ralf Bickeböller) sowie in Oberursel (PD Dr. Tobias Engl). Der Antrag für das Forschungsvorhaben wurde bei der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen eingereicht sowie bei der EORTC registriert.

2.1 Antrag Ethikkommission

Vor Beginn der Patientenbefragung wurde das Forschungsvorhaben der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen am 12. September 2012 zur Prüfung vorgelegt. Nach Änderungen an der Patienteninformation und der Einwilligungsklärung wurde am 1. November 2012 die korrigierte Fassung eingereicht. Die Durchführung der Studie wurde unter der Prüfnummer FF 104/2012 daraufhin am 17. Dezember 2012 durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen (Vorsitzender Prof. Dr. med. S. Harder) genehmigt.

2.2 Studiendesign und Patientenauswahl

Die Auswertung der vorliegenden Arbeit basiert rein auf psychometrischen Daten, die mittels schriftlichem Fragebogen im Zeitraum von Januar 2013 bis Juni 2014 pseudonymisiert an Patienten erhoben wurden. Es handelt sich ausschließlich um ambulante Patienten, die während ihrer Konsultation in der Praxis durch das ärztliche Personal (Prof. Dr. Ralf Bickeböller, Frankfurt und PD Dr. Tobias Engl, Oberursel) um eine Teilnahme gebeten wurden. Die Erhebung erfolgte einzeitig. Die Teilnahme erfolgte freiwillig, die Patienten hatten das Recht die Teilnahme zu verweigern.

Dabei erfolgte die Trennung in zwei Patientenkollektive, wobei es sich bei der Gruppe der benignen Prostatasyndrom-Patienten um die gesunde Kontrollgruppe handelt:

Patientenkollektiv (PK) 1	Patientenkollektiv (PK) 2
nachgewiesenes Prostatakarzinom unter aktuell bestehender GnRH-Therapie	Vorliegen eines benignen Prostatasyndroms

Ausschlusskriterium in beiden Gruppen war eine anderweitige maligne Erkrankung in der Anamnese.
Bei den Patienten mit Prostatakarzinom handelte es sich sowohl um Patienten mit metastasierter bzw. rezidivierter Erkrankung als auch um Patienten, die im Rahmen einer kurativen Behandlung eine (neo-)adjuvante GnRH-Therapie erhielten.

2.3 Durchführung und Verlauf der Datenerhebung

Die Patienten wurden konsekutiv nach ihrem Erscheinen in der Praxis in die Befragung eingeschlossen, bis in beiden Gruppen die Anzahl von 100 Teilnehmern erreicht war. Zuvor wurden die Patienten über Art und Umfang der Befragung schriftlich und mündlich informiert. Um eine mögliche Voreingenommenheit bezüglich der Thematik und eine damit verbundene Änderung der Antworttendenz zu vermeiden, wurde das Studienthema als „Studie zur Befindlichkeit bei Patienten mit einer Prostataerkrankung“ bezeichnet.
Das Einverständnis zur Teilnahme wurde von den Befragten schriftlich auf einem entsprechenden Vordruck (siehe Anhang Kapitel 9.1) erklärt. Dieser wurde getrennt von der Teilnehmerliste aufbewahrt. Alle Studienteilnehmer erhielten im Sinne der Pseudonymisierung eine fortlaufende Nummer, über die später eine Zuordnung der einzelnen Patienten zu dem entsprechenden Patientenkollektiv sowie zur praxisinternen Kartei möglich war. Die Entblindungsliste wird nach datenschutzrechtlichen Bestimmungen unzugänglich aufbewahrt. Die Auswertung der personenbezogenen Daten erfolgte ausschließlich anonym. Eine Veröffentlichung der personenbezogenen Daten ist nicht vorgesehen.

Bei den Teilnehmern handelte es sich naturgemäß ausschließlich um männliche Patienten. Das Durchschnittsalter im PK 1 lag bei 74 Jahren, im PK 2 bei 70 Jahren.

2.4 Messverfahren

Die drei verwendeten Fragebögen sind validierte Messverfahren. Außerdem wurden die allgemeinen soziodemographischen Daten mittels der beiden validierten Items für sozioökonomische Faktoren (Schulabschluss und Familienstand) und die Einnahme einer psychiatrischen Medikation erfragt.

2.4.1 Brief Fatigue Inventory (BFI)

Dieser Fragebogen wurde in seiner deutschen Fassung 2003 durch Lukas Radbruch et al. validiert (54) und in der vorliegenden Studie nach persönlicher Zustimmung des Autors verwendet. Der Fragebogen zählt zu den eindimensionalen Fatigue-Fragebögen und misst den Schweregrad der Fatigue und der Beeinträchtigung. Er umfasst 10 Items und ist der erste im deutschsprachigen Raum übersetzte validierte Fragebogen zur Fatigue.
Die Kategorie der Items wird mit Ausnahme der ersten Frage als unipolare Ratingskala klassifiziert. Zur Validierung wurde der Fragebogen in seiner deutschen Übersetzung an einem Schmerzzentrum bei Patienten mit Tumorschmerzen und Nicht-Tumorschmerzen eingesetzt.
Für den BFI wird in der Originalpublikation (55) eine Beantwortungszeit von ca. 5 Minuten angesetzt.
Der ursprünglich englischsprachige BFI wurde an onkologischen Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe am MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas, USA validiert (55), was von der Methodik her unserem Studiensetting entspricht.
Die erste Frage des BFI erfasst, ob sich der Patient in der letzten Woche mehr als gewöhnlich erschöpft fühlte und kann nur kategorial mit ja oder nein beantwortet werden.
Die Beantwortung der anderen neun Fragen erfolgt mit einer nummerischen 11-

stufigen Likert-Skala (0-10), wobei höhere Werte auch ein höheres Ausmaß an Beeinträchtigung bzw. Schwere bedeuten. „0“steht für „keine Beeinträchtigung/ Müdigkeit“, „10“ für „vollständige Beeinträchtigung/Müdigkeit“.
Drei Fragen erfassen die Intensität der Ermüdung – gerade jetzt, üblicher Weise und am stärksten in den letzten 24 Stunden, aus ihnen kann der BFI Ausmaß-Mittelwert ermittelt werden. Sechs Fragen erheben die Beeinträchtigung in der allgemeinen Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen und Lebensfreude innerhalb der letzten 24 Stunden. Aus ihnen kann der BFI Beeinträchtigungs-Mittelwert errechnet werden. Der Mittelwert aller neun nummerischen Items ergibt den BFI-Gesamt-Mittelwert.
In der Validierungsstudie zur deutschen Version des BFI erhielten 9% der Tumor- und 10% der Nicht-Tumor Patienten Antidepressiva.
Die Auswertung erfolgt mittels Bestimmung des Mittelwerts für Schwere und Beeinträchtigung der Items 2 bis 10 sowie mittels T-Test im Gruppenvergleich.
Der cut-off Punkt zwischen starker und stärkster Fatigue lag in der der deutschen Fassung zugrunde liegenden Publikation von Radbruch et al. zwischen 7 und 8, in der Originalfassung (55) zwischen 6 und 7. Da das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie eher dem der Originalfassung entspricht, soll daher auch dieser cut-off Punkt herangezogen werden. Der cut-off Punkt zwischen milder und moderater Fatigue liegt zwischen 3 und 4, ab dem Vorliegen einer moderaten Fatigue wird vom NCCN eine weiterführende Abklärung empfohlen (7), man spricht von einer klinisch relevanten Fatigue (53).

2.4.2 EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)

Es handelt sich um einen psychometrischen Fragebogen, der die Lebensqualität bei Tumorpatienten nach und während der Tumorbehandlung valide misst und das derzeit in Europa gültige Standardinstrument zur Erfassung der Lebensqualität darstellt. Dabei wird mit insgesamt 30 Fragen auf verschiedene Aspekte der physischen, emotionalen und sozialen Gesundheit und der Lebensqualität eingegangen. Die einzelnen Fragen sind dabei eher symptomorientiert. Zur Beantwortung wird ein Zeitraum von 10-20

Minuten angesetzt. Der deutschsprachige EORTC Quality of Life Questionaire (QLQ-C30) Kern-Fragebogen setzt sich bei in der vorliegenden Studie verwendeten Version 3.0 aus drei Hauptskalen und weiteren Einzelfragen zu Symptomen, die häufig im Rahmen von Tumorerkrankungen auftreten, zusammen (56).
Die drei Hauptskalen, die auch als Multi-Item Skalen bezeichnet werden, sollen im Folgenden dargestellt werden:

<u>Der allgemeine Gesundheitsstatus (global health status/QoL):</u>
bezieht sich auf die vom Patienten wahrgenommene Lebensqualität.
Ein hoher Score repräsentiert eine hohe Lebensqualität.

<u>Die Funktionsskalen (functional scale):</u>
beziehen sich auf die aktuelle Lebenssituation des Patienten.
Ein hoher Score repräsentiert ein hohes Level an Funktionalität.

Die einzelnen Funktionsskalen unterscheiden sich inhaltlich wie folgt:

Physische Funktion (PF2)
Schwierigkeiten bei der körperlichen Anstrengung oder Laufen

Rollenfunktion (RF2)
Einschränkungen bei der tagtäglichen Beschäftigung oder in der Freizeit

Emotionale Funktion (EF)
Anspannung, Sorgen oder Reizbarkeit

Kognitive Funktion (CF)
Konzentrationsfähigkeit und Erinnerungsvermögen

Soziale Funktion (SF)
soziale Kontakte mit der Familie und anderen Menschen

<u>Die Symptomskala (symptom scales):</u>
bezieht sich auf Symptome wie Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen.
Ein hoher Score repräsentiert eine ausgeprägte Symptomlast.

Welche der 30 Fragen hierbei welcher Skala zugeordnet werden kann, zeigt Abb. 2-1 (57). Die Angabe „2“ bei QL2, PF2 und RF2 bezieht sich auf die überarbeitete und geänderte Fassung des vorliegenden Fragebogens und ermöglicht so eine Abgrenzung zu früheren Versionen.

Abbildung 2-1: Fragenskalen EORTC QLQ-C30, Version 3.0

	Skala	Anzahl der Items	Item range	Item Nummer	Funktions-skala
Allgemeiner Gesundheitsstatus					
Lebensqualität	QL2	2	6	29, 30	
Funktionsskala					
Physische Funktion	PF2	5	3	1 - 5	F
Rollenfunktion	RF2	2	3	6, 7	F
Emotionale Funktion	EF	4	3	21 - 24	F
Kognitive Funktion	CF	2	3	20, 25	F
Soziale Funktion	SF	2	3	26, 27	F
Symptomskala					
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18	
Übelkeit/Erbrechen	NV	2	3	14, 15	
Schmerzen	PA	2	3	9, 19	
Einzelfragen					
Dyspnoe	DY	1	3	8	
Schlafstörung	SL	1	3	11	
Appetitverlust	AP	1	3	13	
Obstipation	CO	1	3	16	
Diarrhoe	DI	1	3	17	
Finanzielle Schwierigkeiten	FI	1	3	28	

Eine Beantwortung der Fragen erfolgt entweder mittels vier-teiliger Likert-Skala („überhaupt nicht“ bis „sehr“) bei den Fragen 1 bis 28 und im Falle der Fragen 29 und 30 mit einer sieben-teiligen Likert-Skala (1-7) („sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“). Ein hoher Wert in der vier-teiligen Likert-Skala (1-4) der Fragen 1 bis 28 entspricht einer stärkeren Ausprägung der Symptomatik, die maximale Item-range liegt, wie der Abbildung 2-1 zu entnehmen, ist bei 3. Ein hoher Wert in der sieben-teiligen Likert-Skala der Items 29 und 30 entspricht einer hohen Lebensqualität, die maximale Item-range liegt bei 6.
Alle Items sind gleich gewichtet. Die Abstände innerhalb der Item-ranges sind linear. Die Auswertung wurde nach den Vorgaben des EORTC Manuals (57) mittels SPSS und der im Manual vorgegebenen Syntax vorgenommen.
Hierbei erfolgte zunächst die Bestimmung der Rohsummenwerte (Raw-Scores, RS) der einzelnen Items und Skalen nach der Formel:

$$Raw\ Score = RS = \frac{I(1) + I(2) + \cdots + I(n)}{n}$$

Anschließend wurde mit den so ermittelten Rohsummenwerten eine lineare Transformation durchgeführt, um den Skalenwert (Scale-Score *S*) zu ermitteln, der Werte zwischen 0 und 100 annehmen kann.

Für die drei Hauptskalen lauten die Formeln:

Allgemeiner Gesundheitsstatus: $S = (\frac{RS-1}{range}) * 100$

Funktionsskala: $S = (1 - \frac{RS-1}{range}) * 100$

Symptomskala/Einzelfragen: $S = (\frac{RS-1}{range}) * 100$

Besonderes Augenmerk soll auch noch auf die Ausprägung der Fatigue (Zeitraum: in der letzten Woche vor Beantwortung des Fragebogens) gelegt werden (*FA-Score*), die sich aus den drei Fragen „Mussten Sie sich ausruhen?“, „Fühlten Sie sich schwach?“

und „Waren Sie müde?“ ermitteln lässt.

Für die Fatigue konnte eine Auswertung nach folgender Formel vorgenommen werden (Q = Itemnummer im EORTC-QLQ-C30 Fragebogen):

Raw Score = $(Q_{10} + Q_{12} + Q_{18})/3$
FA-Score = {(Raw Score – 1)/3} $*$ 100

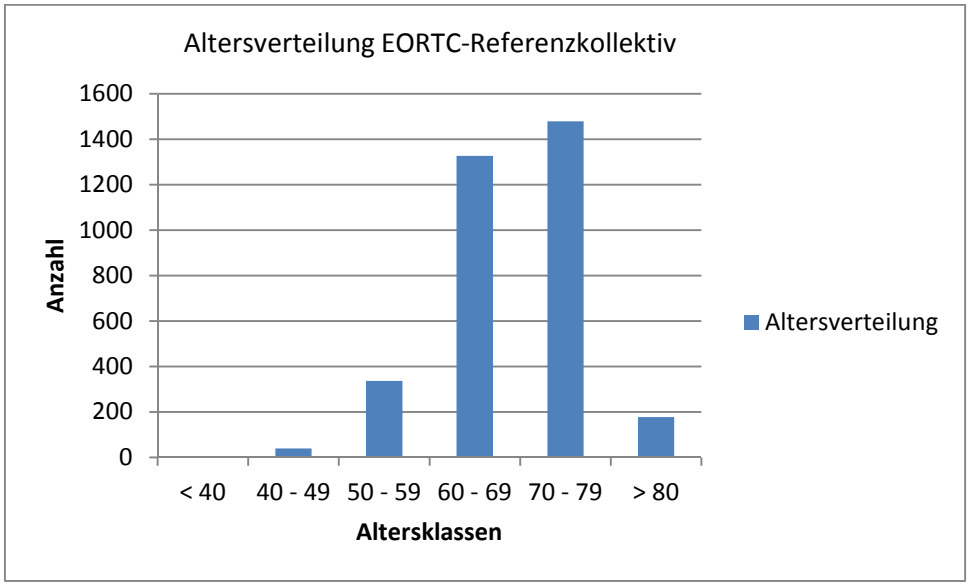
Bei den Fatigue-Items des QLQ-C30 Fragebogens handelt es sich um unidimensionale Fragen, die sich lediglich auf körperliche Auswirkungen und Ermüdbarkeit beziehen. Von einer schweren Fatigue spricht man bei einem FA-Score > 77,78 Punkten.

Hinsichtlich fehlender Daten erfolgte, sofern aufgrund der vorgegebenen Daten möglich, die Ermittlung der fehlenden Werte für die Skalen nach Maßgabe des Manuals. Es wurde bei einzelnen, zufällig nicht ausgefüllten Antworten von „data missing completely at random“ ausgegangen, das heißt von Fragen, die im Rahmen des Ausfüllens übersehen wurden. Waren ansonsten mindestens 50% der Items einer Skala durch den jeweiligen Probanden ausgefüllt, konnte der dadurch zu ermittelnde Mittelwert der vorhandenen Einzelitems die fehlenden Item-Werte in einer Skala ersetzen.
Waren mehr als 50% der Fragen nicht ausgefüllt, wurde dieser Proband nicht in die Auswertung aufgenommen.

Die Verwendung des Fragebogens erfolgte nach Registrierung der vorliegenden Studie bei der EORTC.
Die EORTC stellt ein Reference Value Manual (58) mit Referenzwerten zu allen Patientengruppen zur Verfügung. In der vorliegenden Studie kam die Referenzgruppe der Prostatakarzinompatienten im Rahmen der Auswertung der Daten zur Anwendung. Die zur Verfügung stehenden Daten basieren auf einer Befragung an n = 3361 Prostatakarzinompatienten in allen Stadien der Erkrankung. Das Referenzkollektiv besteht zu etwa einem Drittel aus Daten von EORTC-Studien, die übrigen Daten wurden in weltweiten klinischen und epidemiologischen Studien

erhoben, in denen der Fragebogen zur Anwendung kam. Die folgende Abbildung 2-2 zeigt die Altersverteilung des EORTC-Prostatakarzinom-Referenzkollektivs:

Abbildung 2-2: Altersverteilung EORTC-Prostatakarzinom-Referenzkollektiv



Derzeit befindet sich ein Fatigue-Modul (EORTC QLQ-FA 13) ergänzend zum QLQ-C30 Fragebogen in der Entwicklung (57), es war während der Durchführung der vorliegenden Studie noch in der Phase-IV-Feldstudie und konnte daher nicht zur Anwendung kommen.

2.4.3 Beck Depressions-Inventar (BDI-II)

Das Beck Depressions-Inventar (BDI) in seiner 2. geänderten deutschen Fassung von 2006 umfasst 21 Gruppen von Aussagen. Diese beinhalten (nach (59)) die in Abbildung 2-3 gezeigten Items.
Mit dem BDI-II wird die Schwere der depressiven Symptomatik gemessen. Es ist eine Diskrimination zwischen depressiven und nicht-depressiven Patienten sowie die Erhebung des Schweregrads der Depression möglich. Die Antworten werden als Selbstbeurteilungsinstrument erfasst (60). In der überarbeiteten Fassung des BDI-II kann eine konkrete Zuordnung der einzelnen Items zu Major-Depressionskriterien

nach *dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* in seiner 4. Auflage (DSM IV) erfolgen, wie in der Abbildung 2-3 gezeigt:

Abbildung 2-3: BDI-II Items

Item Nr.	BDI-II Item	DSM IV-Kriterium
1	Traurigkeit	Depressive Verstimmung
2	Pessimismus	Depressive Verstimmung
3	Versagensgefühle	Wertlosigkeit/unangemessene Schuldgefühle
4	Verlust an Freude	Interessen-/Freudeminderung
5	Schuldgefühle	Wertlosigkeit/unangemessene Schuldgefühle
6	Bestrafungsgefühle	Wertlosigkeit/unangemessene Schuldgefühle
7	Selbstablehnung	Wertlosigkeit/unangemessene Schuldgefühle
8	Selbstkritik	Wertlosigkeit/unangemessene Schuldgefühle
9	Suizidgedanken	Suizidalität
10	Weinen	Depressive Verstimmung
11	Unruhe	Psychomotorische Unruhe/Verlangsamung
12	Interessensverlust	Interessen-/Freudeminderung
13	Entschlussunfähigkeit	Konzentrations-/Entscheidungsschwierigkeiten
14	Wertlosigkeit	Wertlosigkeit/unangemessene Schuldgefühle
15	Energieverlust	Erschöpfung/Energieverlust
16	Veränderung der Schlafgewohnheiten	Insomnie/Hypersomnie
17	Reizbarkeit	Depressive Verstimmung
18	Appetitveränderung	Gewichtszunahme/-verlust/ Appetitveränderung
19	Konzentrationsschwierigkeiten	Konzentrations-/Entscheidungsschwierigkeiten
20	Müdigkeit	Erschöpfung/Energieverlust
21	Verlust an sexuellem Interesse	Interessen-/Freudeminderung

Für die Bearbeitung des Fragebogens werden 10 Minuten angesetzt. Der Selbsteinschätzungszeitraum wird auf die letzten zwei Wochen begrenzt.
Die Items beinhalten jeweils 4 Antwortmöglichkeiten in aufsteigender Schwere und Beeinträchtigung und können Punktewerte zwischen 0 und 3 annehmen.

