

Aus dem Forschungsinstitut Havelhöhe am Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe
Kladower Damm 221, 14089 Berlin

DISSERTATION

Cancer Fatigue und gestörte Ruhe/Aktivitäts- Regulation bei Mammakarzinom-Patientinnen

Eine explorative Fall-Kontroll-Studie

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johannes Linke

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. em. Dr. med. K. Hecht
 2. Prof. Dr. med. Chr. Gutenbrunner
 3. Priv.-Doz. Dr. med. F. C. Dimeo

Datum der Promotion: 09.01.2009

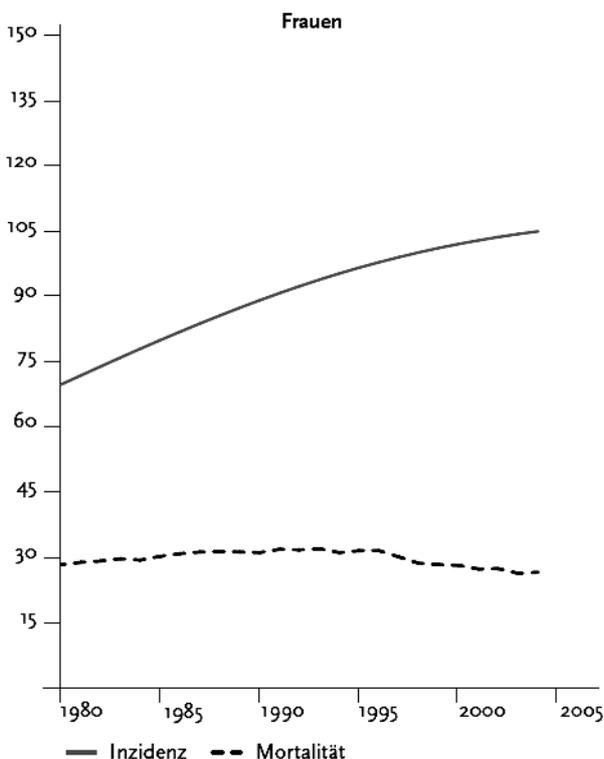
Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	4
1.1	LEBENSQUALITÄT UND CANCER RELATED FATIGUE	6
1.2	SCHLAFVERHALTEN UND KREBS	7
1.3	TAGESRHYTHMUS-VERÄNDERUNGEN UND KREBS	10
1.4	STUDIENKONZEPTION UND FRAGESTELLUNG	13
2	METHODIK	18
2.1	PROBANDINNENAUSWAHL	18
2.1.1	<i>Aufnahmekriterien Mammakarzinomgruppe</i>	<i>18</i>
2.1.2	<i>Aufnahmekriterien Kontrollgruppe</i>	<i>18</i>
2.1.3	<i>Aufnahmekriterien Seniumgruppe.....</i>	<i>18</i>
2.1.4	<i>Ausschlusskriterien.....</i>	<i>19</i>
2.2	AUFKLÄRUNG DER PROBANDINNEN.....	19
2.3	REKRUTIERUNG DER PROBANDINNEN.....	20
2.3.1	<i>Mammakarzinomgruppe</i>	<i>20</i>
2.3.2	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>20</i>
2.3.3	<i>Seniumgruppe.....</i>	<i>20</i>
2.4	VOTUM DER ETHIKKOMMISSION DER CHARITÉ BERLIN	21
2.5	UNTERSUCHUNGSMETHODEN	22
2.5.1	<i>Befragungsmethoden</i>	<i>22</i>
2.5.2	<i>Apparative Untersuchungsmethoden.....</i>	<i>27</i>
2.6	UNTERSUCHUNGSABLAUF	28
2.6.1	<i>Mammakarzinom- und Kontrollgruppe</i>	<i>28</i>
2.6.2	<i>Seniumgruppe.....</i>	<i>28</i>
2.7	AUSWERTUNG	29
2.7.1	<i>Befragungsmethoden</i>	<i>29</i>
2.7.2	<i>Auswertung apparativer Untersuchungsmethoden</i>	<i>33</i>
2.8	VERWENDETE STATISTISCHE VERFAHREN.....	36
2.8.1	<i>Umgang mit fehlenden Werten.....</i>	<i>37</i>
2.8.2	<i>Anmerkungen zur Ergebnisdarstellung</i>	<i>37</i>

3	ERGEBNISSE	38
3.1	ALTERSVERTEILUNG	38
3.2	CHARAKTERISIERUNG DER PROBANDINNEN	38
3.2.1	<i>Charakterisierung der Mammakarzinomgruppe</i>	39
3.2.2	<i>Charakterisierung der Kontrollgruppe</i>	42
3.2.3	<i>Charakterisierung der Seniumgruppe</i>	43
3.2.4	<i>Frageninventare</i>	44
3.3	ERGEBNISSE DER APPARATIVEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN	54
3.3.1	<i>Ergebnisse der Langzeit-EKG Messung</i>	54
3.4	ERGEBNISSE DER AUTOMATISCHEN AMBULANTEN SCHLAFANALYSE MITTELS QUISTI®	57
3.4.1	<i>Visuelle Beurteilung der Schlafprofile</i>	57
3.4.2	<i>Parameter der Schlafscreening-Untersuchung</i>	58
3.5	KORRELATIVE BEZÜGE ZWISCHEN DEN STUDIENPARAMETERN	60
3.6	SYNOPTISCHE ERGEBNISDARSTELLUNG	62
4	DISKUSSION	63
4.1	LEBENSQUALITÄT, CANCER RELATED FATIGUE UND DISTRESS	64
4.2	WIDERSTANDSRESSOURCEN UND CANCER RELATED FATIGUE	70
4.2.1	<i>Das Kohärenzgefühl</i>	70
4.2.2	<i>Autonome Regulation</i>	73
4.3	TAGESRHYTHMUS, SCHLAF UND RUHE/AKTIVITÄTS-REGULATION	74
4.4	DATENERHEBUNG UND LIMITATIONEN	81
4.4.1	<i>Limitationen</i>	82
4.5	AUSBLICK	84
5	ZUSAMMENFASSUNG	87
6	LITERATURVERZEICHNIS	89
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	95
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	96
9	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	97
10	ANHANG	98

1 Einleitung

Die Medizin erzielte im vergangenen Jahrhundert hoch qualitative Fortschritte in der Diagnostik und Therapie vieler Krankheiten. Besonders markant sind diese Entwicklungen im Bereich der akutmedizinischen Versorgung. Wesentliche Erkenntnisse zur Hygiene haben in vielen Bereichen die Lebenserwartung und Lebensqualität verbessert, wovon besonders auch der Erfolg operativer Behandlungsmethoden profitiert. Dem gegenüber steht die wachsende Zahl chronisch Erkrankter, zu denen auch ein wesentlicher Teil der an Krebs erkrankten Menschen gerechnet werden muss (WHO 2005). Hier tragen erfolgreiche operative Behandlungen sowie Fortschritte in der Diagnostik und chemo- und radiotherapeutische Behandlungen zu einer steigenden Lebenserwartung nach einer Krebsdiagnose bei. Trotz abnehmender Krebssterblichkeit steigt die Zahl der Krebsneuerkrankungen an (Ferlay et al. 2007). In Europa ist das Mammakarzinom mit jährlich etwa 429.900, davon über 57.000 Neuerkrankungen allein in Deutschland, bei Frauen die häufigste Krebserkrankung und verursacht trotz vergleichsweise guter Prognose die meisten Krebstodesfälle (Ferlay et al. 2007; GEKID 2008). Bei einem Lebenszeitrisiko von 9,2% erkrankt etwa jede elfte Frau in Deutschland an Brustkrebs. Während die Mortalität von Brustkrebs seit Mitte der 1990er Jahre leicht sinkt, steigt die Inzidenz in Deutschland seit 1980 stetig an und hat sich in diesem Zeitraum etwa verdoppelt (GEKID 2008) (Abbildung 1). Gleichartige Trendentwicklungen finden sich für Europa und Nordamerika (Ferlay et al. 2007; Gondos et al. 2007).



Besonders auffällig ist der Anstieg der Brustkrebsneuerkrankungen im Alter zwischen 30 und 50 Jahren (Ferlay et al. 2007). Etwa 40% der Krebsneuerkrankungen bei unter 60-jährigen Frauen sind maligne Neoplasien der Brustdrüse (GEKID 2008).

Abb. 1: Darstellung der altersstandardisierten Brustkrebsinzidenz und -mortalität in Deutschland zwischen 1980 – 2004 (pro 100.000 Einwohner, Altersstandardisierung durch Europastandardbevölkerung). (GEKID 2008)

Einleitung

Ungeachtet der steigenden Brustkrebsinzidenz und dem damit einhergehenden Mortalitätsanstieg hat sich die Überlebenswahrscheinlichkeit in den letzten Jahren besonders für junge Brustkrebspatientinnen erheblich verbessert (Ferlay et al. 2007; GEKID 2008). In Deutschland beträgt die relative 5- bzw. 10-Jahres Überlebensrate für Brustkrebspatientinnen über alle Stadien betrachtet 81% bzw. 69,3% (Gondos et al. 2007). Aufgrund der günstigeren Stadienverteilung bei Erstdiagnose durch präventiv angewendete Screening-Verfahren sowie durch Verbesserungen in der adjuvanten Therapie sind die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für Brustkrebs in den USA in den letzten Jahren auf 89,4 bzw. 82,3% angestiegen (Gondos et al. 2007). Selbst Brustkrebspatientinnen mit metastasierter Erkrankung haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25,9% in Deutschland und 27,5% in den USA (Gondos et al. 2007). Durch die steigende Inzidenz und besseren Überlebenschancen hat die Bedeutung chronischer Aspekte der Brustkrebserkrankung zugenommen.

Neben der besonders bei jüngeren Frauen zunehmenden Brustkrebshäufigkeit und dem damit einhergehenden persönlichen Leid, ist die Brustkrebsmorbidity auch von herausragender gesellschaftlicher Bedeutung. Die durch stationäre, ambulante und rehabilitative Behandlung entstehenden direkten Kosten potenzieren sich durch indirekte Kosten wie den Verlust von Lebensjahren, Frühberentung und krankheitsbedingten Arbeitsausfall. Unterschiedliche wissenschaftliche und gesundheitspolitische Anstrengungen konzentrieren sich daher auf die Verbesserung der Früherkennung und Therapie sowie den damit zusammenhängenden Abläufen. Laufende Bemühungen zur Steigerung der Früherkennungsrate durch die Einführung eines Mammographie-Screening-Programms und stetige Fortschritte in Therapie und Nachsorge lassen eine weitere Verbesserung der 5-Jahres-Prognose für Brustkrebspatientinnen erwarten.

Die in den letzten Jahren erfolgte und weiterhin erwartbare Steigerung der Lebenserwartung stellt für an Brustkrebs erkrankte Frauen eine gute Perspektive dar. Für einen wachsenden Teil der Betroffenen ist damit aber auch die Bewältigung der neuen Lebenssituation - das Leben nach der Krebsdiagnose - von zentraler Bedeutung. Für die weitere Entwicklung gezielter therapeutischer Strategien ist die Verbesserung der Kenntnis körperlicher, seelischer und kognitiver Beeinträchtigungen von Brustkrebspatientinnen primär und stellt einen wichtigen Bereich zukünftiger onkologischer Forschung dar. Dementsprechend muss festgestellt werden, dass die therapeutischen, rehabilitativen und gesundheitspolitischen Strategien für den Umgang mit den für viele Brustkrebspatientinnen bedeutsamen, die

Lebensqualität mindernden Funktionsstörungen wie Angst- und Anpassungsstörungen, Schlafstörungen und *Cancer Related Fatigue* (krebsassoziierte Müdigkeit) unzureichend sind (Weis et al. 2006).

1.1 Lebensqualität und Cancer Related Fatigue

Die insbesondere auch für Brustkrebspatientinnen steigende Lebenserwartung hat weitreichende Konsequenzen. So erlangen für ein Grossteil der Betroffenen die mit Krebserkrankung und Therapie einhergehenden, zur Chronifizierung neigenden Symptome zunehmend an Bedeutung. Operation und adjuvante chemo- und radiotherapeutische Behandlung fordern zunächst die nahezu völlige Abkehr vom alltäglichen Leben mit entsprechenden psychosozialen Folgen und sind meist mit ausgeprägten therapieassoziierten Nebenwirkungen verbunden, die zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen (Mock et al. 2007). Neben den vorwiegend therapieassoziierten und therapienahen und bei den meisten Patienten gut behandelbaren Beschwerden wie Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen bleibt anhaltende *Cancer Related Fatigue* (CRF) für viele Krebs- und Brustkrebspatientinnen von großer Relevanz. Unter CRF wird heute ein im Zusammenhang mit Krebs oder Krebstherapie häufig auftretendes und die normale Funktionsfähigkeit beeinträchtigendes Gefühl von Müdigkeit verstanden (Mock et al. 2007). Betroffene beschreiben den erlebten Zustand mit Begriffen wie „müde“, „erschöpft“, „energielos“ sowie „Schwere“ und „Abgeschlagenheit“. Die während Chemo- oder Radiotherapie nahezu regelhaft auftretende, aber auch Jahre nach Therapieabschluss relevante CRF, ist heute weitestgehend als stärkster die Lebensqualität von Krebspatienten beeinträchtigter Faktor anerkannt (Ahlberg et al. 2003; Curt 2000; Mock et al. 2007). Etwa zwei Drittel der Brustkrebspatientinnen bewerten die im Zusammenhang mit der Therapie auftretende Fatigue als mittelmäßig bis schwer (Irvine et al. 1994). Kramer et al. geben für Mammakarzinom-Patientinnen vor einer palliativen first-line Chemotherapie den Einfluss von Cancer Fatigue auf die globale Lebensqualität mit etwa 50% an (Kramer et al. 2000).

Auch nach Therapieende ist die Lebensqualität von einem relevanten Teil der Krebspatienten durch Fatigue reduziert (Andrykowski et al. 1998; Berglund et al. 1991; Bower et al. 2000). Stone et al. verglich bei 227 Krebspatienten mit unterschiedlichen Diagnosen und 98 gesunden Kontrollprobanden die Häufigkeit und Assoziation von Fatigue zu anderen Symptomen und konnte eine wesentlich höhere Prävalenz von ausgeprägter Fatigue in der Gruppe der Karzinomkranken nachweisen (Stone et al. 2000). Die Ausprägung von Fatigue stieg mit der

Einleitung

Erkrankungsschwere und war relevant mit psychologischen Symptomen wie Angst und Depression, aber auch mit Schmerz und Dyspnoe assoziiert (Stone et al. 2000). Die von Stone et al. untersuchten Krebspatienten erlebten Fatigue zudem als nur unzureichend behandelt. Insbesondere auch für Brustkrebspatientinnen wurde der lebensqualitätsmindernde Einfluss von Fatigue mehrfach beschrieben. Von 448 zwei bis zehn Jahre nach Therapieabschluss untersuchten krankheitsfreien Mammakarzinom-Patientinnen wurde Fatigue und eingeschränktes Durchhaltevermögen als das dominanteste Symptom bewertet (Berglund et al. 1991). Andrykowski et al. fanden bei 88 Brustkrebspatientinnen mit durchschnittlich 28 Monaten nach Therapieabschluss noch erhöhte Fatigue-Werte und Schwäche sowie weniger Vitalität als in einer altersangepassten Gruppe von Frauen mit gutartigen Brusterkrankungen (Andrykowski et al. 1998).

Ätiologisch sind hämatologische Veränderungen besonders für die unter adjuvanter Therapie auftretende Fatigue, aber auch weitere körperliche, affektive und soziale Einflussfaktoren bedeutsam (Ahlberg 2005). Für die nach Normalisierung des Blutbildes oft lange nach Therapieabschluss anhaltende Fatigue-Symptomatik fehlen trotz vieler bereits bekannter biophysischer, psychosozialer und behavioraler Einflussfaktoren die für eine spezifische Therapie notwendige Kenntnisse, so dass auch heute Fatigue bei vielen Betroffenen ein noch unzureichend therapiertes Problem darstellen dürfte.

1.2 Schlafverhalten und Krebs

Seit einiger Zeit rücken neben der für viele Krebspatienten bedeutsamen *Cancer Related Fatigue* Schlafstörungen zunehmend in das wissenschaftliche Interesse. Dabei wird diskutiert, ob die hier beobachteten Schlafstörungen für einen Großteil der Fatigue-Symptomatik verantwortlich sind (Andrykowski et al. 1998). Ebenfalls bis heute ungeklärt ist die Frage, ob Schlafstörungen bereits vor einer Krebserkrankung in einem nennenswerten Umfang auftreten und dabei möglicherweise sogar ätiologisch modulierend Einfluss auf die Tumorgenese ausüben könnten.

Schon 1979 konnte gezeigt werden, dass Hypnotika bei Krebspatienten die am häufigsten verschriebene Medikamentengruppe in den USA darstellen (Derogatis et al. 1979). Ähnliche Ergebnisse wurden zehn Jahre später auch für Deutschland bestätigt: Über 40% der für Krebspatienten verschriebenen Medikamente waren Hypnotika (Stiefel et al. 1990). Die Daten von Derogatis et al. und Stiefel et al. deuten darauf hin, dass Schlafstörungen ein

Einleitung

bedeutsames Problem für Krebspatienten darstellen. Dies konnte durch eine Reihe von Studien belegt werden (Berger und Farr 1999; Bower et al. 2000; Davidson et al. 2002; Engstrom et al. 1999; Fortner et al. 2002; Koopman et al. 2002; Kurtz et al. 1993; Savard et al. 2001; Silberfarb et al. 1993). Besonders häufig scheinen Schlafstörungen bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung oder während laufender Chemo- oder Radiotherapie aufzutreten. Die von Kurtz et al. prospektiv während und nach chemotherapeutischer Intervention untersuchten Patienten berichten über ein hohes Maß von insomnischen Problemen (Kurtz et al. 1993). Mit zunehmendem Abstand von der Tumortherapie wurde die Häufigkeit insomnischer Probleme zum zweiten Befragungszeitpunkt geringer (Kurtz et al. 1993). Besonders bei schwer erkrankten Brustkrebspatientinnen scheinen Schlafstörungen häufig zu sein. So klagen etwa 60% der von Koopman et al. untersuchten Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom über Schlafstörungen (Koopman et al. 2002). Aber auch während oder kurz nach adjuvanter Therapie berichten bis zu 61% der Brustkrebspatientinnen über Schlafbeeinträchtigungen (Berger und Farr 1999; Fortner et al. 2002). Selbst einige Jahre nach Diagnose weisen Mammakarzinom-Patientinnen noch erhöhte Raten insomnischer Probleme auf (Engstrom et al. 1999), welche die Häufigkeit für Schlafstörungen in der Allgemeinbevölkerung übersteigen (Ohayon et al. 1998). Durch Savard et al. wurde gezeigt, dass Schlafstörungen bei Brustkrebspatientinnen ein chronisches Problem darstellen (Savard et al. 2001).

Obwohl das habituelle Auftreten von Schlafstörungen bei Krebspatienten vor Erkrankungsbeginn bis heute nicht eindeutig belegt ist, wird die Frage diskutiert, ob eine langfristige Störung des Schlafes, einhergehend mit Störungen des Tag/Nacht-Rhythmus, mögliche tumorbegünstigende Auswirkungen zugeschrieben werden kann. Für den Stellenwert des Schlafes für die allgemeine Gesundheit findet sich heute eine Vielzahl von Belegen. Hierbei ist der Zusammenhang von Schlafverhalten und Krebsrisiko von besonderem Interesse. Erste epidemiologische Daten identifizieren gestörten Schlaf als Risikofaktor für viele chronische Erkrankungen und legen eine erhöhte Assoziation von Schlafstörungen und Tumorerkrankungen nahe (Niemann et al. 2005). Auch wenn eine erhöhte Mortalität für Schlafstörungen bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, scheint sich durch eine erhöhte Schlafdauer sowie den dauerhaften Gebrauch von Schlafmedikation die Mortalität zu erhöhen (Kripke et al. 2002). Youngstedt und Kripke geben in einem Review einen Überblick über die wissenschaftlichen Hinweise für eine Assoziation erniedrigter wie erhöhter habitueller Schlafdauer (<5 und >9 Stunden) und erhöhter Mortalität ohne explizit auf Krebsmortalität einzugehen (Youngstedt und Kripke 2004). Dabei waren die Bezüge zwischen Schlafdauer und Mortalität

Einleitung

für längere Schlafzeiten ausgeprägter. Für Brustkrebs liegen derzeit widersprüchliche Daten zur Risikoerhöhung und habituellem Schlafverhalten vor. In einer finnischen Studie an über 12.000 Frauen berichten Verkasalo et al. über ein vermindertes Risiko für Brustkrebs bei Frauen die eine regelmäßige, überdurchschnittlich lange Schlafdauer angeben (Verkasalo et al. 2005). Die Autoren diskutieren eine möglicherweise erhöhte Melatoninsekretion als Ursache für die Brustkrebsrisikoreduktion bei längerer Schlafdauer (Verkasalo et al. 2005). Mit der von Youngstedt und Kripke berichteten Mortalitätszunahme bei verlängerter Schlafdauer gehen die Daten aus einer Fall-Kontrollstudie an etwa 4000 Brustkrebspatientinnen und über 5000 gesunden Kontrollen kongruent, in der eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen zunehmender Schlafdauer und dem Risiko an Brustkrebs zu erkranken feststellbar war (McElroy et al. 2006).

Ähnlich wie für Krebspatienten haben Schlafstörungen im Alter eine vergleichsweise hohe Prävalenz. In den letzten Lebensdekaden sind Schlafstörungen häufiger als in jeder anderen Altersgruppe (Van Someren 2000). Altersassoziierte Beeinträchtigungen des Schlafes können sich im Rahmen physiologischer Veränderungen als Teil des Alterungsprozesses manifestieren, z.B. durch mangelhafte Schlafhygiene, falsche Erwartungen einer physiologischen Schlafdauer oder durch spezifische Schlafstörungen (Prinz 2004). Als auffälligste Veränderung tragen im Alterungsprozess eine lange Schlaflatenz und die zunehmende Schlaffragmentation durch nächtliches Erwachen zu einer abnehmenden Schlafeffizienz bei (Danker-Hopfe et al. 2005; Schulz 1997). Ebenfalls stellt die Verminderung der Tiefschlaf-Phase am Gesamtschlaf eine oft beschriebene Veränderung des Schlafes im Alter dar (Schulz 1997). Obwohl eine altersabhängige Beeinträchtigung des Schlafes häufig mit chronischen Erkrankungen assoziiert ist (Foley et al. 2004), sind Schlafauffälligkeiten im Alter selbst in der Abwesenheit klinischer Diagnosen häufig (Prinz 2004). Hoch et al. konnten zeigen, dass die subjektive Schlafqualität gesunder Senioren trotz Zunahme nächtlicher Wachzeiten mit zunehmenden Alter unbeeinträchtigt blieb (Hoch et al. 1988). Bei der Suche mit in der biomedizinischen Forschung gängigen Datenbanken finden sich keine Publikationen über Häufigkeit und Beziehung von verändertem Schlaf oder Schlafverhalten und Fatigue bei gesunden hochbetagten Menschen.

1.3 Tagesrhythmus-Veränderungen und Krebs

Gestörter Schlaf und Fatigue könnten Ausdruck genereller Veränderungen des Ruhe/Aktivitätsrhythmus sein. In der Tat finden sich zahlreiche Hinweise für eine veränderte Abfolge physiologischer Rhythmen im Kontext von Krebserkrankungen. Jedoch können derzeit noch keine definitiven Aussagen über die kausale Verkettung von gestörtem Schlaf, Fatigue und Ruhe/Aktivitätsrhythmusstörungen gemacht werden. Neben der nahe liegenden Annahme, dass Tagesrhythmusstörungen mit chronisch gestörtem Schlaf zur CRF beitragen könnten, scheinen langjährig gestörte Ruhe/Aktivitäts- und Schlafrythmen, wie sie etwa im Rahmen von Schichtarbeit auftreten können, zu einer Risikoerhöhung für Krebserkrankungen zu führen. So wurden in epidemiologischen Beobachtungsstudien Zusammenhänge von Körperrhythmusstörungen durch Schichtarbeit und Krebs aufgezeigt (Schernhammer et al. 2001; Stevens 2006). Teilnehmerinnen der *Nurses Health Study*, die in der Vergangenheit mehr als zehn Jahre Schichtarbeit und der damit zusammenhängenden, konsekutiv erhöhten nächtlichen Lichtexposition ausgesetzt waren, wiesen eine relative Risikoerhöhung von 36% für Brustkrebs und ein ebenfalls um 35% erhöhtes Risiko an Darmkrebs zu erkranken auf (Schernhammer et al. 2001). Auch chronische Belastungen durch schnelles und häufiges Wechseln von Zeitzonen (Jet-Lag) erhöht die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken (Pukkala et al. 1995). In Abbildung 2 sind die wesentlichen bekannten chronobiologischen Risikofaktoren im Vergleich zu herkömmlichen Risikofaktoren für Brustkrebs dargestellt.

Die gezeigten Zusammenhänge zwischen Rhythmusstörung und Krebsentstehung werden auch durch tierexperimentelle Daten bestätigt. Mäuse, denen experimentell *mPer2*, ein für die Regulation der Zellteilung wichtiges „Clock-Gen“ und somit ein grundlegender Bestandteil der „inneren Uhr“, entfernt wurde, verloren ihre endogene Rhythmizität und entwickelten häufiger und schneller maligne Lymphome als die Kontrollgruppe mit Wildtyp-Mäusen (Fu et al. 2002). Bestrahlung der Mäuse führte zu einer Amplifizierung des geschilderten Effektes. Etwa zwei Drittel der *mPer2* knock-out Mäuse entwickelten innerhalb von 16 Monaten maligne Lymphome im Vergleich zu 5% der Wildtyp-Mäuse. Auch die Tumorprogression scheint im Zusammenhang mit dem Zirkadianrhythmus tumortragender Versuchstiere zu stehen. Experimentell verursachter Rhythmusverlust durch Ablation des suprachiasmatischen Nucleus (SCN) oder durch ein Modell chronischen Jet-Lags führten zu einer Zunahme der

Einleitung

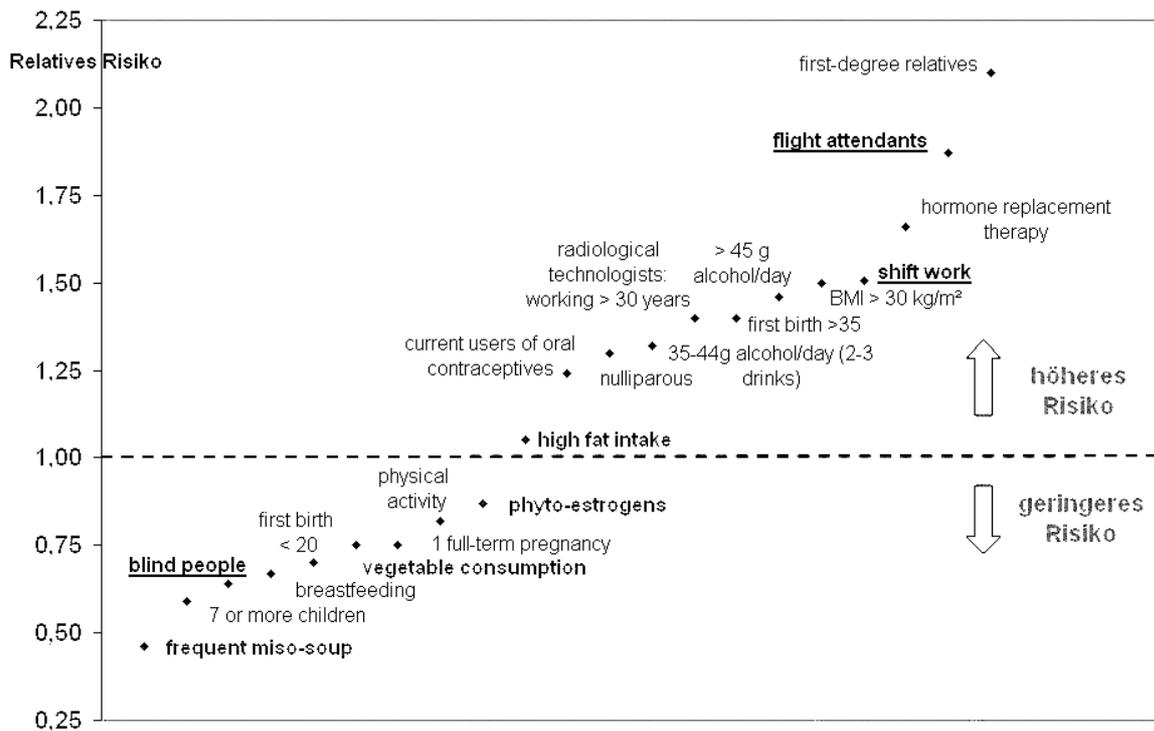


Abb. 2: Darstellung der Risiko- und protektiven Faktoren für Brustkrebs. Mögliche chronobiologische Faktoren sind unterstrichen, Ernährungsfaktoren fett dargestellt. (Abb. aus Moser et al. 2006)

Tumorstadiumsgeschwindigkeit bei tumortragenden Versuchstiere (Filipski et al. 2003; Filipski et al. 2006). So konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass endogen sowie exogen verursachter Rhythmusverlust die Tumorentwicklung begünstigt.