Ausgenommen hiervon sind die Frage 16 (Veränderung der Schlafgewohnheiten) und die Frage 18 (Appetitveränderung), da hier jeweils 7 Antwortmöglichkeiten vorgegeben werden, wobei die Antwortmöglichkeiten 1 bis 3 in jeweils zwei Unterpunkte a und b unterteilt sind und es daher zu keiner Änderung der Item range kommt.
Zur Auswertung wurden alle Antworten aufsummiert. So kann ein maximaler Punktewert von 63 erreicht werden.
Bis zu zwei fehlende Antworten können aus dem Mittelwert der übrigen Antworten angenommen und eingesetzt werden. Sollte eine Frage mit einer Mehrfachantwort beantwortet worden sein, wird immer die jeweils am höchsten zählende Aussage angerechnet (61).
Der maximal ermittelte Gesamtpunktewert kann nach folgenden Maßstäben eingeteilt werden:

Punktewert	Wertung
< 13	keine bzw. minimale depressive Symptome
14 – 19	milde depressive Symptome
20 – 28	moderate depressive Symptome
> 29	schwere depressive Symptome

2.5 Datenauswertung und statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte nach Eingabe der Daten in eine umfassende Datenbank mittels IBM SPSS Statistics 20.0 (Statistical Package for Social Sciences, © Copyright IBM Corporation 2010, Somers, NY).
Die Daten des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens wurden mittels nicht-parametrischem Test für unabhängige Stichproben gemäß Mann-Whitney-U untersucht.
Bei kategorialen Daten wurde außerdem eine Berechnung der Signifikanz mittels Chi-Quadrat-Test vorgenommen. Werte von $p \leq 0{,}05$ galten als signifikant.
Die Berechnung von Rangkorrelationskoeffizienten bei der Abhängigkeit der Variablen zum Patientenalter und zur Schulbildung erfolgte nach Spearman. Der Korrelations-

koeffizient wird mit *r* angegeben.

Die Ergebnisse wurden außerdem rein deskriptiv und im Vergleich der beiden Patientengruppen als Häufigkeiten, Mittelwerte, Minimal- und Maximalwerte und Standardabweichungen dargestellt. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Balkendiagramm oder Kastengraphik (sogenannter Boxplot), wobei dieser definitionsgemäß aus einem Kasten (der sogenannten Box) und Antennen (den sogenannten Whiskern) besteht. Die Box bildet das 25% bis 75% Perzentil ab. Das bedeutet, dass 50% der Daten innerhalb der Box zur Darstellung kommen. Der Strich in der Box stellt den Median dar und ist ein Maß für die „Schiefe“ der in der Box enthaltenen Daten. Die Antennen stellen den 1,5-fachen Interquartilsabstand dar. Werte, die darüber hinausgehen, werden als „Ausreißer“ bezeichnet. Werte, die den 3-fachen Interquartilsabstand überschreiten werden als „Extremwerte“ bezeichnet.

3. Ergebnisse

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der Auswertung der erhobenen Daten, chronologisch gruppiert nach den Unterteilungen des eingesetzten Fragebogens. Auswertbare Datensätze lagen für 102 Prostatakarzinom- und 100 BPS-Patienten vor.

3.1 Auswertung der soziodemographischen Daten

An soziodemographischen Daten wurden der Schulabschluss, das Alter sowie der Familienstand der Probanden erhoben.

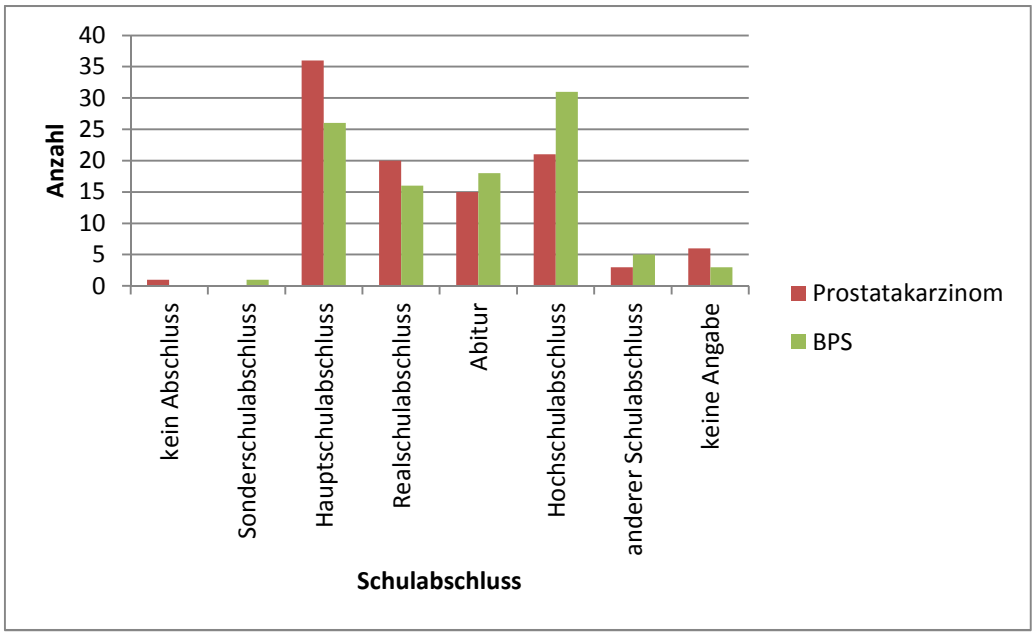
3.1.1 Schulbildung

Im Vergleich zeigte sich ein höheres Bildungsniveau bei den BPS-Patienten im Vergleich zu den Prostatakarzinompatienten.
Die absoluten Zahlen der einzelnen (Hoch-)Schulabschlüsse stellt Abb. 3-1 dar.
Eine graphische Gegenüberstellung der (Hoch-)Schulabschlüsse zeigt Abb. 3-2.
Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass die Schulbildung in der BPS-Gruppe höher, der Unterschied aber nicht signifikant war (p=0,116).

Abbildung 3-1: Schulabschluss im Vergleich der beiden Gruppen

	Gruppe (Anzahl = n)	
	Prostatakarzinom (n)	BPS (n)
kein Abschluss	1	0
Sonderschulabschluss	0	1
Hauptschulabschluss	36	26
Realschulabschluss	20	16
Abitur	15	18
Hochschulabschluss	21	31
anderer Schulabschluss	3	5
keine Angabe	6	3

Abbildung 3-2: Graphische Gegenüberstellung der Schulabschlüsse beider Gruppen



3.1.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung der an der Studie eingeschlossenen Patienten lag zwischen 48 bis 90 Jahre. Der Alters-Mittelwert der Prostatakarzinompatienten lag bei 74,2 Jahren bei einer Standardabweichung von 6,95 Jahren. Bei den BPS-Patienten war der Alters-Mittelwert 70,1 Jahre bei einer Standardabweichung von 8,5 Jahren. Die absolute Verteilung nach Altersklassen zeigt Abbildung 3-3, die graphische Gegenüberstellung der Altersklassen Abbildung 3-4 sowie der Boxplot in Abbildung 3-5:

Abbildung 3-3: Verteilung nach Altersklassen

		Gruppe (Anzahl = n)	
		Prostatakarzinom (n)	BPS (n)
Altersklasse	< 54 Jahre	1	4
	55 - 59 Jahre	1	6
	60 - 64 Jahre	3	19
	65 - 69 Jahre	21	17
	70 - 74 Jahre	26	21
	75 - 79 Jahre	24	19
	> 80 Jahre	25	14

Abbildung 3-4: Graphische Gegenüberstellung der Altersklassen

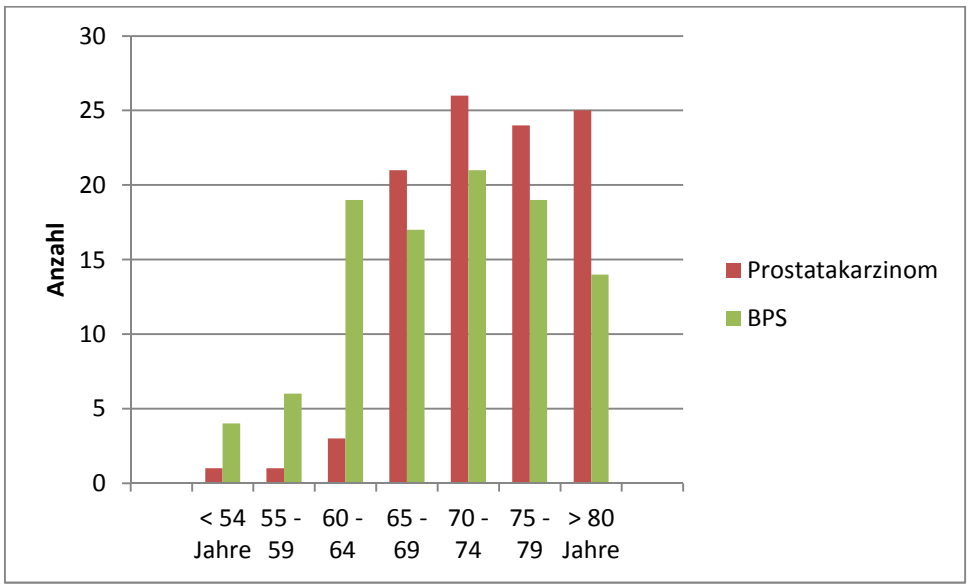
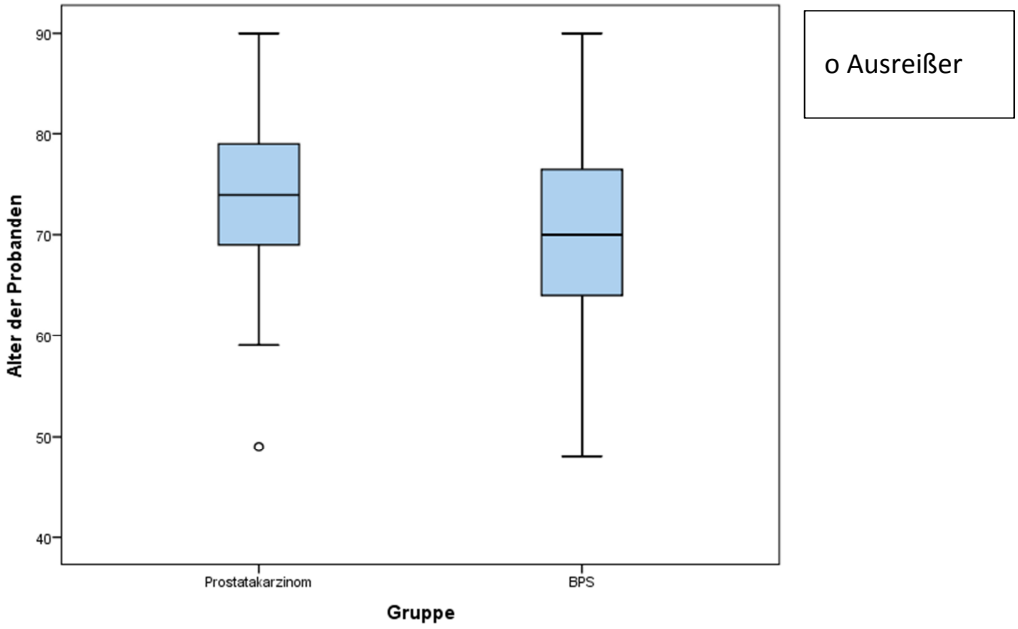


Abbildung 3-5: Darstellung der Altersverteilung getrennt nach Gruppen als Boxplot



Es ergab sich ein signifikanter Unterschied (p=0,000) für die Altersverteilung der beiden Gruppen. Die Prostatakarzinompatienten waren im Mittel 4,1 Jahre älter.

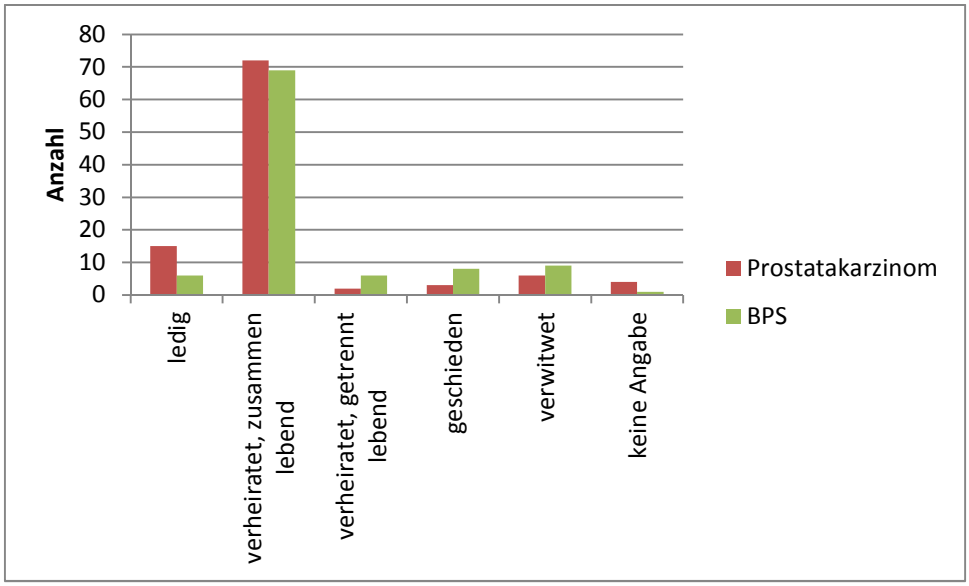
3.1.3 Familienstand

Die überwiegende Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen war verheiratet und zusammen lebend, in der Prostatakarzinom-Gruppe 70,6% der Patienten, in der BPS-Gruppe 69,7%. Die Abbildung 3-6 zeigt die absoluten Zahlen der einzelnen Kategorien des Familienstands, Abbildung 3-7 die graphische Gegenüberstellung im Vergleich beider Gruppen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied (p=0,061) für den Familienstand der beiden Gruppen.

Abbildung 3-6: Familienstand im Vergleich der beiden Gruppen, absolute Anzahl

	Prostatakarzinom	**BPS**
ledig	15	6
verheiratet, zusammen lebend	72	69
verheiratet, getrennt lebend	2	6
geschieden	3	8
verwitwet	6	9
keine Angabe	4	1

Abbildung 3-7: Graphische Gegenüberstellung des Familienstands

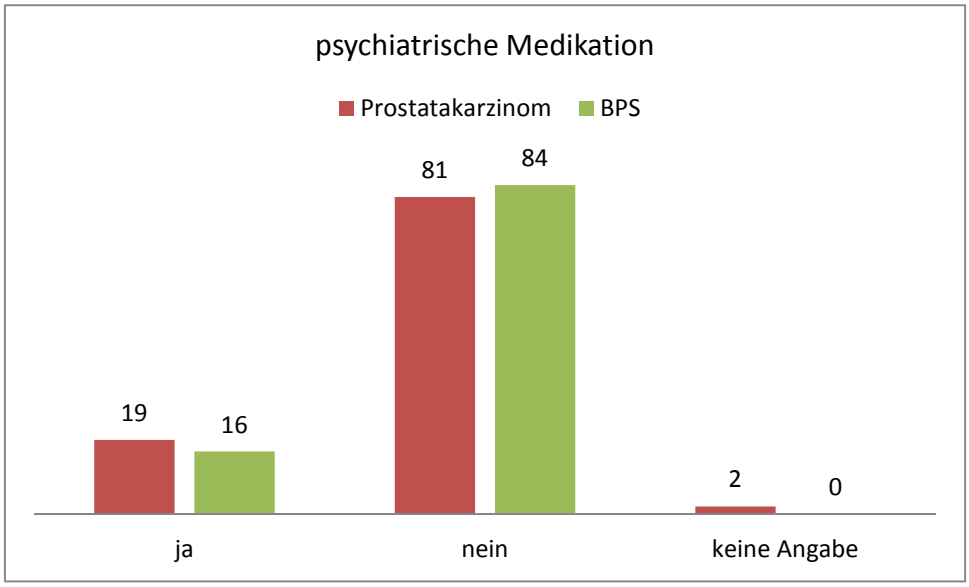


3.1.4 Psychiatrische Medikation

Außerdem wurde das Vorhandensein einer Medikation erfragt, die das psychische Wohlbefinden beeinflusst. Einige Patienten beantworteten die Frage mit „ja“, gaben dann aber im Freitext Medikamente an, die nicht in die Gruppe der psychiatrischen Medikamente eingeordnet werden können.

Die Abb. 3-8 zeigt die Antwortverteilung auf die Frage, ob eine Medikation eingenommen wird, die das psychische Wohlbefinden beeinflusst (n = Anzahl der Patienten):

Abbildung 3-8: Psychiatrische Medikation



Zu den von den Patienten im Freitext genannten Medikamenten, teilweise auch Homöopathika, die nicht klassischer Weise in die Gruppe der Psychopharmaka eingeordnet werden, gehörten (aufgeführt sind die Wirkstoffe bzw. Substanzklassen, falls vom Patienten nicht näher spezifiziert) :

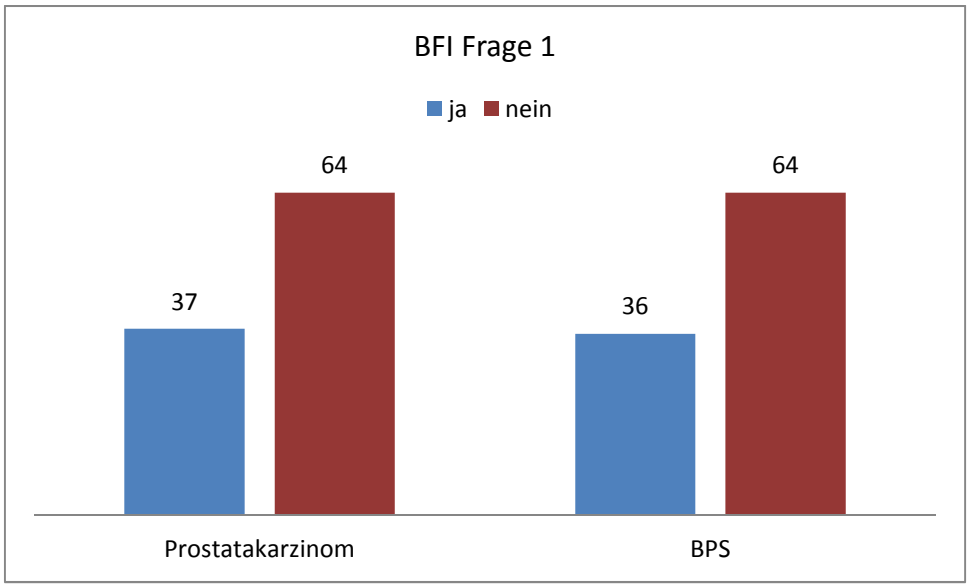
Ramipril, Phenprocoumon, Selen, Acetylsalicylsäure, Simvastatin, Tamsulosin, Candesartan, Diuretika, Omeprazol, Passiflora incarnata, Pregabalin, LHRH-Analogon, Irbesartan, Hydrochlorothiazid, Allopurinol, Trospiumchlorid, Betablocker, Lisinopril, Bisoprolol, Rivaroxaban, Enalapril, Oxycodon, Metformin, Ginkgo-biloba-Blätter, Diclofenac, Telmisartan, Cinnarizin, Dimenhydrinat, Eisen(II)-glycin-sulfat-Komplex, Rosmarinblätter, Liebstöckelwurzel, Tausendgüldenkraut

Fünf Prostatakarzinompatienten gaben an, Medikamente einzunehmen, die das psychische Wohlbefinden verbessern, nannten jedoch kein Präparat.
Korrekter Weise als psychiatrische Medikation wurden angegeben:
Opipramol, Fluoxetin, Paroxetin, Olanzapin, Mirtazapin, Amitriptylin, Citalopram
außerdem wurden Phytotherapeutika angegeben, die Einfluss auf das psychische Wohlbefinden haben können:
Johanniskraut, Baldrianwurzel

3.2 Auswertung des BFI

Für die Auswertung wurden nur vollständig beantwortete BFI-Fragebögen verwendet. Sobald nur eine der 9 intervallskalierten Antworten nicht ausgefüllt war, wurden die Daten nicht in die Auswertung mit aufgenommen. Daher ergab sich für den BFI-Gesamt-Summenscore ein n=98 für die Prostatakarzinom-Gruppe und ein n=89 für die Gruppe der Patienten mit BPS. Die erste Frage des BFI floss gemäß der Auswertungsvorgaben nicht mit in die Berechnung ein, da es sich um eine kategoriale Frage handelte, die mit ja oder nein beantwortet wird.
Berechnete man die Mittelwerte der übrigen Antworten der jeweiligen Probandengruppen, so erhielt man für die Gruppe der Prostatakarzinom-Patienten einen durchschnittlichen BFI-Summenscore von 2,86, für die Gruppe der BPS-Patienten einen BFI-Summenscore von 2,79.
Es ergab sich kein signifikanter Unterschied (p=0,255) der beiden Gruppen hinsichtlich des BFI-Summenscores.
Die Ergebnisse der ersten Frage des BFI-Fragebogens („Haben Sie sich in der letzten Woche ungewöhnlich müde oder matt gefühlt?“) zeigt Abb. 3-9 (Zahlen = absolute Anzahl Patienten, auswertbare Daten für 101 Prostatakarzinom und 100 BPS-Patienten):

Abbildung 3-9: Ergebnis BFI Frage 1



Aus den erhaltenden Antworten auf die Fragen 2 – 10 wurde ein BFI-Summenscore als Mittelwert gemäß Kapitel 2.4.1 gebildet.