Andererseits scheinen maligne Tumoren auch negative Auswirkungen auf die zirkadianrhythmische Funktion von Organismen zu haben. Dies konnte durch Beobachtungen an Tumorkranken bestätigt werden. Eine gestörte Rhythmizität unterschiedlicher Körperfunktionen bis hin zu globalen Alterationen des Tages- oder Ruhe/Aktivitätsrhythmus bei Krebspatienten konnten gezeigt werden (Mormont und Levi 1997). Besonders Krebspatienten mit fortgeschrittener Erkrankung zeigen ausgeprägte Veränderungen bis hin zum völligen Verlust der zirkadianrhythmischen Gliederung von Körperfunktionen und eine Zunahme ultradianer Rhythmen. Dies konnte für die Körperkerntemperatur, für Cortisol, Leukozyten und andere Laborparameter (Mormont und Levi 1997), für die kardiorespiratorische Koordination in der Nacht (Bettermann et al. 2001) sowie für den Ruhe/Aktivitätsrhythmus (Mormont et al. 2000) gezeigt werden. Darüber hinaus waren die von Mormont et al. bei Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom gezeigten Ruhe/Aktivitätsrhythmusstörungen prognostisch und für die Lebensqualität relevant. So zeigten Patienten mit stärkerer Rhythmusalteration bei vergleichbarem Metastasierungsgrad eine geringere Lebensqualität und eine kürzere Überlebenszeit (Mormont et al. 2000).

Einleitung

Die Koordination endogener Körperfunktionen mit den durch die äußere Umwelt vorgegebenen Rhythmen ist eine elementare Organisationsleistung und ermöglicht eine sinnvolle und ökonomische Funktionsweise höherer Organismen. Interessanter Weise ist diese Adaptationsleistung ein wichtiger Teil des Reifungsprozesses heranwachsender Individuen. Zunächst dominieren ultradiane Rhythmen die physiologische Funktionsweise juveniler Organismen. Erst mit zunehmender Reifung wird eine Adaptation an die vorgegebene zirkadiane Zeitstruktur erreicht und verliert sich erst wieder mit zunehmender Seneszenz (Aschoff und Gerkema 1985; Löhr und Siegmund 1999). Neurophysiologische Grundlage dieser Adaptationsleistung ist die Maturation der von vielen Rhythmusforschern auch als „Master-Clock“ bezeichnete suprachiasmatische Nucleus (SCN) (Hastings et al. 2003). Der SCN koordiniert über neurale und humorale Impulse die Aktivität der unterschiedlichen Gewebe über als gewebeeigene Oszillatoren wirkende Parenchymzellen, vielfach als „Body-Clocks“ bezeichnet, und ermöglicht so ein „sinnvolles Schwingen“ mit den externen Zeitstrukturen. Moderne Konzepte heben dabei zunehmend die gesundheitsbezogene Bedeutung der Koordination des zentralen Oszillators (SCN) mit den peripheren gewebeeigenen Oszillatoren hervor; Krankheit wäre demnach mit Desynchronisation der zentralen und peripheren Oszillatoren verbunden (Hastings et al. 2003).

Das im Rahmen schwerer Erkrankung beobachtete Zurückfallen auf ontogenetisch ältere ultradiane Zeitstrukturen verweist möglicherweise auf eine im Rahmen des Krankheitsprozesses eintretende Minderung der Adaptationsleistung. Nach dem von Hildebrandt entwickelten Konzept der auf Reize folgenden reaktiven Periodik könnte eine herabgesetzte Adaptationsfähigkeit das unphysiologische Auftreten ultradianer Rhythmen erklären (Heckmann 1994; Hildebrandt 1998). So reagieren Organismen auf Reize, die zur Auslenkung von der Regulationsnorm führen, wenn sie ökonomisch erfolgen, zunächst mit einer Phasenverschiebung. Bei stärkerer Auslenkung hingegen resultiert als Reizantwort eine Frequenzmultiplikation der aus dem Gleichgewicht gebrachten Körperrhythmusfunktion. Diese Prozesse werden in der Balneologie genutzt, um die körpereigene Reaktions- und Adaptationsfähigkeit anzuregen, sind aber auch, im Gegensatz zu den im besser überschaubaren Kurverlauf planbaren Reiz-Reaktions-Abläufen, Bestandteil alltäglicher auf den Organismus einwirkende Reize. Eine noch als physiologisch zu bezeichnende Reaktionsweise auf einwirkende Reize wird durch unterschiedliche Faktoren begrenzt. Hierbei sind insbesondere die Überschreitung der jeweiligen Beanspruchungsgrenzen oder die Adaptationsfähigkeit von Bedeutung (Gutenbrunner und Hildebrandt 1998). Die

möglicherweise mit schwerer Erkrankung einhergehende Minderung der individuellen Adaptationsfähigkeit könnten diesem Konzept zur Folge das vermehrte Auftreten von als Frequenzmultiplikation in Erscheinung tretenden ultradianen Rhythmen erklären. Ob die bei Krebspatienten beobachteten Alterationen physiologischer Rhythmen möglicherweise durch eine chronische, im Verhältnis zu Adaptationsfähigkeit auftretende Überlastung entsteht und so im Sinne eines *circulus vitiosus* die Anpassung an exogene Zeitstrukturen erschwert, muss durch weitere chronobiologische Forschung geklärt werden. Dabei ist auch die Frage von Interesse, inwiefern eine durch herabgesetzte Adaptationsfähigkeit resultierende Desynchronisation zur Entstehung von CRF beitragen könnte.

Eine Minderung der Adaptationsfähigkeit und der fortschreitende Verlust der zirkadianen Struktur physiologischer Rhythmen mit vermehrtem Auftreten von Amplitudenabflachung, Phasenvorverlagerungen bis hin zu ultradianen Mustern finden sich auch bei alten Menschen (Touitou und Haus 1998). Diese einhergehend mit den bei alten Menschen zu beobachtenden Beeinträchtigungen des Schlafes und des Schlaf-Wach-Rhythmus sind vermutlich physiologische Kennzeichen des Alterungsprozesses. Obwohl ein Verlust der Zeitstruktur im Alter für viele physiologische Prozesse beschrieben wurde, konnte bis heute nicht geklärt werden, ob dieser Rhythmusverlust als Ursache oder Ergebnis des Alterungsprozesses anzusehen ist (Touitou und Haus 1998). Ebenso wenig bekannt sind die Auswirkungen auf das Allgemeinbefinden und auf die Lebensqualität der vermutlich auch bei gesunden hochbetagten Menschen auftretenden Rhythmusveränderungen. So könnten hochbetagte gesunde Menschen einen anderen Umgang mit den für sie schwerer zu kompensierenden Veränderungen und Einschränkungen zeigen.

1.4 Studienkonzeption und Fragestellung

Die durch die beschriebene epidemiologische Trendentwicklung wachsende Bedeutung chronischer Aspekte der Mammakarzinom-Erkrankung ist mit ihren therapeutischen wie auch sozioökonomischen Dimensionen von hoher gesellschaftlicher Relevanz. Die ätiopathogenetisch noch unzureichend verstandene CRF schränkt insbesondere auch bei Brustkrebspatientinnen wesentlich die Lebensqualität ein und trägt erheblich zur Bedeutung des Mammakarzinoms als chronische Erkrankung bei. Für die vorliegende Untersuchung ist hierbei die Frage, ob CRF bei Mammakarzinom-Patientinnen in Verbindung mit den auch bei hochbetagten Gesunden vorkommenden Schlaf-, Tages- und Ruhe/Aktivitätsrhythmus-Störungen auftritt, von besonderer Bedeutung.

Einleitung

Die überwiegende Mehrheit physiologischer Rhythmen haben adaptiven Charakter und ermöglichen dem Organismus eine Anpassung und Synchronisation zu den periodischen Veränderungen der Umgebung. Rhythmen stellen daher ein wesentliches Element einer effizienten bzw. „sinnvollen“ Anpassung eines Individuums an die es umgebenden Bedingungen dar. Durch Krankheit und im Alter scheint diese Plastizität mitunter gravierend vermindert und könnte auch bei Mammakarzinom-Patientinnen zu einer verminderten Leistungsfähigkeit und Lebensqualität beitragen. Ebenfalls könnte eine geringere Adaptationsfähigkeit zu einer chronisch übermäßigen Beanspruchung mit konsekutivem Distress führen. Für die als verminderte Adaptationsfähigkeit bezeichneten Schlaf-, Tages- und Ruhe/Aktivitätsrhythmus-Störungen könnten bei Erkrankten und hochbetagten gesunden Menschen eine vergleichbare, ebenfalls abweichende Ausprägung und Beziehungen zu Fatigue, Distress und anderen Persönlichkeitsmerkmalen aufweisen. Da Fatigue, Distress und gestörter Schlaf besonders auch im Rahmen der Mammakarzinom-Erkrankung einen hohen Stellenwert einnehmen, erscheint die explorative Untersuchung von Brustkrebspatientinnen und hochbetagten gesunden Frauen zum Erlangen weiterer Einblicke in das komplexe Beziehungsgeflecht zwischen rhythmologischer Dysadaptation, Fatigue und Distress angebracht. Da rhythmologische Dysadaptation gerade erst durch vielfältige im Alltag zu verarbeitende Einflüsse erscheint, sollen die für diese Untersuchung erforderlichen Messungen nicht die natürliche Tagesaktivität beeinträchtigen und soweit möglich ambulant erfolgen.

Im Vergleich zu dem durch unterschiedliche gebräuchliche Testinstrumente verhältnismäßig einfach zu erfassenden Fatigue- und Distress-Ausmaß ist die Darstellung des Tagesrhythmus einschließlich des Schlafes mit größerem Aufwand verbunden. Der Goldstandard der physiologischen Schlaferfassung, die Polysomnographie, ist mit einem hohen Untersuchungs- und Kostenaufwand verbunden und eignet sich zudem nur eingeschränkt für die ambulante Anwendung. Weniger aufwendige Schlafstadienklassifikationssysteme eignen sich meist nur als Schlafscreening-Methode. So bietet die Erfassung subjektiver Alterationen des Schlafes gegenüber der aufwendigen physiologischen Schlaferfassung naturgemäße Vorteile. Hierfür sind unterschiedliche Erhebungsmethoden wie etwa eine strukturierte Schlafanamnese, Schlaffragebögen und Schlaftagebücher entwickelt worden. Die einfache Erhebung subjektiver Schlafangaben durch Schlaftagebücher ist auch durch den prospektiven Charakter interessant. Auch wenn die so ermittelten Werte im Gegensatz zur Polysomnographie keine physiologischen Daten liefert, ermöglichen Schlaftagebücher eine reliable und valide Einschätzung von Schlafstörungen (Coates et al. 1982). In Deutschland ist die Verwendung des Schlafprotokolls der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) für diese Zwecke gebräuchlich

Einleitung

und erscheint in Kombination mit einer automatischen Schlafscreening-Untersuchung für den Einsatz in dieser Studie geeignet.

Wie bei der Schlaferfassung stellen sich bei der Messung des Tagesrhythmus spezifische Schwierigkeiten dar. Daher wird an dieser Stelle auf die begriffliche Abgrenzung des Tagesrhythmus von dem unter Laborbedingungen, bei möglichst vollständiger Kontrolle exogener Einflüsse, darstellbaren Zirkadianrhythmus hingewiesen. Der aus der Interaktion endogener und exogener Einflüsse resultierende Tagesrhythmus wird bimodal durch den aus Aktivierungsphasen sowie Ruhephasen und Schlaf gegliederten Ruhe/Aktivitätsrhythmus gebildet. Für die physiologische Messung des Ruhe/Aktivitätsrhythmus hat die Aktigraphie zunehmend an Bedeutung gewonnen. Auch andere Tagesrhythmusfunktionen, wie der Tagesgang vieler Hormone und Zytokine, unterschiedlicher Blutzellen, der Körperkerntemperatur sowie der Herzfrequenz und des Blutdrucks, lassen Rückschlüsse auf den Tagesrhythmus zu (Touitou und Focan 1998). Da die oben genannte Adaptation physiologischer Rhythmen an die Umweltgegebenheiten vermutlich überwiegend durch die vegetative Funktionsbereitschaft des Organismus bestimmt wird, ist aus unserer Sicht die Verwendung einer Langzeit-EKG-Messung zur Beurteilung des Tagesrhythmus für diese Untersuchung zweckmäßig, da sie auch eine Beurteilung des autonomen Nervensystems ermöglicht. Neben der Messung der vegetativ modulierten Herzfrequenz im Tagesverlauf könnte auch die Erfassung weiterer, möglicherweise gesundheitsrelevanter, vegetativer Körperfunktionen wichtige Erkenntnisse liefern. Eine große Zahl essentieller Funktionen sind vegetativ reguliert und erfahren bei Krankheit eine zumindest partielle Dysregulation. Einen weiteren Beitrag zum Verständnis autonom regulierter Abläufe auf Reize und im Genesungsprozess wurde durch die Arbeitsgruppe um Hildebrandt geleistet (Gutenbrunner und Hildebrandt 1998). Für die psychometrische Abbildung vegetativer Prozesse wurde von Kröz et al. ein Frageninventar zur *autonomen Regulation* entwickelt (Kröz et al. 2008a; Kröz et al. 2000a). Da mit der *Skala zur autonomen Regulation* Bezüge zur Gesundheit sowie zur Lebensqualität gezeigt werden konnten, könnte die weitere Forschung zur psychometrischen Erfassung autonomer Funktionen das Verständnis vegetativer Körperfunktionen und deren Bedeutung für Gesundheit und Krankheit erhöhen.

Da der Umgang mit Fatigue, Distress sowie Schlaf-, Ruhe/Aktivitäts- und Tagesrhythmusstörungen neben vegetativen Reaktionen auch psycho-emotionale oder mentale Bewältigungsmöglichkeiten erfordert, erscheint für diese Untersuchung auch die Erfassung dieser Dimensionen sinnvoll. Erst in jüngerer Zeit wird in der medizinischen Forschung zu den die Lebensqualität negativ beeinträchtigenden Faktoren die Bedeutung protektiver gesundheitsrele-

Einleitung

vanter Persönlichkeitsmerkmale untersucht. Hierbei ist das im Rahmen des von Antonovsky vorgestellten salutogenetischen Gesundheitsmodells *Kohärenzgefühl* (Sense of Coherence) ein für die Stressbewältigung bedeutsames Persönlichkeitsmerkmal (Antonovsky 1987). Das die drei gesundheitserhaltenden Faktoren Verstehbarkeit, Handhabbarkeit und Sinnhaftigkeit umfassende Konzept gewinnt auch in der psychoonkologischen Forschung zunehmend an Bedeutung. Ein auf das salutogenetische Konzept gründende, speziell für die Anwendung in der onkologischen Forschung entwickeltes Frageninventar, findet daher in dieser Untersuchung Anwendung (Kröz et al. 2007).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu einem besseren Verständnis der genannten komplexen Wechselbeziehungen zwischen Schlaf-, Ruhe/Aktivitäts- und Tagesrhythmusstörungen und der für viele Brustkrebspatientinnen relevanten CRF beizutragen. In der als Pilotstudie konzipierten Untersuchung sollen durch die explorative Auswertung relativ breit erfasster, möglicher fatiguerelevanter Einflussfaktoren hypothesengenerierende Hinweise für größere Folgestudien gewonnen werden. Zunächst sind für die explorative Herangehensweise folgende Fragestellungen vorrangig:

1. Weisen die untersuchten Brustkrebspatientinnen die für diese Patientengruppe vorbeschriebene Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Fatigue und Distress auf und
 - welche Fatigue-Dimensionen sind dabei von primärer Bedeutung?
 - zeigen auch hochbetagte gesunde Frauen Fatigue und Distress?
2. Zeigen Mammakarzinom-Patientinnen und alte Frauen Alterationen des Tagesrhythmus mit besonderer Berücksichtigung des Ruhe/Aktivitätsrhythmus und des Schlafes? Dabei ist von besonderem Interesse, ob auch krankheitsfreie Mammakarzinom-Patientinnen die für Betroffene mit metastasierter Tumorerkrankung vorbeschriebenen Tagesrhythmusstörungen aufweisen?
3. Bestehen korrelative Bezüge zwischen den Parametern der physiologischen Schlaf- und Ruhe/Aktivitätsrhythmus-Messung und den psychometrisch erhobenen Parametern zur Fatigue, Distress, autonomer Regulation sowie den Protokollangaben zum Schlaf?
4. Finden sich bei Mammakarzinom-Patientinnen und bei hochbetagten gesunden Frauen Hinweise für möglicherweise, in Hinblick auf Fatigue und Distress, protektive Eigenschaften eines gut entwickelten Kohärenzgefühls?

Einleitung

Hierzu werden in einer Fall-Kontroll-Studie Brustkrebspatientinnen, altersangepasste gesunde Frauen und gesunde Seniorinnen mittels Langzeit-EKG, Schlafscreening-Untersuchung und einem Schlafprotokoll untersucht. Zusätzlich erfolgen bei den Probandinnen die psychometrische Erhebung von Fatigue, Distress, autonomer Regulation, interner Kohärenz und Lebensqualität.

2 Methodik

2.1 Probandinnenauswahl

2.1.1 Aufnahmekriterien Mammakarzinomgruppe

Folgende Aufnahmekriterien galten für die Mammakarzinomgruppe:

- Frauen im Alter zwischen 25 – 65 Jahren
- Histologisch gesichertes Mammakarzinom
- Karnofsky-Index ab 50 %
- Einen Monat vor Studienaufnahme keine Zytostatikatherapie
- Einen Monat vor Studienaufnahme keine Radiatio

2.1.2 Aufnahmekriterien Kontrollgruppe

Folgende Aufnahmekriterien galten für die Kontrollgruppe:

- Frauen im Alter zwischen 25 – 65 Jahren
- Einhaltung einer Matching-Vorgabe von ± 5 Jahren zur Mammakarzinomgruppe
- Keine bekannte Malignomerkkrankung
- Kein manifester Diabetes mellitus
- Keine schwerwiegende organische Erkrankung
- Keine manifeste Psychose

2.1.3 Aufnahmekriterien Seniumgruppe

Für die Seniumgruppe wurden folgende Aufnahmekriterien festgelegt:

- Frauen im Alter zwischen 65 – 95 Jahren
- Bewusstseinsstabilität nach dem Mini-Mental-Score
- Mobilität (Aktivitätsgrad 2 und 3 nach Siegmar, Werte ≤ 10 in der Physical Self Maintenance Scale)
- Keine bekannte Malignomerkkrankung
- Kein manifester Diabetes mellitus
- Keine manifeste Psychose
- Keine manifeste Depression (Werte ≤ 5 in der Geriatric Depression Scale)

2.1.4 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme galten:

- Jünger als 25, älter als 95 Jahre
- Temperatur beeinflussende Medikamente, wie NSAR, Corticoide
- Schlafmittelgebrauch
- Antiarrhythmische Therapie
- Digitalisierung
- Absolute Arrhythmie
- nicht beherrschte Schmerzzustände
- Manifeste Diabetes mellitus
- Manifeste Psychose
- Bekannte Polyneuropathie
- Bekannte Koronare Herzkrankheit
- andere akute oder schwerwiegende organische Erkrankungen

Die genannten Ausschlusskriterien wurden für alle Studiengruppen angewendet. Die gruppenspezifischen Ausschlusskriterien ergaben sich aus den genannten allgemeinen Ausschlusskriterien und den gruppenspezifischen Einschlusskriterien.

2.2 Aufklärung der Probandinnen

Die Aufklärung der Studienteilnehmerinnen erfolgte mündlich und schriftlich mindestens einen Tag vor Studienteilnahme. Im Aufklärungsgespräch wurde informiert über:

1. Zielsetzung der Untersuchung
2. Ablauf und Dauer der Messung
3. Mögliche Risiken der Untersuchung
4. Versicherungsschutz
5. Bestimmungen zum Datenschutz
6. Freiwilligkeit der Teilnahme

Hierbei wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass bei nach der mündlichen Aufklärung und während der Messung auftretenden Fragen jederzeit an den Untersucher gerichtet werden können. Bei dem Aufklärungsgespräch wurden das Studieninformationsblatt und die Einwilligungserklärung in doppelter Ausführung den Studienteilnehmerinnen zur Unterschrift

übergeben, wovon ein Exemplar zum Verbleib bei den Probandinnen bestimmt war und ein Exemplar dem Untersucher vor Beginn der Untersuchung ausgehändigt wurde.

Im Rahmen des Aufklärungsgespräches wurde auch ermittelt, ob Studienteilnehmerinnen derzeit an anderen Studien teilnehmen. (Studieninformationsblatt und Einwilligungserklärung sind im Anhang aufgeführt.)

2.3 Rekrutierung der Probandinnen

2.3.1 Mammakarzinomgruppe

Die Rekrutierung der Teilnehmerinnen erfolgte über das Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, über eine gynäkologische, eine onkologische und eine allgemeinmedizinische Praxis in Berlin. In regelmäßigen Abständen wurden behandelnde Ärzte der genannten Einrichtungen gebeten zu prüfen, ob sie aktuell für eine mögliche Teilnahme an dieser Studie geeignete Patientinnen behandeln. Potentielle Studienteilnehmerinnen wurden dann durch den Doktoranden angesprochen, ob diese zu einer Studienteilnahme bereit wären und die Aufnahmekriterien erfüllen. Für die Auswahl der Probandinnen galten die oben dargestellten Aufnahme- und Ausschlusskriterien. Die Datenerfassung fand zwischen Mai 2005 und September 2006 statt.

2.3.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 17 gesunden Frauen, die sich aus Mitarbeiterinnen des Gemeinschaftskrankenhauses Havelhöhe in Berlin sowie aus einer Gemeinschaftspraxis in Öschelbronn und privaten Bekannten des Doktoranden zusammensetzte. Für die Auswahl der Probandinnen galten die oben dargestellten Aufnahme- und Ausschlusskriterien. Besonderen Wert wurde auf die Einhaltung des Alters-Matchings mit einer Matchingvorgabe von +/- fünf Jahren gelegt. Die Datenerhebung erfolgte zwischen Mai 2005 und September 2006.

2.3.3 Seniumgruppe

Die Rekrutierung der hochbetagten Frauen erfolgte in einem Seniorenwohnheim in Niefern-Öschelbronn sowie im Bekanntenkreis des Doktoranden. Im Seniorenwohnheim erfolgten die Bekanntgabe und eine Vorabinformation des Studienvorhabens auf einer Heimbewohner-versammlung durch einen dort behandelnden Arzt. An einer Studienteilnahme interessierte

Methodik

Damen konnten sich in eine Liste eintragen und wurden bei einem zweiten Treffen mit dem Doktoranden über die Studie informiert. Bei fortbestehender Bereitschaft an der Studie teilzunehmen, erfolgte die individuelle Vereinbarung eines geeigneten Termins zur Untersuchungsdurchführung. Für die Auswahl der Probandinnen in der Seniumgruppe galten die oben dargestellten Aufnahme- und Ausschlusskriterien. Die Datenerhebung erfolgte zwischen Mai 2005 und Juni 2006.

2.4 Votum der Ethikkommission der Charité Berlin

Dem Vorhaben der Untersuchung wurde unter der Antragsnummer EA1/006/06 am 14.03.2006 von dem Ethikausschuss 1 am Campus Mitte der Charité in Berlin zugestimmt.

2.5 Untersuchungsmethoden

2.5.1 Befragungsmethoden

2.5.1.1 Strukturiertes Interview

Mit allen Probandinnen wurde ein strukturiertes Interview (www.pflegewiki.de/wiki/Interview, zuletzt abgerufen am 30.4.2008) zur Erhebung soziodemographischer Daten, der Anamnese zum Gesundheitsstatus und zum Medikamentengebrauch geführt. Das strukturierte Interview wurde in der Karzinomgruppe um ein Datenblatt zur Erhebung krankheitsspezifischer Daten erweitert. (Das Formblatt zum strukturierten Interview und das Datenblatt zur Erhebung krankheitsspezifischer Daten sind im Anhang aufgeführt.)

2.5.1.2 Fragebögen

Alle Fragebögen sind in der verwendeten Form mit dem jeweiligen Auswertungsschlüssel im Anhang aufgeführt.

2.5.1.2.1 Skala zur autonomen Regulation (aR)

Die Fragen zur autonomen Regulation dienen der psychometrischen Erhebung autonomer Funktionsbereiche und stellen eine Weiterentwicklung der von Rudolf Steiner bereits 1920 vorgeschlagenen Anamnesefragen dar, die als „Schlüssel Fragen zur Konstitution“ bezeichnet werden (Steiner 1920; Weckenmann et al. 1995). Die „Schlüssel Fragen zur Konstitution“ umfassen körpereigene autonome Funktionsbereiche wie Schlafen und Wachen, Schwindel und Orthostase, Wärme- und Verdauungsregulation sowie Aktivität und Leistungsfähigkeit und sollen die Beurteilung allgemeiner Wechselwirkungen zwischen der seelisch-geistigen und der körperlich-funktionell-vegetativen Ebene ermöglichen (Weckenmann et al. 1995). Die durch Weckenmann und Kröz et al. erfolgte wissenschaftliche Prüfung des von Steiner vorgestellten Fragenkomplexes führte zunächst zur Entwicklung eines die genannten Regulationsbereiche erfassenden Frageninventars (Kröz et al. 2000a; Kröz et al. 2000b; Weckenmann et al. 1995). Eine von Kröz et al. 2003 vorgestellte 12-Item-Skala bewies befriedigende bis gute Reliabilitäts- und Validitätskriterien und war auf die Erfassung konstitutioneller Regulationstypologien ausgerichtet (Kröz et al. 2003). Durch weiterführende Itementwicklungen wurde eine 18 Items umfassende Langversion erstellt, die faktorenanalytisch drei Subskalen (orthostatisch-zirkulative-, Ruhe/Aktivitäts- und Verdauungsregulation) ergab (Kröz et al.

2008a). Zusätzlich wurde das Konzept um eine veränderungssensitive State-Version erweitert um konstitutionelle (Trait) autonome Regulation von aktuellem Regulationsverlust zu unterscheiden.

Das hier verwendete Frageninventar liegt heute in einer für die Erfassung konstitutioneller vegetativer Marker konzipierten Trait-Version und einer auf die Beurteilung des momentanen autonomen Regulationszustandes ausgerichteten State-Version vor. Die State- und Trait autonomen Regulationsskalen setzen sich aus mehreren zur Erfassung der unterschiedlichen Bereiche des subjektiv eingeschätzten vegetativen Regulationszustandes dienenden Subskalen zusammen. Bezüge zu Gesundheit, Krankheit, Konstitution und Persönlichkeitsmarkern konnten gezeigt werden (Kröz et al. 2005a; Kröz et al. 2003).

2.5.1.2.1.1 State-Version der Skala zur autonomen Regulation (SaR)

Die State-Version der autonomen Regulation (SaR) wird durch vier Subskalen abgebildet, denen die Items folgendermaßen zugeordnet werden (Kröz et al. 2005b):

- Subskala zur orthostatisch-zirkulativen Regulation (o/c-SaR): Item 2, 11, 13, 16
- Subskala zur Ruhe/Aktivitäts-Regulation (r/a-SaR): Item 1, 4, 7, 8, 9, 10, 14, 17, 18
- Subskala zur Verdauungsregulation (d-SaR): Item 3, 5
- Subskala zur Schwitzregulation (sw-SaR): Item 6, 12, 15

2.5.1.2.1.2 Trait-Version der Skala zur autonomen Regulation (TaR)

Die Trait-Version der autonomen Regulation (TaR) umfasst drei Subskalen, denen die Items folgendermaßen zugeordnet werden (Kröz et al. 2008a):

- Subskala zur orthostatisch-zirkulativen Regulation (o/c-TaR): Item 1, 5, 6, 9, 11, 14, 15
- Subskala zur Ruhe/Aktivitäts-Regulation (r/a-TaR): Item 2, 3, 4, 7, 8, 10, 16, 17
- Subskala zur Verdauungsregulation (d-TaR): Item 12, 13, 18

2.5.1.2.2 Cancer Fatigue Skala (CFS-D)

Die von Okuyama et al. in Japan entwickelte Cancer Fatigue Skala ist ein hoch reliables und valides dreidimensionales Frageninventar zur Erfassung verschiedener Dimensionen von Fatigue bei Krebspatienten (Okuyama et al. 2000a; Okuyama et al. 2000b). Das 15-Item-Inventar beinhaltet drei Subskalen zur Erhebung körperlicher, affektiver und kognitiver Komponenten krebsassoziierter Fatigue. Die von Kröz et al. validierte deutsche Version (CFS-D)

ermöglicht mit einer sehr guten internen Konsistenz (Cronbachs- α : $r = 0,94$) und einer guten Retest-Reliabilität von $r = 0,82$ sowie mit guter Validität, das multidimensionale Konstrukt *Cancer Related Fatigue* zu erfassen. Somit ist dieses Instrument auch für den deutschen Sprachraum geeignet (Kröz et al. 2008c). Die Dreidimensionalität wurde auch für die deutsche Version der Skala bestätigt. Die Zuordnung der Fragen zu den Subskalen unterscheidet sich nur bei zwei Items und sieht wie folgt aus:

- Subskala zur körperlichen Erschöpfung/Vitalität: Item 1, 2, 3, 6, 9, 12
- Subskala zur affektiven Erschöpfung: Item 5, 8, 14, 15
- Subskala zur kognitiven Erschöpfung: Item 4, 7, 10, 11, 13

2.5.1.2.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond und Snaith 1983) ist ein etabliertes Testinstrument zur Selbstbeurteilung von Angst und Depression milder und mittelschwerer Ausprägung, die zum Einsatz bei somatisch Kranken konzipiert wurde. Die deutsche Version (HADS-D) wurde durch Herrmann et al. validiert und liegt als Testmanual vor (Herrmann et al. 1995). In der deutschen Eichstichprobe ($n = 6200$) wurde ein Cronbach- α von $0,80$ für die Angst- und von $0,81$ für die Depression-Subskala bei einer Retest-Reliabilität von $r = 0,84$ (Angst) bzw. $r = 0,85$ (Depression) nach zwei Wochen ermittelt. Die HADS erfasst mit jeweils sieben Items die Skalen *Angst* und *Depression*. Bei Subskalenwerten zwischen acht und zehn ist erhöhte Angst oder Depression möglich, bei Subskalenwerten ab elf wahrscheinlich.