Die BFI-Mittelwertverteilung stellte sich für die beiden Patientenkollektive gemäß Abb. 3-10 und 3-11 dar:

Abbildung 3-10: BFI-Mittelwerte

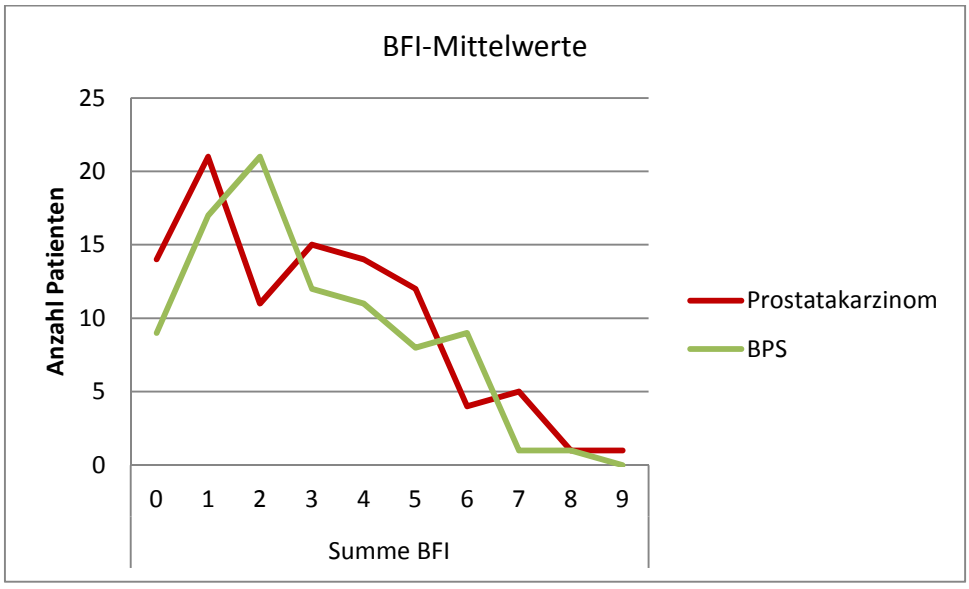
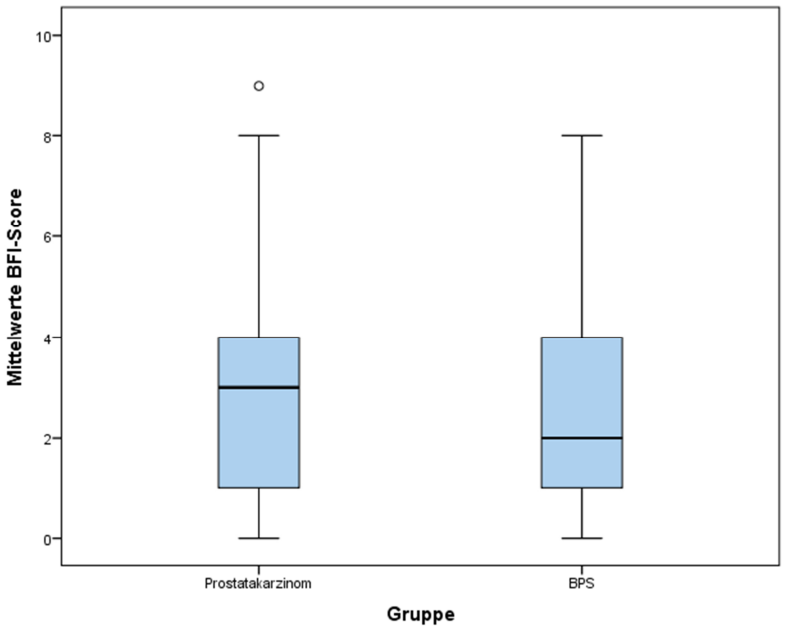


Abbildung 3-11: BFI-Mittelwertverteilung und Interquartilsabstand als Boxplot



Eine Gruppierung der Ergebnisse der Einzelprobanden erfolgte auch nach dem vom NCCN vorgegebenen Klassifikationssystem für Fatigue:

BFI-Mittelwert	**Schwere der Fatigue**
0	keine Fatigue
1 – 3	milde Fatigue
4 – 6	moderate Fatigue
7 – 10	schwere Fatigue

Es ergab sich gemäß dieser Einteilung die in Abbildung 3-12 gezeigte Verteilung im Vergleich der beiden Gruppen. Es bestand kein signifikanter Unterschied (p=0,321) in der Ausprägung der Fatigue nach BFI im Vergleich der beiden Gruppen :

Abbildung 3-12: BFI-Gruppenvergleich

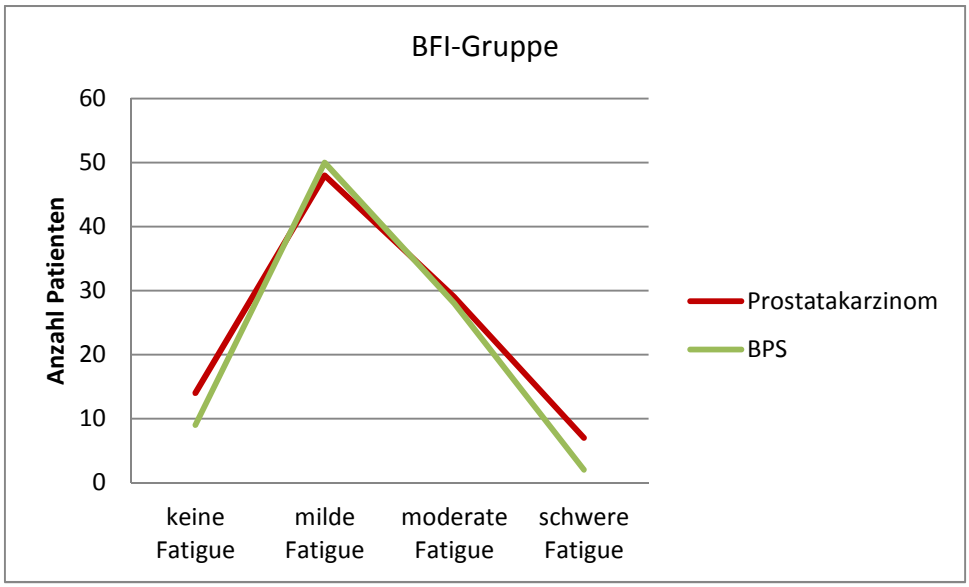
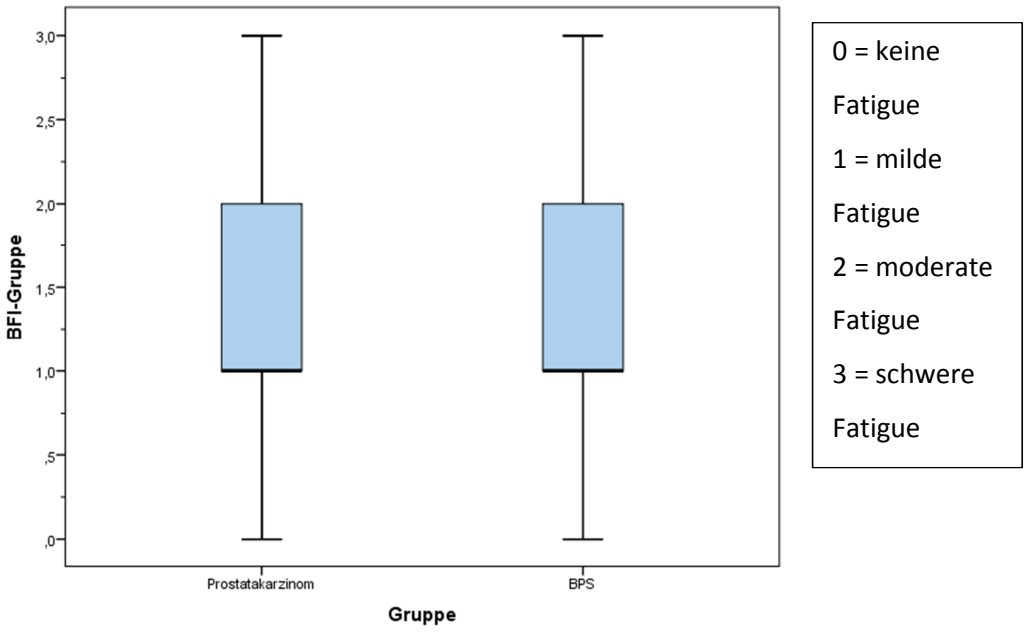


Abbildung 3-13: Boxplot BFI-Gruppenvergleich



Erfolgte die Unterteilung gemäß der Vorgabe des NCCN (7) nach keiner/milder Fatigue bzw. moderater/schwerer Fatigue ergab sich eine prozentuale Verteilung von 63,3% mit keiner/milder Fatigue sowie 36,7% mit moderater/schwerer Fatigue bei den

Prostatakarzinompatienten sowie analog dazu bei den BPS-Patienten 66,3% und 33,7%.

Betrachtete man die Einzelitems des BFI-Fragebogens in der Korrelation, so ergab sich hinsichtlich der Signifikanz der Werte folgende Darstellung (ermittelt mittels Chi-Quadrat-Test, signifikant bei $p \leq 0{,}05$):

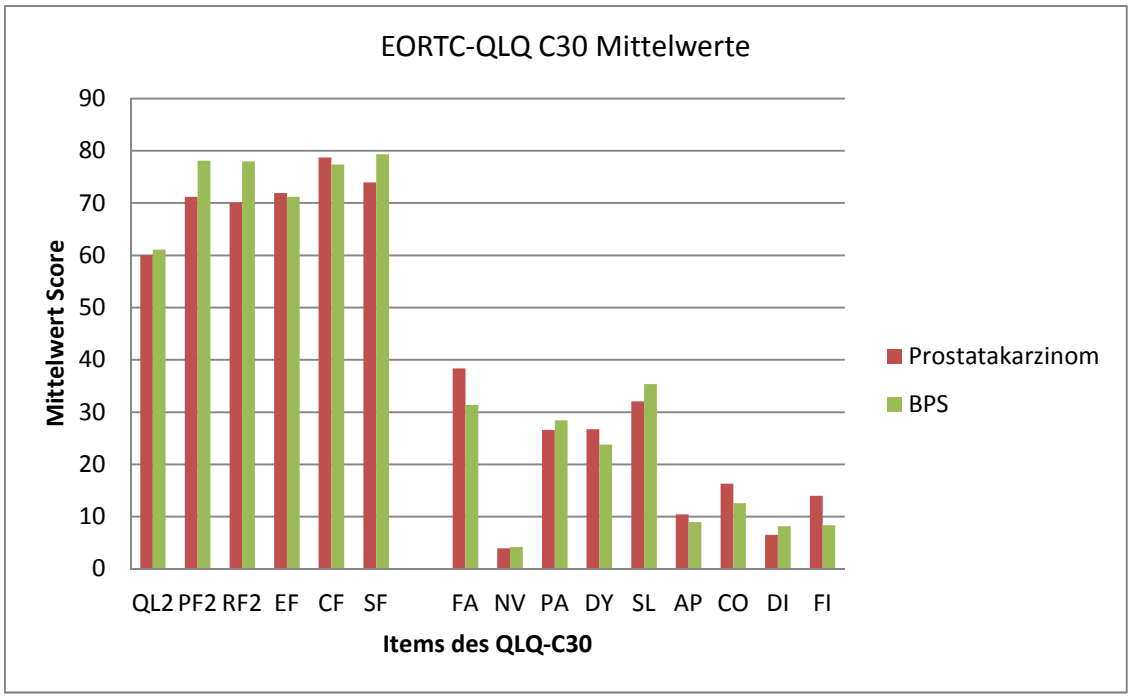
Kategorie	Chi-Quadrat-Test
Ermüdung gerade jetzt	0,232
Ermüdung üblicher Weise	0,752
Ermüdung am stärksten/24 Stunden	0,656
Allgemeine Aktivität	0,350
Stimmung	0,230
Gehvermögen	0,621
Normale Arbeit	0,857
Beziehung zu anderen Menschen	0,550
Lebensfreude	0,120

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass für keines der erhobenen Items ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand.

3.3 Auswertung des EORTC-QLQ C30

Für die Lebensqualität sowie die Funktionsscores sprach ein hoher Wert für eine gute Lebensqualität bzw. Funktionalität. Für die Symptomscores und Einzelitems sprach ein niedriger Wert für eine geringe Symptomatik. Betrachtete man die Mittelwerte des EORTC-QLQ C30 für die einzelnen Items, so ergab sich die in Abbildung 3-14 gezeigte Darstellung:

Abbildung 3-14: EORTC-QLQ-C30 Mittelwerte



Legende:

QL2	Lebensqualität
PF2	Physische Funktion
RF2	Rollenfunktion
EF	Emotionale Funktion
CF	Kognitive Funktion
SF	Soziale Funktion

FA	Fatigue
NV	Übelkeit/Erbrechen
PA	Schmerzen
DY	Dyspnoe
SL	Schlafstörung
AP	Appetitverlust
CO	Obstipation
DI	Diarrhoe
FI	Finanzielle Schwierigkeiten

Betrachtete man die Mittelwerte der Einzelitems des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens in der Korrelation, so ergab sich hinsichtlich der Signifikanz der Werte folgende Darstellung (ermittelt mittels Mann-Whitney-U-Test):

Kategorie	Mann-Whitney-U-Test
Lebensqualität	0,675
Physische Funktion	**0,020***
Rollenfunktion	**0,038***
Emotionale Funktion	0,756
Kognitive Funktion	0,673
Soziale Funktion	0,159
Fatigue	**0,047***
Übelkeit/Erbrechen	0,930
Schmerzen	0,730
Dyspnoe	0,298
Schlafstörung	0,701
Appetitverlust	0,381
Obstipation	0,082
Diarrhoe	0,486
Finanzielle Schwierigkeiten	0,107

* signifikant bei $p \leq 0,05$

Es ergaben sich somit signifikante Korrelationen für die Items „Physische Funktion“, „Rollenfunktion“ und „Fatigue“ im Mann-Whitney-U-Test.

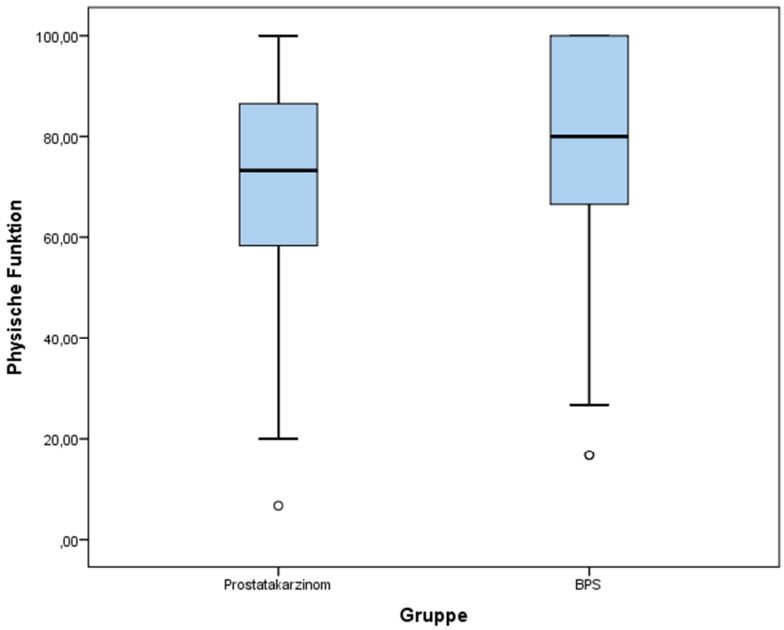
Hinsichtlich der „Physischen Funktion“ gaben die BPS-Patienten im Mittel eine bessere Funktionalität an. Der Mittelwert lag bei 78,4 Punkten, bei den Prostatakarzinom-patienten bei 71,0 Punkten.

Ihre „Rollenfunktion“ beurteilten die BPS-Patienten ebenfalls besser. Der Mittelwert lag bei 77,5 Punkten, bei den Prostatakarzinompatienten lag der Mittelwert bei 70,1 Punkten.

Auch hinsichtlich der „Fatigue“ war der Mittelwert der BPS-Gruppe besser, er lag bei 31,4 Punkten im Vergleich zu den Prostatakarzinompatienten, hier lag er bei 38,3 Punkten.

Die graphische Darstellung der einzelnen signifikanten Unterschiede zeigen die Abbildungen 3-15, 3-16 und 3-17:

Abbildung 3-15: Boxplot Physische Funktion

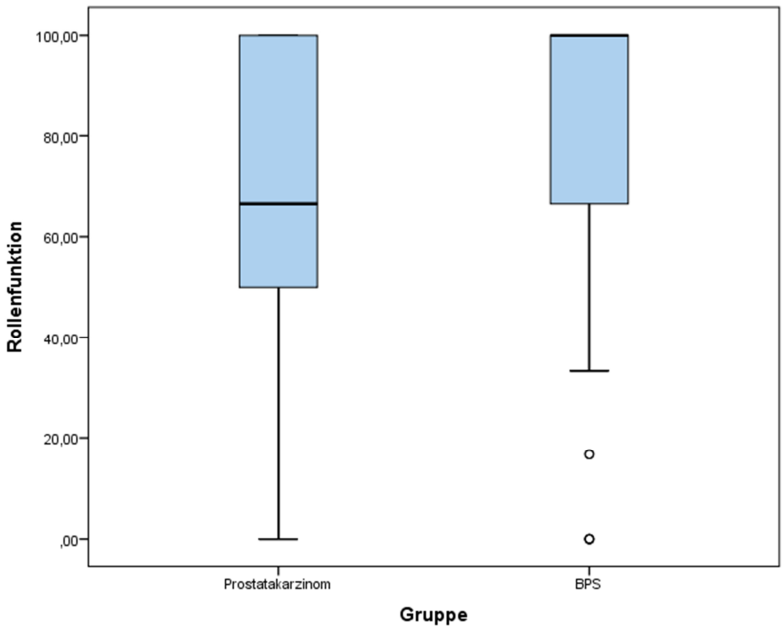


o Ausreißer

100 = sehr gute physische Funktion

0 = sehr schlechte physische Funktion

Abbildung 3-16: Boxplot Rollenfunktion

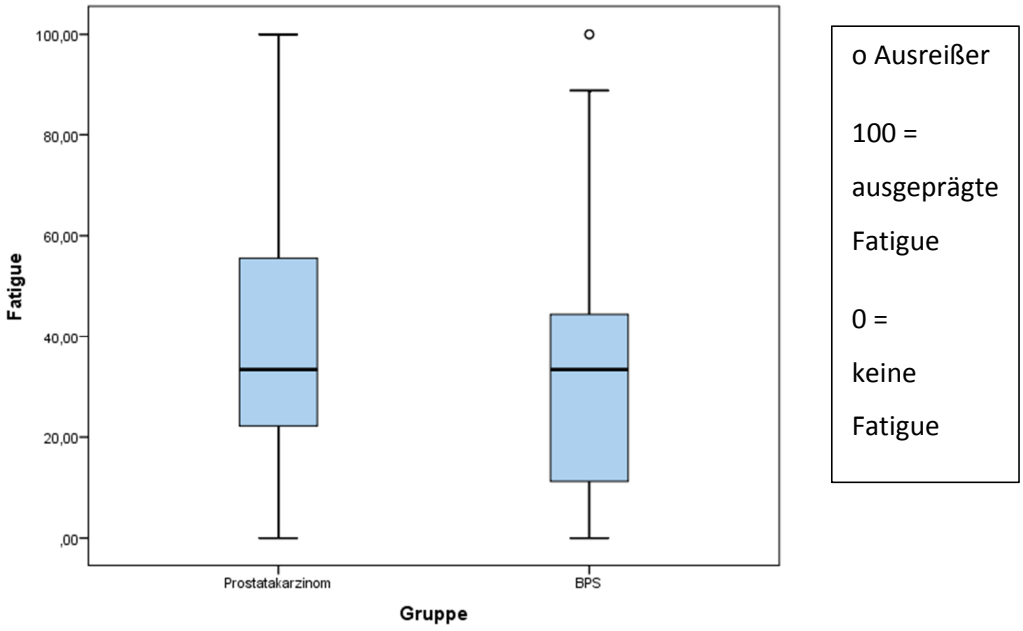


o Ausreißer

100 = sehr gute Rollen-funktion

0 = sehr schlechte Rollen-funktion

Abbildung 3-17: Boxplot Fatigue

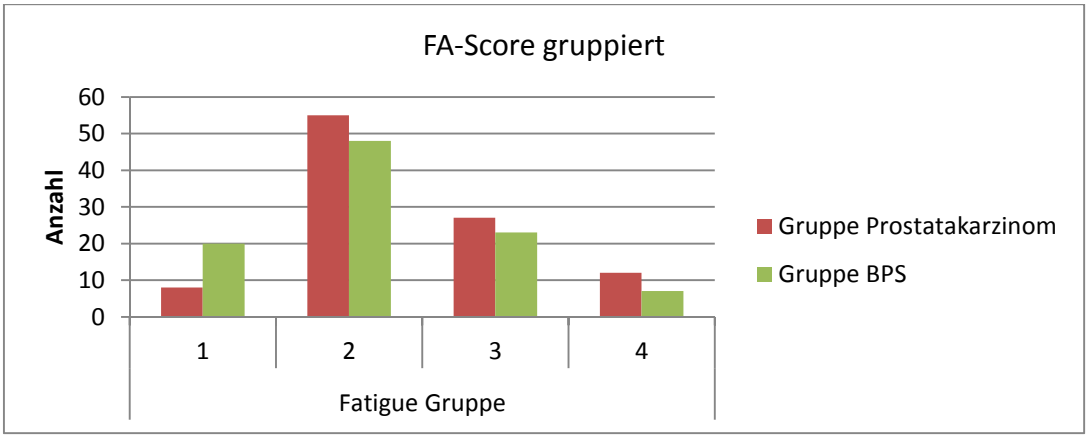


Die Daten des Fatigue-Score ließen sich in die verschiedenen Schweregrade der Fatigue wie folgt gruppieren:

FA-Score	Schwere der Fatigue
0	keine Fatigue (Gruppe 1)
11,1 – 33,3	milde Fatigue (Gruppe 2)
44,4 – 66,7	moderate Fatigue (Gruppe 3)
77,78 – 100	schwere Fatigue (Gruppe 4)

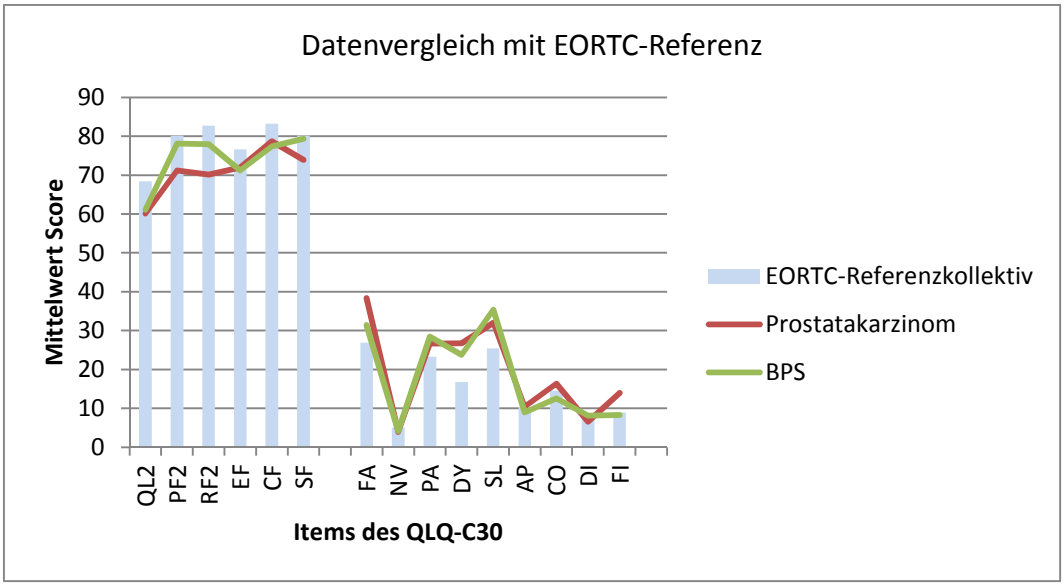
Graphisch ergab sich damit die in Abbildung 3-18 gezeigte Darstellung für die beiden untersuchten Gruppen hinsichtlich der gruppierten Einteilung der Fatigue:

Abbildung 3-18: EORTC-QLQ-C30 FA-Score gruppiert



Im Vergleich zum EORTC-Referenzkollektiv ergab sich die in Abbildung 3-19 gezeigte Darstellung, unterteilt nach Lebensqualität und Funktionsscores mit hohen Werten für gute Lebensqualität/Funktionalität und den Symptomscores bzw. Einzelitems mit niedrigen Werten für eine geringe Symptomatik:

Abbildung 3-19: Datenvergleich mit EORTC-Referenzgruppe Prostatakarzinom



Legende:

QL2	Lebensqualität
PF2	Physische Funktion
RF2	Rollenfunktion
EF	Emotionale Funktion
CF	Kognitive Funktion
SF	Soziale Funktion

FA	Fatigue
NV	Übelkeit/Erbrechen
PA	Schmerzen
DY	Dyspnoe
SL	Schlafstörung
AP	Appetitverlust
CO	Obstipation
DI	Diarrhoe
FI	Finanzielle Schwierigkeiten

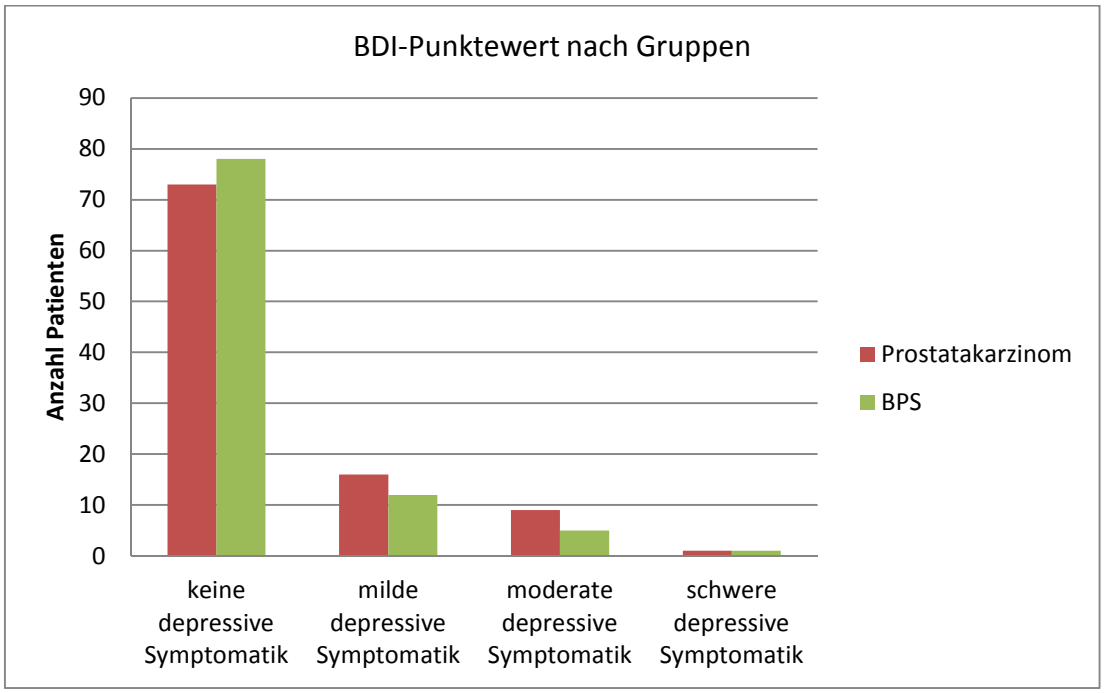
Der Mittelwert für den FA-Score lag im Prostatakarzinomkollektiv der EORTC bei 26,9 Punkten und damit unter den Werten des in unserer Studie untersuchten BPS-Kollektivs (Mittelwert für FA-Score 31,4 Punkte) und deutlich unter dem der Prostatakarzinompatienten aus unserem Studienkollektiv (38,3 Punkte).
Insgesamt erreichte unser Patientenkollektiv in den Lebensqualitäts- und Funktionsscores bei fast allen Merkmalen keine vergleichbar guten Werte wie das

EORTC-Referenzkollektiv. Einzige Ausnahme bildete die „soziale Funktion“ (SF). Hier lag der Mittelwert der BPS-Gruppe bei 79,3 Punkten, die des EORTC-Referenzkollektivs bei 80,2 Punkten.

3.4 Auswertung des BDI-II

In der Häufigkeitsverteilung zeigte sich in der Darstellung nach Punktewert gemäß Kapitel 2.4.3 die in Abbildung 3-20 präsentierte prozentuale Verteilung:

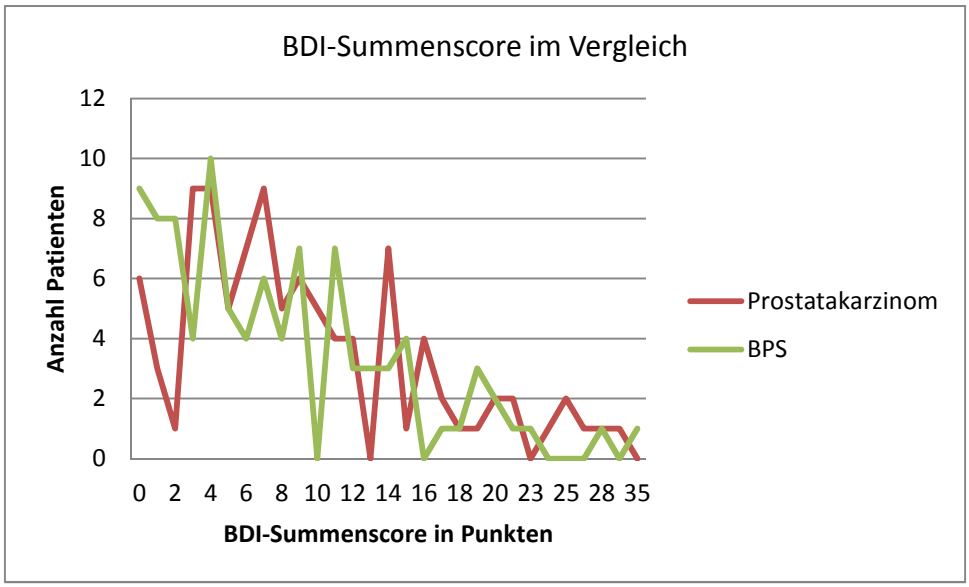
Abbildung 3-20: Vergleich BDI-Punktewert nach Gruppen



Für den BDI-Punktescore ergab sich in der Gruppe der Prostatakarzinompatienten ein Mittelwert von 10,29 Punkten und in der Gruppe der Patienten mit benignem Prostatasyndrom ein Mittelwert von 8,6 Punkten. Die Verteilung war mit p=0,608 nicht signifikant. Die Verteilung der einzelnen Summenscores innerhalb der beiden Gruppen zeigt Abbildung 3-21.

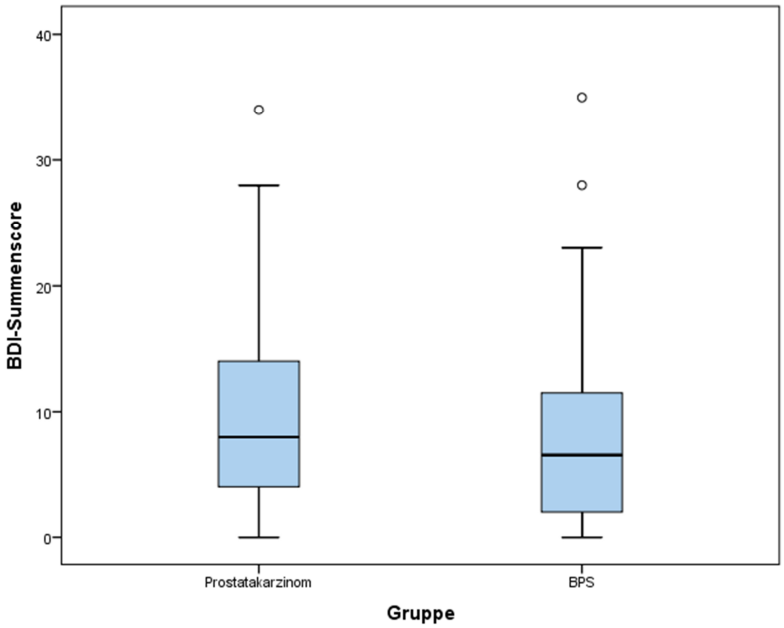
Eine moderate bis schwere depressive Symptomatik lag bei 10,1% der Prostatakarzinom- und 6,3% der BPS-Patienten vor.

Abbildung 3-21: Punkteverteilung BDI-Summenscore



Im Vergleich beider Patientenkollektive ergab sich die in Abbildung 3-22 gezeigte Darstellung für den Summenscore:

Abbildung 3-22: BDI-Summenscore Boxplot



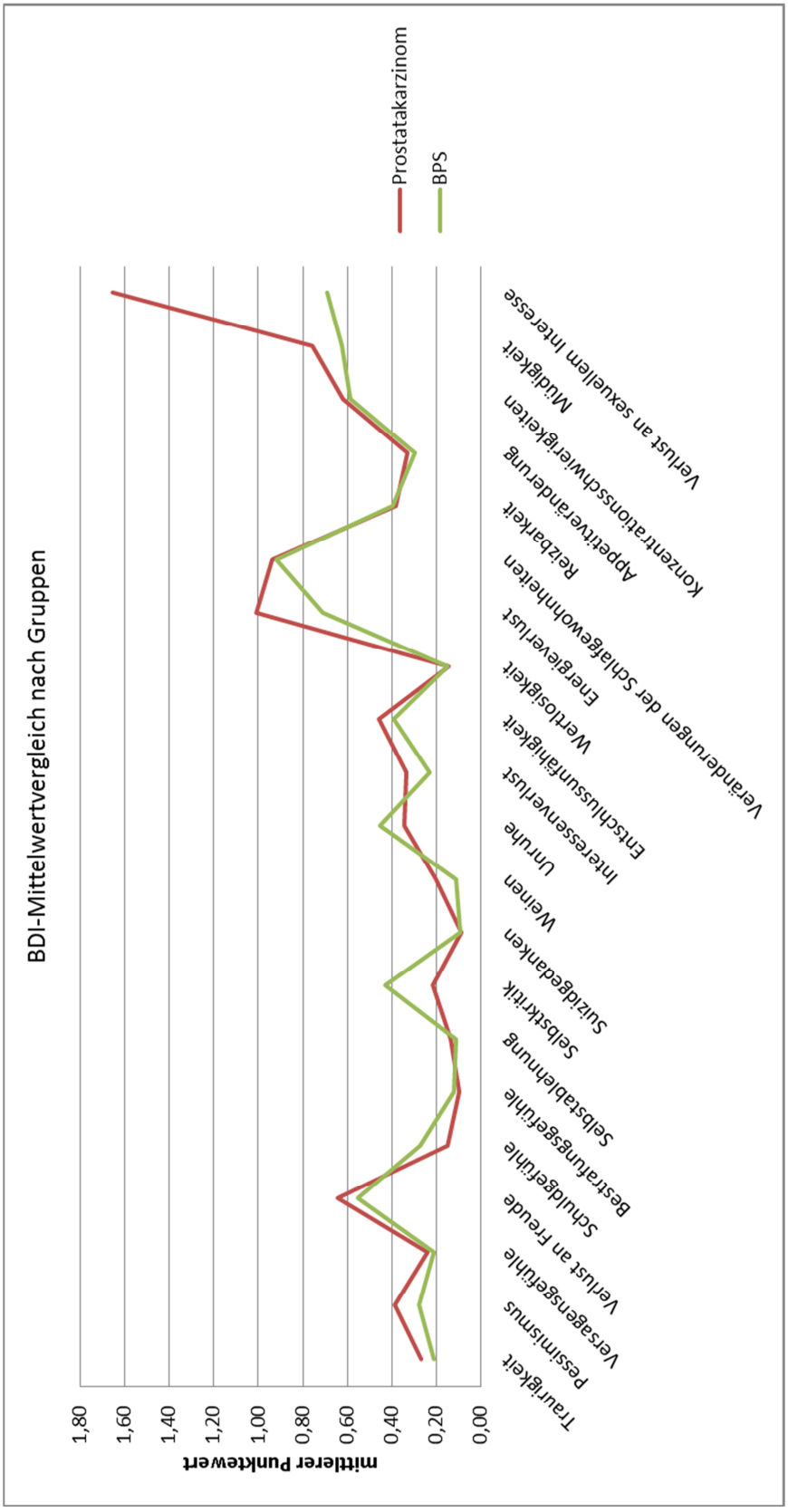
o Ausreißer

0 Punkte = keine depressive Symptomatik

40 Punkte = schwere depressive Symptomatik

Die vergleichende Gegenüberstellung der Mittelwerte der Einzelitems ergab die

Abbildung 3-23: BDI Mittelwertvergleich nach Gruppen



Betrachtete man die Einzelitems des BDI-Fragebogens in der Korrelation, so ergab sich hinsichtlich der Signifikanz der Werte folgende Darstellung (ermittelt mittels Chi-Quadrat-Test):

Kategorie	Chi-Quadrat-Test
Traurigkeit	0,485
Pessimismus	0,475
Versagensgefühle	0,876
Verlust an Freude	0,584
Schuldgefühle	0,138
Bestrafungsgefühle	0,449
Selbstablehnung	0,740
Selbstkritik	**0,015***
Suizidgedanken	0,947
Weinen	0,661
Unruhe	0,436
Interessensverlust	0,303
Entschlussunfähigkeit	0,558
Wertlosigkeit	0,407
Energieverlust	**0,020***
Veränderung der Schlafgewohnheiten	0,999
Reizbarkeit	0,707
Appetitveränderung	0,577
Konzentrationsschwierigkeiten	0,610
Müdigkeit	0,355
Verlust an sexuellem Interesse	**0,000***

* signifikant bei $p \leq 0,05$

Es ergaben sich somit signifikante Korrelationen für die Items Selbstkritik, Energieverlust und Verlust an sexuellem Interesse.