- Items der Angst-Subskala (A-HADS): 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13
- Items der Depression-Subskala (D-HADS): 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14

2.5.1.2.4 Skala zur Internen Kohärenz (IKS)

Die Skala zur Internen Kohärenz (IKS) ist ein 10-Item-Frageinventar, das auf dem Hintergrund des von Antonovsky vorgestellten Konzeptes des „Sense of Coherence“ (SOC), jedoch mit spezifischem Bezug auf onkologische Patienten entwickelt wurde. Antonovskys Konzept der Salutogenese beschreibt den Einfluss der drei Komponenten Verstehbarkeit (comprehensibility), Handhabbarkeit (manageability) und Sinnhaftigkeit (meaningfulness) als Basis für eine gesundheitsrelevante Lebenseinstellung mit Auswirkung auf das Überleben (Antonovsky 1987). Die IKS ist im Vergleich zu gängigen Testinstrumenten zum SOC inhaltlich gestrafft und auf onkologisch relevante Fragen zum Wärmereleben, globalen

Gesundheitsempfinden, zur inneren Haltung sowie zu Mut und Hoffnung erweitert. In einer Validierungsstudie mit 57 Krebspatienten sowie 57 alters- und geschlechtsangepassten Kontrollen bewies die IKS eine gute bis sehr gute Reliabilität (Cronbach- α = 0,91; Retest-Reliabilität: $r = 0,82$) und Veränderungssensitivität unter Chemotherapie (Kröz et al. 2007).

2.5.1.2.5 Herdecker Fragebogen zur Lebensqualität (HLQ)

Der Herdecker Fragebogen zur Lebensqualität (HLQ) besteht in seiner überarbeiteten Version aus 35 Items, welcher in 6 Skalen *Initiativkraft & Interesse (Initiative Power & Interest, 13 Items)*, *soziale Interaktion (Social Interaction, 7 Items)*, *mentale Ausgeglichenheit (Mental Balance, 7 Items)*, *Beweglichkeit (Motility, 4 Items)*, *körperliche Beschwerden (Physical Complaints, 2 Items)* und *Verdauungs-Wohlbefinden (Digestive Well-Being, 2 Items)* wesentliche Aspekte globaler Lebensqualität abbildet (Ostermann et al. 2005). Der HLQ wurde an einer deutschen Stichprobe entwickelt (Kümmel und Schulte 1996) und an internistischen Patienten ($n = 2461$) weiter evaluiert (Ostermann et al. 2005). Der HLQ zeigt mit einem Cronbach- α von 0,94 exzellente Reliabilitäts-Kriterien. Die multifaktorielle Struktur der Skala konnte faktorenanalytisch bestätigt werden. Zudem zeigen sich deutliche korrelative Bezüge zu anderen Lebensqualitätsfragebögen.

2.5.1.2.6 Schlafprotokoll der deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin

Das in vorliegender Pilotstudie verwendete Schlafprotokoll gliedert sich in ein Abendprotokoll und ein Morgenprotokoll und dient der Beurteilung von Schlafgewohnheiten. Vor dem Lichtlöschen sind im Abendprotokoll die Zeiten des Zubettgehens (time to bed = TTB) festzuhalten sowie subjektive Angaben zum aktuellen Müdigkeits- und Tagesbefinden zu machen (z.B. „wie frisch/müde fühlen Sie sich jetzt“). Nach dem Aufstehen erfolgt die Bewertung der morgendlichen Erholung („wie frisch/müde fühlen Sie sich jetzt“) sowie des morgendlichen Befindens. Dabei sind die Zeiten des Lichtlöschens, des Einschlafens und die daraus folgende Schlaflatenz, Häufigkeit und Dauer nächtlicher Wachzeiten, Aufwach- und Aufstehzeit zu protokollieren (www.charite.de/dgsm/dgsm/fachinformationen_frageboegen_schlafstagebuecher.php?language=german, zuletzt abgerufen am 17.2.2007).

2.5.1.3 Altersspezifische Fragebögen

Bei den altersspezifischen Fragebögen handelt es sich um vier Frageinventare, die als validierte und etablierte Testinstrumente in Medizin und Altersforschung eingesetzt werden und sich zur multidimensionalen Erfassung „gesunden Alterns“ (Kruse 2002; Paaschen 2005) eignen. Durch die Verwendung mehrerer Frageninventare soll eine möglichst vollständige Erfassung der unterschiedlichen im Alter relevanten Gesundheitsdimensionen erreicht werden. Im Einzelnen wurden folgende Skalen eingesetzt:

- die *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) zur Erfassung des derzeitigen Gesundheitsstatus (Linn et al. 1968; Parmelee et al. 1995)
- die *Physical Self-Maintenance Scale* (PSMS) zur Einschätzung der körperlichen Funktion in Alltagssituationen (Lawton und Brody 1969),
- die von Leshner und Berryhill vorgestellte Kurzversion der *Geriatric Depression Scale* (GDS) mit Fragen zur altersadaptierten Erfassung der Stimmungslage (Leshner und Berryhill 1994) und
- eine 20-Item-Kurzversion der *Mini Mental State Examination* (MMSE) zum Demenzausschluss (Folstein et al. 1975; Paaschen 2005)

2.5.2 Apparative Untersuchungsmethoden

2.5.2.1 Langzeit-EKG-Messung (LZ-EKG)

Die Langzeit-EKG-Messung wurden mit einem MK3-ETA-Recorder der Firma TOM-Medical durchgeführt. Der Recorder dient zur Aufzeichnung einer 1-Kanal Brustwandableitung des EKGs und ist für die Messdauer von 24-Stunden ausgelegt. Zur Festlegung des Messprofils erfolgte die Konfiguration des Recorders über die PC-Software „MK3 Setup“ (TOM-Medical). Dabei wurde eine Aufzeichnungsqualität von 128Hz und 12bit gewählt. Die Daten wurden in digitaler Form auf einer CompactFlashTM Speicherkarte gespeichert und über einen entsprechenden Kartenleser in einen PC übertragen. Das Gerät konnte während der Messung in einer speziellen Tragetasche umgehängt oder am Gürtel befestigt werden.

2.5.2.2 Elektrophysiologische Schlafscreening-Untersuchung mittels QUISI®

Die automatische elektrophysiologische Schlafscreening-Untersuchung erfolgte mit einem QUISI®-Recorder. QUISI® ist ein durch Mikrocontroller gesteuerter Schlafanalysator mit einer automatischen Schlafstadienklassifikation durch neuronale Netze für die frontale 1-kanalige EEG-Ableitung. Die Verarbeitung des EEG erfolgt in 30 Sekunden-Epochen bei einem Messbereich von 250 μ V und einer Abtastfrequenz von 128Hz. Ein auf die Stirn angebrachter Elektrodenstreifen verbindet eine aktive Elektrode mit dem Gerät. Über ein Kabel wurde das Gerät zum Transfer der Daten mit einem PC verbunden, wo mit der entsprechenden Software die Auswertung der Messung erfolgte.

2.6 Untersuchungsablauf

2.6.1 Mammakarzinom- und Kontrollgruppe

Mit Ausnahme von zwei in der Mammakarzinomgruppe stationär stattgefundenen Messungen, erfolgte die Untersuchung unter ambulanten Bedingungen. Ein Aufklärungsgespräch wurde in der Regel bei Rekrutierung der Probandinnen, jedoch mindestens einen Tag vor dem verabredeten Termin geführt. Spätestens vor Beginn der Messung wurde ein von der Probandin unterschriebenes Exemplar der Einwilligungserklärung zur Studie dem Untersucher übergeben.

Der im Aufklärungsgespräch geschilderte Untersuchungsablauf wurde am Messtermin nochmals besprochen und Fragen seitens der Probandin wurden durch den Untersucher beantwortet. Die Probandinnen wurden im Umgang mit dem Schlafanalysegerät geschult, um es vor Beginn der Nachtruhe selbständig anzulegen. Bei Bedarf konnten Probandinnen telefonisch in der Bedienung der Messgeräte durch den Untersucher instruiert werden.

Es folgte das strukturierte Interview, die Anlage des EKG-Recorders und die Übergabe der Frageninventare, die von den Probandinnen während der Messung ausgefüllt wurden.

Vorgesehen war eine 24-stündige Messung mit Beginn um 9:30 Uhr und Ende am Folgetag um 9:30 Uhr. Die Studienteilnehmerinnen wurden aufgefordert für den Messzeitraum ein Aktivitätsprotokoll zu führen. Zubettgehzeit und die Zeit des Lichtlöschens waren im Aktivitätsprotokoll und im Schlafprotokoll minutengenau zu dokumentieren. Das Schlafprotokoll der DGSM war für den Zeitraum einer Woche zu führen, wobei der Tag der Messung als Tag 1 festgelegt wurde.

2.6.2 Seniumgruppe

Der Untersuchungsablauf in der Kontrollgruppe folgte in wesentlichen Zügen dem Vorgehen in der Mammakarzinom- und Kontrollgruppe. Lediglich bei der Messung zur Schlafanalyse ergaben sich Abweichungen. Die Anlage des QUISI[®]-Recorders in der Seniumgruppe erfolgte durch den Untersucher vor Beginn der Nachtruhe zu einem mit den Probandinnen vorab vereinbarten Zeitpunkt.

2.7 Auswertung

2.7.1 Befragungsmethoden

2.7.1.1 Strukturiertes Interview

Die im halbstandardisiertem Interview erhobenen soziodemographischen Daten, die Daten zur Gesundheits- und Medikamentenanamnese sowie die in der Mammakarzinomgruppe erhobenen krankheitsspezifischen Daten wurden in Gruppen zusammengefasst und in einfachen Häufigkeitstabellen dargestellt.

2.7.1.2 Frageninventare

2.7.1.2.1 Fragen zur autonomen Regulation – State-Version (SaR)

Fragen zur aR in der State-Version bieten jeweils fünf Antwortmöglichkeiten mit einer Skalierung von 1 bis 5 an. Dabei steht 1 für niedrige autonome Regulation und 5 für hohe autonome Regulation. Die Addition der einzelnen Itemwerte ergibt einen Gesamtscore zur SaR von minimal 18 (= niedrige aR) bis maximal 90 (= hohe aR) Punkten. Für die Subskalen sind folgende Werte möglich:

- Subskala zur orthostatisch-zirkulativen Regulation: 4 – 20 Punkte
- Subskala zur Ruhe/Aktivitäts-Regulation: 8 – 40 Punkte
- Subskala zur Verdauungsregulation: 3 – 15 Punkte
- Subskala zur Schwitzregulation: 3 – 15 Punkte

2.7.1.2.2 Fragen zur autonomen Regulation – Trait-Version (TaR)

Die 18 Items der Trait-Version zur aR erlauben jeweils drei Antwortmöglichkeiten. Die Skalierung der drei möglichen Antworten erfolgte von 1 bis 3. Dabei steht 1 für niedrige autonome Regulation, 3 für hohe autonome Regulation. Insgesamt können im Gesamtscore zur aR minimal 18 (=niedrige aR) und maximal 54 (=hohe aR) Punkte erreicht werden. In den Subskalen ist folgende Werteverteilung möglich:

- Subskala zur orthostatisch-zirkulativen Regulation: 7 - 21 Punkte
- Subskala zur Ruhe/Aktivitäts-Regulation: 8 – 24 Punkte
- Subskala zur Verdauungsregulation: 3 – 9 Punkte

2.7.1.2.3 Cancer Fatigue Skala (CFS-D)

Die 15 Items der CFS-D werden den Subskalen zur körperlichen, affektiven und kognitiven Erschöpfung mit je fünf Fragen zugeordnet. Für jede Frage existieren fünf Antwortmöglichkeiten mit einer Skalierung zwischen 0 und 4. Die Addition der einzelnen Werte ergibt einen Gesamtscore von minimal 0 bis maximal 60 Punkten wobei, niedrige Werte für ein niedriges und hohe Werte für ein hohes Maß an Fatigue (60 = maximale Erschöpfung) stehen. Für die ergebnen sich folgende Werte:

- Subskala zur körperlichen Erschöpfung/Vitalität: 0 – 24 Punkte
- Subskala zur kognitiven Erschöpfung: 0 – 20 Punkte
- Subskala zur affektiven Erschöpfung: 0 – 16 Punkte

2.7.1.2.4 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Aus der 14-Item-Skala zur Selbstbeurteilung von Angst und Depression werden eine Angst- und eine Depression-Subskala mit je sieben Fragen gebildet. Jedes Item besitzt vier Antwortoptionen mit einer Skalierung von 0 bis 3 Punkten. Durch Addition der Werte wird ein Summenscore gebildet, der für die Subskalen von 0 (keine Angst bzw. Depression) bis 21 (wahrscheinlich erhöhte Angst bzw. Depression) reicht.

2.7.1.2.5 Skala zur Internen Kohärenz (IKS)

Für die Fragen der IKS stehen fünf Antwortmöglichkeiten mit einer Skalierung von 1 bis 5 zur Verfügung. Die Addition der einzelnen Werte ergibt einen Gesamtscore mit minimal 10 (= sehr niedrige interne Kohärenz) bis maximal 50 (= sehr hohe interne Kohärenz) Punkten.

2.7.1.2.6 Herdecker Fragebogen zur Lebensqualität (HLQ)

Items des HLQ bieten 5 Antwortmöglichkeiten bei einer Skalierung von 0 bis 4. Die maximal möglichen Werte in den Subskalen werden durch die tatsächlich erreichten Werte dividiert und in Prozent (0 – 100%) ausgedrückt. Hohe Prozentwerte stehen für ein hohes Maß an Lebensqualität. Die Ergebnisse der psychosozial ausgerichteten Subskalen *Initiativkraft & Interesse*, *soziale Interaktion* und *mentale Ausgeglichenheit* mit insgesamt 27 Items sowie die der am körperlichen Befinden orientierten Subskalen *Beweglichkeit*, *körperliche Beschwerden* und *Verdauungs-Wohlbefinden* mit insgesamt 8 Items wurden zusammengefasst ausgewertet.

2.7.1.2.7 Schlafprotokoll der deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin

Die im Schlafprotokoll der deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) erhobenen Daten wurden für die drei Studiengruppen gesondert zusammengefasst und in Häufigkeitstabellen dargestellt. Zusätzlich wurde als Maß für den relativen Erholungswert des Schlafes die Differenz der Werte zu den Angaben von abendlicher und morgendlicher Müdigkeit bzw. Erholung („wie frisch/müde fühlen Sie sich jetzt“) gebildet. Der durch dieses Verfahren ermittelte Wert wird als Erholungs-Delta bezeichnet. Definitionen der Parameter des DGSM-Schlafprotokolls finden sich in Tabelle 1. Zur besseren Unterscheidung von vergleichbaren Parametern der Schlafscreening-Untersuchung wurden die betreffenden Variablen des Schlafprotokolls mit dem Indexzeichen „P“ versehen.

Tab. 1: Definitionen und Bewertung der im Schlafprotokoll erhobenen Parameter

TIB _P (time in bed)	Die gesamte im Bett verbrachte Zeit (Zeitdifferenz von Zubettgehzeit bis Aufstehzeit).
TST _P (total sleeptime)	Schlafzeit ohne Wachzeiten gebildet durch Subtraktion von Einschlafzeit, Gesamtdauer nächtlicher Wachzeiten und Zeitdifferenz zwischen morgendlichem Erwachen und Aufstehzeit von der TST _P .
SOL _P (sleep onset latency)	Einschlaflatenz (oder Schlaflatenz) definiert als die Zeit von <i>Licht aus</i> bis zum Einschlafen (Einschlafdauer).
Schlafeffizienz _P	Schlafeffizienz definiert als prozentualer Anteil der Gesamtschlafzeit von der im Bett verbrachten Zeit (TST/TIB).
Anzahl nächtlichen Erwachens	Die im Protokoll angegebene Häufigkeit für nächtliches Erwachen.
Gesamtdauer nächtlicher Wachzeiten	Die im Protokoll angegebene Dauer des nächtlichen Erwachens in Minuten.
Stimmung abends	Von 1 = sehr gut bis 6 = sehr schlecht
Müdigkeit abends	Von 1 = nicht müde bis 6 = sehr müde
Erholung morgens	Von 1 = sehr frisch bis 6 = nicht erholt
Erholungs-Delta	Der durch die Differenz „Müdigkeit abends“ – „Erholung morgens“ ermittelte Wert. Negative oder kleine Werte (Min. -5) stehen für ein geringes Erholungsmaß, große Werte (Max. 5) geben ein hohes Maß an Erholung an.

2.7.1.3 Altersspezifische Fragebögen

Die Auswertungen zu den altersspezifischen Fragebögen erfolgte nach den Testvorschriften der genannten Autoren. Dabei wurden die Fragen wie folgt bewertet:

- Die 14 Einzelfragen des CIRS zu den unterschiedlichen Organsystemen wurden mit 1 (=keine Einschränkung des jeweiligen Organsystems) bis 5 (=extrem schwere Einschränkung des jeweiligen Organsystems) bewertet. Im Gesamtscore konnten zwischen 14 (=gesund) und 70 (=multimorbid) Punkte erreicht werden.
- Die sechs Fragen der PSMS zu alltäglichen körperlichen Funktionen wurden bei körperlicher Einschränkung mit 0, bei voller Funktionsfähigkeit mit 1 bewertet. Im Gesamtscore können minimal 0 (= körperliche Einschränkung) bis 6 (= keine körperliche Einschränkung) Punkte erreicht werden.
- Die Fragen der Kurzversion des GDS werden mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet und nach Vorgabe des Originaltestes als „depressiv“ oder „nicht depressiv“ bewertet. Der Test ermöglicht keine bis 15 depressive Antworten: mehr als 5 „depressive“ Antworten machen eine Depression wahrscheinlich, bei mehr als 10 „depressiven“ Antworten besteht nahezu immer eine Depression.
- Für jedes nicht richtig beantwortete Item der 20-Fragen-Kurzversion der MMSE wurde ein Punkt von maximal 20 möglichen Punkten abgezogen. Werte zwischen 18 und 16 wurden als Grenzbereich zwischen pathologischem kognitiven Defizit und Normalbefund bewertet. Werte <16 kennzeichnen den Übergang in eine mindestens leichte Demenz.

2.7.2 Auswertung apparativer Untersuchungsmethoden

2.7.2.1 Auswertung des Langzeit-EKGs

Nach der Datenerfassung erfolgte die Bearbeitung der Datensätze der hierfür entwickelten Software *DarwinScientific* Version 1.6.8 (TOM-Medical). Nach der automatisch durchgeführten Schlagformanalyse (unterscheidet Normal- und Ventrikulärschlag) durch *DarwinScientific* wurden dabei erkannte Rhythmusstörungen systematisch durch den Untersucher beurteilt: Artefaktüberlagerte Bereiche wurden dabei markiert und so von der weiteren Berechnung der Herzfrequenz ausgeschlossen. Die Analyseergebnisse wurden anschließend exportiert und weiter mit *Chronos-Fit* bearbeitet.

In einem zweiten Schritt wurden die elektrokardiographisch gewonnenen Daten mittels dem Programm *Chronos-Fit* (Version 1.05) bearbeitet (Zuther und Lemmer 2004). Das Programm ist eine Weiterentwicklung des ursprünglich für die zirkadiane Auswertung von Blutdruckmessungen konzipierten ABPM-Fit und kann für die Rhythmusanalyse zirkadianer oder auch für den 24-Stunden-Rhythmus überschreitende Datenreihen verwendet werden. *Chronos-Fit* errechnet im linearen Analysemodus Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum für definierte Tag- und Nachtperioden. In einem zusätzlichen Rhythmusanalysemodus wird eine Berechnung von Mesor, Amplitude und Akrophase durchgeführt. Dies erfolgt durch die Anpassung einer Cosinus-Funktion an eine linear erfasste Datenreihe. In der von *Chronos-Fit* durchgeführten Rhythmusanalyse wird dazu eine partielle Fast Fourier Analyse und eine schrittweise Regressionstechnik genutzt (Zuther und Lemmer 2004). Für die Berechnungen der jeweiligen Tages- und Nachtwerte wurden die individuell für die Untersuchungsnacht angegebenen Zeiten aus dem Schlafprotokoll herangezogen. Dabei wurde die Nacht als von der protokollierten Zubettgehzeit bis zur protokollierten Aufstehzeit definiert.

Zusätzlich zu der mit *Chronos-Fit* durchgeführten Rhythmusanalyse erfolgte die Berechnung eines Tag-Nacht-Quotienten der Herzfrequenz (TNQ) zur dichotomen Tag-Nacht-Rhythmus-Abschätzung. Eine genaue Definition aller zur Beschreibung des 24-Stunden-Rhythmus der Herzfrequenz-Parameter sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tab. 2: Definition der zur Beschreibung des 24-Herzfrequenzrhythmus verwendeten Parameter

Mesor	<p>Mittel der durch die Rhythmusanalyse an die Daten angepassten Cosinus-Funktion. Der Mesor gibt bei rhythmischen Prozessen eine treffendere Abschätzung über das tatsächliche Mittel der Rhythmusfunktion als der arithmetische Mittelwert der Rohdaten.</p> <p>Hier: Abschätzung für das Mittelmaß der 24-Stunden-Herzfrequenz-Schwingung.</p>	
Akrophase	<p>Zeitpunkt des Maximums der durch die Rhythmusanalyse an die Daten angepassten Cosinus-Funktion.</p> <p>Hier: Abschätzung für die Zeit der maximalen Aktivierung der 24-Stunden-Herzfrequenz-Schwingung.</p>	
Amplitude	<p>Differenz zwischen maximaler (oder minimaler) Auslenkung und dem Mesor der durch die Rhythmusanalyse bestimmten Cosinus-Schwingung.</p> <p>Hier: Abschätzung für das Schwingungsausmaß der 24-Stunden-Herzfrequenz-Schwingung.</p>	
Tag-Nacht-Quotient (TNQ)	<p>Quotient des Tag-Mesors (protokollierte Aufsteh- bis Zubettgehzeiten) und des Nacht-Mesors (protokollierte Zubettgeh- bis Aufstehzeiten) der 24-Stunden-Herzfrequenz zur einfachen quantitativen Tag-Nacht-Rhythmus-Abschätzung.</p>	
	TNQ >1	Tag-Nacht-Rhythmus erhalten
	TNQ =1	kein vorhandener Tag-Nacht-Rhythmus
	TNQ <1	paradoxe Tag-Nacht-Rhythmus

2.7.2.2 Auswertung der automatischen-ambulanten Schlafanalyse mittels QUISI®

Die mittels der QUISI®-Schlafscreening-Untersuchung ermittelten Schlafparameter wurden zur Plausibilitätskontrolle mit den Angaben im Schlafprotokoll verglichen und fehlerhafte oder unplausible Messungen wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. In Tabelle 3 finden sich genaue Definitionen der verwendeten Schlafparameter. Zur besseren Unterscheidung von vergleichbaren Parametern des Schlafprotokolls wurden die betreffenden, durch die Schlafscreening-Untersuchung gewonnenen, Variablen mit dem Indexzeichen „Q“ versehen.

Da eine umfassende Auswertung des Schlafes auch chronobiologische Gesichtspunkte erfassen sollte, erfolgte neben der arithmetischen Auswertung der Schlafparameter auch eine visuelle Beurteilung der durch die elektrophysiologische Schlafscreening-Untersuchung bereitgestellten Schlafprofile (Hecht et al. 2008). Als vorrangiger Indikator für die Schlafbeurteilung wurde die rhythmische Abfolge der Schlafstadien beurteilt. Zusätzlich wurde die Schlafragmentation und die Einschlaf latenz für die Beurteilung der Schlafprofile herangezogen. Eine Einschlaf latenz von > 40 Minuten sowie > 10-maliges Erwachen in der Untersuchungs nacht wurde hierbei als auffällig gewertet.

Tab. 3: Definition der verwendeten Schlafparameter der Quisi®-Schlafmessung

TIB _Q (time in bed)	Zeit vom Einschalten bis Abschalten des Quisi®-Rekorders.
TST _Q (total sleeptime)	Schlafzeit ohne Wachzeiten
SPT (sleep period time)	Schlafzeit errechnet aus TIB _Q abzüglich der Einschlafzeit (SOL _Q).
SOL _Q (sleep onset latency)	Einschlaf latenz (oder Schlaflatenz) definiert als die Zeit von <i>Licht aus</i> (Angaben aus dem Schlafprotokoll) bis zum ersten Auftreten von NREM2.
Schlafeffizienz _Q	Schlafeffizienz definiert als prozentualer Anteil der Gesamtschlafzeit von der im Bett verbrachten Zeit (TST/TIB).
WASO (wake after sleep onset)	Gesamtdauer nächtlicher Wachzeiten anteilig in % von der Schlafzeit (SPT).
Schlafstadium 1	Als Non-Rapid-Eye-Movement 1 (NREM 1) definiertes Schlafstadium.
Schlafstadium 2	Als Non-Rapid-Eye-Movement 1 (NREM 2) definiertes Schlafstadium.
Tiefschlaf	Als Non-Rapid-Eye-Movement 3 und 4 (NREM 3 und NREM 4) definierte Schlafstadien.
REM	Rapid-Eye-Movement = REM-Schlaf

2.8 Verwendete statistische Verfahren

Die statistischen Berechnungen wurden mittels des Statistikprogramms SPSS für Windows Version 13.0 im Forschungsinstitut Havelhöhe durchgeführt. Nach Beendigung der Dateneingabe erfolgte eine Plausibilitätskontrolle durch eine unabhängige, im Umgang mit SPSS erfahrene Mitarbeiterin des Forschungsinstituts Havelhöhe.

Die Messwerte der Zielgrößen wurden exploratorisch untersucht und deskriptiv ausgewertet. Die Globalhypothesen wurden mit dem *Kruskal-Wallis-Test* auf dem statistischen Niveau von 5% geprüft. Bei signifikanten Unterschieden zwischen den drei Studiengruppen mittels des *Kruskal-Wallis-Tests* erfolgte in einem zweiten Schritt die paarweise Testung mit dem *U-Test nach Mann und Whitney*. Lediglich für soziodemographische Variablen beschränkte sich eine weitere paarweise Testung auf die jeweiligen Werte zwischen Mammakarzinom- und Kontrollgruppe.

Der *Kruskal-Wallis-Test* und der *U-Test nach Mann und Whitney* sind parameterfreie, auf Rangplatzsummen basierende statistische Tests. Beide Tests vergleichen im Rahmen einer Varianzanalyse, ob sich verschiedene unabhängige Stichproben hinsichtlich einer ordinalskalierten Variable unterscheiden. Der *Kruskal-Wallis-Test* wurde für die Anwendung bei mehr als zwei Stichproben entwickelt. Hierbei erfolgt die jeweilige Testung der Paarvergleiche nach dem Abschlusstestprinzip. Damit garantiert die Testprozedur den Gesamtfehler erster Art von 5%.

Die statistische Irrtumswahrscheinlichkeit wurde standardmäßig wie folgt bewertet:

- $>0,05$ nicht signifikant
- $\leq 0,05$ signifikant
- $\leq 0,01$ sehr signifikant
- $\leq 0,001$ hoch signifikant

Für die Prüfung korrelativer Zusammenhänge kam der *Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman* zum Einsatz. Da nicht auf Normalverteilung getestet wurde, kam dieses Vorgehen auch bei intervallskalierten Variablen zur Anwendung.

2.8.1 Umgang mit fehlenden Werten

Skalen oder Subskalen der eingesetzten Frageninventare wurden nicht gewertet, wenn ein oder mehr als ein von zehn Items ($\geq 10\%$) nicht beantwortet wurde. Fehlten weniger als 10% der Items einer Skala oder Subskala, wurde dieses Item durch Interpolation (Mittelwert auf zwei Stellen hinter dem Komma abgerundet) beantwortet.

2.8.2 Anmerkungen zur Ergebnisdarstellung

Sofern nicht anderes angegeben, wurden die Ergebnisse als Mittelwert (MW) \pm der ersten Standardabweichung (SD) angegeben. Die grafische Ergebnisdarstellung erfolgte vornehmlich durch Box-Whisker-Plots. Dabei umfasst die Box des Box-Whisker-Plots alle Daten von der 25. bis zur 75. Quartile. Der Median wird innerhalb der Box durch einen Querbalken gekennzeichnet. Die Whisker geben durch ihre Länge den 1,5-fachen Interquartilsabstand an. Ausreißer, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen, werden durch Kreise dargestellt. Ausreißer, die oberhalb des 3-fachen Interquartilsabstands liegen, sind durch Rhomben gekennzeichnet. In der Box findet sich zusätzlich eine Angabe zu der n-Zahl der für die Berechnung der jeweils untersuchten Variable zu Verfügung stehenden Studienteilnehmerinnen.

In den tabellarisch oder grafisch dargestellten Ergebnissen erfolgt die Angabe des Signifikanzniveaus häufig durch folgende Symbole :

- n.s. steht für „nicht signifikant“
- Ein Stern (*) entspricht einem p-Wert von $\leq 0,05$
- Zwei Sterne (**) entsprechen einem p-Wert von $\leq 0,01$
- Drei Sterne (***) entsprechen einem p-Wert von $\leq 0,001$
- signifikante Werte werden in Fettdruck dargestellt

Weiterhin wird zur verkürzten Ergebniswiedergabe auf folgende Abkürzungen zurückgegriffen:

- M = Mammakarzinomgruppe, K = Kontrollgruppe, S = Seniumgruppe
- Ein Doppelpunkt zwischen den Studiengruppenkürzeln (z.B. M:K oder M:S) gibt an, dass sich das angegebene Signifikanzniveau auf einen zwischen den Studiengruppen durchgeführten *U-Test nach Mann und Whitney* bezieht.

3 Ergebnisse

Die hier dargestellten Ergebnisse wurden in einer zwischen Mai 2005 und September 2006 durchgeführten Untersuchung gewonnen. In die Mammakarzinom- und Kontrollgruppe wurden jeweils 17 Probandinnen und in die Seniumgruppe 13 Probandinnen eingeschlossen.

3.1 Altersverteilung

Das mittlere Alter lag bei der Karzinomgruppe bei 48,24 Jahren, bei der Kontrollgruppe bei 48 und bei der Seniumgruppe bei 79,4 Jahren (Tabelle 4).

Tab. 4: Altersverteilung in den Studiengruppen

Alter (Jahre)	Mamma Ca n=17	Kontrolle n=17	Senium n=13
MW ± SD	48,24 ± 7,2	48,0 ± 7,68	79,4 ± 8,25
Median	48	48	78
Range	38 - 61	36 - 60	66 - 93

3.2 Charakterisierung der Probandinnen

Für die hier vorgestellte Pilotstudie konnten von insgesamt 60 für die Studienteilnahme angesprochenen Frauen 47 Probandinnen eingeschlossen werden. Die Charakterisierung der Probandinnen erfolgt durch die Auswertung des strukturierten Interviews, sowie durch die zusätzlich für der Mammakarzinomgruppe dokumentierten krankheitsspezifischen Daten. Eine Übersicht zur medikamentösen Therapie zum Untersuchungszeitpunkt findet sich in Tabelle 5. Die für alle Studiengruppen erhobenen soziodemographischen Daten, sowie die Angaben zum Gesundheitsstatus und zur gynäkologischen Anamnese, sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Aus der Betrachtung der soziodemographischen Angaben zu den Studienteilnehmerinnen wird insbesondere zu dem im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt hohen Bildungsstatus der Probandinnen ersichtlich, dass es sich bei allen Studiengruppen jeweils um eine stark selektionierte Stichprobe handelt. Diese Selektion ist vermutlich durch die Erfüllung der Studienaufnahmekriterien bedingt.

Ergebnisse

Tab. 5: Übersicht zur medikamentösen Therapie zum Untersuchungszeitpunkt, n und (%)

Therapie	Mamma Ca	Kontrolle	Senium
phytotherapeutisch-komplementärmedizinische Therapie	6 (35,3)	1 (5,9)	8 (61,5)
L-Thyroxin	5 (29,4)	-	-
Acetylsalicylsäure (ASS, 100 mg)	-	-	2 (15,4)
Nitrate	-	-	1 (7,7)
Diuretika	-	-	1 (7,7)
Antihistaminika	-	-	1 (7,7)
Hormontherapie	-	1 (5,9)	-
Trizyklische Antidepressiva	1 (5,9)	-	-
Tumorassoziierte Therapien, davon	15 (88,2)	-	-
- antihormonelle Therapie	9 (47,1)	-	-
- Bisphosphonate	1 (5,9)	-	-
- Mistelpräparate	12 (70,6)	-	-
- Herceptin	1 (5,9)	-	-
keine medikamentöse Therapie	2 (11,8)	15 (88,2)	4 (30,8)

3.2.1 Charakterisierung der Mammakarzinomgruppe

Die Mammakarzinomgruppe bestand aus 17 Probandinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom. Von 26 für die Studienteilnahme angesprochenen Frauen stimmten 22 einer Teilnahme zu. Die Gründe für eine Ablehnung waren „Teilnahme zu anstrengend“ (n = 3) und „kein Interesse“ (n = 1). Fünf der verbleibenden 22 Probandinnen konnten nicht aufgenommen werden: Zwei Frauen wurden nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien von der Teilnahme ausgeschlossen, zwei weitere Frauen waren während der Untersuchungsphase nicht mehr zu erreichen. Eine Probandin brach die Teilnahme wegen Unbehagen nach Untersuchungsbeginn ab.

3.2.1.1 Krebsstadium und Therapie

Die im Mittel 48,2 Jahre alten, weitestgehend krankheitsfreien Mammakarzinom-Patientinnen wiesen zum Untersuchungszeitpunkt mit Karnofsky-Index-Werten von 80 – 100% nur minimale Funktionseinschränkungen auf. Bei einer Patientin lagen zum Untersuchungszeitpunkt Knochenmetastasen vor. Vier Patientinnen hatten bereits ein (n = 3) oder zwei (n = 1) Lokalrezidive erlitten. Bei 82,35% (n = 14) der Patientinnen wurde bei Erstdiagnose ein geringes Tumorstadium (AJCC I bis IIB) und bei zwei Frauen Lymphknotenmetastasen (AJCC IIIA) diagnostiziert. Im Mittel befanden sich die Patientinnen 3,5 Jahre nach Erstdiagnose. Die Zeitspanne seit der Erstdiagnose variiert mit

Tab. 6: Übersicht zu wichtigen soziodemographischen und allgemeinen anamnestischen Daten der Studiengruppen

	Mamma Ca (n=17)		Kontrolle (n=17)		Senium (n=13)		p	$p^{M:K}$
Familienstand, n (%)							0,001	0,434
Ehe/Partnerschaft	12	(70,6)	14	(82,4)	2	(15,4)		
Ledig/Single/Verwitwet	5	(29,4)	3	(17,6)	11	(84,6)		
Erwerbstätig, n (%)	13	(76,5)	16	(94,1)	1	(7,7)	<0,001	0,155
Bildungsniveau, n (%)							0,118	
keine Ausbildung	0	(0)	0	(0)	1	(7,7)		
Mittlere Reife	6	(35,3)	6	(35,3)	3	(23,1)		
Hochschulzulassung	2	(11,8)	4	(23,5)	3	(23,1)		
Hochschulabschluss	9	(52,9)	7	(41,2)	6	(46,2)		
Menopause	7	(41,2)	6	(35,3)	13	(100)	0,002	0,180
Para, n (%)	10	(58,8)	13	(76,5)	7	(53,8)	0,390	
Kinder, MW ± SD	0,94 ± 0,97		1,88 ± 1,45		1,77 ± 2,00		0,185	0,033
Kinder im Haushalt, MW ± SD	0,88 ± 0,99		0,94 ± 1,35		0,0 ± 0,0		0,009	0,886
Alter bei erstem Kind, MW ± SD	30,4 ± 5,29		25,7 ± 3,59		26,4 ± 3,65		0,057	0,019
BMI, MW ± SD	22,8 ± 2,0		22,8 ± 2,7		21,0 ± 2,21		0,032	
Allergie, n (%)	12	(70,6)	7	(41,2)	3	(23,1)	<0,001	0,089
Raucher, n (%)	5	(29,4)	9	(52,9)	0	(0)	0,008	0,173
Alkohol ≥ gelegentlich, n (%)	15	(88,2)	16	(94,1)	2	(15,4)	<0,001	0,641

Signifikanzen in Fettdruck

Ergebnisse

Werten von 3 bis 100 Monaten beträchtlich. Dementsprechend fand sich in dem untersuchten Kollektiv eine starke Variation im zeitlichen Abstand zur letzten onkologischen Therapie. Alle Probandinnen hatten sich einer operativen Therapie unterzogen. Eine adjuvante Radio- und/oder Chemotherapie wurde bei 14 und eine antihormonelle Therapie bei neun Probandinnen der Karzinomgruppe durchgeführt. Insgesamt 82,4% der Brustkrebspatientinnen nutzten begleitend zur Standardtherapie im Krankheitsverlauf Mistelpräparate.

3.2.1.2 Begleitende Medikation

Neben den von 88,2% der Brustkrebspatientinnen regelmäßig applizierten tumorassoziierten medikamentösen Therapien nahmen fünf Patientinnen zur Behandlung einer Schilddrüsenunterfunktion täglich unterschiedliche L-Thyroxin-Präparate. Eine Brustkrebspatientin nahm aufgrund von insomnischen Störungen eine geringe Dosis eines trizyklischen Antidepressivums. Die bei einer Patientin bestehenden rheumatischen Beschwerden wurden rein kompletärmedizinisch behandelt. Die von 12 Frauen der Mammakarzinomgruppe angegebenen Allergien bedurften keiner dauerhaften medikamentösen Therapie.

Altersverteilung bei Erstdiagnose, Zeit von Erstdiagnose sowie die Zeitabstände von letzter operativer, chemo- und radiotherapeutischer Intervention bis zum Untersuchungszeitpunkt sind in Tabelle 7 dargestellt. Eine Auflistung zu den krankheitsspezifischen Daten der Mammakarzinomgruppe findet sich in Tabelle 8.

Tab. 7: Alter bei Erstdiagnose und Zeitabstand von letzter Therapieeinheit bis zum Untersuchungszeitpunkt in Monaten

	MW ± SD	Range
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	45,11 ± 7,25	26 - 60
Zeit seit Erstdiagnose (Monate)	41,82 ± 33,91	3 - 100
Zeit seit letzter Operation n=17 (Monate)	25,90 ± 27,80	2,25 – 88
Zeit seit letzter Chemotherapie n=11 (Monate)	44,91 ± 34,32	2 – 99
Zeit seit letzter Radiotherapie n=11 (Monate)	23,11 ± 24,49	1,25 - 82
Zeit seit letzter OP oder RCT n=17 (Monate)	23,38 ± 27,83	1,25 - 82

OP=Operation, RCT=Radio- und/oder Chemotherapie

Ergebnisse

Tab. 8: Klinik-, therapie- und tumorassoziierte Daten der Mammakarzinomgruppe

AJCC-Stadium	Erstdiagnose		Untersuchungszeitpunkt	
	n	%	n	%
I	4	23,5	5	29,4
II	10	58,8	8	47,1
III	2	11,8	3	17,6
IV	1	5,9	1	5,9
	n		%	
Operation	17		100	
Ablatio	6		35,3	
BET (mit Lymphektomie)	11		64,7	
Z.n. Chemotherapie	11		64,7	
Z.n. Radiatio	11		64,7	
Z.n. Radio- und Chemotherapie	8		47,1	
Z.n. Radio- oder Chemotherapie	14		82,3	
	jemals		Untersuchungszeitpunkt	
	n	%	n	%
Antihormonelle Therapie	9	52,9	8	47,1
Viscumtherapie	14	82,4	12	70,6
Karnofsky-Index	91,76% (80 – 100%)			

3.2.2 Charakterisierung der Kontrollgruppe

Von 19 für die Studienteilnahme in der Kontrollgruppe angesprochenen Frauen haben alle einer Teilnahme zugestimmt. Zwei Probandinnen sind nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien jedoch nicht eingeschlossen worden.

Die Frauen der Kontrollgruppe (Alters-Mw: 48,0) sind bis auf Anzahl der Kinder und Alter bei Geburt des ersten Kindes in allen geprüften soziodemographischen Parametern mit den Brustkrebspatientinnen vergleichbar. Dies kann auf den Effekt der allgemein als Brustkrebs-Risikofaktoren bekannten späten Schwangerschaft und geringen Kinderzahl zurückgeführt werden. Eine Probandin gab an, wiederholt an Migräne und fünf der Probandinnen an unterschiedlichen Allergien zu leiden. Keine dieser Erkrankungen erforderte zum Untersuchungszeitpunkt eine Behandlung. Nur jeweils eine Probandin nahm regelmäßig ein phytotherapeutisches oder ein niedrigdosiertes Hormonersatz-Präparat.

3.2.3 Charakterisierung der Seniumgruppe

Zwei von 15 zur Studienteilnahme in der Seniumgruppe eingeladenen Frauen lehnten die Teilnahme ab. In beiden Fällen war als Ablehnungsgrund „zu viel zu tun“ angegeben worden. Die Probandinnen der Seniumgruppe waren zwischen 68 und 93 Jahre alt. Die Screening-Befragung mit den altersspezifischen Fragebögen belegte einen sehr guten Gesundheitsstatus (CIRS), ein geringes Maß an körperlichen Einschränkungen (PSMS) und ergab keine Hinweise für eine depressive Stimmungslage (GDS) oder dementielle Erkrankung (MMSE) (Tabelle 9). Trotz des mitunter hohen Alters sind die Frauen körperlich nur unbedeutend eingeschränkt. Nur vier der Probandinnen wiesen zum Untersuchungszeitpunkt geringe körperliche Einschränkungen auf. Einhergehend mit dem guten Gesundheitszustand wiesen die Seniorinnen eine für diese Altersgruppe geringe Medikamenteneinnahme (Delafuente et al. 1992) auf. Zwei Probandinnen erhielten zur Bluthochdruckbehandlung Antihypertonika. Nur eine von drei Seniorinnen mit einer atopischen Erkrankung erhielt eine regelmäßige antiallergische Therapie. Zur Behandlung weniger bedeutsamer Erkrankungen nahmen acht der hochbetagten Frauen regelmäßig unterschiedliche phytotherapeutische Präparate ein. Die Seniumgruppe entspricht demnach den Studienvorgaben und stellt eine Auswahl weitgehend gesunder alter Frauen dar.

Tab. 9: Übersicht über die Ergebnisse der altersspezifischen Fragebögen

	CIRS	PSMS	GDS	MMSE
Mittelwert ± SD	20,62 ± 3,31	5,62 ± 0,86	0,69 ± 0,86	19,92 ± 0,23
Median	20	6	0	20
Range (Min. – Max.)	11 (14 – 25)	1 (5 – 6)	2 (0 – 2)	1 (19 – 20)

3.2.4 Frageninventare

3.2.4.1 Skala zur autonomen Regulation (aR)

Die Fragen zur aR wurden von allen Teilnehmerinnen der drei Studiengruppen beantwortet. Die Ergebnisse werden getrennt für die State- und Trait-Version der Fragen zur aR dargestellt.

3.2.4.1.1 State-Version der Skala zur autonomen Regulation (SaR)

Sowohl für den Gesamtwert wie auch für die Subskalen der SaR Skala bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Absolut scheinen sich die Werte der Mammakarzinomgruppe unter den Werten der Kontroll- und Seniumgruppe einzuordnen (Tabelle 10).

Tab. 10: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Gesamtskala und der Subskalen der SaR

	Mamma Ca n=17	Kontrolle n=17	Senium n=13	p
SaR gesamt				
Mittelwert ± SD	68,65 ± 9,27	75,88 ± 5,21	74,0 ± 7,79	0,064
Median	70	74	73	
Min. – Max.	50 – 87	66 – 84	64 – 88	
o/c-SaR				
Mittelwert ± SD	15,88 ± 3,39	18,41 ± 1,58	17,0 ± 4,12	0,085
Median	16	19	18	
Min. – Max.	10 – 20	15 – 20	5 – 20	
r/a-SaR				
Mittelwert ± SD	30,12 ± 5,01	33,41 ± 2,69	32,54 ± 5,01	0,092
Median	30	33	31	
Min. – Max.	18 – 39	28 – 38	23 – 40	
d-SaR				
Mittelwert ± SD	11,24 ± 2,05	11,88 ± 1,69	11,23 ± 2,71	0,590
Median	12	12	12	
Min. – Max.	8 – 15	6 – 14	4 – 14	
sw-SaR				
Mittelwert ± SD	11,41 ± 2,96	12,18 ± 3,07	13,23 ± 2,65	0,218
Median	11	13	14	
Min. – Max.	8 – 15	6 – 15	6 – 15	

3.2.4.1.2 Trait-Version der Skala zur autonomen Regulation (TaR)

In der Trait-Version der Skala zur aR waren die Unterschiede zwischen Mammakarzinom- und Kontrollgruppe sowie Seniumgruppe ausgeprägter als für die SaR. Mammakarzinom-Patientinnen wiesen eine niedrigere globale TaR sowie eine erniedrigte ortostatisch-zirkulative- und Ruhe/Aktivitäts-Regulation auf. Keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen zeigten sich in der Subskala zur digestiven TaR. Die Werte für die Kontroll- und Seniumgruppe unterschieden sich weder für die Gesamtskala noch für die Subskalen (Tabelle 11 und Abbildung 3).

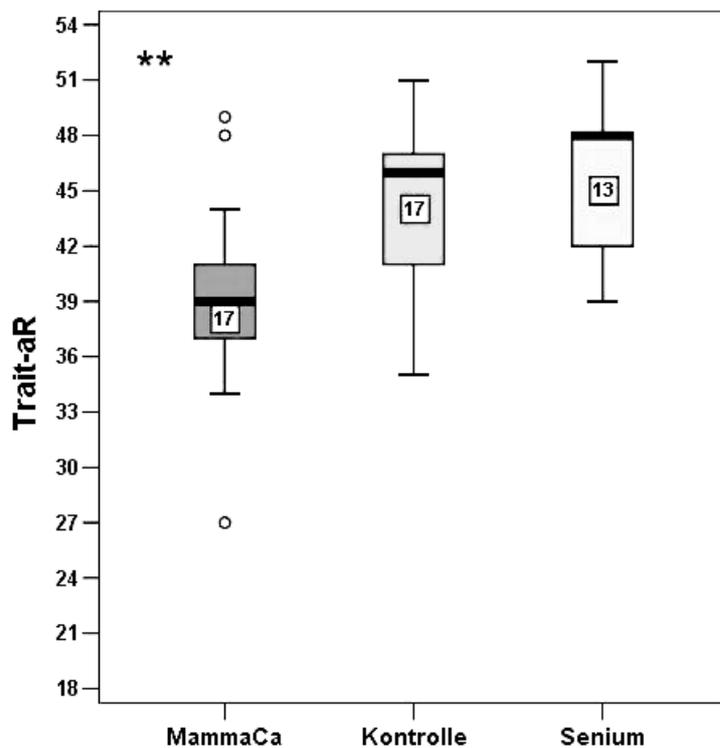


Abb. 3: Box-Plots zur Trait-autonomen Regulation der Mammakarzinom-, Kontroll- und Seniumgruppe

Ergebnisse

Tab. 11: Ergebnisse zur Gesamtskala sowie zu den Subskalenwerten der TaR

	Mamma Ca n=17	Kontrolle n=17	Senium n=13	p	$p^{M:K}$	$p^{M:S}$
TaR gesamt						
Mittelwert \pm SD	39,24 \pm 5,21	44,71 \pm 4,40	45,77 \pm 4,11	0,002	0,003	0,001
Median	39	46	48			
Min. – Max.	27 – 49	35 – 51	39 – 52			
o/c-TaR						
Mittelwert \pm SD	15,00 \pm 2,50	16,94 \pm 1,89	17,77 \pm 2,89	0,01	0,018	0,009
Median	15	18	18			
Min. – Max.	10 – 19	13 – 20	12 – 21			
r/a-TaR						
Mittelwert \pm SD	17,00 \pm 3,66	20,18 \pm 3,05	21,00 \pm 2,58	0,004	0,008	0,002
Median	17	21	22			
Min. – Max.	9 – 24	13 – 24	16 – 24			
d-TaR						
Mittelwert \pm SD	7,34 \pm 1,56	7,58 \pm 1,18	7,00 \pm 1,83	0,718	–	–
Median	8	8	8			
Min. – Max.	3 – 9	4 – 9	3 – 9			

TaR gesamt sowie o/c-TaR und r/a-TaR für K:S n.s.

3.2.4.2 Cancer Fatigue Skala

Die Mammakarzinomgruppe hatte eine signifikant höhere globale Fatigue auf der *Cancer Fatigue Skala* (CFS-D) (27,35 \pm 9,45) als die Kontroll- (16,35 \pm 6,79) und die Seniumgruppe (17,23 \pm 8,19). Dies bestätigte sich in allen Subskalen, so dass die Mammakarzinom-Patientinnen eine höhere körperliche, affektive und kognitive Fatigue gegenüber der altersangepassten Kontrollgruppe und den Seniumprobandinnen aufwiesen (siehe Abbildung 4 und Tabelle 12).

Ergebnisse

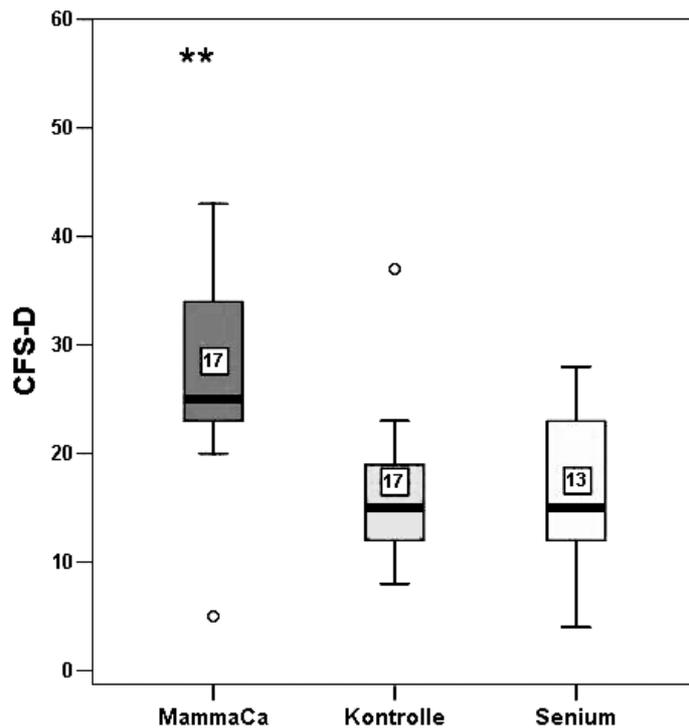


Abb. 4: Box-Plots zum CFS-D-Gesamtscore für die Mammakarzinom-, Kontroll- und Seniumgruppe

Tab. 12: Ergebnisse zu den Gesamt- und zu den Subskalenwerten der CFS-D

	Mamma Ca n=17	Kontrolle n=17	Senium n=13	p	$p^{M:K}$	$p^{M:S}$
Fatigue gesamt						
Mittelwert \pm SD	27,35 \pm 9,45	16,35 \pm 6,79	17,23 \pm 8,19	0,001	<0,001	0,01
Median	25	15	15			
Min. – Max.	5 – 43	8 – 37	4 – 28			
Körperliche Fatigue/ Vitalität						
Mittelwert \pm SD	12,82 \pm 4,77	7,12 \pm 3,43	8,54 \pm 3,89	0,001	<0,001	0,008
Median	13	6	9			
Min. – Max.	0 – 21	2 – 17	2 – 14			
Affektive Fatigue						
Mittelwert \pm SD	5,17 \pm 2,43	3,41 \pm 1,66	2,61 \pm 2,02	0,006	0,016	0,004
Median	5	3	2			
Min. – Max.	0 – 10	1 – 7	0 – 7			
Kognitive Fatigue						
Mittelwert \pm SD	9,35 \pm 3,67	5,82 \pm 3,07	6,08 \pm 3,09	0,013	0,007	0,022
Median	9	6	6			
Min. – Max.	4 – 14	1 – 14	1 – 10			

CFS-D Gesamt- und Subskalenwerte für K:S: n.s.

3.2.4.3 Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) wurde von allen Probandinnen vollständig ausgefüllt. Die Angst- und Depressionwerte der HADS waren bei der Mammakarzinomgruppe im Vergleich zur Kontroll- und Seniumgruppe signifikant erhöht. Der Mittelwert für die Angst-Skala lag bei der Mammakarzinomgruppe bei $7,43 \pm 5,07$ im Vergleich zu $4,59 \pm 2,45$ für die Kontroll- und $2,46 \pm 1,61$ für die Seniumgruppe. Für die Depression-Skala waren die Werte im Mittel mit $5,94 \pm 4,48$ in der Karzinom-, $2,25 \pm 1,15$ in der Kontroll- sowie $1,69 \pm 1,18$ in der Seniumgruppe geringer als die Werte für Angst. 41,2% (n=7) bzw. 29,4% (n=5) der Mammakarzinom-Patientinnen wiesen Werte ≥ 8 bzw. > 10 auf der Angst- sowie 41,18% (n=7) bzw. 23,5% (n=4) wiesen Werte ≥ 8 bzw. > 10 auf der Depression-Skala auf. Sechs Brustkrebspatientinnen wiesen Werte ≥ 8 und drei Patientinnen Werte > 10 auf beiden Skalen auf. Keine Probandin in der Senium- und Kontrollgruppe wies erhöhte Werte auf der Depression-Skala und nur eine Probandin der Kontrollgruppe wies einen Wert von 9 auf der Angst-Skala auf. Somit ist für eine Kontrollprobandin und 41,2% der Mammakarzinom-Patientinnen fragliche Depression oder Angst anzunehmen und für 23,5% (Depression) und 29,4% (Angst) der Mammakarzinom-Patientinnen ist sie sogar wahrscheinlich (Abbildung 5).

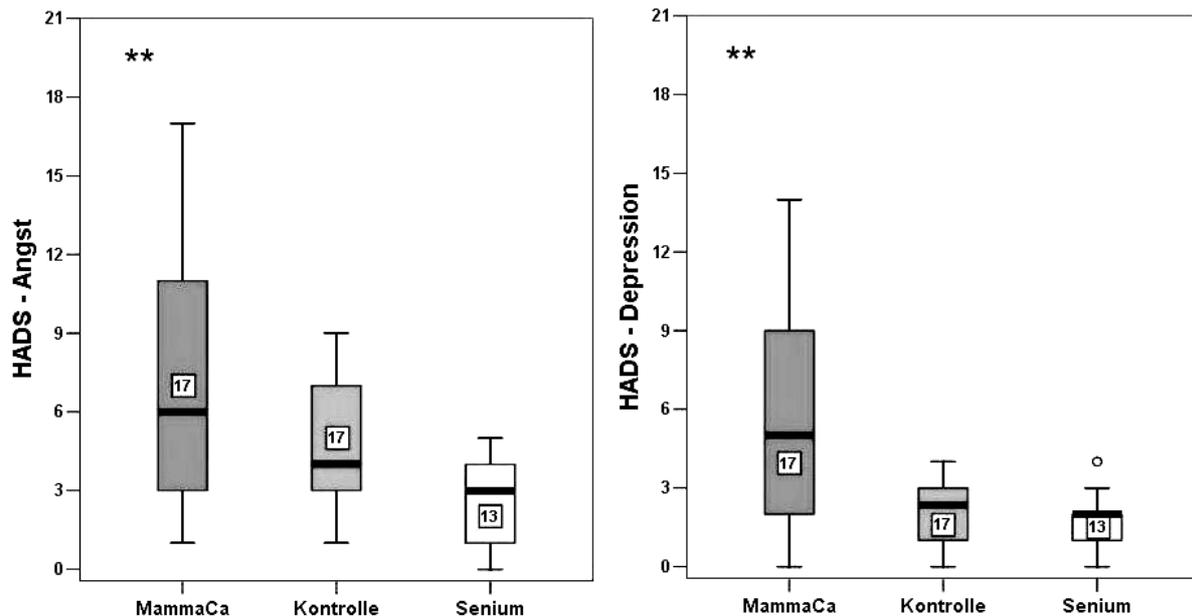


Abb. 5: Box-Plots mit Darstellung der HADS-Werte für Angst und Depression für die Mammakarzinom-, Kontroll- und Seniumgruppe
 Angst: M:K n.s.; M:S p=0,003; K:S p=0,025 / Depression: M:K p=0,031; M:S p=0,005; K:S n.s.

3.2.4.4 Skala zur Internen Kohärenz

Die Fragen der Skala zur Internen Kohärenz (IKS) wurden von allen Probandinnen in der Kontroll- und Seniumgruppe beantwortet. In der Mammakarzinomgruppe fehlte bei zwei Probandinnen eine ausreichend beantwortete IKS. Die Mammakarzinom-Patientinnen gaben eine signifikant erniedrigte interne Kohärenz an (Tabelle 13).

Tab. 13: Ergebnisse zur Internen Kohärenz Skala

	Mamma Ca n=15	Kontrolle n=17	Senium n=13	p	$p^{M:K}$	$p^{M:S}$
Mittelwert ± SD	35,20 ± 9,45	40,35 ± 2,55	42,0 ± 4,93			
Median	35	41	44	0,003	0,006	0,004
Min. – Max.	23 - 44	35 - 44	33 - 49			

IKS für K:S n.s.