Die Gruppe der BPS-Patienten hatte bezüglich der Selbstkritik einen mittleren Wert

von 0,44 Punkten; der Mittelwert der Prostatakarzinomgruppe lag bei 0,23 Punkten. Hinsichtlich des Energieverlusts lag der Mittelwert der BPS-Gruppe bei 0,71 Punkten, in der Prostatakarzinomgruppe bei 1,01 Punkten.
Bei dem Verlust des sexuellen Interesses gaben die Prostatakarzinompatienten einen Mittelwert von 1,65 Punkten an; im Vergleich dazu lag der Mittelwert der BPS-Gruppe bei 0,69 Punkten.

Die graphische Darstellung der einzelnen signifikant unterschiedlichen Items zeigen die Abbildungen 3-24, 3-25 und 3-26:

Abbildung 3-24: Boxplot „Selbstkritik“

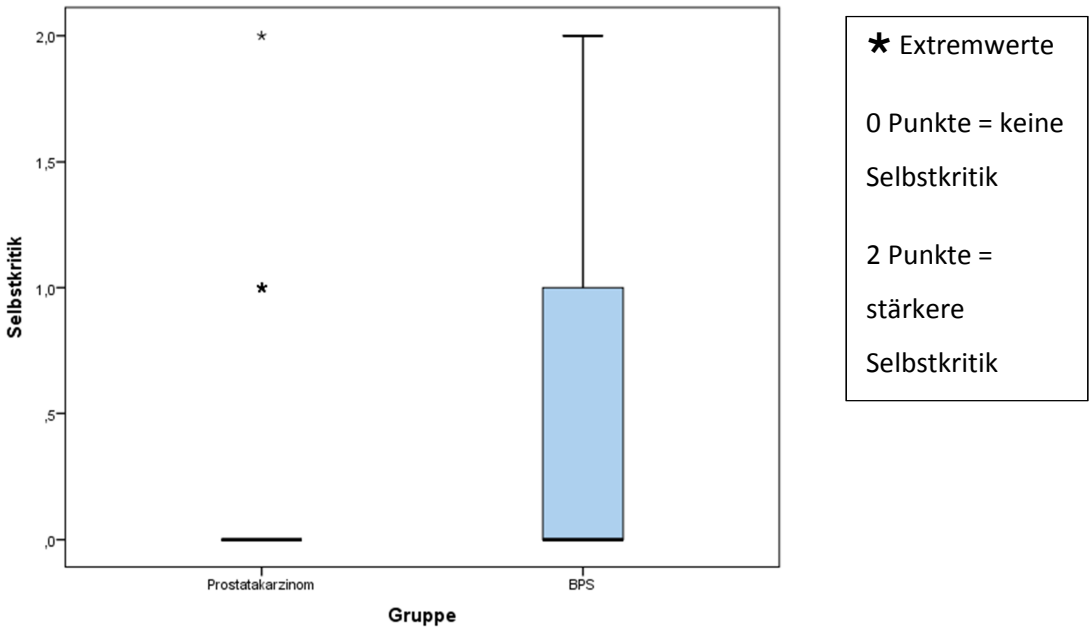
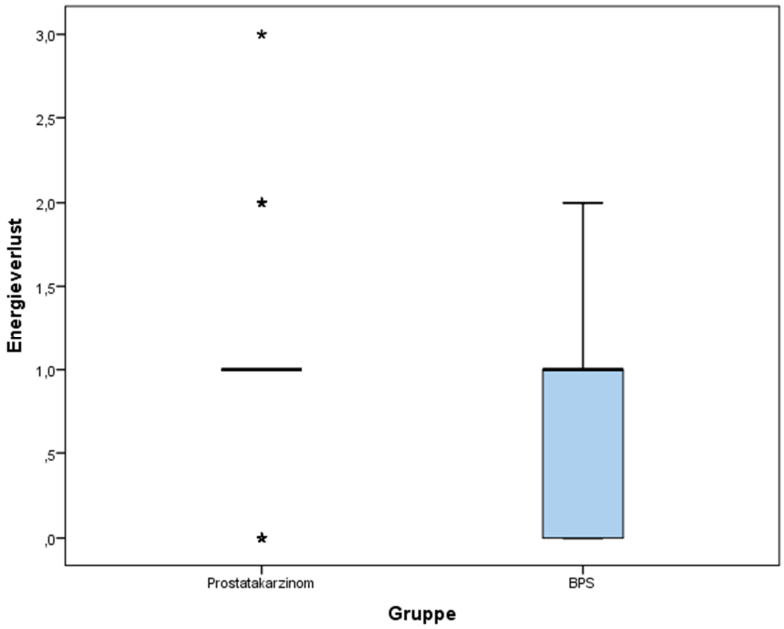


Abbildung 3-25: Boxplot „Energieverlust“

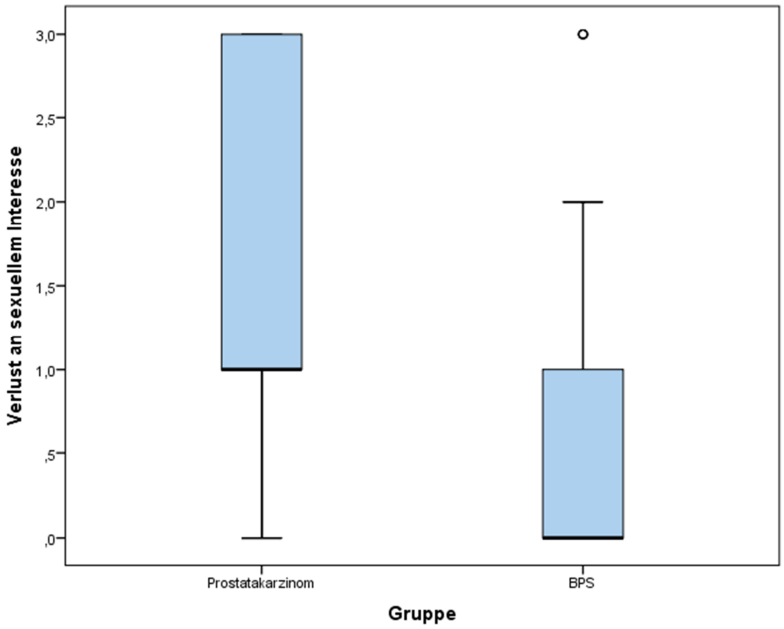


* Extremwerte

0 Punkte = kein Energieverlust

3 Punkte = deutlicher Energieverlust

Abbildung 3-26: Boxplot „Verlust an sexuellem Interesse“



o Ausreißer

0 Punkte = keine Verlust an sexuellem Interesse

3 Punkte = deutlicher Verlust an sexuellem Interesse

3.5 Gruppierte Auswertung

3.5.1 Kreuztabellen

Verglich man die Daten des BFI-Scores mit dem FA-Score aus dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen hinsichtlich der gebildeten Gruppen, so ergab sich die in Abbildung 3-27 gezeigte Darstellung.

Gruppen: Schwere der Fatigue
keine Fatigue (Gruppe 1)
milde Fatigue (Gruppe 2)
moderate Fatigue (Gruppe 3)
schwere Fatigue (Gruppe 4)

Auffällig war die Streuung der Werte innerhalb der beiden Vergleichsgruppen.

So lag die größte Übereinstimmung der beiden Gruppen bei den Prostatakarzinom-patienten in der Rubrik „keine Fatigue“ bei 85,7%. Die größte Divergenz zeigte sich im Vergleich der Rubrik „schwere Fatigue“, hier hatten nur 41,7% aller Prostatakarzinompatienten eine Übereinstimmung in beiden Fragebögen. 41,7% der Prostatakarzinompatienten hatten gemäß BFI nur eine moderate Fatigue, wurden aber anhand des FA-Scores der Rubrik „schwere Fatigue“ zugewiesen. Ähnlich verhielt es sich auch in der Rubrik „moderate Fatigue“, auch hier bestand eine Divergenz zugunsten des BFI-Fragebogens, 30,8% der Patienten, die gemäß FA-Score eine „moderate Fatigue“ hatten, konnten im BFI-Fragebogen der Gruppe „milde Fatigue“ zugeordnet werden. Dieser Vergleich ließ die Annahme zu, dass der FA-Score des QLQ-C30 Fragebogens im Vergleich zum BFI-Score das Ausmaß der Fatigue bei den höheren Fatigue-Score-Werten überschätzt, hierauf soll in der Diskussion (Kapitel 4.5) näher eingegangen werden.

Verglich man die Rubriken in der Gruppe der BPS-Patienten stellte es sich in den Rubriken „moderate“ und „schwere Fatigue“ vergleichbar dar. Auch hier zeigten 38,1%

der Patienten mit einer „moderaten Fatigue“ im FA-Score eine lediglich „milde Fatigue“ im BFI-Score. Besonders auffallend war der Unterschied in der Rubrik „schwere Fatigue“: 83,3% der BPS-Patienten waren gemäß des BFI-Scores der Gruppe „moderate Fatigue“ zuzuordnen.

Lediglich in der Rubrik „keine Fatigue“ zeigte sich in der BPS-Gruppe ein Trend zur höhergradigen Einstufung im BFI-Score, 42,1% der Patienten, die im FA-Score der Rubrik „keine Fatigue“ zugeordnet wurden, hatten gemäß BFI-Score eine „milde Fatigue“.

Die Ergebnisse legen die Annahme nahe, dass bei höheren Fatigue-Score-Werten das Ausmaß der Fatigue im FA-Score überschätzt und bei niedrigen unterschätzt wurde. In der Diskussion (Kapitel 4.5) soll weiterführend auf diesen Sachverhalt eingegangen werden.

Abbildung 3-27: Kreuztabelle Fatigue-Gruppen BFI und FA-Score aus EORTC QLQ-C30

Gruppe				BFI-Gruppe				Gesamt
				keine Fatigue	milde Fatigue	moderate Fatigue	schwere Fatigue	
Prostata-karzinom	FA-Score gruppiert EORTC QLQ-C30	keine Fatigue	Anzahl	6	1	0	0	7
			% innerhalb von FA-Score	**85,7%**	14,3%	0,0%	0,0%	100,0 %
		milde Fatigue	Anzahl	8	37	7	1	53
			% innerhalb von FA-Score	15,1%	**69,8%**	13,2%	1,9%	100,0 %
		moderate Fatigue	Anzahl	0	8	17	1	26
			% innerhalb von FA-Score	0,0%	30,8%	**65,4%**	3,8%	100,0 %
		schwere Fatigue	Anzahl	0	2	5	5	12
			% innerhalb von FA-Score	0,0%	16,7%	41,7%	**41,7%**	100,0 %
	Gesamt		Anzahl	14	48	29	7	98
			% innerhalb von FA-Score	14,3%	49,0%	29,6%	7,1%	100,0 %
BPS	FA-Score gruppiert EORTC QLQ-C30	keine Fatigue	Anzahl	9	8	2	0	19
			% innerhalb von FA-Score	**47,4%**	42,1%	10,5%	0,0%	100,0 %
		milde Fatigue	Anzahl	0	34	8	0	42
			% innerhalb von FA-Score	0,0%	**81,0%**	19,0%	0,0%	100,0 %
		moderate Fatigue	Anzahl	0	8	12	1	21
			% innerhalb von FA-Score	0,0%	38,1%	**57,1%**	4,8%	100,0 %
		schwere Fatigue	Anzahl	0	0	5	1	6
			% innerhalb von FA-Score	0,0%	0,0%	83,3%	**16,7%**	100,0 %
	Gesamt		Anzahl	9	50	27	2	88
			% innerhalb von FA-Score	10,2%	56,8%	30,7%	2,3%	100,0 %

Im Vergleich der BDI-Gruppe (keine bis schwere depressive Symptomatik) zur BFI-Gruppe (keine bis schwere Fatigue) ergab sich die in Abbildung 3-28 gezeigte Darstellung (Anzahl n = Anzahl Probanden):

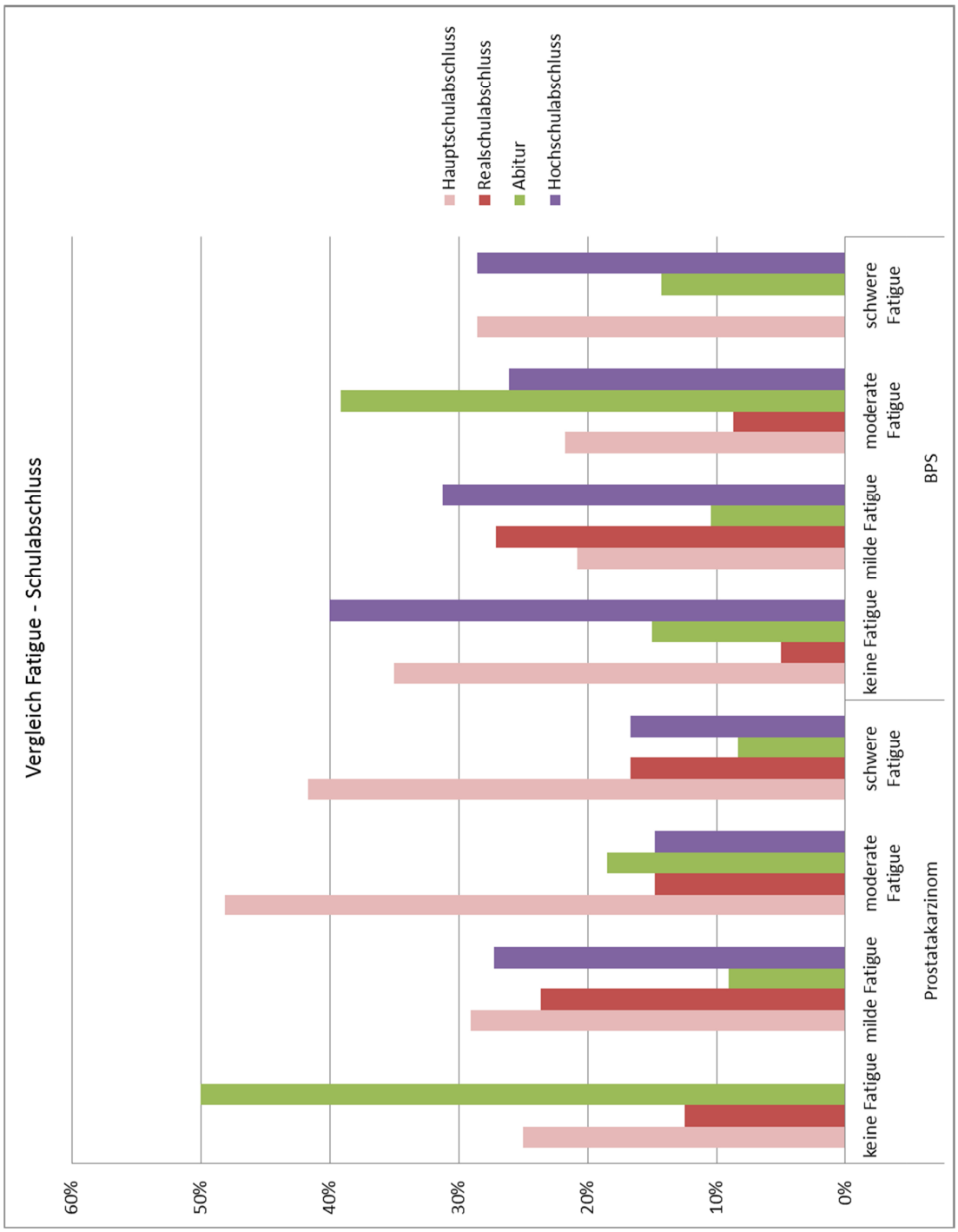
Abbildung 3-28: Vergleich BDI und BFI-Gruppenzugehörigkeit

			BFI-Gruppe			
			keine Fatigue	milde Fatigue	moderate Fatigue	schwere Fatigue
Prostata-karzinom	BDI-Gruppe	keine depressive Symptomatik	14	42	13	1
		milde depressive Symptomatik	0	4	9	3
		moderate depressive Symptomatik	0	1	6	2
		schwere depressive Symptomatik	0	0	0	1
BPS	BDI-Gruppe	keine depressive Symptomatik	9	47	16	2
		milde depressive Symptomatik	0	3	5	0
		moderate depressive Symptomatik	0	0	4	0
		schwere depressive Symptomatik	0	0	1	0

3.5.2 Vergleich von Schulabschluss – Fatigue

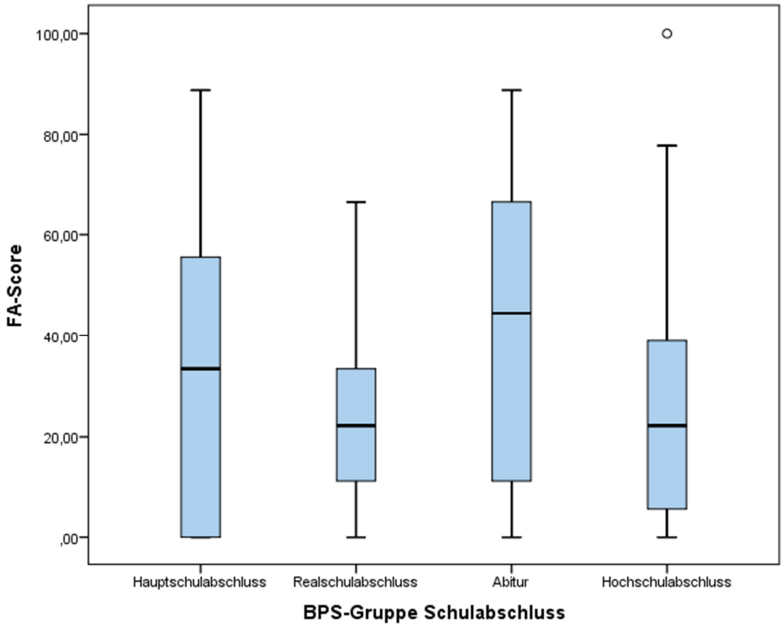
Verglich man prozentual die am häufigsten angegebenen Schulabschlüsse (Haupt-, Realschulabschluss, Abitur und Hochschulabschluss) mit dem gruppierten FA-Score aus dem EORTC-QLQ C30 Fragebogen so ergab sich die Abbildung 3-29:

Abbildung 3-29: Vergleich Fatigue – Schulabschluss



Die Mittelwerte aus dem FA-Score verteilten sich gruppiert nach den vier häufigsten Schulabschlüssen analog zur Darstellung 3-29 bei der Gruppe der BPS-Patienten gemäß Abbildung 3-30. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Schulbildung und FA-Score (*p*=0,937). Der Korrelationskoeffizient betrug r=0,008.

Abbildung 3-30: Vergleich Schulabschluss/FA-Score BPS-Gruppe



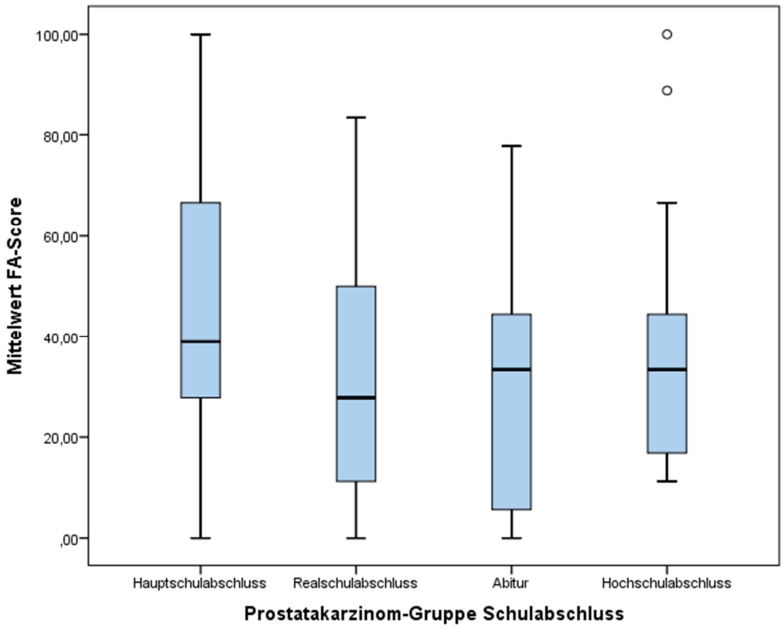
o Ausreißer

100 Punkte = ausgeprägte Fatigue

0 Punkte = keine Fatigue

Im Vergleich dazu stellten sich die FA-Score Mittelwerte der Prostatakarzinom-patienten gemäß Abbildung 3-31 dar. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Schulbildung und FA-Score (*p*=0,029). Der Korrelationskoeffizient betrug r=-0,216.