3.2.4.5 Herdecker Fragebogen zur Lebensqualität

Die Fragen des Herdecker Lebensqualität Fragebogens (HLQ) wurden von allen Studienteilnehmerinnen komplett beantwortet. Die Mammakarzinom-Patientinnen hatten eine um 10 – 13% geringere globale Lebensqualität als die Kontrollgruppen ($p = 0,023$). Die geringere Lebensqualität der Mammakarzinomgruppe war wesentlich durch die psychosozial ausgerichteten Subskalen (*Initiativkraft & Interesse, Soziale Interaktion* und *Mentale Ausgeglichenheit*) begründet. In den körperlich betonten Subskalen (*Beweglichkeit, körperliche Beschwerden* und *Verdauungs-Wohlbefinden*) waren im Kruskal-Wallis-Test keine Unterschiede zwischen den drei Untersuchungsgruppen festzustellen. Die Häufigkeitsverteilungen für die HLQ-Werte zur Gesamtskala und den körperlich sowie psychosozial ausgerichteten Subskalen sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tab. 14: Ergebnisse zur Lebensqualität für den Gesamt HLQ sowie zu den körperlich und psychosozial ausgerichteten Subskalen (Werte in %)

	Mamma Ca n=17	Kontrolle n=17	Senium n=13	p	$p^{M:K}$	$p^{M:S}$
HLQ gesamt						
Mittelwert \pm SD	65,71 \pm 15,91	76,34 \pm 7,55	79,89 \pm 6,96	0,023	0,018	0,003
Median	65,71	77,86	80			
Min. – Max.	27,86 – 92,86	60 – 87,14	65,91 – 89,29			
HLQ körperlich						
Mittelwert \pm SD	71,88 \pm 18,98	82,9 \pm 9,38	79,0 \pm 12,37	0,905	–	–
Median	78,13	87,5	81,25			
Min. – Max.	29,17 – 100	62,5 – 96,88	54,12– 93,75			
HLQ psychosozial						
Mittelwert \pm SD	63,88 \pm 15,65	74,4 \pm 7,89	80,16 \pm 6,09	0,005	0,02	0,001
Median	67,59	78,7	79,63			
Min. – Max.	28,7 – 90,74	59,26 – 84,26	69,44– 87,96			

HLQ gesamt und HLQ psychosozial für K:S n.s.

3.2.4.1 Schlafprotokoll

Nach Abschluss der Untersuchung standen für die Mammakarzinom- und die Kontrollgruppe 16 und für die Seniumgruppe 11 über den gesamten Zeitraum von sieben Tagen geführte Schlafprotokolle für eine Auswertung zur Verfügung.

Aus den Angaben im Schlafprotokoll wurden Wochenmittelwerte für die Zeit im Bett (TIB_P), die Gesamtschlafzeit (TST_P) und die Schlafeffizienz_P berechnet. Dabei zeichneten sich für die gemittelten Angaben zur TIB_P und TST_P kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen ab. Die Seniumgruppe wies eine im Vergleich zu den jüngeren Studienteilnehmerinnen geringere Schlafeffizienz und eine längere Schlaflatenz auf, ohne dass dieses Ergebnis Signifikanz erreichte (Tabelle 15).

Tab. 15: Aus den Angaben des DGSM-Schlafprotokolls über eine Woche gemittelte Werte für TIB, TST, Schlafeffizienz und Schlaflatenz

	Mamma Ca	Kontrolle	Senium	p
TIB_P (Minuten)	n=16	n=16	n=11	
Mittelwert ± SD	519,62 ± 65,76	488,47 ± 44,83	516,99 ± 24,54	0,112
Median	529,29	491,79	516,43	
Min. - Max.	367,1 – 623,6	415,7 – 580,7	482,9 – 563,6	
TST_P (Minuten)	n=15	n=16	n=11	
Mittelwert ± SD	425,60 ± 66,39	431,26 ± 41,34	428,47 ± 32,62	0,965
Median	413,21	425,86	433,0	
Min. - Max.	319,0 – 538,6	340,7 – 486,0	368,4 – 480,1	
Schlafeffizienz_P	n=15	n=16	n=11	
Mittelwert ± SD	83,13 ± 8,10	88,40 ± 5,62	82,23 ± 5,84	0,023
Median	82,96	88,50	80,59	
Min. - Max.	64,0 – 98,0	76,0 – 95,0	75,0 – 91,0	
Schlaflatenz_P	n=16	n=16	n=11	
Mittelwert ± SD	13,11 ± 8,29	12,13 ± 7,22	25,64 ± 22,55	0,119
Median	10,79	12,29	18,21	
Min. - Max.	3,43 – 35,0	1 – 27,71	7,14 – 85,71	

Schlafeffizienz: M:K p=0,809; M:S p=0,084; K:S p=0,056

3.2.4.1.1 Angaben im Schlafprotokoll zu den nächtlichen Wachzeiten

Nächtliche Wachzeiten wurden absolut als Häufigkeitsangabe und in Minuten ermittelt. Für die Auswertung der Anzahl nächtlichen Erwachens standen Angaben von 15 Frauen der Mammakarzinomgruppe, von 16 Kontrollprobandinnen und 10 Seniorinnen zur Verfügung. Die Dauer der nächtlichen Aufwachphasen konnte für 14 Mammakarzinom-Patientinnen und 15 Kontrollprobandinnen sowie für 11 Frauen der Seniumgruppe ausgewertet werden. Teilnehmerinnen der Mammakarzinomgruppe und der Seniumgruppe wachten in der untersuchten Woche mit durchschnittlich $2,18 \pm 1,70$ (M) bzw. $1,89 \pm 0,86$ (S) Mal/Nacht signifikant häufiger auf, als die Probandinnen der Kontrollgruppe ($0,83 \pm 0,60$) ($p=0,005$). Durchschnittswerte für die Dauer nächtlicher Wachzeiten lagen in der Mammakarzinomgruppe bei $25,19 \pm 20,36$, in der Kontrollgruppe bei $10,64 \pm 14,80$ und in der Seniumgruppe bei $20,44 \pm 12,86$ Minuten ($p=0,027$). Die Abbildung 6 stellt die Werteverteilung für die Häufigkeit und Dauer nächtlichen Erwachens dar.

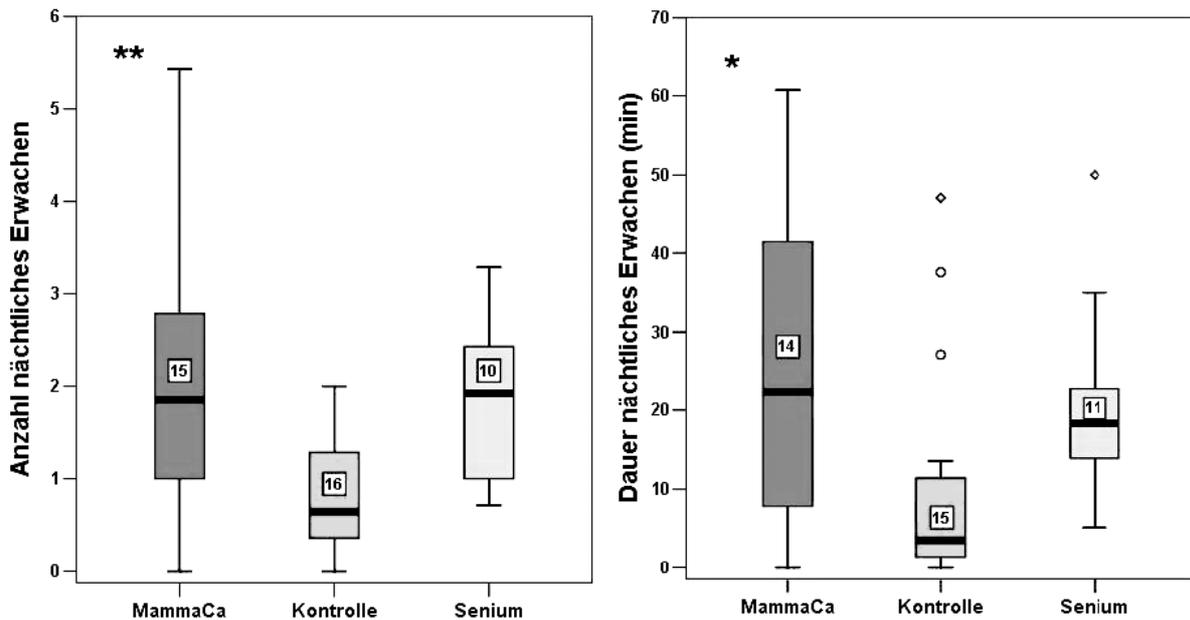


Abb. 6: Box-Whisker-Plots mit Darstellung der Werte für Anzahl und Dauer nächtlichen Erwachens in den drei Studiengruppen.

Dauer (Min.) Erwachen: **M:K $p=0,026$** ; M:S n.s.; **K:S $p=0,018$**

Anzahl Erwachen: **M:K $p=0,007$** ; M:S n.s.; **K:S $p=0,002$**

3.2.4.1.2 Angaben im Schlafprotokoll zu Müdigkeit und Erholung

Angaben zur abendlichen Müdigkeit waren von 16 Probandinnen der Mammakarzinom-, 15 Probandinnen der Kontroll- und 11 Probandinnen der Seniumgruppe im Schlafprotokoll vorliegend. Für das Morgenprotokoll-Item „Wie frisch/müde fühlen Sie sich jetzt?“ („frisch morgens“) fehlten die Angaben einer Probandin der Seniumgruppe. Die geringste abendliche Müdigkeit wurde in der Seniumgruppe angegeben ($p=0,028$). Die im Vergleich zur Seniumgruppe höheren Werte für abendliche Müdigkeit der Mammakarzinom- und der Kontrollgruppe wichen nicht wesentlich voneinander ab. Demgegenüber gaben Probandinnen der Kontroll- und der Seniumgruppe vergleichbare Werte für das Niveau morgendlicher Erholung an. Die Mammakarzinom-Patientinnen dagegen protokollierten ein signifikant geringeres Maß an morgendlicher Erholung ($p = 0,021$) (Abbildung 7). Der relative Erholungswert des Schlafes war trotz unterschiedlichem Ausgangsniveau der Mammakarzinom- und Seniumgruppe vergleichbar und jeweils signifikant geringer als der Schlaferholungswert der Kontrollprobandinnen (Tabelle 16).

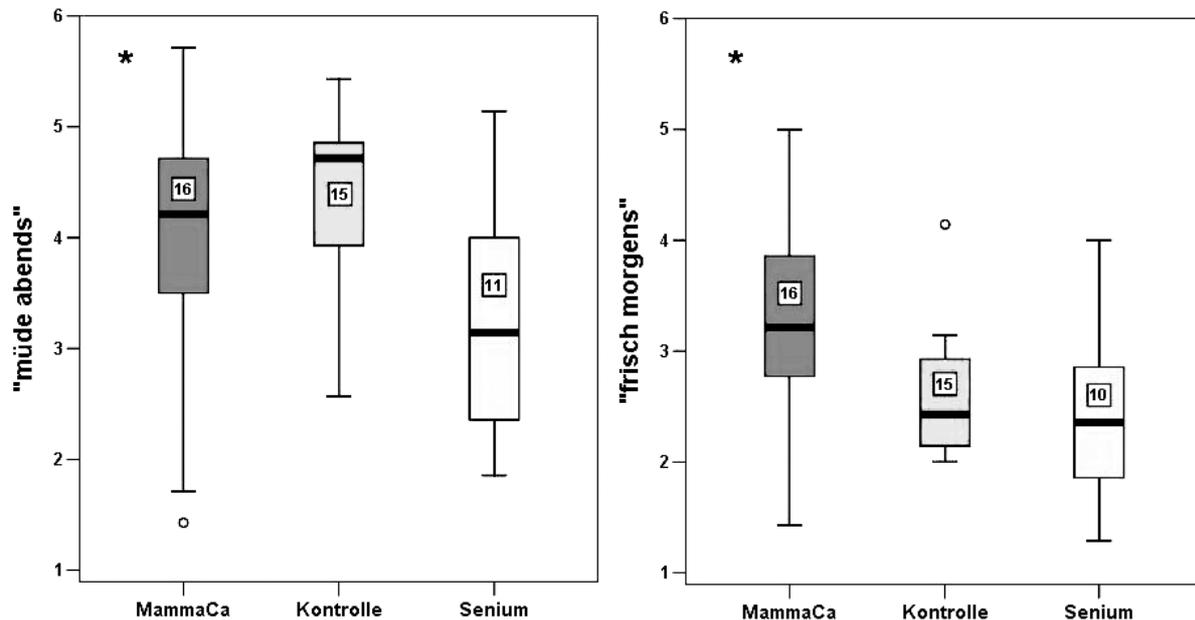


Abb. 7: Box-Plots mit Darstellung der Werte zu den Angaben zur abendlichen Müdigkeit und dem Grad der Erholung am Morgen für die Mammakarzinom-, Kontroll- und Seniumgruppe (1 = überhaupt nicht müde bzw. sehr frisch, 6 = sehr müde bzw. sehr frisch)

„müde abends“: M:K n.s.; M:S n.s.; K:S $p=0,008$ / „frisch morgens“: M:K $p=0,017$; M:S $p=0,023$; K:S n.s.

Tab. 16: Relativer Erholungswert des Nachtschlafes (Erholungs-Delta)

	Mamma Ca n=16	Kontrolle n=15	Senium n=10	p	$p^{M:K}$	$p^{M:S}$
Mittelwert ± SD	0,71 ± 0,95	1,75 ± 1,01	0,69 ± 0,93	0,019	0,011	0,979
Median	0,57	1,71	0,57			
Min. – Max.	-0,71 – 2,14	0,14 – 3,43	-0,43 – 2,43			

Erholungs-Delta K:S **p=0,026**

3.3 Ergebnisse der apparativen Untersuchungsmethoden

3.3.1 Ergebnisse der Langzeit-EKG Messung

3.3.1.1 Allgemeine Vorbemerkung

Bei allen Teilnehmerinnen der drei Studiengruppen wurde ein Langzeit-EKG über 24 Stunden abgeleitet. Es konnten 46 der insgesamt 47 Messungen für die vollständige Analyse der zirkadianrhythmusrelevanten Parameter mittels Chronos-Fit herangezogen werden. Da bei einer Probandin der Seniumgruppe die Ableitung des EKGs nur während der Nacht erfolgreich war, mussten die Daten von den weiteren Analysen ausgeschlossen werden.

3.3.1.2 Rhythmusanalyseparameter der 24-Stunden-Herzfrequenz

Bei dem Vergleich des Mesors und der Akrophase der 24-Stunden-Herzfrequenz ergaben sich keine Hinweise für relevante Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die Seniumgruppe ließ einen im Vergleich zur Mammakarzinom- und Kontrollgruppe geringeren Tagesgang der 24-Stunden-Herzfrequenz erkennen. Sowohl die Mammakarzinom- als auch die Kontrollgruppe zeigten eine größere Herzfrequenz-Amplitude als die hochbetagten Frauen ($p \leq 0,027$). Auch der Herzfrequenz-Tag-Nacht-Quotient bestätigte einen für alle Studiengruppen erhaltenen Tag/Nachtrhythmus mit im Vergleich zu den jüngeren Frauen signifikant geringerer Tag/Nacht-Dichotomisation für die Seniumgruppe ($p \leq 0,016$) (Tabelle 17).

Ergebnisse

Tab. 17: Parameter der Rhythmusanalyse der 24-Stunden-Herzfrequenz

	Mamma Ca n=17	Kontrolle n=17	Senium n=12		$p^{M:K}$	$p^{M:S}$
Mesor						
Mittelwert \pm SD	75,30 \pm 10,03	81,36 \pm 8,44	74,41 \pm 8,73			
Median	75,53	85,93	73,38	0,081	–	–
Min. - Max.	55,70 – 90,21	67,89 – 96,53	61,35 – 93,61			
Akrophase						
Mittelwert \pm SD	14,97 \pm 1,47	14,57 \pm 1,86	14,30 \pm 1,96			
Median	14,93	14,36	14,22	0,74	–	–
Min. - Max.	12,56 – 17,12	11,45 – 18,18	9,41 – 17,12			
Amplitude						
Mittelwert \pm SD	11,46 \pm 5,96	13,13 \pm 4,48	7,22 \pm 3,26			
Median	10,11	12,02	6,89	0,005	0,193	0,027
Min. - Max.	4,11 – 27,83	5,43 – 21,30	1,95 – 13,02			
TNQ						
Mittelwert \pm SD	1,25 \pm 0,11	1,29 \pm 0,11	1,16 \pm 0,09			
Median	1,26	1,26	1,14	0,008	0,322	0,016
Min. - Max.	1,1 – 1,53	1,03 – 1,48	1,04 – 1,33			

K:S: Amplitude **p=0,001**; TNQ: **p=0,003**

3.3.1.3 Tagesgang der Herzfrequenz-Mittelwerte

Der Tagesgang der Herzfrequenz-Mittelwerte zeigte für alle Untersuchungsgruppen eine Gliederung in Tag- und Nachtrhythmus mit steiler morgendlicher Aktivierungsphase. Auch in der graphischen Darstellung ist die oben beschriebene geringere Amplitudenhöhe für den Tagesgang der Herzfrequenzmittelwerte der Seniumgruppe im Vergleich zu den jüngeren Frauen der Mammakarzinom- und Kontrollgruppe erkennbar. Zudem schienen in der Seniumgruppe vermehrt ultradiane Muster aufzutreten (Abbildung 8).

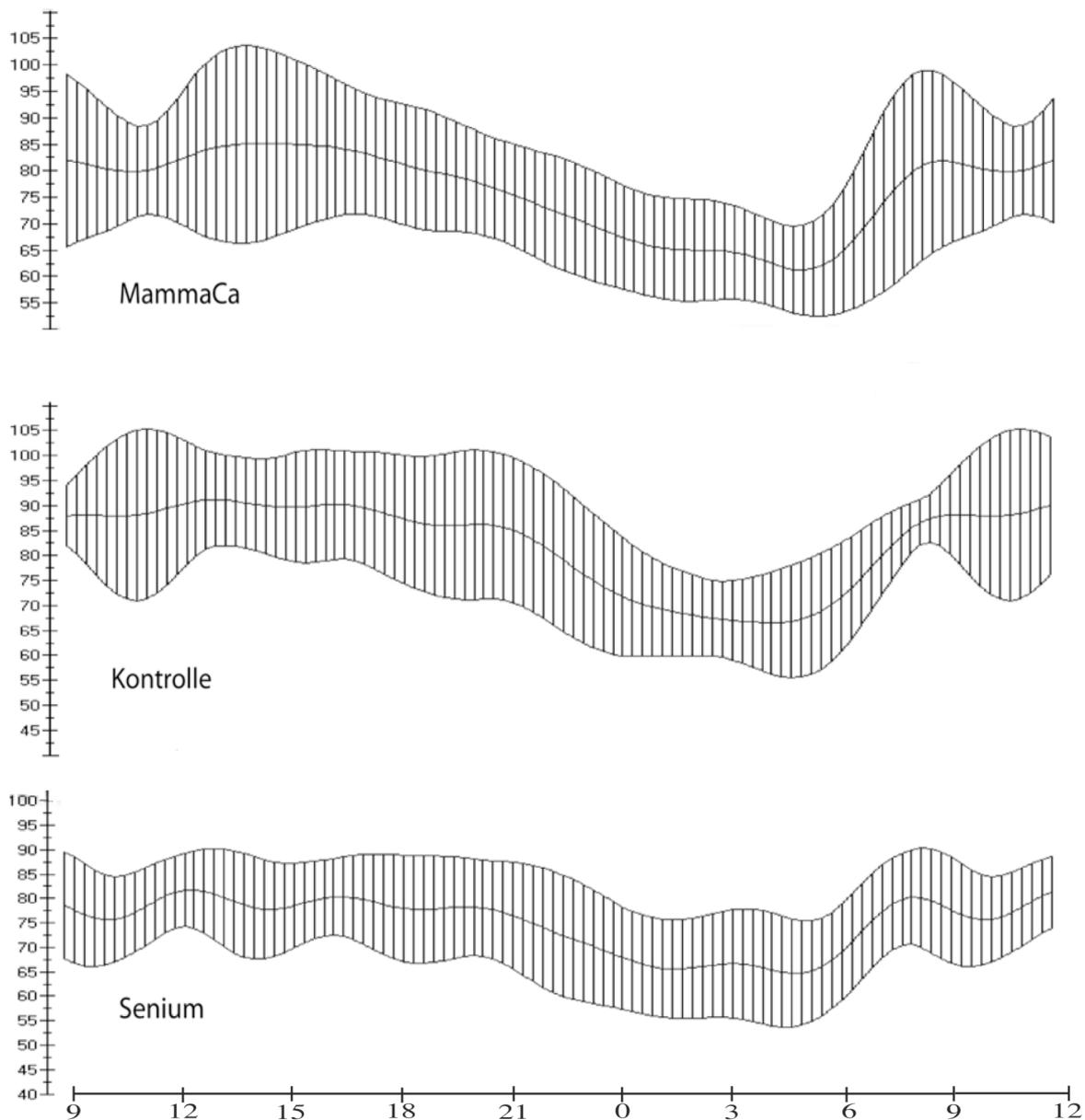


Abb. 8: Tagesgang der Herzfrequenz-Mittelwerte (durchgezogene mittlere Linie) der Mammakarzinom-, der Kontroll- und der Seniumgruppe. Die obere und untere Begrenzung stellt die erste Standardabweichung vom Mittelwert der Herzfrequenz dar. Auf der Ordinate sind Herzfrequenz und auf der Abszisse die Uhrzeit aufgetragen.

3.4 Ergebnisse der automatischen ambulanten Schlafanalyse mittels QUISI®

Bei allen Studienteilnehmerinnen in der Mammakarzinomgruppe wurde ein Schlaf-EEG mittels QUISI® abgeleitet. Aufgrund technischer Schwierigkeiten konnten nur die Ergebnisse von 13 Messungen komplett ausgewertet werden (mangelhafter Elektrodenkontakt n=3, Bedienungsfehler des Gerätes n=1). In der Kontrollgruppe konnten zwei von insgesamt 16 abgeleiteten QUISI®-Messungen wegen Bedienungsfehlern des Gerätes nicht ausgewertet werden.

Da in der Seniumgruppe eine Probandin einer Schlafscreening-Untersuchung nicht zustimmte, wurde nur bei 12 Probandinnen eine Schlafanalyse mittel QUISI® durchgeführt. Die Beurteilung der Einschlafzeit konnte bei jeweils 15 automatischen Schlafanalysen in der Mammakarzinom- und Kontrollgruppe und bei allen in der Seniumgruppe untersuchten Frauen erfolgen.

3.4.1 Visuelle Beurteilung der Schlafprofile

Von den zur weiteren Auswertung verbliebenen Schlafprofilen wiesen bei visueller Beurteilung in der Mammakarzinomgruppe 10 von 13 Schlafprofilen Auffälligkeiten in der Abfolge der Schlafstadien auf und wurden somit als pathologisch gewertet (Tabelle 18). Fünf von 14 einer visuellen Beurteilung zur Verfügung stehende Schlafprofile in der Kontrollgruppe wiesen Zeichen eines gestörten Schlafes auf und wurden als pathologisch gewertet. Alle 12 Schlafprofile der Seniumgruppe wiesen deutliche Zeichen eines veränderten Schlafes auf. Am dominantesten war dabei eine ausgeprägte Fragmentation des Schlafes und eine dadurch bedingte geringe Schlafeffizienz.

Tab. 18: Tabellarische Übersicht zur visuellen Beurteilung der Schlafprofile

	Mamma Ca	Kontrolle	Senium
Unauffällig	3	9	0
Auffällig	10	5	12
- Abfolge der Schlafstadien	3	1	9
- Fragmentation durch nächtliches Erwachen	7	3	7
- deutlich verlängerte Schlaflatenz (>40 min.)	4	2	8
Messfehler	4	2	0
- Bedienungsfehler des QUISI®-Rekorders	1	2	-
- Mangelhafter Elektrodenkontakt	3	-	-

3.4.2 Parameter der Schlafscreening-Untersuchung

Die Werte für die gesamte im Bett verbrachte Zeit (TIB) und für die Gesamtschlafzeit (TST_Q) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Studiengruppen. Bezüglich der Einschlafdauer und der nächtlichen Wachzeiten konnte in der Seniumgruppe eine im Vergleich zu den Frauen der Kontrollgruppe auffällige Verlängerung nachgewiesen werden. Die Schlafeffizienz und der REM-Anteil waren für die Seniumgruppe niedriger als bei den jüngeren Frauen der Mammakarzinom- und Kontrollgruppe (Ergebnisdarstellung in Tabelle 19 und Abbildung 9).

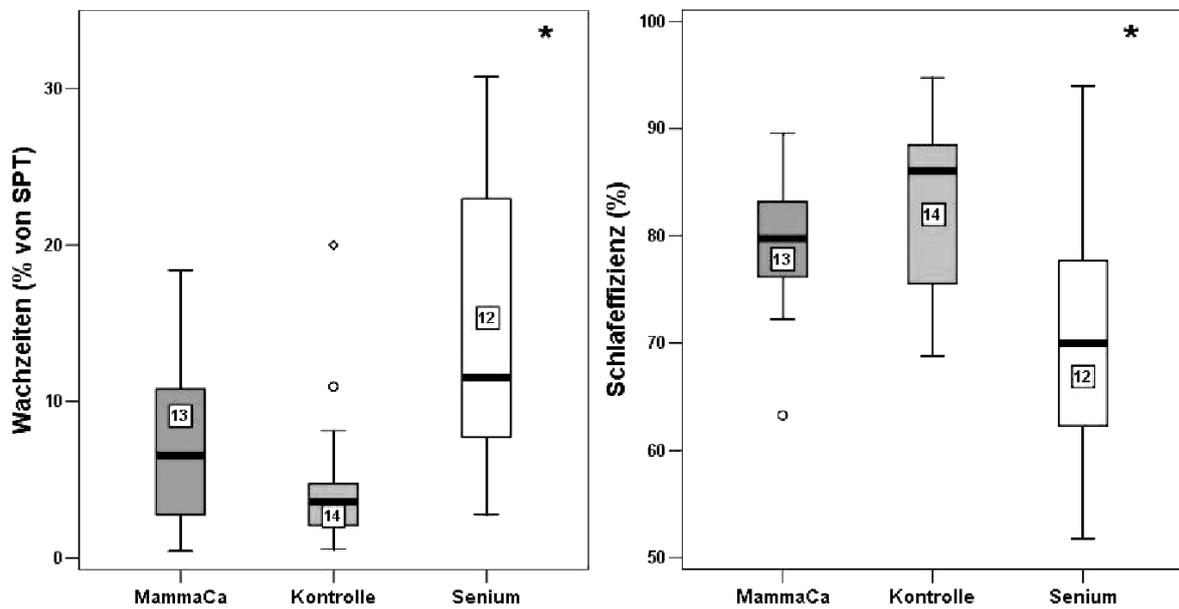


Abb. 9: Box-Plots zur nächtlichen Wachzeit und Schlafeffizienz in Prozent der Gesamtschlafzeit bzw. der gesamten im Bett verbrachten Zeit der Mammakarzinom-, Kontroll- und Seniumgruppe

Ergebnisse

Tab. 19: Darstellung der Werte für die QUISI®-Untersuchungsnacht

	Mamma Ca	Kontrolle	Senium		$p^{M:K}$	$p^{M:S}$
TIB_Q (Minuten)	n=15	n=15	n=12			
Mittelwert ± SD	530,77 ± 61,23	493,14 ± 58,58	525,75 ± 46,89	0,166	–	–
Median	540	501	535			
Min. - Max.	225 – 630	392 – 615	465 – 625			
TST_Q (Minuten)	n=14	n=15	n=12			
Mittelwert ± SD	419,5 ± 63,33	410,71 ± 60,59	327,42 ± 87,12	0,194	–	–
Median	406,0	435,0	343,0			
Min. - Max.	338,5 – 511,0	303,5 – 491,5	248,0 – 535,5			
Schlafeffizienz_Q	n=14	n=15	n=12			
Mittelwert ± SD	79,89 ± 7,36	81,37 ± 10,65	70,42 ± 12,53	0,033	0,477	0,036
Median	79,81	85,19	69,93			
Min. - Max.	63,27 – 91,37	54,52 – 94,73	51,77 – 93,95			
Schlaflatenz_Q	n=15	n=15	n=12			
Mittelwert ± SD	29,6 ± 20,75	17,7 ± 11,84	48,33 ± 33,43	0,019	0,089	0,006
Median	33	19,5	39,5			
Min. - Max.	2 – 78	2 – 41,5	7 – 104			
WASO	n=13	n=14	n=12			
Mittelwert ± SD	8,61 ± 6,18	5,07 ± 5,1	14,67 ± 9,52	0,011	0,169	0,183
Median	8,08	3,61	11,58			
Min. - Max.	0,43 – 18,39	0,58 – 20	6,61 – 30,7			
REM	n=13	n=14	n=12			
Mittelwert ± SD	24,55 ± 9,05	24,26 ± 8,1	10,4 ± 11,36	0,005	0,519	0,005
Median	23,38	20,77	5,19			
Min. - Max.	5,8 – 40,99	15,03 – 40,29	0 – 32,95			
Tiefschlaf	n=13	n=14	n=12			
Mittelwert ± SD	16,35 ± 6,02	19,79 ± 7,03	18,94 ± 6,82	0,548	–	–
Median	17,17	18,77	16,72			
Min. - Max.	6,59 – 25,72	10,24 – 30,67	6,61 – 30,7			

K:S: Schlafeffizienz_Q **p=0,019**; Schlaflatenz_Q **p=0,006**; WASO **p=0,003**; REM **p=0,004**

3.5 Korrelative Bezüge zwischen den Studienparametern

Zwischen den verschiedenen verwendeten psychometrischen Skalen bestand ein enges Beziehungsgeflecht mit moderaten bis straffen Korrelationen. Fatigue (CFS-D) korrelierte moderat bis straff mit den anderen Skalen zwischen $r = 0,55$ und $0,73$. Besonders straff war die Beziehung zwischen CFS-D und HLQ mit $r=0,73$. Für Brustkrebspatientinnen und Seniorinnen zeigte sich ein straffer Bezug zwischen Fatigue und Kohärenzgefühl (IKS) nicht aber für die Kontrollgruppe (Abbildung 10). Die selbst eingeschätzte aR, insbesondere die Ruhe/Aktivitäts-Subskalen, korrelierte ebenfalls eng mit Fatigue. Hierbei war die Beziehung zum State-Inventar ausgeprägter. Psychologischer Distress korrelierte ebenfalls eng mit Fatigue. Die Stärke des Zusammenhangs zwischen Fatigue und Distress entsprach statistisch in etwa auch dem zwischen Fatigue und IKS. Die durch den HLQ erfasste Lebensqualität zeigte besonders enge Beziehungen zur Fatigue von $r=0,75$, IKS $r=0,72$ und Depression $r=0,62$. Aber auch Angst und aR zeigten eine deutliche Beziehung zur Lebensqualität.