Abbildung 3-31: Vergleich Schulabschluss/FA-Score Prostatakarzinomgruppe



o Ausreißer

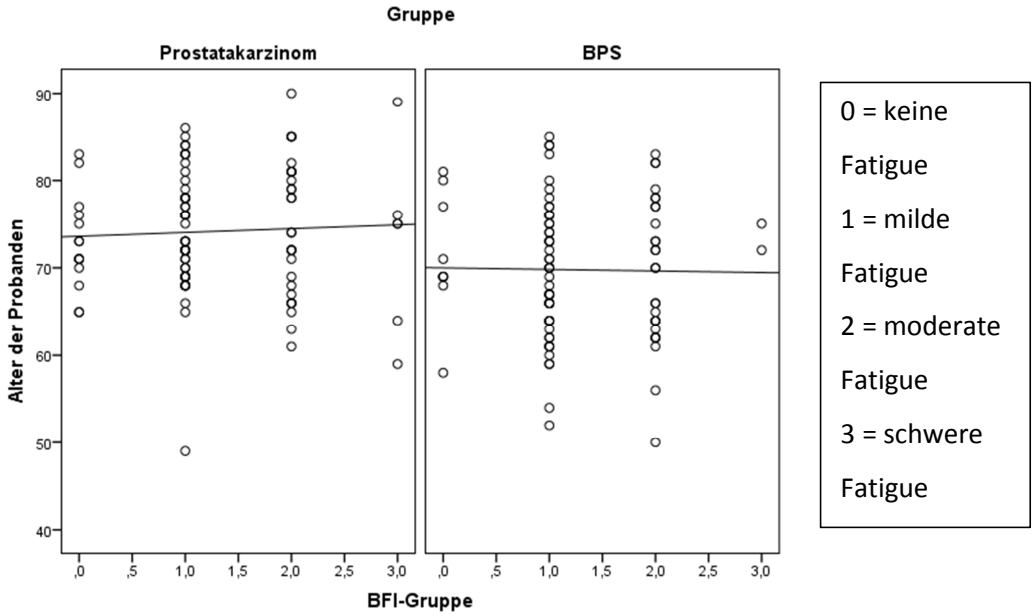
100 Punkte = ausgeprägte Fatigue

0 Punkte = keine Fatigue

3.5.3 Vergleich von Alter – Fatigue

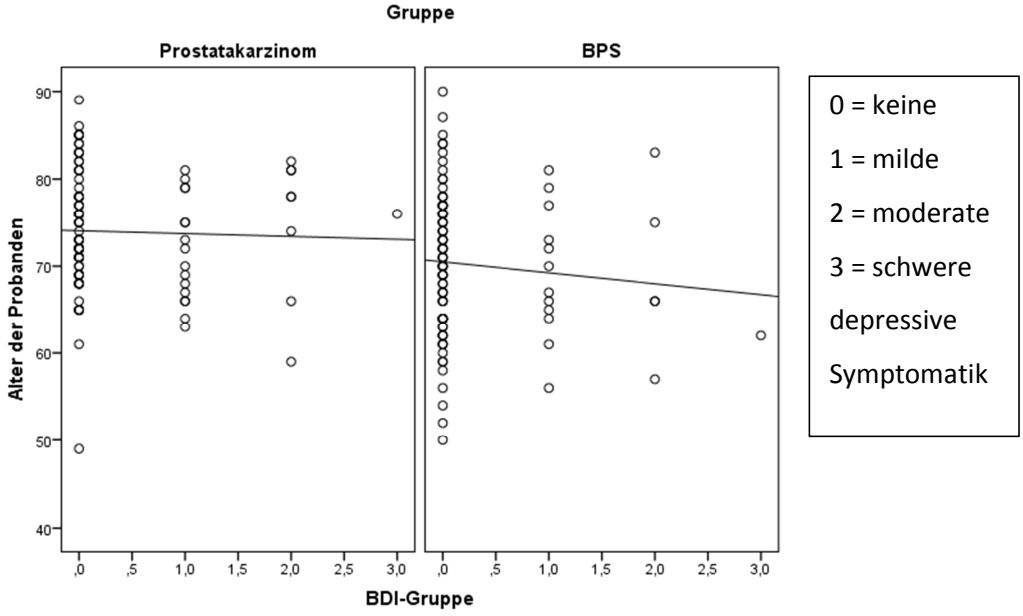
Korrelierte man das Alter der Patienten mit dem BFI-Score (0 = keine Fatigue, 3 = schwere Fatigue) ergab sich die in Abbildung 3-32 gezeigte Darstellung.
Der Spearman-Korrelationskoeffizient ergab keine Signifikanz für Alter und Zugehörigkeit der BFI-Gruppe (Prostatakarzinom *p*=0,581 und BPS *p*=0,919).
Der Korrelationskoeffizient für die Prostatakarzinom-Gruppe lag bei r=0,057 und bei der BPS-Gruppe bei r=-0,011.

Abbildung 3-32: Altersverteilung BFI-Gruppe



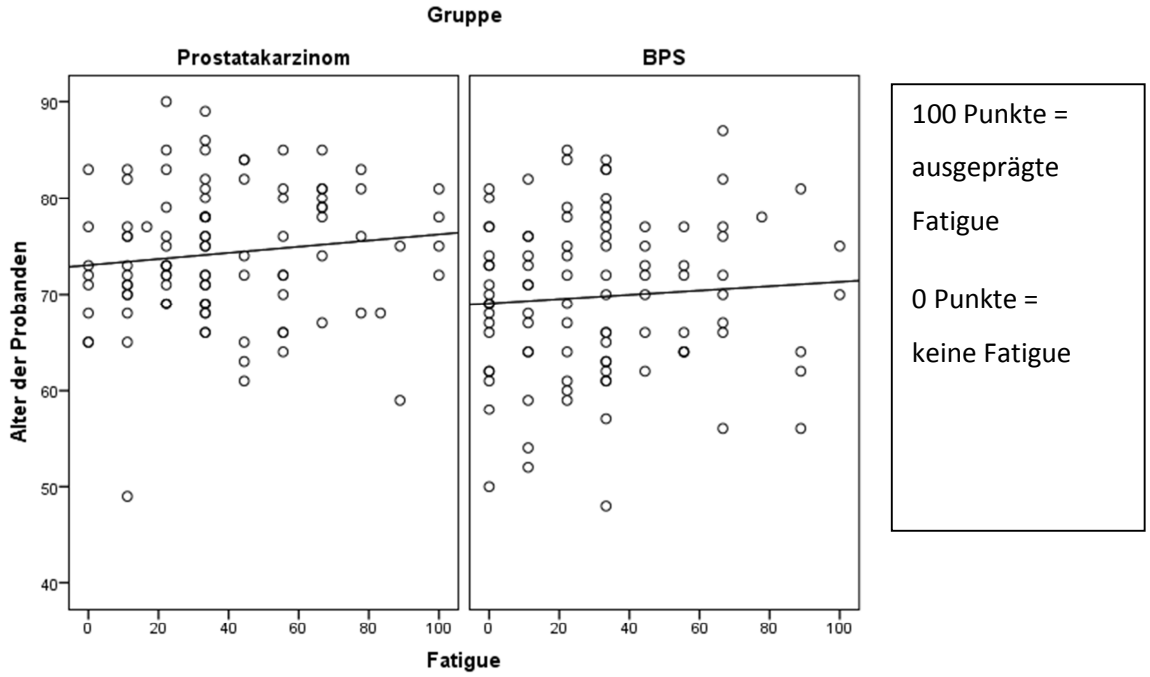
Eine ähnliche Darstellung ergab sich für die Korrelation des Patientenalters mit der BDI-Gruppe (0 = keine depressive Symptomatik bis 3 = schwere Symptomatik) gemäß Abbildung 3-33.
Der Spearman-Korrelationskoeffizient ergab keine Signifikanz für Alter und Zugehörigkeit der BDI-Gruppe (Prostatakarzinom *p*=0,566 und BPS *p*=0,412). Der Korrelationskoeffizient für die Prostatakarzinom-Gruppe lag bei r=-0,059 und bei der BPS-Gruppe bei r=-0,085.

Abbildung 3-33: Altersverteilung BDI-Gruppe



Die Verteilung des FA-Scores nach Patientenalter zeigt die Abbildung 3-34. Der Spearman-Korrelationskoeffizient zeigte keine Signifikanz für Alter und FA-Score (Prostatakarzinom *p*=0,162 und BPS *p*=0,479). Der Korrelationskoeffizient für die Prostatakarzinom-Gruppe lag bei r=0,140 und bei der BPS-Gruppe bei r=0,072.

Abbildung 3-34: Altersverteilung FA-Score



4. Diskussion

Zusammenfassend lässt sich aus den erhobenen Daten feststellen, dass das Ausmaß der Fatigue in beiden Patientengruppen gemessen am Brief Fatigue Inventory (BFI)-Mittelwert keinen signifikanten Unterschied aufwies. Im EORTC-QLQ-C30-Fragebogen zeigte sich ein signifikanter Unterschied für den Fatigue-Score, der anhand der drei Fragen: „Mussten Sie sich ausruhen?“, „Fühlten Sie sich schwach?“ und „Waren Sie müde?“ ermittelt wurde. Im Beck Depressions-Inventar (BDI) zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamt-Mittelwert der beiden Gruppen. Eine Aussage bzw. Korrelation zwischen Fatigue und Depression war nicht möglich, da die Fallzahlen der Patienten, die an einer moderaten oder schweren Depression litten zu gering waren (10,1% der Prostatakarzinom und 6,3% der BPS-Patienten). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Schulbildung und Auftreten einer mindestens moderaten Fatigue-Symptomatik bei der Prostatakarzinomgruppe zu Ungunsten einer niedrigeren Schulbildung. Das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Fatigue.

4.1 Limitationen der Studie

Die Limitationen der vorliegenden Arbeit sind zum einen im einzeitigen Erhebungsmodus zu sehen. Wenngleich die Probanden in den Fragebögen um die Einschätzung ihrer gesundheitlichen Parameter von aktuell bis in den letzten zwei Wochen gebeten wurden, so handelt es sich doch um einen kurzen Zeitraum. Einige Probanden haben (sowohl in der Prostatakarzinom als auch in der BPS-Gruppe) handschriftliche Anmerkungen zu gesundheitlichen Limitationen, die unabhängig von ihrer urologischen Erkrankung sind, gemacht, wie z. B. „Knie-bedingt“, „nach OP“, „COPD“, „Zustand durch Medikamentennebenwirkung“. Diese Zustände sind prinzipiell reversibel bzw. veränderlich und könnten zu einer Veränderung des Antwortverhaltens zu einem anderen Erhebungszeitpunkt führen. Prinzipiell sollte daher bei der Verwendung von Fatigue-Messinstrumenten in der täglichen Praxis eine Erhebung zu mehreren Zeitpunkten erfolgen.

Eine weitere Limitation liegt in der unizentrischen Durchführung der Studie. Wie bereits im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit zur Darstellung kommt, ist unser Patientenkollektiv im Vergleich zum EORTC-Referenzkollektiv kleiner und regional beschränkt, es ergeben sich deutliche Unterschiede zum EORTC-Referenzkollektiv, welches überwiegend höhere Punktewerte in den Funktionsskalen und niedrigere Symptomwerte berichtete. Allerdings ist dieser Sachverhalt kritisch zu betrachten, da das EORTC-Referenzwert Manual 2008 veröffentlicht wurde und ältere Daten umfasst. In neueren Studien z. B. von Hinz et al. (2014) (62) konnte gezeigt werden, dass sich das Antwortverhalten der Probanden zwischenzeitlich verändert hat. Eine klare Ursache für das schlechtere Abschneiden unseres Patientenkollektivs im Vergleich zum EORTC-Referenzkollektiv lässt sich nicht erkennen.

Als problematisch stellt sich bei allen veröffentlichten Studien zur Fatigue bei Patienten mit einem Prostatakarzinom die Inhomogenität des Studienkollektivs (Patienten im Früh- bzw. Spätstadium ihrer Erkrankung, verschiedene Komorbiditäten und Komedikationen) sowie die Unterschiede der erhobenen Daten und Grenzwerte dar. Nahezu jede Studie zum Thema Fatigue oder Lebensqualität bei Patienten mit einem Prostatakarzinom untersucht die Fragestellung mit anderen Fragebögen und legt den Grenzwert für Fatigue bzw. klinisch-relevante Fatigue bei abweichenden Punktzahlen fest. So ist ein direkter Vergleich der einzelnen Studien mit unserer Studie nur eingeschränkt möglich (63).
Insgesamt liegen nur drei größere Studien mit Fallzahlen von 23 bis 160 Patienten vor, die sich spezifisch mit der Fragestellung zur Fatigue beim Prostatakarzinom unter GnRH-Therapie beschäftigt haben und dazu auch Fatigue-spezifische Fragebögen eingesetzt haben (53) (64) (65), im weiteren Teil der Diskussion soll, soweit möglich, ein Vergleich der Daten erfolgen.

4.2 Besonderheiten des BPS-Kollektivs

Vergleicht man die in der vorliegenden Studie erhobenen BFI-Fatigue-Werte mit den vorliegenden Daten der Multi-center Studie von Wang et al (66), so zeigt sich, dass der

Anteil der Prostatakarzinompatienten unserer Studie eine geringere Häufigkeit an moderater/schwerer Fatigue (36,7%) als der im Kollektiv von Wang et al. (49%) hat. Allerdings berichteten in unserem Kollektiv auch 33,7% der BPS-Patienten über eine moderate bis schwere Fatigue. Damit liegt unser Kollektiv der BPS-Patienten noch deutlich über dem Mittelwert der tumorüberlebenden Patienten mit klinisch relevanter Fatigue (22%) aus dem Wang-Kollektiv. Eine Ursache für diesen Umstand ist auf den ersten Blick nicht zu eruieren, da die in Kapitel 1.1.2 erläuterten allgemeingültigen physiologischen Ursachen der Fatigue bei Nicht-Tumorpatienten (zu denen das BPS-Kollektiv definitionsgemäß gehört) ausgeschlossen werden können. Eine kausale Erklärung dieses Sachverhalts kann durch die vorliegende Studie nicht gegeben werden. Diesbezüglich besteht weiterer Forschungsbedarf. Angenommen werden könnte ein durch die BPS-Symptomatik bedingter Schlafmangel aufgrund einer erhöhten Nykturie-Frequenz, worauf in Kapitel 4.6 näher eingegangen werden soll.

4.3 Vergleich mit Daten zur Fatigue bei Prostatakarzinom

Die Prävalenz einer Fatigue bei allen Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom liegt gemäß Vainio und Auvinen (1996) bei 53% (67). Ein neueres Review von Langston et al. (2013) gibt eine Prävalenz von 13 – 74% an, abhängig vom Messzeitpunkt und der Krankheitscharakteristika (63).
Es existiert eine Publikation aus Schweden von Fransson et al. (2010) (68) zur Fatigue bei Patienten mit Prostatakarzinom, die mittels Radiatio behandelt wurden. Im Rahmen der Behandlung erfolgte die Evaluation mittels EORTC-QLQ-C30 Fragebogen. Das Ausmaß der Fatigue wurde mittels der in diesem Fragebogen enthaltenen drei Fatigue-Items (Frage 10, 12 und 18) über verschiedene Zeiträume innerhalb von 5 Jahren erhoben. Zur Auswertung erfolgte die Ermittlung des FA-Scores (siehe hierzu Kapitel 2.4.2). Nach fünf Jahren erfolgte die Stratifizierung der Patienten in drei Subgruppen. Gruppe 1: Patienten ohne Hormontherapie. Gruppe 2: Patienten mit Hormontherapie ohne Skelettmetastasen. Und Gruppe 3: Patienten mit Hormontherapie und Skelettmetastasen. Dabei war das Ausmaß einer Fatigue bei

Patienten der Gruppe 2 mit einem FA-Score von 20,3 Punkten am geringsten. Die Patienten der Gruppe 1 lagen bei 22,4 Punkten und die der Gruppe 3 bei 37,1 Punkten. Insgesamt hatten 66% der Patienten fünf Jahre nach Abschluss der Radiatio über Fatigue (FA-Score > 0, siehe Kapitel 2.4.2) geklagt. Bei 4% der Patienten lag eine schwere Fatigue vor.
Bei den Prostatakarzinompatienten in unserem Kollektiv lag der mittlere FA-Score bei 38,3 Punkten und damit noch über dem Wert der Gruppe 3 des Fransson-Kollektivs. Allerdings lag auch der Wert unserer BPS-Gruppe mit 31,4 Punkten noch deutlich über den Werten des Fransson-Kollektivs aus Gruppe 1 und 2. Auch im prozentualen Vergleich schneiden sowohl die Prostatakarzinom- als auch die BPS-Patienten unseres Kollektivs schlechter ab. Einen Fatigue-Score > 0 erzielten 92,9% der Prostatakarzinom und 78,4% der BPS-Patienten. Unter einer schweren Fatigue litten 12,2% der Prostatakarzinom- und 6,8% der BPS-Patienten. Bereits in anderen Arbeiten konnte ein besseres Abschneiden von schwedischen Patienten bei EORTC-Vergleichserhebungen gezeigt werden (69). Die Ursachen hierfür sind nicht klar belegbar.

Eine andere Arbeit von Storey et al. (2012) (53) zeigte bei einer Erhebung unter Prostatakarzinompatienten mit Langzeit-Androgendeprivation ohne Anhalt für einen kastrationsrefraktären Zustand eine Rate der klinisch-relevanten Fatigue von 43%, unabhängig, ob das Prostatakarzinom lokal-fortgeschritten oder metastasiert war. Die Patienten wurden mittels BFI (siehe Kapitel 2.4.1) befragt. Ab einem Ergebniswert von > 3 wurde eine klinisch-relevante Fatigue angenommen. Es wurde außerdem die FA-Skala des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens ausgewertet, hier lag der Mittelwert des FA-Score bei 33 Punkten und damit zwischen den Werten unseres Prostatakarzinom- (38,3 Punkte) und BPS-Kollektivs (31,4 Punkte).
Vergleichsweise gering war die Anzahl der von Fatigue betroffenen Männer ein bis drei Jahre nachdem sie sich einer radikalen Prostatektomie bei lokal-begrenztem Prostatakarzinom unterzogen hatten. Eine Fatigue lag hier bei 13,4% der Patienten vor (70); ein sehr niedriger Wert, der weder von unserem Prostatakarzinom- noch von unserem BPS-Kollektiv erreicht wurde.