Die Korrelationen zwischen den psychometrischen Angaben und den selbst eingeschätzten Parametern des Schlafprotokolls sind insgesamt etwas weniger stark ausgeprägt als innerhalb der psychometrischen Frageninventare. So zeigt sich zwischen der Häufigkeit nächtlichen Erwachens und der SaR sowie der Vitalitäts-Subskala des CFS-D ein r von $-0,37$ bis $-0,48$. Der Grad der morgendlichen Erholung („wie frisch morgens“) zeigt zu allen angewendeten Frageninventaren moderate bis straffe Bezüge von $r = 0,34$ für Depression bis $0,60$ für SaR und CFS-D sowie $0,63$ für IKS.

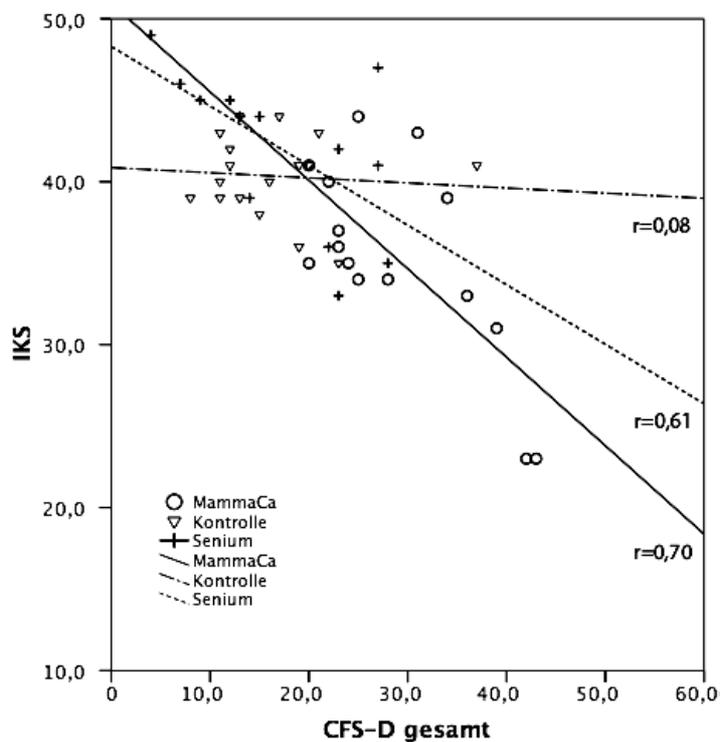


Abb. 10: Der Scatterplot stellt die sich zwischen IKS und CFS-D bildenden Wertepaare, sowie die Korrelationsgeraden mit entsprechenden Korrelationskoeffizienten für die drei Untersuchungsgruppen dar.

Ergebnisse

Die korrelativen Bezüge der psychometrisch ermittelten Parameter zu der Schlafscreening- und Langzeit-EKG-Messung waren weniger stark ausgeprägt. Die Gesamtschlafzeit (TST) korrelierte positiv mit der „Kognitive Fatigue/Vitalität“-Subskala des CFS-D und den HADS Depression-Werten. Eine lange Einschlafzeit (SOL) und ein größerer Tiefschlafanteil von der Gesamtschlafzeit gehen mit einer höheren globalen- und Ruhe/Aktivitäts-TaR einher. Zwischen dem 24-Stunden-Herzfrequenz-Mesor und der globalen-, der Ruhe/Aktivitäts-SaR und Fatigue besteht eine moderate korrelative Beziehung. Die Amplitude und der Tag-Nacht-Quotient der Herzfrequenz (TNQ) korrelieren positiv mit A-HADS (Tabelle 20).

Tab. 20: Signifikante korrelative Bezüge zwischen ausgewählten Variablen der psychometrischen Befragung, des Schlafprotokolls, der Schlafscreening-Untersuchung und der Langzeit-EKG-Messung (n=45 bis 47 für die korrelativen Bezüge zwischen den Skalen und n=38 bis 47 für die weiteren Wertepaare)

	TaR18	TaR r/a	SaR18	SaR r/a	CFS-D	IKS	A-HADS	D-HADS	HLQ
Frageninventare									
TaR r/a	0,88***								
SaR gesamt	0,56***	0,53***							
SaR r/a	0,53***	0,56***	0,86***						
CFS-D	-0,55***	-0,63***	-0,58***	-0,66***					
IKS	0,45**	0,52***	0,44**	0,55***	-0,54***				
A-HADS	0,34*	0,38**		-0,30*	0,51***	-0,63***			
D-HADS	0,35*	0,39**	0,29*	-0,34*	0,58***	-0,64***	0,67***		
HLQ	0,53***	0,57***	0,44**	0,54***	-0,75***	0,72***	-0,57***	-0,62***	
Schlafprotokoll									
SOL _p									
TST _p								0,28	
Schlafeffizienz _p									
WASO _p			-0,48**	-0,39**	-0,37* ^v				
müde abends	-0,34*							0,30	
frisch morgens	-0,52***	-0,60***	-0,40**	-0,53***	0,60***	-0,63***	0,41**	0,34*	-0,63***
Schlafscreening									
SOL _Q			-0,33*		0,27 ^v			-0,29	
TST _Q					0,34* ^k			0,41**	-0,27
WASO _Q									
Schlafeffizienz _Q								0,36*	
Tiefschlaf	0,38*	0,42**							0,30 ^{ps}
REM									
LZ-EKG									
Mesor			0,29*	0,34*	-0,47**				
Akrophase									
Amplitude							0,37*		
TNQ							0,41**		

A-HADS: Angst-Skala, D-HADS: Depression-Skala der HADS

v – Vitalitäts-Subskala (körperliche Fatigue) des CFS-D

k – kognitive Fatigue-Subskala des CFS-D

ps – psychosozial ausgerichtete Subskalen des HLQ

ohne * = trend (p = 0,051 – 0,10)

3.6 Synoptische Ergebnisdarstellung

Aufgrund der Vielzahl der Ergebnisse, die die Studie liefert, erfolgt an dieser Stelle eine synoptische Darstellung wesentlicher Untersuchungsergebnisse. Die Darstellung bildet Differenzen der Mammakarzinom-Patientinnen und der Seniumgruppe hinsichtlich ausgewählter Parameter relativ zur Kontrollgruppe ab (Abbildung 11).

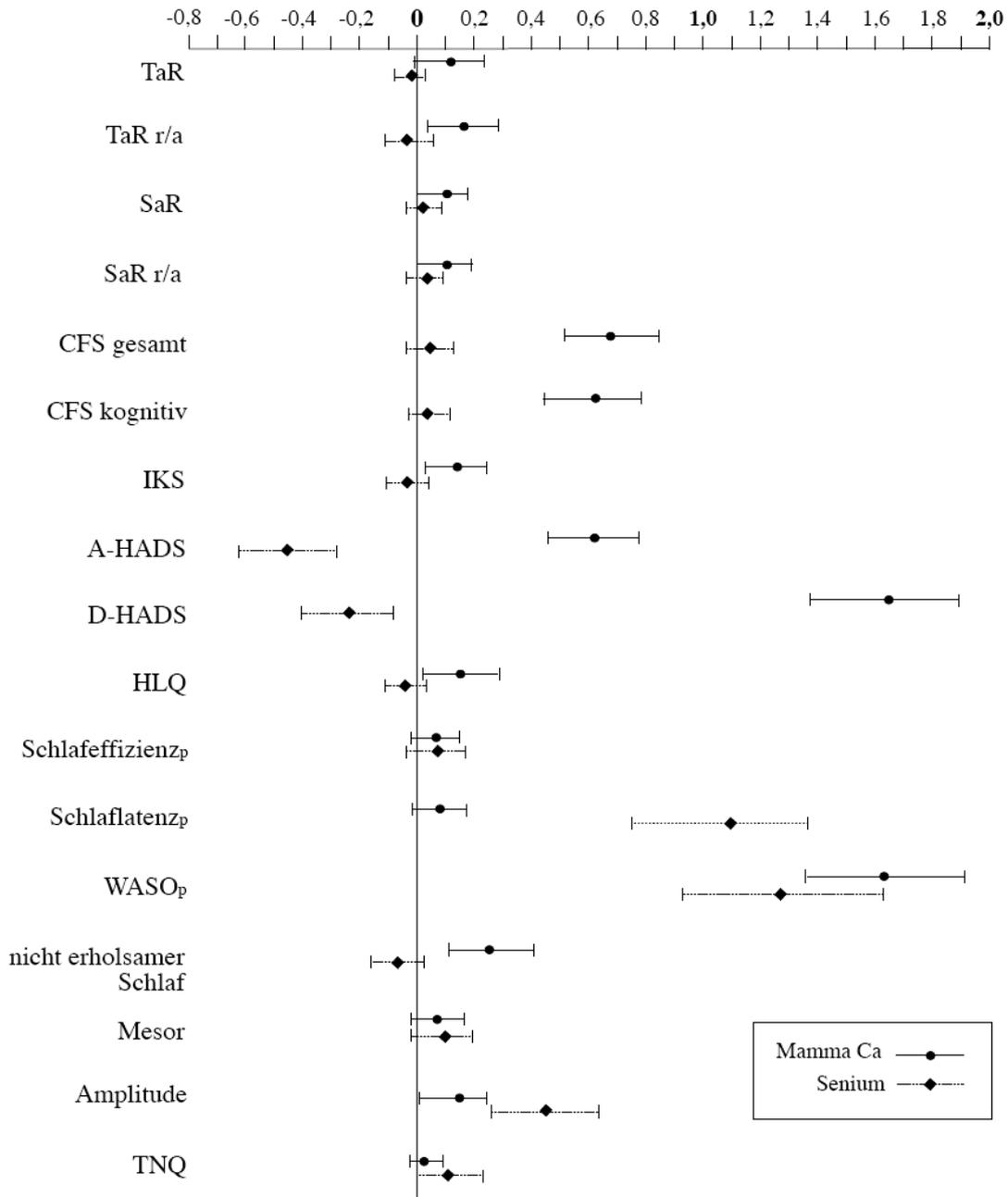


Abb. 11: Darstellung der Mammakarzinom-Patientinnen und der Seniumgruppe zu Fatigue, autonomer Regulation und Ruhe/Aktivitäts-Regulation, Angst und Depression, globaler Lebensqualität, Schlafparameter und 24h Herzfrequenz-Tagesrhythmusdaten (Differenz und 95% KI) relativ zur Kontrollgruppe. Alle Differenzen sind so dargestellt, dass höhere Werte mit vermehrten Beschwerden oder Funktionsverlust einhergehen

4 Diskussion

Wie die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, beeinflusst *Cancer Related Fatigue* (CRF) nicht nur bei fortgeschrittener Tumorerkrankung, Anämie oder unter laufender Chemotherapie sondern auch Jahre nach adjuvanter Chemo- oder Strahlentherapie die Lebensqualität von Mammakarzinom-Patientinnen und ist somit von großer klinischer Relevanz. Es konnte gezeigt werden, dass 5-10 Jahre nach adjuvanter Chemotherapie noch 34% aller rezidivfreien Mammakarzinom-Patientinnen relevant an CRF leiden (Bower et al. 2006). Unter Chemotherapie oder bei Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung scheint Fatigue maßgeblich mit einer Störung des Tagesrhythmus oder des Ruhe/Aktivitätsrhythmus einher zu gehen (Berger und Farr 1999; Mormont et al. 2000). Bisher finden sich allerdings kaum Untersuchungen, die den Stellenwert des Ruhe/Aktivitätsrhythmus für krankheitsfreie Brustkrebspatientinnen mit CRF geprüft haben. Da Fatigue und Schlafstörungen für viele Brustkrebspatientinnen noch Jahre nach Therapieabschluss die Lebensqualität einschränken, wurde in dieser Studie explorativ untersucht, ob auch physiologisch gemessene Parameter zum Ruhe/Aktivitätsrhythmus und Schlaf sowie selbst eingeschätzte autonome Regulation mit Angaben zur Ruhe/Aktivitäts-Regulation mit einem CRF-Syndrom einhergehen. Da auch alte und hochbetagte Gesunde häufiger Schlaf- und Tagesrhythmusstörungen aufweisen, wurde eine Gruppe gesunder Seniorinnen untersucht um zu prüfen, ob vergleichbare Veränderungen wie bei Brustkrebspatientinnen auftreten. Als mögliche Einflussfaktoren wurden zusätzlich Angst, Depression und die interne Kohärenz im Vergleich zu altersangepassten Gesunden sowie einer Gruppe hochbetagter gesunder Frauen untersucht.

Die wünschenswerte Identifizierung kausaler Faktoren der oben genannten komplexen Zusammenhänge erfordert es, in prospektiven Studiendesigns große Patientenkollektive auf vielfältigen Betrachtungsebenen zu untersuchen. Da die groß angelegte Prüfung von Beziehungen zwischen lebensqualitätsrelevanter CRF, selbsteingeschätzter autonomer Regulation und Schlaf insbesondere in Hinblick auf ihre physiologischen Funktionsweisen angesichts noch lückenhafter Grundkenntnisse über diese Zusammenhänge verfrüht erscheint, erachteten wir zunächst die Durchführung einer kleineren Pilotstudie für sinnvoll. Folglich können die dargestellten Ergebnisse nur unter Berücksichtigung des explorativen Charakters einer Pilotstudie betrachtet und interpretiert werden. Trotz geringer Fallzahlen wurden mehr Daten erfasst, als in dieser Arbeit analysiert und dargestellt werden. Die Datenanalyse beschränkt sich in der

vorliegenden Fassung auf die Darstellung der Ergebnisse zu den psychometrisch erhobenen Daten sowie auf Teilaspekte der Schlaf- und Langzeit-EKG-Parameter. Insbesondere auf eine weitere Untersuchung der Langzeit-EKG-Daten durch eine wünschenswerte HRV-Analyse muss an dieser Stelle verzichtet und auf zukünftige Arbeiten verwiesen werden.

Im Folgenden sollen die Untersuchungsergebnisse erörtert und unter Beachtung der sich aus dem Studiendesign ergebenden Methoden und Limitationen diskutiert werden. Die durch die explorative Auswertung gewonnenen Ergebnisse wollen der Konzeption größerer Folgestudien dienlich sein.

4.1 Lebensqualität, Cancer Related Fatigue und Distress

Aktuelle Studien belegen, dass Fatigue bis zu 10 Jahre nach Therapieabschluss für 20 - 41% der krankheitsfreien Mammakarzinom-Patientinnen nachweisbar ist (Bower et al. 2006; Bower et al. 2000; Goldstein et al. 2006; Meeske et al. 2007). Während Chemo- oder Radiotherapie geben nahezu alle Brustkrebspatientinnen Fatigue als Begleitsymptom an (Bower 2008). Im ersten Jahr nach adjuvanter Therapie ist die Fatigue-Symptomatik bei den meisten Betroffenen rückläufig (Fan et al. 2005; Jacobsen et al. 2007). Für eine bedeutsame Minderheit der Brustkrebspatientinnen bleibt CRF jedoch ein relevantes, langfristig die Lebensqualität einschränkendes Problem (Bower 2008). So weisen ein Großteil der in einer sehr umfangreichen Studie (n=1957) von Bower et al. untersuchten krankheitsfreien Mammakarzinom-Patientinnen 1 - 5 Jahre nach Therapieabschluss keine erhöhten Fatigue-Werte im Vergleich zu herangezogenen Populationsnormwerten auf (Bower et al. 2000). In dieser Studie wurde jedoch ebenfalls ein bedeutsamer Anteil (35%) von Patientinnen mit relevanter Fatigue identifiziert. Interessanter Weise blieb der Anteil relevant durch Fatigue betroffener Brustkrebspatientinnen in einer Nachuntersuchung auch 5 – 10 Jahre nach Therapieabschluss mit 34% nahezu konstant (Bower et al. 2006). 21% der untersuchten Frauen wiesen zu beiden Erhebungszeitpunkten schwerwiegende Fatigue auf. Demnach dürfte CRF in dieser Untersuchung für mindestens ein Fünftel der Patientinnen ein beträchtliches chronisches Problem darstellen. Für die Daten von Bower et al. finden sich aktuelle Bestätigungen. Meeske et al. wiesen bei 41% der 800 untersuchten krankheitsfreien Mammakarzinom-Patientinnen 2 – 5 Jahre nach Diagnose, im Vergleich zu Populationsnormwerten, erhöhte Fatigue nach (Meeske et al. 2007). Als Ursache für die durch sehr ähnliche Fatigue-Inventare ermittelte höhere Fatigue-Prävalenz ziehen die Autoren eine

Beeinflussung der Ergebnisse durch, im Gegensatz zu den von Bower et al. untersuchten Patientinnen, eine eher dem Bevölkerungsdurchschnitt vergleichbare untersuchte Kohorte mit höherem Anteil von Personen mit geringerem sozioökonomischen Status in Betracht.

Da Fatigue durch die hohe Prävalenz chronischer Fatigue und Schlafstörungen auch in der Allgemeinbevölkerung ein bedeutsames Problem darstellt (Skapinakis et al. 2003), bietet die Bildung von matched-pairs gegenüber dem Vergleich von Fatigue-Populationsnormwerten methodische Vorteile. So wie die hier vorgestellte Studie zeugen auch die meisten anderen krankheitsfreien Brustkrebspatientinnen in Fall-Kontroll-Studien von einem höherem Fatigue-Ausmaß (Andrykowski et al. 1998; Broeckel et al. 1998; Servaes et al. 2002). Von den durch Servaes et al. im Mittel 2,4 Jahre nach Therapieabschluss untersuchten Frauen berichten Mammakarzinom-Patientinnen häufiger über schwerwiegende Fatigue (Servaes et al. 2002). Im Vergleich zu 11% in der Kontrollgruppe war der Anteil von 38% der Brustkrebspatientinnen mit schwerer Fatigue relevant erhöht und ordnet sich auch in die Größenordnung der hier vorgestellten Ergebnisse ein. Dabei hatten therapieabhängige Variablen wie Therapieschemata, Therapiedauer und Zeit seit Therapieabschluss keinen Einfluss auf das Fatigue-Ausmaß.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen CRF und unterschiedlichem Therapieausmaß oder –regimen, Therapiedauer sowie Zeit seit Diagnose und Therapieabschluss entsteht bei Betrachtung der aktuellen Literatur kein einheitliches Bild. Wie in der hier vorgestellten Arbeit fehlen in vielen Untersuchungen entsprechende Bezüge (Andrykowski et al. 1998; Gelinas und Fillion 2004; Goldstein et al. 2006; Meeske et al. 2007; Nieboer et al. 2005; Okuyama et al. 2000a), oder scheinen nur einen geringeren Einfluss auf die Entstehung von CRF auszuüben (Arndt et al. 2006; Janz et al. 2007; Michielsen et al. 2007). So berichten vornehmlich große oder therapienah durchgeführte Studien über signifikante Beziehungen zwischen Fatigue und therapieabhängigen Variablen (Bower et al. 2000; Jacobsen et al. 2007; Janz et al. 2007). In diesen Studien berichteten kombiniert mit Radio- und Chemotherapie behandelte Brustkrebspatientinnen über ein größeres Maß an Fatigue als Patientinnen ohne oder weniger ausgeprägten adjuvanten Therapiemaßnahmen. Wiederholt erwiesen sich jedoch deutlich stärkere Zusammenhänge zwischen Fatigue und anderen Dimensionen globaler Lebensqualität. Ob Langzeit-Fatigue durch Hochdosischemotherapie und aggressiven Therapieschemata begünstigt wird, kann bis heute nicht eindeutig beantwortet werden. Neuerdings wird diskutiert, ob die unter Chemotherapie häufigen kognitiven

Einschränkungen besonders durch Hochdosisregime hervorgerufen werden und so zu unerwünschten Langzeitfolgen führen könnten (Bower 2008). Kognitive Störungen könnten insbesondere mit kognitiven Fatigue-Dimensionen, wie sie für die hier untersuchten Mammakarzinom-Patientinnen gezeigt wurden, einhergehen.

Die Mammakarzinom-Patientinnen geben in allen drei untersuchten Dimensionen deutlich höhere Fatigue als die Kontrollprobandinnen an. Ebenfalls unterscheiden sie sich von den beiden Kontrollgruppen durch eine reduzierte globale Lebensqualität. Dieser Unterschied zeigte sich für die überwiegend krankheitsfreien und nur gering durch Komorbidität belasteten Patientinnen nicht bei den körperlichen Subskalen, sondern für die psychosozialen Lebensqualitätsdimensionen des HLQ. Dabei besteht mit einem Korrelationsindex von $r = 0,73$ eine straffe Beziehung von Fatigue und globaler Lebensqualität. Ähnliche Zusammenhänge wurden in der psychoonkologischen Forschung mehrfach gezeigt, so dass Fatigue heute als einer der am wesentlichsten die Lebensqualität bestimmender Faktor gilt (Bower et al. 2000; Curt 2000; Janz et al. 2007; Kramer et al. 2000; Mock et al. 2007). Auch wenn sich die Lebensqualität krankheitsfreier Brustkrebs-patientinnen im Anschluss an die adjuvante Therapie im Verlauf kontinuierlich zu bessern scheint (Ahles et al. 2005), leidet ein relevanter Anteil dieser Patientinnen noch Jahre später an Fatigue, die dann allerdings weniger somatisch oder vitalitätsbezogen sondern eher psycho-mental bzw. kognitiv erlebt wird und sich damit dem *chronischen Fatiguesyndrom* annähert (Ahles et al. 2005; Fan et al. 2005). Die durch schwerwiegende Fatigue betroffene Subgruppe der Patientinnen erfährt dadurch eine anhaltende Lebensqualitätsreduktion (Bower et al. 2000; Meeske et al. 2007; Servaes et al. 2002).

Eine ähnlich enge Beziehung wie zwischen Fatigue und Lebensqualität scheint zwischen Fatigue und Distress zu bestehen. Im Vergleich zu der oben beschriebenen Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Fatigue ist die Differenzierung zwischen Fatigue und Distress nicht einfach. So können Fatigue und Schlafstörungen gemeinsam mit verschiedenen Distress-Formen wie Angst und Depression auftreten. Im Rahmen dieser komplexen Störungen werden auch kognitive Defizite häufig als Ausdruck einer reduzierten mentalen Gesundheit beobachtet (Bower 2008). Umgekehrt können Fatigue und Distress Symptome chronischer Belastung darstellen. Beide Betrachtungsweisen könnten auch additiv zu CRF beitragen. Da keines der Fatigue-Symptome spezifisch ist und Teil depressiver Symptome sein könnte, wird diskutiert, inwieweit Fatigue als ein von der Depression unabhängiges Konzept definierbar ist (Reuter

und Härter 2004). Hierbei werden zur Abgrenzung zwischen beiden Konzepten die Einbeziehung psychologischer Symptome der Depression empfohlen (Reuter und Härter 2004). Neuerdings werden Schlafstörungen, Fatigue und Depression im Rahmen eines Symptomenkomplexes wissenschaftlich untersucht (Donovan und Jacobsen 2007).

Die hier untersuchten Brustkrebspatientinnen weisen trotz Ausschluss von Patientinnen mit einer manifesten psychiatrischen Diagnose ein höheres, wenn auch meist subklinisches Maß an durch vermehrte Angst und Depression gekennzeichneten Distress auf als die Kontrollprobandinnen. Die in den Studiengruppen ermittelten Angst- und Depressionswerte korrelieren straff mit Fatigue. Über vergleichbare Zusammenhänge wurde mehrfach berichtet (Ancoli-Israel et al. 2006; Bower et al. 2006; Bower et al. 2000; Gelinass und Fillion 2004; Michielsen et al. 2007; Okuyama et al. 2000a; Servaes et al. 2002; Stone et al. 2000; Sugawara et al. 2005). Beispielsweise wiesen die in der oben erwähnten Studie von Servaes et al. untersuchten Frauen mit schwerwiegender Fatigue im Vergleich zu Brustkrebspatientinnen ohne schwerwiegende Fatigue und den Kontrollprobandinnen höhere Werte für Angst und Depression sowie mehr neuropsychologische und kognitive Einschränkungen auf (Servaes et al. 2002). In vielen Untersuchungen wurden Patienten mit psychiatrischer Komorbidität nicht explizit von der Studienteilnahme ausgeschlossen, so dass zunächst der Eindruck entstand, das CRF größtenteils durch psychologischen Distress erklärbar sei. Aber auch nach Ausschluss ärztlich diagnostizierter Depression bzw. durch Screening-Verfahren nachgewiesenen, vermutlich in Form von Angst und Depression auftretenden Distress, zeigten sich die genannten Bezüge (Gelinass und Fillion 2004; Sugawara et al. 2005). Beispielsweise wiesen Sugawara et al. auch nach Ausschluss von Patienten mit klinischer Depression bei 36,7% von 79 Brustkrebspatientinnen schwerwiegende Fatigue nach (Sugawara et al. 2005). Trotz der beschriebenen konzeptionellen Ähnlichkeit finden sich weitere Anhaltspunkte, die eine Differenzierung zwischen beiden Symptomen notwendig erscheinen lassen. Ein Großteil beide Symptome untersuchende Studien können gleichwohl der meist straffen Korrelationen zwischen Fatigue und Distress nur einen Teil der Fatigue-Varianz durch psycho-emotionalen Distress erklären (Bower et al. 2006; Nieboer et al. 2005). Auch konnten für CRF und die für viele mentale Störungen relevanten Distress-Symptome durch longitudinale Beobachtungsstudien unterschiedliche zeitliche Verläufe gezeigt werden (Goldstein et al. 2006; Nieboer et al. 2005). Im Gegensatz zu den mit zunehmenden Abstand zur Diagnosestellung und adjuvanten Therapie sinkenden Werten für psycho-emotionalen Distress blieb Fatigue bei den von Nieboer et al. 2005 für drei Jahre und Goldstein et al. 2006 bis zu vier Jahre nachbeobachteten

Brustkrebspatientinnen nahezu konstant. Zudem fanden sich erste Hinweise für eine unterschiedliche Fatigue-Wahrnehmung zwischen Krebskranken und Gesunden (Gielissen et al. 2007). In einem knapp 1000 Personen großen Untersuchungskollektiv erlebten gesunde Individuen im Gegensatz zu Krebspatienten mit unterschiedlichen Diagnosen Erschöpfung oder Fatigue als „vorübergehend“, „normal“ und „entspannend“ und somit überwiegend positiv. Krebspatienten dagegen mit vergleichbarer Fatigue attributierten die erlebten Erschöpfungs- und Fatigue-Symptome überwiegend negativ.

Die hier zitierten größeren Studien bestätigen unsere Daten mit vergleichbaren Assoziationen von Fatigue mit Angst-, Depression und anderen Distress-Symptomen wie Schlafstörungen. Der für die überwiegend krankheitsfreien Brustkrebspatientinnen ermittelte Distress ist vermutlich als eher hoch einzustufen, auch wenn andere Studien an teilweise schwerer erkrankten Krebspatienten und Brustkrebspatientinnen über vergleichbare HADS-Werte berichten (Kröz et al. 2008b; Kröz et al. 2008c). Hierzu könnte der Einschluss von Patientinnen mit Z.n. nach einem Rezidiv und einer Patientin mit Knochenmetastasen beitragen, obwohl bei beispielsweise 24,2% der von Kröz et al. 2008 untersuchten Brustkrebspatientinnen im Stadium IV die Distresswerte durchaus vergleichbar mit denen der hier untersuchten Patientinnen sind. Für Brustkrebspatientinnen mit einem Rezidiv wurde eine im Vergleich zu weiterhin krankheitsfreien Patientinnen eine massive Reduktion der Lebensqualität beschrieben (Arndt et al. 2005). Explizite Angaben zum Distress bei Rezidivpatientinnen sind durch diese Untersuchung nicht möglich. Bei 134 ebenfalls mit der *Cancer Fatigue Skala* in Japan untersuchten Brustkrebspatientinnen lagen sowohl die gesamt CFS-Werte mit $16,4 \pm 7,9$ sowie die HADS-Werte (A-HADS $4,4 \pm 2,7$; D-HADS $3,0 \pm 2,7$) deutlich unter den hier festgestellten Werten (Okuyama et al. 2000a). Als Erklärung für die Abweichung könnten transkulturelle Unterschiede herangezogen werden. In Japan und asiatischen Kulturen scheint psychologischer Distress häufiger durch Fatigue ausgedrückt zu werden, was zu einer höheren Prävalenz unerklärter Fatigue beitragen könnte (Skapinakis et al. 2003), nicht aber zum Verständnis der hier ermittelten hohen Fatigue-Werte führt. Demgegenüber gibt es keine Hinweise für transkulturelle Unterschiede für die Häufigkeit von CRF (Ahlberg et al. 2003; Okuyama et al. 2001). Für die hier sowie von Kröz et al. 2008 und Ostermann et al. 2008 für Brustkrebspatientinnen beschriebenen hohen HADS-Werte könnten auch der hohe Anteil alternative Therapieverfahren nutzende Patientinnen, für die in einigen Studien ein höheres Ausmaß von Distress-Symptomen nachgewiesen wurde, beigetragen haben (Matthews et al. 2007; Moschen et al. 2001). Andere Studien hingegen fanden keinen Zusammenhang zwischen vermehrter Angst

und Depression und dem Gebrauch alternativer Therapieverfahren bei Krebspatienten und Brustkrebspatientinnen (Davidson et al. 2005; Rakovitch et al. 2005). Anzunehmen ist, dass auch der Anteil relativ junger Frauen, für die wiederholt eine vergleichsweise hohe Prävalenz von Distress- und Fatigue beschrieben wurde, zu den hier festgestellten hohen Fatigue-Werten beigetragen haben (Arndt et al. 2005; Bower et al. 2006; Bower et al. 2000; Gelinas und Fillion 2004; Janz et al. 2007; Meeske et al. 2007).

Nach Betrachtung der aktuellen Studienlage entsteht der Eindruck, dass Fatigue für etwa ein Drittel der krankheitsfreien Brustkrebspatientinnen ein beträchtliches, wesentlich die Lebensqualität beeinträchtigendes und chronisches Problem darstellt. Der Zusammenhang unterschiedlicher Persönlichkeitsmerkmale wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht. Somit ist heute der Einfluss von CRF auf die globale Lebensqualität von Krebspatienten im allgemeinen und Mammakarzinom-Patientinnen im speziellen hinreichend belegt. Auch über die Beziehung zwischen Fatigue und psychologischem Distress konnten neue Erkenntnisse bei Mammakarzinom-Patientinnen gewonnen werden. Zur Rolle prämorbidier Persönlichkeitsmerkmale und deren Beziehung zur CRF liegen bisher allerdings nur wenige Daten vor. Dass Fatigue auch vor Therapiebeginn für einen Teil der Patientinnen relevant und mit Distress assoziiert sein könnte, wurde bereits gezeigt (Ancoli-Israel et al. 2006; Nieboer et al. 2005).

Die Beziehung zwischen Lebensqualität, Fatigue und psychologischen Distress beinhaltet wichtige Implikationen für zukünftige Forschungsansätze und den daraus abzuleitenden therapeutischen Interventionen. Die für eine gezielte Therapie notwendige Identifizierung weiterer für die Stressbewältigung bedeutsamer Persönlichkeitsmuster könnte nicht nur für viele Frauen eine Steigerung der Lebensqualität bedeuten, sondern auch von prognostischer Relevanz sein. Kramer et al. wies bei Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom zum Zeitpunkt der palliativen „first-line“ Chemotherapie einen negativen Einfluss auf die Überlebenszeit für eine niedrige globale Lebensqualität und ausgeprägte Fatigue nach (Kramer et al. 2000). Hierbei sahen die Autoren ausgeprägte Fatigue und Lebensqualitätseinschränkung als Manifestationen fortgeschrittener Erkrankung und vermuteten, dass die betroffenen Patientinnen bereits dem Lebensende näher standen. Die für Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung plausible Erklärungsweise wird durch die an einer über 1500 Brustkrebspatientinnen gewonnenen Ergebnisse herausgefordert. Innerhalb der in den ersten zwei postoperativen Monaten erfassten Lebensqualität und mittels HADS gewonnenen psychologischen Distress-Werte erwiesen sich bei einer medianen

Nachbeobachtungszeit von 12,9 Jahren auch nach Kontrolle der klinischen und histopathologischen Prognosefaktor als signifikante Prediktoren für rezidivfreies- und Gesamtüberleben (Groenvold et al. 2007). Somit könnten Fatigue und Distress einen negativen Einfluss auf tumorprogressionsrelevante Widerstandsmechanismen ausüben. Ebenfalls könnte eine sowohl mental wie auch körperlich konstitutionelle Vulnerabilität durch vermehrte Fatigue und Distress zum Ausdruck kommen. Hierbei wäre von Interesse, inwieweit in zukünftigen Untersuchungen neuro-psychoimmunologische Ansätze neue Erkenntnisse liefern könnten.

4.2 Widerstandsressourcen und Cancer Related Fatigue

4.2.1 Das Kohärenzgefühl

Für die weitere Aufklärung des Zusammenhangs zwischen Fatigue, Lebensqualität und Distress könnte die Integration weiterer persönlichen Widerstandsressourcen beeinflussende Faktoren zukunftsweisend sein. Vergleichsweise zu der mittlerweile umfangreichen Literatur klassischer onkologischer Lebensqualitätsforschung finden sich deutlich weniger Arbeiten zur Relevanz von Mut, Hoffnung und innerer Einstellung bei Krebspatientinnen, obwohl diese Fragestellungen in der modernen psychoonkologischen Forschung zunehmend an Bedeutung gewinnen (Boscaglia und Clarke 2007; Gotay et al. 2004; Gustavsson-Lilius et al. 2007; Kröz et al. 2007; Poppius et al. 2006). Um zu klären ob Mut, Hoffnung, innere Einstellung sowie globales Gesundheits- und Wärmeempfinden bei Krebspatientinnen auf eine möglicherweise gesundheitsrelevante Lebenseinstellung hinweist, wurde die *Skala zur Internen Kohärenz* (IKS) in das Studiendesign integriert. Die untersuchten Brustkrebspatientinnen wiesen niedrigere Werte auf der IKS als die Kontrollprobandinnen auf. Im Rahmen der explorativen Auswertung zeigte sich für die Gesamtstudiengruppe eine deutliche Beziehung zwischen interner Kohärenz und den anderen psychometrisch untersuchten Variablen zwischen $r = 0,44$ (SaR) und $0,72$ (HLQ). Probandinnen mit hohen IKS-Werten gaben niedrige Fatigue-Werte an ($r = -0,54$). Für die Mammakarzinom- und Seniumgruppe war dieser Bezug sogar noch deutlicher. Dem gegenüber bestand in der Kontrollgruppe kein Zusammenhang zwischen Fatigue und Kohärenzgefühl. Somit deuten diese Daten darauf hin, dass das durch die IKS ermittelte Kohärenzgefühl bei Brustkrebspatientinnen und alten Frauen mit weniger Fatigue einhergeht und möglicherweise eine Gesundheitsrelevanz aufweisen könnte.

Die für Mammakarzinom-Patientinnen erstmals gezeigte und auch in der Seniumgruppe

bestehende straffe Beziehung zwischen Fatigue und einem wenig ausgeprägtem Kohärenzgefühl bietet interessante Interpretationsmöglichkeiten. Einerseits könnte die Stärkung von Mut, Hoffnung und innerer Einstellung wichtige therapeutische Ansätze bieten und so ein persistierendes CRF und die Lebensqualität günstig beeinflussen. Andererseits könnte das bei gesunden Seniorinnen ausgeprägte Kohärenzgefühl eine mögliche Erklärung für die im physiologischen Alterungsprozess auftretende Divergenz zwischen der Beeinträchtigung physiologischer Funktionsweisen und psychomentaler Gesundheit bieten. Den Studienvorgaben zufolge sind die Senioren ohne Hinweise auf relevant einschränkende körperliche, funktionale, seelische und kognitive Einschränkungen und Erkrankungen und repräsentieren gerade auch angesichts des ausgeprägten Kohärenzgefühls ein gutes Beispiel für „gesundes Altern“ (Kruse 2002). Ob ein ausgeprägtes Kohärenzgefühl Gesundheit im allgemeinen und speziell „gesundes Altern“ begünstigt oder psychomentaler Resultat von Gesundheit ist, muss weiterhin prospektiv untersucht werden.

Die Relevanz des Kohärenzgefühls für die Lebensqualität konnte wiederholt gezeigt werden (Eriksson und Lindstrom 2007). Auch für die hier untersuchten Frauen konnte eine straffe Beziehung zwischen Lebensqualität und interner Kohärenz ($r=0,71$) gezeigt werden. Allerdings zeigt die mehrheitlich verwendete, vor allem an psychiatrischen und psychosomatischen Patienten validierte gängige SOC-Skala nicht hinreichend die von Antonovsky postulierten Bezüge zur körperlichen Gesundheit und erwarteten Faktorenstruktur von Verstehbarkeit (comprehensibility), Handhabbarkeit (manageability) und Sinnhaftigkeit (meaningfulness) (Antonovsky 1993; Schumacher et al. 2000). Für die an onkologischen Patienten validierte IKS konnten, wie bei den hier gezeigten Daten, sowohl Bezüge zur psychischen als auch körperlichen Gesundheit gezeigt werden (Kröz et al. 2007). Über den Zusammenhang zwischen Fatigue und Kohärenzgefühl bei Mammakarzinom-Patientinnen liegen derzeit kaum publizierte Daten vor. Für Brustkrebspatientinnen sind für einige Antonovskys SOC nahe stehenden Konzepten bereits Beziehungen zu Fatigue publiziert. In einer kleineren Studie wurde über den Zusammenhang zwischen Fatigue und Distress und „Sinnhaftigkeit im Leben“ berichtet (Thompson 2007). Auch die bezüglich der Fatigue-Symptomatik bestehende Kontrollüberzeugung beeinflusste das Fatigue-Erleben positiv (Servaes et al. 2002). Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz konnte ein inverser Zusammenhang zwischen Fatigue und Kohärenzgefühl gezeigt werden (Falk et al. 2007). In einer Studie zu naturheilkundlichen stationären Rehabilitationsmaßnahmen bei Patienten mit „psychovegetativem Erschöpfungssyndrom“ wies sich ein hohes Kohärenzgefühl ebenfalls günstig auf den Behandlungserfolg und

somit auf das Erschöpfungserleben aus (Weidenhammer et al. 2006). Dies verdeutlicht, dass ein stark ausgebildetes Kohärenzgefühl nicht nur günstige Auswirkungen auf das Erleben von Fatigue haben könnte, sondern auch ein motivationaler, für den Behandlungserfolg sowie für eine darüber hinaus reichende Wiederherstellung der Lebenssituation bedeutsamer Faktor darstellen könnte. Auch zur Frage, ob ein starkes Kohärenzgefühl weiterreichende protektive, den rehabilitativen oder salutogenen Prozess stärkende Eigenschaften aufweist, finden sich erste Untersuchungen. Eine neuere Arbeit von Boscaglia und Clarke bestätigt eine vor Demoralisierung schützende und somit gesundheitsrelevante Wirkung eines starken Kohärenzgefühls für gynäkologische Krebspatientinnen (Boscaglia und Clarke 2007). Aus epidemiologischen Studien lassen sich weitere Hinweise für protektive und somit hoch gesundheitsrelevante Eigenschaften eines starken Kohärenzgefühls ableiten. So findet sich bei Personen mit einem niedrigen SOC ein gehäuftes Auftreten von Krebserkrankungen bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 8 Jahren (Poppius et al. 2006). Die könnte auf das höhere Risikoverhalten wie Rauchen und Alkoholabusus von Menschen mit niedrigen Kohärenzgefühl deuten. Nach 12 Jahren war die Risikoreduktion durch einen hohen Kohärenzgefühl nicht mehr so ausgeprägt, so dass möglicherweise eine Modulation des Verlaufes der Krebserkrankung bei Personen mit starkem Kohärenzgefühl bestehen könnte. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass Personen mit niedrigen Kohärenzgefühl eine erhöhte globale und krebsbezogene Mortalität aufwiesen (Surtees et al. 2003). Dabei scheint das Konstrukt Antonovskys gegenüber vergleichbaren Konstrukten spezifischer für den gefundenen protektiven Zusammenhang von starkem Kohärenzgefühl und geringerer Krebsmortalität zu sein (Surtees et al. 2006). Auch im Alter wurden die Bedeutung des Kohärenzgefühls für Gesundheit und Wohlbefinden mehrfach bestätigt (Wiesmann et al. 2004), was durch die hohen IKS-Werte in ihrer Beziehung zu den objektiven und subjektiven Gesundheitsmarkern der untersuchten hochbetagten Frauen unterstützt wird. Ob ein starkes Kohärenzgefühl selbst als kausaler protektiver Faktor angesehen werden kann, oder vielmehr vor bekannten sekundären Risikofaktoren schützt, oder andere assoziierte Persönlichkeitsmerkmale wie „Feindseligkeit“ und „Hoffnungslosigkeit“ die dargestellten Zusammenhänge erklären, wird kontrovers diskutiert (Macleod et al. 2004). Möglicherweise könnte ein solides salutogenetisches Potential auch einen direkten protektiven Effekt darstellen und wie von Boscaglia und Clarke beschrieben, vor dem angesichts einer lebensbedrohlichen Diagnose drohenden Distress schützen und so eine mögliche stressassoziierte, tumorprogressionsrelevante Immunsuppression verhindern (Antoni et al. 2006; Boscaglia und Clarke 2007; Sephton und Spiegel 2003). Dies mag auch

die oben dargestellten Ergebnisse von Kramer et al. und Groenvold et al. beeinflusst haben (Groenvold et al. 2007; Kramer et al. 2000). Zukünftige psychoonkologische Untersuchungen sollten gezielt protektive Persönlichkeitsmerkmale wie den SOC in ihre Fragestellung einbeziehen.

4.2.2 Autonome Regulation

Ebenfalls interessante Perspektiven bietet das Konzept der autonomen Regulation als möglicher gesundheitsrelevanter Einflussfaktor. Die hier verwendeten, auf den Anamnesefragen Rudolf Steiners (Steiner 1920) basierenden, Frageninventare zur autonomen Regulation werfen einige diskussionswürdige Ergebnisse auf (Kröz et al. 2003; Kröz et al. 2008c). Die untersuchten Brustkrebspatientinnen weisen niedrigere aR-Werte als die Frauen der Kontroll- und Seniumgruppe auf. Interessanterweise ist dieser Unterschied nur für die TaR statistisch signifikant. In der State-Version der aR zur letzten Woche bestand nur ein tendenzieller, gleichsinnig zu den in der TaR-Skala ermittelten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen. Am ausgeprägtesten war die im Vergleich zur Kontroll- und Seniumgruppe verringerte Trait-Ruhe/Aktivitäts-Regulation auf der TaR-Skala, was mit den die für diese Patientinnen ebenfalls gezeigten Schlafstörungen und die deutlich erhöhte Fatigue einhergeht. Auch die orthostatisch-zirkulative TaR war geringer als in den beiden Kontrollgruppen. Dies könnte auf die für diese Patientinnen vorbeschriebenen vegetativen Regulationsstörungen wie die auf eine sympatikotone physiologische Regulationsweise (Ergotropie) hinweisenden kalten Akren und relative Abendtypologie oder auf die im Rahmen von Krankheit häufig zu beobachtenden orthostatischen Regulationsstörungen zurückzuführen sein (Kröz et al. 2000a; Kröz et al. 2003). Ob die hier psychometrisch ermittelten Regulationsstörungen auch tatsächlich mit einer physiologischen Sympathikotonie oder, wie bereits für Brustkrebspatientinnen gezeigt wurde, mit einer verminderten kardio-respiratorischen Koordination (Bettermann et al. 2001) einhergehen, muss durch die Analyse der Herzfrequenzvariabilitäts-Daten geprüft und in weiteren größeren Studien untersucht werden.

Die T- und SaR-Skalen zeigen eine signifikante Beziehung zu nahezu allen anderen untersuchten psychometrischen Skalen, was die multifaktoriellen Einflüsse auf die autonome Regulation unterstreicht. Im Gegensatz zu den absoluten aR-Werten zeigen die anderen Skalen etwas straffere Beziehungen zu der State-aR als zur Trait-aR. Dies ist vermutlich durch die überwiegend als State-Inventare konzipierten weiteren verwendeten Skalen erklärbar. Beson-

ders Fatigue, aber auch der unruhige, nicht erholsame Schlaf, das Kohärenzgefühl und die Lebensqualität zeigen moderate bis straffe Bezüge zur gesamt- und Ruhe/Aktivitäts-Regulation.

In der Validierungsstudie zum Havelhöher Konstitutionsfragebogen sowie in weiteren Studien wiesen Kröz et al. an überwiegend stationär behandelten Patienten ebenfalls eine im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden geringere aR bei Brustkrebspatientinnen nach (Kröz et al. 2005a; Kröz et al. 2003). Die für die vorliegende Untersuchung durchgeführte Befragung erfolgte ambulant und bei Brustkrebspatientinnen mit einem guten KPI. Die ermittelte ausgeprägtere Unterscheidung zwischen den Gruppen bezüglich der TaR verdeutlicht den chronischen Charakter der durch die aR-Skala erfassten Regulationsbereiche und deutet auf eine anhaltende konstitutionell verringerte aR bei Brustkrebspatientinnen hin. Die für die Gesamtgruppe überwiegend stärkeren Bezüge zwischen den SaR-Skalen mit den anderen, als State-Inventare konzipierten psychometrischen Skalen bekräftigt die Reliabilität des State/Trait-Konzeptes des Havelhöher Konstitutionsfragebogens.

4.3 Tagesrhythmus, Schlaf und Ruhe/Aktivitäts-Regulation

Um die Tagesrhythmusfunktion der Probandinnen zu vergleichen, wurden verschiedene Parameter zum Schlaf- und Ruhe/Aktivitätsrhythmus untersucht. Übereinstimmend mit der aktuellen Literatur zeigen die Mammakarzinom-Patientinnen im Schlafprotokoll vermehrte Schlafstörungen wie unruhiger Schlaf mit vermehrten Wachphasen sowie nicht erholsamen Schlaf (Davidson et al. 2002). In der Seniumgruppe finden sich ebenfalls vermehrte Wachphasen, jedoch wird der Schlaf von diesen Frauen als erholsam erlebt bei im Vergleich zu den jüngeren Probandinnen geringerer abendlicher Erschöpfung. Der im Schlafprotokoll ermittelte relative Erholungswert des Schlafes der Mammakarzinom- und Seniumgruppe ist vergleichbar und jeweils signifikant geringer als der Schlaferholungswert der Kontrollprobandinnen. Somit scheint für die gesunden Kontrollprobandinnen der relative Erholungswert des Schlafes am größten zu sein. Einhergehend mit den gezeigten Schlafstörungen weisen die Mammakarzinom-Patientinnen im Vergleich zu der Kontroll- und Seniumgruppe eine erniedrigte Ruhe/Aktivitäts-Regulation auf, was ebenfalls auf eine verminderte Erholungsfunktion sowie auf eine Störung der adaptativen Kapazität hinweist. Auch in der elektrophysiologische Schlafscreening-Untersuchung sowie in der Langzeit-EKG-Messung zeigen sich weniger stark ausgeprägte aber nennenswerte Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

Die durch die elektrophysiologische Schlafscreening-Untersuchung mittels QUISI® klassifizierten Schlafstadien ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen der Mammakarzinom- und Kontrollgruppe. Die Seniumgruppe weist hier alterstypische Veränderungen wie eine mit vermehrten nächtlichen Wachphasen einhergehenden geringere Schlafeffizienz sowie eine REM-Schlaf-Minderung auf (Danker-Hopfe et al. 2005; Schulz 1997). Bei der visuellen Auswertung der Schlafprofile finden sich in der Mammakarzinomgruppe mit 58,8% (n = 10) deutlich mehr auf Schlafstörungen hinweisende Veränderungen der Schlafarchitektur als in der Kontrollgruppe (31,3%). Bei allen mit QUISI® untersuchten Probandinnen der Seniumgruppe findet sich eine als pathologisch zu wertende Schlafarchitektur. Zwischen den durch QUISI® ermittelten Schlafparametern und den psychometrischen Skalen finden sich bis auf einen moderaten positiven Zusammenhang zwischen hoher Trait-autonomer Ruhe/Aktivitäts-Regulation und vermehrtem Tiefschlaf keine signifikanten Korrelationen zwischen den psychometrischen Tests und den Parametern der elektrophysiologischen Schlafscreening-Untersuchung.

Analog zu den oben dargestellten Ergebnissen zur Schlafscreening-Untersuchung zeigten die Brustkrebspatientinnen einen mit den Kontrollprobandinnen vergleichbaren stark ausgeprägten Tagesrhythmus bezüglich der aus dem Langzeit-EKG ermittelten tagesrhythmusrelevanten Parametern. In der Seniumgruppe stellte sich wie vorbeschrieben ein erhaltener, aber weniger stark ausgeprägter Tagesgang der 24-Stunden-Herzfrequenz dar (Paaschen 2005). Auch wenn sich die absoluten Werte der Amplitude sowie des Tag-Nacht-Quotienten der 24-Stunden-Herzfrequenz der überwiegend krankheitsfreien Mammakarzinom-Patientinnen zwischen den Werten der Kontroll- und Seniumgruppe einordnen, erreichen diese Unterschiede nicht das 5%-Signifikanzniveau. Somit finden sich in den vorgestellten Daten keine Hinweise für eine physiologisch messbare Alteration des Tages- oder Ruhe/Aktivitätstrhythmus bei überwiegend krankheitsfreien Mammakarzinom-Patientinnen. Da allerdings eine Standardisierung der Tagesaktivität ausgeblieben ist und die Tagesaktivität nur mittels Protokoll erfasst wurde, sind hier exogene von endogenen Einflüssen nicht zu trennen. Inwieweit also die Mammakarzinomgruppe eine verminderte Tagesaktivität aufweist, bleibt offen.

Für die in der QUISI®-Schlafscreening-Untersuchung bei Mammakarzinom-Patientinnen und hochbetagten Frauen gefundenen Ergebnisse ist ein Vergleich aufgrund mangelnder Publikationen nicht möglich. Auch für den Goldstandard der physiologischen Schlafmessung (Polysomnographie) finden sich nur wenige Publikationen zum Schlaf bei Mammakarzinom-

Patientinnen (Savard et al. 2004; Silberfarb et al. 1993). Aus methodischer Sicht stellt sich die Frage, ob eine Vergleichbarkeit der QUISI[®]-Daten mit polysomnographischen Messungen möglich ist. Aus Untersuchungen an anderen Patientenkollektiven liegen Daten zum Vergleich der durch das QUISI[®]-System erfolgenden Schlafstadienklassifikation zu visueller polysomnographischer Schlafmessung vor. Ehlert et al. fanden bei 38 schlafgestörten Patienten eine akzeptable Übereinstimmung zwischen beiden Methoden für SPT, TST und SOL während REM-Schlaf und Tiefschlaf durch QUISI[®] überschätzt wurden (Ehlert et al. 1998). Weniger optimistisch ist die Einschätzung zweier weiterer QUISI[®]/Polysomnographie-Vergleichsstudien bei Patienten mit einem Schlafapnoe-Syndrom. Nur zwei von neun hierbei bestimmten Schlafprofilen zeigten eine vergleichbare Abfolge der Schlafstadien bei teilweise substantiellen Unterschieden bezüglich der verschiedenen Schlafparametern (Gfüllner und Siemon 2000). In den von QUISI[®] erzeugten Schlafprofilen wurden häufig REM als Wach und Wach als REM bei ebenfalls bestehender REM-Überschätzung falsch klassifiziert (Gfüllner und Siemon 2000). Vergleicht man die hier ermittelten Schlafstadienwerte mit den von Denker-Hopfer et al. angegebenen Referenzwerten ist auch in dieser Untersuchung zumindest für die Seniumgruppe eine Überschätzung von REM und Tiefschlaf anzunehmen (Danker-Hopfe et al. 2005). Bei weiteren 40 von Fischer et al. untersuchten Schlafapnoe-Patienten fanden sich schwache bis moderate Korrelationen mit in Einzelfällen erheblichen Abweichungen zwischen beiden Untersuchungsmethoden (Fischer et al. 2004). Für eine mögliche Einschätzung der Validität der für die in der Seniumgruppe durch QUISI[®] ermittelten Schlafstadienklassifikation liegen keine für hochbetagte Menschen beide Methoden vergleichenden Untersuchungen vor. Zu den beschriebenen Unsicherheiten sind daher in der Seniumgruppe aufgrund der physiologischen Amplitudenabflachung im EEG weitere Fehlklassifikationen durch QUISI[®]-Algorithmen nicht auszuschließen. Trotz den genannten Differenzen zwischen den beiden Untersuchungsmethoden stellt QUISI[®] bei der ambulanten Detektion von Schlafstörungen ein wenig belastbares Screening-Instrument dar (Ehlert et al. 1998; Fischer et al. 2004; Müller et al. 2002). Die im Vergleich zur Polysomnographie geringeren Kosten sowie der unkomplizierte ambulante Einsatz der QUISI[®]-Schlafscreening-Untersuchung stellen wichtige Vorteile dieser Untersuchungsmethode dar und machen sie so gerade auch für Langzeit-Schlafuntersuchungen interessant (Hecht 2005). Allerdings wären zur weiteren Prüfung und Verbesserung dieser Methode der Zugang zu den Rohdaten und die zusätzliche Aufzeichnung eines Elektrookulogramms sowie eines mentalem Elektromyogramms erforderlich. Mit Rücksichtnahme auf die geschilderten

Einschränkungen der Schlafstadienklassifikation durch QUISI[®] ist der Bewertung der grob abschätzenden visuellen Auswertung der Schlafprofile und die Fokussierung auf Schlaflatenz und TST gegenüber den weiteren absoluten Ergebnissen eine größere Gewichtung beizumessen.

Schlafstörungen gelten als häufige und belastende Störung des Ruhe/Aktivitätsrhythmus bei Krebspatienten mit erheblichem Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Roscoe et al. 2007). Dies konnte wiederholt für Krebspatienten mit unterschiedlichen Diagnosen sowie für Brustkrebspatientinnen gezeigt werden (Bower et al. 2000; Broeckel et al. 1998; Lis et al. 2007). Bei Brustkrebspatientinnen wird in Abhängigkeit vom Erkrankungs- und Therapiestatus eine Insomnieprävalenz von 30 – 80 % angenommen (Ancoli-Israel et al. 2001; Davidson et al. 2002; Fortner et al. 2002; Koopman et al. 2002; Palesh et al. 2007). Dabei stellen Schlafstörungen für 75 – 95% der Betroffenen ein überwiegend chronisches Problem dar (Davidson et al. 2002; Savard et al. 2001). Die hier gezeigten vermehrten nächtlichen Wachphasen erwiesen sich auch in einer an etwa 1000 Krebspatienten durchgeführten Untersuchung mit 76% als häufigste Schlafstörungen (Davidson et al. 2002).