Gerade im Hinblick auf die Limitation der Androgendeprivationstherapie was die

Gesamtüberlebenszeit anbelangt, sollte ein besonderes Augenmerk auf das Nebenwirkungsmanagement gelegt werden. Da die Fatigue ein häufig berichtetes Symptom unter der Androgendeprivationstherapie darstellt und die Lebensqualität teils erheblich beeinträchtigt wird, bislang aber keine kausale Therapie der Fatigue zur Verfügung steht, besteht hier zukünftig weiterer Forschungsbedarf. Die Arbeitsgruppe um Sternberg (71) konnte 2013 zeigen, dass durch die Therapie mit dem CYP-17-A1-Inhibitor Abirateron in Kombination mit Prednisolon bei Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom nach Therapie mit Docetaxel, bei denen die Androgendeprivationstherapie fortgesetzt wurde, eine signifikante Verbesserung der Fatigue auftrat. Die Fatigue wurde in dieser Arbeit mittels BFI-Fragebogen ermittelt. Zu Studienbeginn lag die Fatigue-Baseline bei 2,6, also etwas unter der Baseline unseres Prostatakarzinom-Kollektivs (2,86). Das Ausmaß der klinisch relevanten Fatigue (Patienten mit einem BFI-Score ≥ 5 in der Fatigue-Intensität oder der Beeinträchtigung durch Fatigue) konnte von 58,1% auf 40,3% in der Fatigue-Intensität und von 55,0% auf 38,0% in der Beeinträchtigung durch die Fatigue unter der Therapie mit Abirateron/Prednisolon im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Prednisolon gesenkt werden. Aber auch bei Patienten mit einem Fatigue-Score ≤ 5 konnte eine signifikante Verbesserung der Fatigue-Parameter festgestellt werden. Die Arbeit von Sternberg et al. war gleichzeitig die erste, die eine Verbesserung der Fatigue durch eine tumor-spezifische Therapie beim Prostatakarzinom zeigen konnte. Als Erklärung hierfür sahen die Autoren eine Verbesserung von Krankheitsumständen wie Schmerz oder physisches und psychisches Wohlbefinden unter der Therapie mit Abirateron, welche einen direkten Einfluss auf das Ausmaß der Fatigue haben.

Auch in dem in dieser Arbeit vorliegenden Patientenkollektiv der Prostatakarzinompatienten gab es Patienten, die mit Abirateron behandelt wurden. Da aber keine spezielle Erhebung der weiteren Therapieformen abseits der bestehenden Grundmedikation mit GnRH-Analoga oder -Antagonisten durchgeführt wurde, kann auch keine Subgruppenanalyse erfolgen, mit denen man die von Sternberg et al. publizierten Daten vergleichen kann. Hier liegt eine Limitation unserer Arbeit vor, die bei zukünftigen, größer angelegten Datenerhebungen berücksichtigt werden sollte.

4.4 Vergleich von Fatigue bei Prostatakarzinompatienten und Patienten mit BPS

Es existiert eine Publikation von Storey et al. (2012), die das Ausmaß der Fatigue in einer Gruppe von Patienten mit kurativ behandeltem Prostatakarzinom (nach radikaler Prostatektomie oder Radiatio) mit einer gesunden Kontrollgruppe mit Prostatahyperplasie vergleicht (72). Die Messung erfolgte mittels BFI (s. Kapitel 2.4.1). Bei den Prostatakarzinompatienten lag die Prävalenzrate der klinisch relevanten Fatigue (BFI > 3) bei 29%, in der gesunden Kontrollgruppe bei 16%. Es wurde auch der FA-Score des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens ausgewertet, hier konnte zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.
Im Vergleich hierzu liegt die Rate der Patienten mit klinisch relevanter Fatigue im BFI-Score in unserem Kollektiv mit 36,7% (Prostatakarzinom) und 33,7% (BPS) deutlich höher. Die Ursache hierfür bleibt weiterhin spekulativ zu betrachten. Da die Patienten in unserem Kollektiv in der Praxis um eine freiwillige Teilnahme zur „Studie zur Befindlichkeit bei Patienten mit einer Prostataerkrankung“ gebeten wurde, könnte ein gewisser Bias dadurch entstanden sein, dass Patienten mit einer schlechteren Befindlichkeit tendenziell eher bereit waren den Fragebogen auszufüllen als Patienten ohne Beschwerden.

4.5 Fatigue beim Prostatakarzinom und der floor/ceiling effect des FA-Scores

Es stellt sich die Frage, ob ein aus einer einzigen oder wenigen Fragen bestehender Fragebogen das Ausmaß der Fatigue ungenauer misst als ein umfassender Fragebogen mit vielen Items. Betrachtet man die in der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Erhebungsinstrumente (BFI mit neun Fragen, EORTC-QLQ C30 mit drei Fragen) so lässt sich vermuten, dass die umfassendere Auskunft durch den BFI-Score zu erhalten ist. Auch die ASCPRO-Arbeitsgruppe um Barsevick et al. (73) hat sich mit dieser Thematik beschäftigt und gibt keine klare Empfehlung. Ein Einzelitem-Fragebogen hat eine bessere Rücklaufquote und eignet sich daher bei Longitudinalstudien mit Befragungen zu mehreren Zeitpunkten. Es wird darauf verwiesen, dass es hohe Korrelationen bezüglich des Ausmaßes der Fatigue zwischen den Ergebnissen von Einzel- und Mehr-

Item-Fragebögen gibt. Die Empfehlung ist, gerade bei Longitudinalstudien sowohl Einzel- als auch Mehr-Item-Fragebögen anzuwenden. Eine Schwierigkeit stellt nach wie vor die begriffliche Ungenauigkeit der Fatigue und der damit verbundenen erschwerten Zuordnung einzelner Fragebogen-Items als auch die klinisch relevante Unterscheidung von einzelnen Fatigue-Ausprägungen bzw. Veränderungen dar.

Mit der Fragestellung, ob der FA-Score aus dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen überhaupt eine valide Messung des multidimensionalen Konstrukts Fatigue durchführen kann, beschäftigte sich auch die Arbeitsgruppe um Knobel et al. (2003) (74). Es konnte gezeigt werden, dass die Limitation des FA-Scores im alleinigen Bezug auf physische Fatigue-Symptome liegt und gehäuft ein sogenannter floor/ceiling effect auftrat, also vergleichsweise mehr Tumorpatienten einen besonders hohen bzw. mehr Tumorüberlebende einen besonders niedrigen Punktewert erzielten wie beim Vergleichs-Fatigue-Fragebogen, dem *Fatigue Questionnaire*.
Als diskussionswürdig wurde der alleinige Bezug auf körperliche Fatigue-Erscheinungen des FA-Scores erachtet. Dieser Punkt deckt sich mit unseren Beobachtungen: Möglicher Weise ist der FA-Score nur deswegen signifikant unterschiedlich, weil die Prostatakarzinom-Patienten in der vorliegenden Studie eine signifikant schlechtere physische Funktion (Mittelwert 71,0 Punkte) im Vergleich zu BPS-Patienten mit einem Mittelwert von 78,4 Punkten haben. Dies würde auch erklären, warum im BFI-Score, der mehr Dimensionen der Fatigue außer der körperlichen Beeinträchtigung misst, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht.
Ein altersunabhängiges Auftreten von klinisch relevanter Fatigue wurde auch von der Arbeitsgruppe von Storey et al. (53) gezeigt, die die Erhebung ebenfalls mit dem BFI durchführten und sich mit unserer Beobachtung gemäß Abbildung 3-32 deckt. Ein altersbedingter Unterschied, der aufgrund des signifikanten Altersunterschieds unserer beiden Patientengruppen angenommen werden könnte, ist daher ausgeschlossen.

Hinsichtlich des von Knobel et al. beschriebenen floor/ceiling effects des EORTC-QLQ-C30 FA-Scores zeigt auch unsere Arbeit ein vergleichbares Verteilungsverhalten und bestätigt damit die Beobachtung: Aus der Abbildung 3-27 geht hervor, dass die Gruppierung nach „keine“ bis „schwere Fatigue“ des FA-Scores bei

Prostatakarzinompatienten im Vergleich zum BFI deutliche Abweichungen aufweist. Bei niedrigen Scores lag die Übereinstimmung („keine Fatigue“ in beiden Messverfahren) bei 85,7% während die Übereinstimmung für „schwere Fatigue“ nur bei 41,7% lag. 41,7% der Patienten mit einer nach FA-Score „schweren Fatigue“ konnten im BFI-Score lediglich einer „moderaten Fatigue“ zugeordnet werden. Dieser Sachverhalt kann mit dem von Knobel et al. beschriebenen ceiling-effect bestätigt werden. Im Gegensatz dazu zeigt analog zu den Erhebungen von Knobel et al. das gesunde Patientenkollektiv der BPS-Patienten unserer Arbeit einen sogenannten floor-effect: So lag bei nur 47,4% aller BPS-Patienten eine Übereinstimmung im Rang „keine Fatigue“ vor. 42,1% aller Patienten, die laut FA-Score „keine Fatigue“ hatten, konnten mittels BFI in die Kategorie „milde Fatigue“ eingestuft werden. Der Erklärungsansatz dafür ist, genauso wie von Knobel et al. beschrieben, die Unidimensionalität des FA-Scores auf physische Symptome, die bei Tumorpatienten anzunehmenderweise ausgeprägter sind als bei Gesunden, was sich auch in unserer Arbeit bestätigen lässt.

4.6 Ausblick

Erstmalig konnte somit in dieser Arbeit gezeigt werden, dass Fatigue auch (und im gleichen Umfang) bei Patienten mit einem benignem Prostatasyndrom auftritt. Die Pathophysiologie dieser Erscheinung ist rein spekulativ zu betrachten, da sich an dieser Stelle weiterführende wissenschaftliche Untersuchungen anschließen müssen. Die bei Tumorpatienten üblichen metabolischen Auslöser einer Fatigue wie Anämie, Tumorkachexie, vermehrte Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen oder endokrinologische Veränderungen in Folge der Therapie erscheinen bei BPS-Patienten kein vordergründiges Erklärungsmodell. Ein möglicher Erklärungsansatz des Erschöpfungszustands der BPS-Patienten könnte in der vermehrt auftretenden Nykturie und der damit verbundenen Tagesmüdigkeit liegen. Zumindest für Tumorpatienten konnte ein Zusammenhang zwischen nächtlicher Schlafunterbrechung und dem Auftreten einer Fatigue gezeigt werden (75). Inwieweit diese Theorie auch auf Patienten mit BPS zutrifft ist bislang unerforscht. Es ist jedoch bekannt, dass die

Nykturiefrequenz das Hauptsymptom für von LUTS betroffenen Patienten darstellt. 49% der Männer, die über Symptome des unteren Harntrakts klagten, berichteten, dass das für sie schwerwiegendste Symptom die Nykturie sei (51).
Es sollte eine Erhebung bzw. Korrelation der Häufigkeit der Nykturie mit dem Ausmaß der Fatigue erfolgen.
Weitere Arbeiten auf dem Gebiet sind unerlässlich, da bislang keine Aussagen hinsichtlich der Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Fatigue bei BPS-Patienten getroffen werden können. Da aber jeder zehnte Mann von einem BPS betroffen ist und diese Erkrankung demzufolge deutlich häufiger auftritt als das Prostatakarzinom, ist die Anzahl derer, die an einer BPS-bedingten Fatigue leiden anzunehmenderweise hoch. Hochgerechnet aus dem von uns ermittelten Prozentsatz von 33,7% (Patienten mit BPS und definitionsgemäß behandlungsbedürftiger, klinisch relevanter Fatigue) leiden somit 3% aller Männer an einer BPS-induzierten, behandlungsbedürftigen Fatigue. In der Altersklasse der 79-jährigen, in der 24% der Männer ein BPS haben, leiden demnach sogar 8% an einer BPS-bedingten, behandlungsbedürftigen Fatigue.
Von der Gruppe der tumorbedingt an Fatigue erkrankten Patienten weiß man, dass dieser Symptomenkomplex zu einer starken Beeinträchtigung des Tagesablaufs und der sozialen Interaktion führt (7) und je nach Ausmaß daher auch einer Behandlung bedarf. Ob und in welchem Umfang dieser Sachverhalt auch auf BPS-Patienten zutrifft und was mögliche Therapieoptionen sind, wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein müssen.
Wünschenswert wäre auch die umfassende Erhebung von Fatigue und Depression an größeren Patientenkollektiven, um diesbezüglich Aussagen hinsichtlich der Korrelation der beiden Erkrankungen treffen zu können.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Auftreten einer Fatigue und Depression mit verschiedenen Messinstrumenten in den beiden Vergleichsgruppen Patienten mit einem Prostatakarzinom unter GnRH-Analoga-Therapie im Vergleich zu Patienten mit einem benignen Prostatasyndrom (BPS) untersucht.

Dabei wurde neben der Erhebung des sozioökonomischen Status eine Befragung mittels Brief Fatigue Inventory (BFI), EORTC-QLQ-C30 und dem Beck Depressions-Inventar (BDI) durchgeführt. Die Hypothese war, dass kein Unterschied im Vorhandensein der beiden Merkmale Fatigue und Depression zwischen den beiden Gruppen besteht.

Insgesamt konnten 102 Prostatakarzinom- und 100 BPS-Patienten in die zuvor von der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen genehmigte Studie eingeschlossen werden. Die Datenerhebung erfolgte an ambulanten Patienten in den urologischen Praxisstandorten Prof. Dr. Bickeböller (Frankfurt) und PD Dr. Engl (Oberursel).

In der Auswertung stellte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Durchschnittsalters der Probanden (74,2 Jahre bei den Prostatakarzinompatienten, 70,1 Jahre bei den BPS-Patienten) dar. Bei der Schulbildung und dem Familienstand bestand kein signifikanter Unterschied.

Es konnte gezeigt werden, dass die Fatigue gemessen mittels BFI-Score keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erreichte. Der mittlere BFI-Score bei den Prostatakarzinompatienten lag bei 2,86 und bei den BPS-Patienten bei 2,79 Punkten. Von einer behandlungsbedüftigen, klinisch relevanten Fatigue spricht man nach allgemeinem Konsens bei einem Punktewert > 3 (53). Diese lag bei 36,7% der Prostatakarzinompatienten und bei 33,7% der BPS-Patienten vor (p = 0,321).

Im EORTC-QLQ C30 Fragebogen ergaben sich signifikante Unterschiede für die Funktionscores Rollenfunktion (p = 0,038) und physische Funktion (p = 0,020) sowie für den Symptomscore Fatigue (FA-Score) (p = 0,047) zugunsten der BPS-Patienten, die jeweils bessere Werte erzielten. Dabei lag der durchschnittliche Punktewert der Rollenfunktion bei den Prostatakarzinompatienten mit 70,1 Punkten niedriger als bei den BPS-Patienten mit 77,5 Punkten. Der durchschnittliche Score für die physische Funktion lag bei den Prostatakarzinompatienten bei 71,0 Punkten (BPS-Patienten 78,4 Punkte) und der FA-Score bei 38,3 Punkten (BPS-Patienten 31,4 Punkte), wobei

berücksichtigt werden muss, dass beim FA-Score niedrigere Punktewerte ein geringeres Ausmaß an Fatigue repräsentieren.

Der BDI offenbarte signifikante Unterschiede (Angabe in Mittelwerten) bei den Attributen „Selbstkritik“ (Prostatakarzinompatienten 0,23 Punkte, BPS-Patienten 0,44 Punkte, $p = 0{,}015$), „Energieverlust“ (Prostatakarzinompatienten 1,01 Punkte, BPS-Patienten 0,71 Punkte, $p = 0{,}020$) und „Verlust an sexuellem Interesse“ (Prostatakarzinompatienten 1,65 Punkte, BPS-Patienten 0,69 Punkte, $p = 0{,}000$). Von einer milden depressiven Symptomatik spricht man vereinbarungsgemäß (59) ab einem BDI-Gesamt-Mittelwert von ≥ 14 Punkten. Der Mittelwert unserer beiden Vergleichsgruppen lag bei 10,29 (Prostatakarzinompatienten) und 8,6 (Patienten mit BPS) und war mit $p = 0{,}608$ nicht signifikant unterschiedlich. Eine Korrelation zwischen Fatigue und Depression konnte nicht erfolgen, da die Anzahl der Patienten mit einer moderaten/schweren Depression aufgrund der kleinen Fallzahl zu gering war.

Insgesamt konnte bei keinem der untersuchten Messinstrumente eine signifikante Korrelation zum Alter oder zum Familienstand festgestellt werden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0{,}029$) im Vergleich der Schulbildung zum Ausmaß der Fatigue im FA-Score bei Prostatakarzinompatienten zuungunsten einer niedrigeren Schulbildung. Bei den BPS-Patienten konnte dieser Sachverhalt nicht gezeigt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen in Hinblick auf das Ausmaß der Fatigue gemessen mit dem BFI-Score und das Auftreten einer Depression gemessen mit dem BDI besteht. Der signifikante Unterschied der Fatigue gemessen mittels FA-Score des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens kann mit einem von Knobel et al. (74) beschriebenen floor/ceiling effect erklärt werden, der bei Karzinompatienten das Ausmaß der Fatigue aufgrund von physischen Einschränkungen überschätzt und bei gesunden Patienten unterschätzt.

Dass Patienten mit einer benignen Grunderkrankung wie dem Prostatasyndrom im gleichen Ausmaß an Fatigue leiden wie Prostatakarzinompatienten wurde in unserer Arbeit erstmalig gezeigt und bedarf der weiteren Forschung, da die bislang bekannten pathophysiologischen Faktoren der Fatigue kein ausreichendes Erklärungsmodell bieten. Eine gestörte Nachtruhe durch die vermehrt im Rahmen des BPS auftretende Nykturie kann als eine der Ursachen angenommen werden, diesbezüglich sollten zukünftig weitere Untersuchungen stattfinden.

6. Summary

Fatigue and depression are frequently reported symptoms amongst prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy (ADT). Nevertheless physicians are confronted with fatigue symptoms like exhaustion and tiredness by all kinds of patients not suffering from cancer. The present study was initialized to show that there is no difference in the manifestation of fatigue compared between prostate cancer patients treated with ADT and patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) without malignant primary disease. Therefore 102 prostate cancer- and 100 LUTS patients were surveyed with the standardized questionnaires *Brief Fatigue Inventory* (BFI), *EORTC-QLQ C30* and *Beck Depression Inventory* (BDI).

No significant difference between the prostate cancer and the LUTS group was detected in mean score of BFI (2,86 vs. 2,79 points) or clinically relevant fatigue measured with BFI (36,7% vs. 33,7%) (p = 0,321). The prostate cancer group showed a significantly higher impairment in EORTC-QLQ-C30 role function (70,1 vs. 77,5 points) (p = 0,038), physical function (71,0 vs. 78,4 points) (p = 0,020) and fatigue score (FA) (38,3 vs. 31,4 points) (p = 0,047), whereas higher fatigue scores are associated with higher impairment due to fatigue. BDI found statistically significant difference in *self-criticism* with higher mean scores for LUTS patients (0,44 vs. 0,23 points) (p = 0,015), *loss of energy* with higher mean scores for prostate cancer patients (1,01 vs. 0,71 points) (p = 0,020) and *loss of sexual interest* with higher mean scores for prostate cancer patients (1,65 vs. 0,69 points) (p = 0,000), whereas the total mean score of both groups showed no difference (10,29 vs. 8,6 points) (p = 0,608). There was no difference between age or maritial status in between both groups. A significant difference was observed in education in prostate cancer patients and fatigue measured with FA-Score, where lower education was correlated with higher FA-Score levels (p = 0,029).

A correlation among depression and fatigue could not be performed due to insufficient sample size.

In summary there was no statistically significant difference in between both groups concerning fatigue and depression measured with BFI and BDI. The statistically significant difference auf FA-Score could be explained by uni-dimensional focus on physical impairments which are obviously significantly more distinct in cancer patients.

That observation could be explained with the floor/ceiling effect initially described by Knobel et al. (74) which shows that the severity of fatigue is underestimated in healthy patients and overestimated in cancer patients due to physical reasons.
Our study is the first one comparing fatigue and depression in prostate cancer patients treated with ADT and patients with LUTS. It is also the first study that showed that patients not suffering from malignant prostate disease do have comparable fatigue- and depression-levels than prostate cancer patients. Concerning fatigue and its pathophysiology there is no approved scientific explanation why fatigue occurs in the surprisingly high levels in LUTS patients as observed in our study. One explanatory model could be the interrupted night-time sleep because of nocturia that leads to day-time fatigue. Regarding this, further studies need to be initiated.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Fragenskalen EORTC QLQ-C30, Version 3.0 17
Abbildung 2-2: Altersverteilung EORTC-Prostatakarzinom-Referenzkollektiv 20
Abbildung 2-3: BDI-II Items 21
Abbildung 3-1: Schulabschluss im Vergleich der beiden Gruppen 24
Abbildung 3-2: Graphische Gegenüberstellung der Schulabschlüsse beider Gruppen 25
Abbildung 3-3: Verteilung nach Altersklassen 25
Abbildung 3-4: Graphische Gegenüberstellung der Altersklassen 26
Abbildung 3-5: Darstellung der Altersverteilung getrennt nach Gruppen als Boxplot 26
Abbildung 3-6: Familienstand im Vergleich der beiden Gruppen, absolute Anzahl 27
Abbildung 3-7: Graphische Gegenüberstellung des Familienstands 27
Abbildung 3-8: Psychiatrische Medikation 28
Abbildung 3-9: Ergebnis BFI Frage 1 30
Abbildung 3-10: BFI-Mittelwerte 30
Abbildung 3-11: BFI-Mittelwertverteilung und Interquartilsabstand als Boxplot 31
Abbildung 3-12: BFI-Gruppenvergleich 32
Abbildung 3-13: Boxplot BFI-Gruppenvergleich 32
Abbildung 3-14: EORTC-QLQ-C30 Mittelwerte 34
Abbildung 3-15: Boxplot Physische Funktion 36
Abbildung 3-16: Boxplot Rollenfunktion 36
Abbildung 3-17: Boxplot Fatigue 37
Abbildung 3-18: EORTC-QLQ-C30 FA-Score gruppiert 37
Abbildung 3-19: Datenvergleich mit EORTC-Referenzgruppe Prostatakarzinom 38
Abbildung 3-20: Vergleich BDI-Punktewert nach Gruppen 39
Abbildung 3-21: Punkteverteilung BDI-Summenscore 40
Abbildung 3-22: BDI-Summenscore Boxplot 40
Abbildung 3-23: BDI Mittelwertvergleich nach Gruppen 41
Abbildung 3-24: Boxplot „Selbstkritik“ 42
Abbildung 3-25: Boxplot „Energieverlust“ 44
Abbildung 3-26: Boxplot „Verlust an sexuellem Interesse“ 44
Abbildung 3-27: Kreuztabelle Fatigue-Gruppen BFI und FA-Score aus EORTC QLQ-C30 47
Abbildung 3-28: Vergleich BDI und BFI-Gruppenzugehörigkeit 48
Abbildung 3-29: Vergleich Fatigue - Schulabschluss 49

Abbildung 3-30: Vergleich Schulabschluss/FA-Score BPS-Gruppe 50
Abbildung 3-31: Vergleich Schulabschluss/FA-Score Prostatakarzinomgruppe 51
Abbildung 3-32: Altersverteilung BFI-Gruppe 52
Abbildung 3-33: Altersverteilung BDI-Gruppe 53
Abbildung 3-34: Altersverteilung FA-Score 53

8. Literaturverzeichnis

1. **Rüffer JU, et al.** Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Cancer.* 39:2179-86, 2003.

2. **Kuhnt S, et al.** Fatigue in cancer-survivors - prevalence and correlates. *Onkologie.* 32(6):312-7, 2009.

3. **Donovan KA, McGinty HL und Jacobsen PB.** A systematic review of research using diagnostic criteria for cancer related fatigue. *Psychooncology.* 22: 737-44, 2013.

4. **Servaes P.** Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer.* 38: 27-43, 2002.

5. **Cella D, et al.** Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol.* 19(14): 3385-91, 2001.

6. **Heim ME, Weiß J.** *Fatigue bei Krebserkrankungen.* Stuttgart : Schattauer, 2015. 978-3-7945-2946-9.

7. **(NCCN), National Comprehensive Cancer Network.** *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Related Fatigue.* s.l. : nccn.org, Version 2.2015.

8. **Glaus A, Crow R, Hammond S.** A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Support.* 4:82–96., 1996.

9. **Muscio B.** Is a fatigue test possible? *Br J Psych.* 12:31-46, 1921.

10. **Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT, et al.** Fatigue associated with cancer and its treatment. *Supp Care Cancer.* 10:389–398, 2002.

11. **Gaykemma RP, Goehler LE.** Ascending caudal medullary catecholamine pathways drive sickness - induced deficits in exploratory behavior: brain substrates for fatigue? *Brain Behav Immun.* 25: 443-60, 2011.

12. **Winningham ML, Barton-Burke M.** *Fatigue in Cancer. A Multidimensional Approach.* s.l. : Sudburry MA: Jones and Bartlett, 2000.

13. **Collado-Hidalgo A, et al.** Cytokine gene polymorphisms and fatigue in breast cancer survivors: Early findings. *Brain Behav Immun.* 22: 1197 - 200, 2008.

14. **Kurzrock R.** The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer.* 92: 1684-8, 2001.

15. **Tisdale M.** Cancer Cachexia. *Langenbecks Arch Surg.* 389: 299-305, 2004.

16. **Ng AV, et al.** Mechanisms of fatigue in cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* Abstr Issue 38, 2006.

17. **Sternberg, EM.** Neural-immune interactions in health and diseases. *J Clin Invest.* 100: 2641-7, 1997.

18. **Cleare AJ, et al.** Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry.* 158: 641-3, 2001.
19. **Jim HS, et al.** Genetic predictors of fatigue in prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy: preliminary findings. *Brain Behav Immun.* 26: 1030-6, 2012.
20. **Strasser F, et al.** The impact of hypogonadism and autonomic dysfunction on fatigue, emotional function, and sexual desire in male patients with advanced cancer: a pilot study. *Cancer.* 107: 2949-57, 2006.
21. **De Raaf PJ, et al.** Inflammation and fatigue dimensions in advanced cancer patients and cancer survivors. *Cancer.* 118: 6005-7, 2012.
22. **Irvine D, Vincent L.** The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy: a comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nurs.* 17 (5): 367-78, 1994.
23. **Reuter K, et al.** Association of coping style, pain, age and depression with fatigue in women with primary breast cancer. *Psychooncology.* 15: 772-9, 2006.
24. **Tanaka M, Watanabe Y.** Supraspinal regulation of physical fatigue. *Neurosci Biobehav Rev.* 36: 727-34, 2012.
25. **Visser MR, Smets EM.** Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Support Care Cancer.* 6:101–108., 1998.
26. **Lawrence DP, et al.** Evidence report on the occurence, assesment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 32: 40-50, 2004.
27. **Walsh D, Donnelly S, Rybicki L.** The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer.* 8:175–179., 2000.
28. **Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powell JB.** Chronic fatigue in primary care: prevalence patient characteristics and outcome. *JAMA.* 260:929–934, 1988.
29. **David A, Pelosi A, McDonald E, et al.** Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. *BMJ.* 301:1199–1202., 1990.
30. **Hotopf M.** Definitions, epidemiology, and models of fatigue in the general population and in cancer. [Buchverf.] J Armes, M Krisnasamy und I Higginson. *Fatigue in cancer.* Oxford University Press : s.n., 2004.
31. **Shi Q, et al.** Symptom burden in cancer survivors 1 year after diagnosis: A report from the American cancer society's studies of cancer survivors. *Cancer.* 117: 2779-90, 2011.
32. **Brown LF, Kroenke K.** Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics.* 50: 440-7, 2009.
33. **Loge , JH et al.** Fatigue and psychiatric morbidity among Hodgkin's disease survivors. *J Pain Symptom Manage.* Feb;19(2):91-9, 2000.

34. **Murphy H, et al.** Investigation of diagnostic criteria for cancer-related fatigue syndrome in patients with advanced cancer: a feasibility study. *Palliat Med.* 20: 413-8, 2006.
35. **Jacobson PB, Weitzner M.** Fatigue and depression in cancer patients: conceptual and clinical issues. [Buchverf.] Krishnasamy M, Higgenson I Armes J. *Fatigue in Cancer.* s.l. : Oxford University Press 223-41, 2004.
36. **Olbrich S, et al.** Unstable EEG vigilance in patients with cancer-related fatigue (CRF) in comparison to healthy controls. *World Journal of Biological Psychiatry.* 00: 1-7, 2011.
37. **Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC.** The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an intrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 39:315–325., 1995.
38. **Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al.** Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage.* 13:63–74., 1997.
39. **Cella D, et al.** Progress towards guidelines for the management of fatigue. *Oncology.* 12(11A): 369-77, 1998.
40. **Zentrum für Krebsregisterdaten.** www.krebsdaten.de. [Online] 10. 12 2013. [Zitat vom: 08. 06 2015.] http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
41. **Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS.** Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J.* 79(936):575-80, 2003.
42. **Thalgott M, Gschwend JE, Retz M.** Hormonablative Therapie des Prostatakarzinoms. *UroNews.* 3:42-45, 2011.
43. **Rohayem J, Kliesch S.** Antiandrogene Therapie des Prostatakarzinoms - Indikation und systemische Folgen. *Der Urologe.* 51:557-566, 2012.
44. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms , Langversion 3.1. *AWMF Registernummer: 034/022OL.* http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0/html , 2014, Bd. (Zugriff am: 08.06.2015).
45. **Wilt TJ, Nair B, MacDonald R, Rutks I.** Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD00356, 2001.
46. **Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen K, Gravas S.** EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *European Urology.* 1099-1106, 2015, Bd. 67.

47. **Berges R, Dreikorn K, Höfer K, et al.** Diagnostik und Differenzialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms (BPS): Leitlinien der Deutschen Urologen. *Urologe.* 48, 2009, Bde. 1356-1364 .

48. **Seitz M, Herlemann A, Magistro G, Stief CG.** Diagnostik des benignen Prostatasyndroms. *Der Urologe.* 52: 193-196, 2013.

49. **Berges R.** Epidemiologie des benignen Prostatasyndroms - assoziierte Risiken und Versorgungsdaten bei deutschen Männern über 50. *Der Urologe.* 47:141-148, 2008.

50. **Leyh H, Necknig U.** Benignes Prostatasyndrom. [Buchverf.] Sparwasser C, Weidner W Schmelz HU. *Facharztwissen Urologie.* s.l. : Springer Verlag GmbH, 2010.

51. **Welliver, C et al.** Analyzing Why Men Seek Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms and Factors Associated With Nonimprovement. *Urology.* Aug 20. pii: S0090-4295(15)00755-4, 2015.

52. *Leitlinie zur Therapie des benignen Prostatasyndroms der Qualität S2e.* Düsseldorf : Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., 2014. AWMF-Reg.Nr.: 043-035.

53. **Storey DJ, McLaren DB, Atkinson MA, Butcher I, Frew LC, Smyth JF, Sharpe M.** Clinically relevant fatigue in men with hormon-sensitive prostate cancer on long-term androgen deprivation therapy. *Ann Oncol.* 23(6): 1542-9, 2012.

54. **Radbruch L.** *Validation of the German Version of the Brief Fatigue Inventory.* J Pain Symptom Manage 2003;25:449–458. : s.n., 2003.

55. **Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, et al.** The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer.* 85:1186–1196., 1999.

56. **Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F.** The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute.* 85: 365-376., 1993.

57. **Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A.** *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition).* Brussels : European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2001.

58. **Scott N, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, Gundy C, Koller M, Petersen MA, Sprangers MAG.** *EORTC QLQ-C30 Reference Values.* 2008.

59. **Hautzinger M, Keller F, Kühner C.** *BDI II Beck Depressions-Inventar Revision Manual.* s.l. : Pearson.

60. **Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F.** *Beck-Depression-Inventar (BDI), Testhandbuch.*

61. **Barkmann C, Schulte-Markwort M, Brähler E.** *Klinisch-psychiatrische Ratingskalen für das Kindes- und Jugendalter.* s.l. : Hogrefe Verlag, 2010.

62. **Hinz A, Singer S und Brähler 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 Oncologica.* 53: 958–965, 2014.

63. **Langston B, et al.** The prevalence and severity of fatigue in men with prostate cancer: a systematic review of the literature. *Support Care Cancer.* 21(6): 1761-71, 2013.

64. **Stone, P et al.** Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy. *European Journal of Cancer.* Vol 36:9 1134-1141, 2000.

65. **Pirl, WF et al.** Prospective study of depression and fatigue in men with advanced prostate cancer receiving hormone therapy. *Psychooncology.* 17(2):148-153, 2008.

66. **Wang, XS et al.** Prevalence and characteristics of moderate to severe fatigue: a multicenter study in cancer patients and survivors. *Cancer.* Feb 1;120(3):425-32, 2014.

67. **Vainio A, Auvinin A.** Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. Symptom Prevalence Group. *J Pain Symptom Manage.* 12(1): 3-10, 1996.

68. **Fransson P.** Fatigue in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy: A prospective 5-year long-term patient-reported evaluation. *J Can Res.* 6(4): 516, 2010.

69. **Schwarz R und Hinz A.** Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer.* Jul;37(11):1345-51, 2001.

70. **Kyrdalen, AE; Dahl, AA; Hernes, E; Cvancarova, M; et al.** Fatigue in hormon-naive prostate cancer patients treated with radical prostatectomy or definitive radiotherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 13(2): 144-50, 2010.

71. **Sternberg CN, Molina A, North S, et al.** Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Annals of Oncology.* 24(4):1017-1025, 2013.

72. **Storey DJ, McLaren DB, Atkinson MA, Butcher I, Ligatt S, O'Dea R, Smyth JF, Sharpe M.** Clinically relevant fatigue in recurrence-free prostate cancer survivors. *Ann Oncol.* 23(1): 65-72, 2012.

73. **Barsevick AM, Cleeland CS, Manning DC, O'Mara AM, Reeve BB, Scott JA, Sloan JA.** ASCPRO Recommendations for the Assessment of Fatigue as an Outcome in Clinical Trials. *J Pain Symptom Manage.* 39(6):1086-1099, 2010.

74. **Knobel, H; Loge, JH; Brenne, E; Fayers, P; et al.** The validity of EORTC QLQ-C30 fatigue scale in advanced cancer patients and cancer survivors. *Palliative Medicine.* 17:664-672, 2003.

75. **Roscoe, JA; Kaufmann, ME; Matteson-Rusby, SE; et al.** Cancer-related fatigue and sleep-disorders. *Oncologist.* 12 Suppl 1:35-42, 2007.

9. Anhang

9.1 Einverständniserklärung

STUDIE ZUR BEFINDLICHKEIT BEI PATIENTEN MIT EINER PROSTATAERKRANKUNG

SEHR GEEHRTER PATIENT,

Wir bitten um Ihre Mithilfe!

im Rahmen einer Patientenbefragung wollen wir die Befindlichkeit von Männern erfassen und auswerten, die aufgrund einer Prostataerkrankung behandelt werden. Insgesamt sollen 200 Männer befragt werden.

Die Befragung findet im Rahmen einer Doktorarbeit der Universitätsklinik Frankfurt statt und wird hier in der Praxis während Ihres regulären Untersuchungstermins mittels verschiedener Fragebögen, die Sie selbst ausfüllen, erfolgen. Die Teilnahme dauert ca. 20 Minuten.

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen.

Wenn Sie sich entscheiden teilzunehmen füllen Sie bitte die umseitige Einwilligung aus.

Kenntnis über personenbezogene Daten erhalten nur die ärztlichen Mitarbeiter, die mit der Studie befasst sind. Diese unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Ergebnisse werden so ausgewertet und dargestellt, dass ein Rückschluss auf Ihre Person nicht möglich ist.

Es ist selbstverständlich, dass die Vorschriften des Datenschutzes eingehalten werden (weitere Erklärungen hierzu siehe Seite 2).

BITTE UNTERSTÜTZEN SIE DURCH IHRE TEILNAHME UNSERE WISSENSCHAFTLICHE STUDIE

VIELEN DANK FÜR IHRE UNTERSTÜTZUNG!

Prof. Dr. Ralf Bickeböller (Facharzt für Urologie)

Prof. Dr. Axel Haferkamp (Universitätsklinik für Urologie)

PD Dr. med. Dipl. Psych. Ralph Grabhorn (Universitätsklinik für Psychosomatik)

Daniela Drescher (Assistenzärztin Urologie)

Einwilligungserklärung

STUDIE ZUR BEFINDLICHKEIT BEI PATIENTEN MIT EINER PROSTATAERKRANKUNG

Name des Patienten in Druckbuchstaben: .....

Probanden-Nr.: .....

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

- Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform in der Arztpraxis aufgezeichnet und anschließend aufbewahrt werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an die umseitig aufgeführten Studienleiter weitergegeben werden.
- Ich bin von Herrn / Frau (Dr. med.)_____ ausführlich und verständlich über die Studie, mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und ausreichend beantwortet.
- Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.
- Ich behalte mir das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.
- Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre in der Praxis aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche oder satzungsmäßige Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Eine Kopie der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

_____ _____

(Datum und Unterschrift des Patienten) (Datum und Unterschrift des Prüfarztes)

9.2 Fragebogen

9.2.1 Fragen zur Soziodemographie und psychiatrischen Medikation

I. Welches ist Ihr höchster erreichter Schulabschluss?
□ kein Abschluss
□ Sonderschulabschluss
□ Hauptschul-/Volksschulabschluss
□ Realschulabschluss/Polytechnische Oberschule
□ (Fach-)Abitur
□ Hochschulabschluss
□ anderer Schulabschluss

II. Wie ist Ihr Familienstand?
□ ledig
□ verheiratet, zusammen lebend
□ verheiratet, getrennt lebend
□ geschieden
□ verwitwet

III. Nehmen Sie zurzeit Medikamente ein, die Ihr psychisches Wohlbefinden verbessern sollen?

□ nein

□ ja, nämlich: _____

9.2.2 Brief Fatigue Inventory (BFI)

1. 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 gefühlt?

   □ ja
   □ nein

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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

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

Beziehung 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

9.2.3 EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0)

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

	Überhaupt nicht	**Wenig**	**Mäßig**	**Sehr**
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	**Wenig**	**Mäßig**	**Sehr**
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

9.2.4 Beck Depressions-Inventar, Version 2 (BDI-II)

Anleitung: 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 zwei 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 häufiger 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 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, mir etwas anzutun.
1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich 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 gerne weinen, aber ich kann nicht.

11. Unruhe

0 Ich bin nicht unruhiger als sonst.
1 Ich bin unruhiger als sonst.
2 Ich bin so unruhig, dass es mir schwerfällt, still zu sitzen.
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 Dingen zum größten Teil verloren.
3 Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgend etwas zu interessieren.

13. Entschlussunfähigkeit

0 Ich bin so entschlussfreudig 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 Schlafgewohnheiten

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 dann 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.
3b Ich habe ständig Heißhunger.

19. Konzentrationsschwierigkeiten

0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.
1 Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst.
2 Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgend etwas 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 müde oder erschöpft als sonst.
2 Für viele Dinge, ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder 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.
3 Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren.

10. Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. med. Ralf Bickeböller für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertation, seine unermüdlichen Bemühungen in der Patientenakquirierung und die fachliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Diese Arbeit wäre ohne seinen engagierten Einsatz nicht möglich gewesen.

Außerdem danke ich Herrn PD Dr. med. Tobias Engl für die tatkräftige und freundliche Unterstützung bei der Datenerhebung und für die hilfreichen Hinweise zur Auswertung.

Herrn Prof Dr. med. Dipl.-Psych. Ralph Grabhorn danke ich für die Beratung hinsichtlich des BDI-Fragebogens und der Unterstützung in der Auswertung.

Auch den beiden Praxisteams der UROGATE Standorte Frankfurt Paulskirche und Oberursel möchte ich meinen Dank für die stets hilfsbereite Unterstützung aussprechen.

Mein Dank gilt außerdem Dipl.-Psych. Ralf Grünwald, der mich bei der Transformation der erhobenen EORTC-QLQ-C30 Items in die SPSS-Datenbank unterstützt hat.

11. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Version der Arbeit entfernt.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Fatigue bei Prostatakarzinompatienten unter Behandlung mit GnRH-Analoga im Vergleich zu Patienten mit benignem Prostatasyndrom

in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Frankfurt unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Ralf Bickeböller mit Unterstützung durch PD Dr. Tobias Engl, Prof. Dr. Ralph Grabhorn und Dipl. Psych. Ralf Grünwald ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

_____ _____

(Ort, Datum) (Unterschrift)