Einhergehend mit den vermehrten nächtlichen Wachphasen geben die Mammakarzinom-Patientinnen an, dass ihr Schlaf weniger erholsam ist, wobei nicht erholsamer Schlaf mit höheren Fatigue-Werten korreliert. Ähnliche Zusammenhänge zwischen subjektiv gestörtem Schlaf und dem Ausmaß an erlebter Fatigue wurde wiederholt in der Literatur beschrieben (Ancoli-Israel et al. 2006; Bower et al. 2000; Okuyama et al. 2000a; Servaes et al. 2002). Interessanter Weise geben die hochbetagten Probandinnen bei vergleichbaren nächtlichen Wachphasen und geringer Schlaffeffizienz ein sehr geringes Fatigue-Ausmaß und normal erholsamen Schlaf an. Allerdings berichten die Seniorinnen über eine im Vergleich zu den jüngeren Studienteilnehmerinnen geringere abendliche Erschöpfung, was möglicherweise auf eine geringere Beanspruchung im Tagesverlauf der älteren Frauen hinweist. Dass die Seniorinnen trotz der gezeigten Schlafalterationen einen erholsamen Schlaf aufweisen, könnte einerseits durch eine geringere Beeinträchtigung im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses auftretende Schlafstrukturveränderungen und andererseits auf eine in Abwesenheit von psycho-emotionalem Distress geringere Aufmerksamkeit gegenüber den Schlafstörungen bedingt sein, und so auf einen möglicherweise relevanten Zusammenhang zwischen Schlaferleben und psycho-emotionalem Distress hinweisen. Ebenfalls könnte, wie aus der Schlafdeprivationsforschung bekannt, chronischer Schlafentzug zu psycho-emotionalem Distress, kognitiven Defi-

ziten und erhöhter Fatigue führen (Peter et al. 2007). Das hochbetagte Menschen trotz der gezeigten Schlafstrukturveränderungen keinen erhöhten Distress erfahren, könnte Folge der vermutlich geringeren Alltagsanforderung sein. Zumindest teilweise dürfte der durch gestörten Schlaf entstehende chronische Schlafentzug für die untersuchten Patientinnen relevant zur Fatigue und insbesondere die deutlich erhöhten, auf kognitive Fatigue hinweisenden Werte beitragen. Durch das vorgenommene Probanden-Auswahlverfahren wurden Personen mit manifester depressiver Erkrankung ausgeschlossen. Es ist daher anzunehmen, dass die in der Mammakarzinomgruppe mit Schlafstörungen und Fatigue einhergehenden erhöhten aber dennoch überwiegend subklinischen Angst- und Depressionswerte nicht als Teilsymptom einer klinischen Depression zu werten sind, sondern möglicherweise als Symptom von Durchschlafstörungen und Distress zu werten sind. Diese Annahme findet auch durch eine von Gelinias und Fillon publizierte Studie Unterstützung. Durch die Ergebnisse konnten etwa 40% von Fatigue bei krankheitsfreien Brustkrebspatientinnen durch die im Rahmen der Prüfung der Stress-Theorie (Lazarus und Folkman 1984) durch Modalitäten von Stress-Wahrnehmung und -Bewältigung erklärt werden. Die Abgrenzung und somit kausale Zuordnung der Fatigue- und Distress-Symptome sind anhand der vorliegenden Querschnittsdaten jedoch nicht möglich. Aufgrund der geringen Anzahl der Studienteilnehmerinnen ist zudem die Möglichkeit einer weiterführenden Quantifizierung und Adjustierung möglicher Einflussfaktoren sehr limitiert. Auch wenn andere Arbeiten die gefundenen Zusammenhänge nach Ausschluss psychiatrisch erkrankter Patienten bestätigen (Sugawara et al. 2005), bleibt wie weiter oben bereits ausführlicher dargestellt wurde die kausale Zuordnung beider Symptome aufgrund der bestehenden konzeptionellen Überschneidungen schwierig.

Im Gegensatz zu den hier gezeigten Daten zeigen Brustkrebspatientinnen während laufender Chemotherapie zu den subjektiven Schlafstörungen auch durch aktimetrische Messungen objektifizierbare Schlaf- und damit einhergehende Ruhe/Aktivitätsrhythmus-Störungen (Berger 1998; Berger und Farr 1999; Berger et al. 2007; Roscoe et al. 2002). Mit abnehmender Tag/Nacht-Dichotomisation wurde in diesen Untersuchungen vermehrte Fatigue nachgewiesen (Berger 1998; Berger und Farr 1999; Roscoe et al. 2002). Vergleichbar zu den Rhythmusstörungen während Chemotherapie weisen auch Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung messbare Tagesrhythmusstörungen auf (Levin et al. 2005; Mormont et al. 2000; Sephton und Spiegel 2003). Hierbei waren die gezeigten Tagesrhythmusstörungen neben der

Assoziation zu einer reduzierten Lebensqualität (Levin et al. 2005; Mormont et al. 2000) auch prognoserelevant (Mormont et al. 2000).

Unklar bleibt hingegen, ob die für viele Krebspatienten langfristig bedeutsamen Schlafstörungen bereits vor Therapiebeginn oder sogar schon in der prä-morbiden Phase auftreten und mit anderen Ruhe/Aktivitätsstörungen und Fatigue einhergehen. Die hier gezeigten reduzierte TaR-Ruhe/Aktivitäts-Regulation in der Mammakarzinomgruppe könnte auf eine solche mögliche konstitutionelle Beeinträchtigung des Wach- und Schlafrhythmus hinweisen. Retrospektiven Erhebungen zur Folge stellen Schlafstörungen schon lange vor der Krebsdiagnose ein relevantes, häufig aber durch die Diagnosestellung wachsendes Problem dar (Davidson et al. 2002; Savard et al. 2001). Erste Untersuchungen vor Beginn der Chemotherapie bestätigen auch zu diesem Zeitpunkt eine reduzierte Schlafqualität bei Brustkrebspatientinnen (Ancoli-Israel et al. 2006; Berger et al. 2007). Allerdings ist eine Beeinträchtigung durch die nach Diagnosestellung und Operation untersuchten Patientinnen wahrscheinlich. Die aktimetrisch ermittelten Schlaf- und Tagesrhythmusparameter zeugen in diesen Untersuchungen neben psychometrisch nachweisbaren Schlafstörungen und Fatigue von objektivierbaren Durchschlafstörungen bei erhaltenem Tagesrhythmus. Dabei korrelierte eine späte Aktivitätsakrophase in beiden Studien mit einem höheren Maß an Tagesdysfunktion (Ancoli-Israel et al. 2006) oder Fatigue (Berger et al. 2007). Berger et al. konnten einen schwachen bis moderaten Zusammenhang zwischen geringer Tagesaktivität und gestörtem Schlaf nachweisen. Erstaunlicherweise konnten beide Studien keine bedeutsamen Zusammenhänge zwischen den aktimetrisch gemessenen Schlafparametern zu Fatigue und den durch den Pittsburgh Schlafqualitätsindex ermittelten Schlaf-Werten nachweisen. Hierbei könnten die fehlenden Bezüge zwischen den mit eher punktuellm Charakter (1 – 3 Tage) geprägten aktimetrisch ermittelten Schlaf- und Ruhe/Aktivitätsparametern im Gegensatz zu den durch den Pittsburgh Schlafqualitätsindex ermittelten Schlafverhalten während des letzten Monats erklärt werden. Zukünftig sollten Langzeitmessungen über 7 bis 10 Tage angestrebt werden.

Schwache oder fehlende Bezüge zwischen physiologisch objektiver Messung und psychometrischen Befund sind auch Kennzeichen der hier vorgestellten Daten. So spiegeln sich die gezeigten Schlafstörungen im Schlafprotokoll sowie die reduzierte TaR-Ruhe/Aktivitäts-Regulation nur bedingt in der Schlafscreening- und Langzeit-EKG-Messung wieder. Zwischen den durch die visuelle Auswertung der Schlafprofile gezeigten Schlafstrukturstörungen ist ein Bezug zu den Schlafstörungen im Schlafprotokoll anzunehmen, aber

nicht quantifizierbar. Hingegen deuten die Werte der durch die Schlafscreening-Untersuchung erfolgten Schlafstadienklassifikation nicht auf bedeutsame Abweichungen zwischen den Studiengruppen. Auch Silberfarb et al. fand durch polysomnographische Schlafuntersuchungen bei Brustkrebspatientinnen mit ausgeprägten subjektiven Schlafstörungen normale Schlafprofile (Silberfarb et al. 1993). Auch die Untersuchung der Beziehung zwischen polysomnographisch erfassbarer Schlafstörungen für die Lebensqualität von Patienten mit einem Schlafapnoe-Syndrom zeugen von erstaunlich geringen Bezügen zwischen Befund und Befinden. Bei diesen Patienten ließ sich zwischen objektivierbaren Schlafstörungsparametern wie die Schlaffragmentation und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einschließlich Fatigue entgegen der Erwartung ein nur sehr schwacher Zusammenhang erkennen (Moore et al. 2001). Darauf folgende Untersuchungen der gleichen Arbeitsgruppe wiesen einen stärkeren Einfluss psychometrischer Depressions-Werte gegenüber den durch Polysomnographie nachgewiesenen Schlafstörungen auf Fatigue bei Schlafapnoe-Patienten nach (Bardwell et al. 2003). Auch bei den im Rahmen dieser Studie untersuchten Probandinnen ließen sich deutlich weniger und schwächere Bezüge zwischen den psychometrisch und physiologisch erhobenen Parametern nachweisen. Hierfür könnten, wie von Ancoli-Israel et al. 2006 und Berger et al. 2007 angenommen, die sich jeweils auf andere Zeiträume beziehenden Messmethoden bedeutsam sein. Sicherlich muss in zukünftigen Studien eine valide Untersuchung der Schlafstruktur mittels Polysomnographie erfolgen.

Aktuell muss angenommen werden, dass bei krankheitsfreien durch Fatigue beeinträchtigten Krebs- und insbesondere Brustkrebspatientinnen weiterhin unklar ist, ob wesentliche physiologisch Alterationen des Schlaf- und Tagesrhythmus bestehen. Es bleibt zum jetzigen Zeitpunkt weiterhin ungewiss, warum bei diesen Patientinnen ein nicht erholsamer Schlaf besteht. Ob auch für krankheitsfreie Brustkrebspatientinnen bereits wie die von Betterman et al. untersuchten Patientinnen feinere, mit zunehmender Erkrankungsschwere zunehmende, Rhythmusstörungen bestehen und sich hierbei Beziehungen zu gesundheitsrelevanten Persönlichkeitsmerkmalen darstellen, wird durch weitere Analysen der hier gewonnenen Langzeit-EKG-Daten geprüft werden (Bettermann et al. 2001). Unter Verwendung aktueller für Schlaf- und Ruhe/Aktivitätsrhythmus geeigneter Methoden scheint lediglich bei schwerwiegenden Rhythmusverlust wie beispielsweise bei metastasierten Tumorerkrankungen und bei aktuell durch Chemotherapie beeinträchtigten Patienten ein enger Bezug zwischen objektivierender Messung und psychometrischen Befund gesichert zu

sein. Ob auch mögliche Einflüsse habitueller Schlaf- oder andersartig auftretenden dysrhythmischen Verhaltens auf den Krankheitsprozess von Krebserkrankungen und den damit einhergehenden emotionalen Belastungen wirksam werden, kann derzeit nicht sicher beantwortet werden. Hierbei könnte auch die Frage, ob konstitutionelle veranlagte Persönlichkeitsmerkmale sowie genetisch, physiologische und konstitutionelle Voraussetzungen einen bedeutsamen Forschungsansatz bieten.

4.4 Datenerhebung und Limitationen

Zur Reduzierung der ohnehin recht großen Beanspruchung der Probandinnen durch die Langzeit-EKG- und Schlafmessung erfolgte die zeitgleiche Erhebung der psychometrischen Studienparameter an dem natürlichen Aufenthaltsort der Teilnehmerinnen. Das Aufsuchen eines Studienzentrums war somit nicht erforderlich. Bis auf die bei drei Studienteilnehmerinnen der Mammakarzinomgruppe während eines stationären Aufenthaltes durchgeführte Messung erfolgte für alle anderen Probandinnen die Teilnahme in ihrer Alltagsumgebung. Der Einfluss kurzfristig veränderter exogener Zeitgeber dürfte folglich gering sein. Eine besondere methodische Schwierigkeit ergibt sich dadurch, dass für Herzfrequenz und HRV-Parameter sowie wie den Schlaf neben zirka- und ultradianen Rhythmen auch infradiane, wie etwa zirkaseptane Schlafrythmen, von Bedeutung sind (Hecht et al. 2002; Hildebrandt 1998). Mit zunehmender Länge der Schwingung von Körperfunktionen kommt es zu einer Zunahme der Zahl und Modulierungsfähigkeit der auf die Rhythmusfunktion Einfluss nehmenden Faktoren, wie die durch das Sonnenlicht vorgegebene Tag-Nacht-Abfolge und vielfältige soziale, aber auch die in einem schwächeren Maße wirksamen geomagnetischen Einflüsse (Breus et al. 2002; Hildebrandt 1993). Da die einmalige Messung der physiologischen Parameter für derartige Einflüsse nicht kontrolliert wurde, ist dies bei der Ergebnisinterpretation einschränkend zu berücksichtigen. Dies trifft insbesondere für die in einem stärkeren Maße zirkaseptan gegliederten Schlafrythmen zu (Hecht et al. 2002). Problematisch ist die hier vorgenommene Untersuchung von Beziehungen zwischen physiologischen Einmalmessungen zu den für eine Woche oder längere Zeiträume konzipierten psychometrischen Frageninventaren (Ancoli-Israel et al. 2006; Berger et al. 2007). Durch die Integration des für sieben konsekutive Tage geführten Schlafprotokolls wurde versucht, diesem Umstand Rechnung zu tragen. Auch für Befindlichkeitsparameter konnten zirkadiane und infradiane, im Falle der saisonalen Depression eine allgemein bekannte zirkannulare, Rhythmizität nachgewiesen werden (Boivin 2000;

Mitsutake et al. 2001). Derartige Einflussmöglichkeiten wurden in der vorliegenden Arbeit, wie in nahezu allen Untersuchungen zur psychoemotionalen Situation von Krebspatienten, nicht berücksichtigt.

4.4.1 Limitationen

Die geringe Studiengröße sowie die beträchtliche Inhomogenität innerhalb der Mammakarzinomgruppe bezüglich Tumorstadium und der Zeit seit Erstdiagnose und Therapie stellen Limitationen dieser Untersuchung dar. Aus statistischer Sicht ergibt sich hierdurch in erster Linie die Schwierigkeit, möglicherweise relevante Ergebnisse nicht als signifikant identifiziert zu haben. Andererseits wurden in der Studie eine Vielzahl von Untersuchungsansätzen gewählt und entsprechend große Datenmengen gewonnen, die durch vielfache statistische Analysen explorativ ausgewertet wurden. Da hierbei keine Adjustierung erfolgte, kann dadurch ein bedeutsamer Einfluss des Fehlers 1. Art nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Limitationen ergeben sich aus der Wahl des Fall-Kontroll-Studiendesigns. So sind Querschnittsuntersuchungen insbesondere durch retrospektive Angaben zu einigen der krankheitsrelevanten und soziodemographische Daten sowie in den Frageninventaren anfällig für Erinnerungsverzerrungen. Dies dürfte besonders für Frageninventare mit einer starken Trait-Komponente relevant sein. Da durch die als Pilotstudie konzipierte Fall-Kontroll-Untersuchung keine Aussagen über kausale Zusammenhänge ableitbar sind, ist eine Überprüfung der Ergebnisse in großen longitudinalen Designs wünschenswert.

Durch das Studiendesign und die Studiengröße bedingten Einschränkungen sind durch die angewandten Studienaufnahmekriterien möglicherweise für bestimmte Subgruppen der an Mammakarzinom erkrankten Frauen keine Aussagen möglich. Auch die lokalen Gegebenheiten unter denen die Untersuchung ausgetragen wurde müssen berücksichtigt werden. So könnte die Rekrutierung der Mammakarzinom- und Seniumgruppe in Einrichtungen mit anthroposophisch-komplementärmedizinischer Prägung zu einem Selektionsbias beigetragen haben. In dem Zusammenhang stellt auch der große Anteil eine komplementäre Misteltherapie nutzenden Patientinnen eine Limitation für die Übertragbarkeit der hier vorgestellten Ergebnisse dar. Obwohl der Anteil komplementärer Therapieverfahren nutzender deutscher und mitteleuropäischer Brustkrebspatientinnen in der Literatur mit von 44% bis 78% angegeben wird und 49% bis 77% dieser komplementäre Therapien nutzenden

Frauen Mistelpräparate nutzten (Fasching et al. 2007; Moschen et al. 2001; Schonekaes et al. 2003), kann eine Beeinflussung der Ergebnisse dadurch nicht ausgeschlossen werden. Auch durch die überwiegend in einem Seniorenwohnheim mit anthroposophischer Prägung rekrutierte Seniumgruppe kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation der gesunden hochbetagten Frauen nur mit Einschränkungen erfolgen. Für den in der Studie angestrebten Vergleich psychometrischer Kenngrößen und chronobiologischer Parameter von Brustkrebspatientinnen und gesunden hochbetagten Frauen stellen die Seniorinnen ein geeignetes Kontrollkollektiv dar. Diese durch die Wahl der Studienorte bedingten Einflussmöglichkeiten können zudem nicht quantifiziert werden, da weder die Motivation für das Aufsuchen der anthroposophisch-komplementärmedizinischen Einrichtungen noch die Gebrauchsgewohnheiten sowie motivationale Aspekte zum Gebrauch alternativer Therapieverfahren erfasst wurden. Dies könnte in möglichen Folgestudien mit vergleichbaren Besonderheiten in die Studienplanung aufgenommen werden. In dem Zusammenhang könnten für die Interpretation der Beanspruchung alternativer Therapieverfahren durch Krebspatienten sowie durch gesunde Kontrollprobandinnen allgemeine Gebrauchsgewohnheiten sowie Häufigkeit und genauere Darstellung weiterer Verfahren bedeutsam sein.

Für die Beurteilung der gezeigten Tagesrhythmus- und Schlafparameter ist zu beachten, dass alle Probandinnen unter den jeweiligen natürlichen Bedingungen an den angewendeten apparativen Messungen teilgenommen haben. Zudem erfolgten bei drei Brustkrebspatientinnen die Messungen während eines stationären Krankenhausaufenthaltes, wodurch eine Alteration des Tages- und Schlafrhythmus für diese Frauen nicht auszuschließen ist.

Auf weitere für diese Untersuchung unzureichend kontrollierte und möglicherweise relevante Einflussfaktoren muss hingewiesen werden. Insbesondere für Lebensqualität sowie CRF und Schmerzen, häufig in Verbindung mit operationsbedingt folgenden Brust- oder Lymphödemproblemen wurde wiederholt hingewiesen (Ahles et al. 2005; Bower et al. 2000; Janz et al. 2007; Meeske et al. 2007; Stone et al. 2000). So könnten Schmerzen auch einen möglichen Einfluss auf den Ruhe/Aktivitätsrhythmus ausüben. Ferner ist für Brustkrebspatientinnen ein ungünstiger Einfluss von Komorbidität auf CRF und Lebensqualität gezeigt worden (Bower et al. 2000; Meeske et al. 2007). Nicht beherrschbare Schmerzzustände und schwerwiegende psychische sowie körperliche Erkrankung waren für die vorliegende Untersuchung als Ausschlusskriterien definiert. Zusätzlich wurden die Probandinnen zu generellen Problemen und

Krankheiten im Rahmen des strukturierten Interviews befragt. Gleichwohl ist ein Niederschlag durch Erinnerungsfehler oder aus anderen Gründen nicht erwähnten Begebenheiten in den Studienergebnissen nicht auszuschließen. Hiervon könnten insbesondere auch intime Probleme bezüglich klimakterischer Beschwerden und sexueller Störungen betroffen sein. Zudem erfolgte bei der für den Anteil prämenopausaler Studienteilnehmerinnen relevanten Erfassung keine Differenzierung zwischen spontan auftretenden sowie durch Chemo- oder antihormonelle Therapie verursachten klimakterischen Beschwerden. Eine Assoziation dieser Faktoren mit Fatigue und Schlafstörungen wurde in der Literatur mehrfach beschrieben (Andrykowski et al. 1998; Bower et al. 2000; Broeckel et al. 1998; Gelinat und Fillion 2004; Savard et al. 2004). Eine Studie die CRF zwischen Standard- und Hochdosischemotherapie-Regimen verglich, konnte allerdings keine Beziehung zwischen menopausalem Status und Fatigue nachweisen (Nieboer et al. 2005). Auch Leining et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen menopausalen Symptomen und Fatigue bei jungen Brustkrebspatientinnen feststellen (Leining et al. 2006).

4.5 Ausblick

Auch wenn durch psychische und mentale Gesundheit wie etwa der für viele onkologische Patienten erhöhte Distress ein bedeutsamen Anteil von Fatigue erklären, bleiben viele der für die Chronizität von *Cancer Related Fatigue* bedeutsamen Faktoren unbekannt (Bower 2005). Zur weiteren Aufklärung von CRF sind umfangreiche longitudinale Studien unbedingt erforderlich. Nur so lässt sich der Anteil von durch Fatigue betroffene Krebspatienten vor Therapiebeginn und derer die Fatigue erst unter der Therapie entwickeln bestimmen und die Einflussfaktoren spezifizieren. Auch für weniger gut untersuchte Einflussfaktoren auf CRF, wie möglicherweise zugrunde liegende, durch eine polysomnographische Objektivierung erfassbare Schlafstörungen, sind weitere Fall-Kontroll-Studien zweckmäßig.

Bei zukünftigen Studien die den Einfluss von Schlafstörungen auf CRF untersuchen, sollte auch eine Erhebung des Schlafmittelgebrauchs als möglicher zur Chronifizierung des CRF beitragender Faktor untersucht werden. Ähnlich wie durch eine Metanalyse zum Gebrauch von Schlafmitteln bei Hochbetagten gezeigt werden konnte, könnte auch bei Brustkrebspatientinnen anhaltender Schlafmittelgebrauch nicht nur mit einer geringen therapeutischen Effizienz sondern auch mit vermehrter Fatigue und unerwünschten kognitiven Symptomen assoziiert sein und so die Lebensqualität beeinträchtigen (Glass et al. 2005). Erste Hinweise für

eine reduzierte Lebensqualität bei Schlafmittelgebrauch liegen aus einer Querschnittsstudie an 909 Krebspatienten vor (Paltiel et al. 2004).

Um zu einem gesteigertem Verständnis über die Zusammenhänge zwischen Schlaf- und Ruhe/Aktivitätsrhythmusstörungen, aR, interner Kohärenz und CRF zu kommen, sind weitere Studien erforderlich. Insbesondere die Einbeziehung polysomnographischer Schlafstadienklassifizierung ist für die Klärung der Frage inwieweit objektivierbare Schlafstörungen zur Entwicklung und Persistenz von CRF beitragen könnten unabdingbar. Desweiteren bietet die Aktimetrie eine vergleichsweise einfache und lohnende Beurteilung des Ruhe/Aktivitätsrhythmus. Hierbei sind auch längere Untersuchungszeiträume möglich, so dass beispielsweise auch die Untersuchung des Wochenrhythmus neue Aspekte liefern könnte. Auch für die weitere Evaluierung des Fragebogens zur aR insbesondere in Bezug auf die Subskala zur Ruhe/Aktivitäts-Regulation sind Studiendesigns mit aktimetrischer Messung eventuell auch in Kombination zur Langzeit-EKG-Messung oder Polysomnographie wünschenswert.

Ebenfalls ist die weitere Aufklärung möglicher protektiver Persönlichkeitsmerkmale in Bezug auf Fatigue und Distress von großem Interesse. Unterschiedliche Bewältigungspotentiale- und methoden könnten entscheidend zu einer geringeren Vulnerabilität oder rascheren Rehabilitation beitragen. Hierbei ist aus unserer Sicht besonders die Untersuchung der zu einem starken Kohärenzgefühl beitragenden Widerstandsressourcen von Bedeutung. Gerade die durch eine lebensbedrohende Erkrankung hervorgerufenen existentiellen Fragen und Ängste könnten bei Betroffenen mit einem geringen Kohärenzgefühl schwerwiegende Folgen haben.

In dem Zusammenhang ist auch die weitere vergleichende Untersuchung der bei Hochbetagten auftretenden Tages- und Schlafrhythmus-Alterationen von Interesse. So könnten Hochbetagte über ein natürliches Potential an Bewältigungsmechanismen verfügen. Die persönliche Voraussetzung dazu könnte sowohl aus onkologischer sowie aus gerontologischer Sicht von Interesse und auch für die gesamtgesellschaftlich hochrelevante Frage des „gesunden Alterns“ von großer Bedeutung sein.

Um das langjährige Leid durch CRF gezielt behandeln zu können, sollte die Evaluation von multimodalen Ansätzen für die klinische sowie rehabilitative Behandlung von Brustkrebspatientinnen auf der Grundlage bereits bestehender und zukünftig zu erlangender Erkenntnisse sowie ersten Erfahrungen aus erfolgsversprechenden Interventionsprogrammen weiter verfolgt werden. Hierbei könnte neben einer gezielten Betonung des Tagesrhythmus durch Stei-

Diskussion

gerung der Tagesaktivität und Aspekten der Schlafhygiene auch die Förderung von Bewältigungsstrategien zur Stressbewältigung und den Umgang mit für viele onkologische Patienten entscheidenden existentiellen Sinnfragen von Bedeutung sein.

5 Zusammenfassung

Aktuelle Studien bestätigen, dass *Cancer Related Fatigue* (CRF) einen langanhaltenden Einfluss auf die Lebensqualität von Mammakarzinom-Patientinnen hat. Demnach leiden 3 - 10 Jahre nach adjuvanter Therapie noch 20 – 41 % aller krankheitsfreien Mammakarzinom-Patientinnen relevant an CRF. Die Umstände unter denen sich Fatigue entwickelt, sind bisher nur wenig verstanden. Dies betrifft auch unterschiedliche Persönlichkeitsmerkmale, die CRF begünstigen könnten. Auch wenn die enge Beziehung zwischen Fatigue mit unterschiedlichen, insbesondere durch vermehrten Distress gekennzeichneten Dimensionen mentaler Gesundheit belegt ist, erweist sich die Differenzierung zwischen CRF und distressbedingten Störungen weiterhin als Herausforderung. Neben dem zunehmenden Interesse an CRF stellen Schlafstörungen ein häufiges Problem für Brustkrebspatientinnen dar. Die in erster Linie durch nicht erholsamen Schlaf und durch nächtliche Wachphasen gekennzeichneten insomnischen Störungen bestehen dabei häufig parallel zu einer Fatigue- und Distress-Symptomatik, ohne dass sich definitive Aussagen über kausale und zeitliche Bezüge zur Brustkrebserkrankungen treffen lassen. Für Krebspatienten mit fortgeschrittener Erkrankung konnte die Beziehung zwischen Fatigue und Schlafstörungen und dem Tages- oder Ruhe/Aktivitätsrhythmus gezeigt werden. Dabei sind Alterationen des Ruhe/Aktivitätsrhythmus sowie von Lebensqualität und Fatigue bei Krebspatienten mit metastasierten Stadien von prognostischer Relevanz. Auch für krankheitsfreie Brustkrebspatientinnen finden sich erste Hinweise, dass Distress und Fatigue den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen könnten.

Bisher finden sich jedoch kaum Untersuchungen, die den Stellenwert des Tagesrhythmus oder des Ruhe/Aktivitätsrhythmus für krankheitsfreie Mammakarzinom-Patientinnen geprüft haben. Auch möglicherweise protektive Widerstandsressourcen gegen im Rahmen der Brustkrebserkrankung auftretenden Distress sind kaum untersucht worden. Tagesrhythmusstörungen könnten ähnlich wie bei Krebspatienten mit fortgeschrittener Erkrankung relevant zu vermehrter Fatigue und Distress beitragen. Auch hochbetagte Menschen neigen vergleichbar zu den für Krebspatienten bedeutsamen Schlaf- und Ruhe/Aktivitätsrhythmus-Störungen. Da diese Störungen bei gesunden alten Menschen auch ohne Pathologien bezüglich physischer und mentaler Gesundheit auftreten, könnten ältere Menschen möglicherweise über eine andere Form von Erholungsbedürfnis oder Bewältigungsstrategien als die jüngeren Brustkrebspatientinnen verfügen. Um den Stellenwert des Tages- oder des Ruhe/Aktivitätsrhythmus für

Zusammenfassung

Brustkrebspatientinnen und mögliche im Umgang mit Fatigue und Distress relevanten Widerstandsressourcen zu identifizieren, wurden in der Studie Instrumente wie die Skalen zur Erfassung der autonomen Regulation (aR) mit einer Subskala zur Erfassung der Ruhe/Aktivitäts-Regulation (r/a-aR), die Cancer Fatigue Skala (CFS-D), ein onkologisch adaptierter Kurzfragebogen zur Erfassung des „Sense of Coherence“ und die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) eingesetzt. Zusätzlich wurde das Schlafverhalten durch ein Schlafprotokoll erfasst und eine ambulante Schlafscreening-Untersuchung sowie ein Langzeit-EKG abgeleitet.

Für die vorliegenden Fall-Kontroll-Studie konnten 17 Mammakarzinom-Patientinnen und altersangepasste gesunde Frauen sowie eine aus 13 Frauen bestehende Seniorengruppe untersucht werden. Die in nahezu allen soziodemographischen Daten gut mit der Kontrollgruppe vergleichbaren Brustkrebspatientinnen weisen einen Alters-MW von 48,2 Jahren, eine mittlere Erkrankungsdauer von 3,5 Jahren und einen Karnofsky-Index (KPI) von 91,8% auf, wobei 16 der 17 Frauen im M0-Stadium sind. Trotz des guten KPI und einer mittleren Erkrankungsdauer von 3,5 Jahren haben die Mammakarzinom-Patientinnen einen unruhigen und weniger erholsamen Schlaf, vermehrte Fatigue- und Distress sowie eine erniedrigte aR und ein vermindertes Kohärenzgefühl. Die CFS-D korreliert mit $r=0,51$ mit der IKS, mit $r=0,55$ und $0,63$ mit der aR und r/a-aR sowie mit den Angst- und Depression-Skalen und den nächtlichen Wachphasen und nicht erholsamem Schlaf ($r=0,37 - 0,60$). Den Schlafscreening- und Langzeit-EKG-Analysen zur Folge zeigen nur die hochbetagten Frauen die für diese Altersgruppe bekannten Rhythmusalterationen, ohne jedoch dadurch erkennbar an Distress oder Fatigue zu leiden.

Somit ist *Cancer Related Fatigue* bei den untersuchten überwiegend krankheitsfreien Mammakarzinom-Patientinnen auch 3,5 Jahren nach Erstdiagnose relevant erhöht und scheint durch die autonome und Ruhe/Aktivitätsregulation, den unruhigen, nicht erholsamen Schlaf, der geringeren internen Kohärenz wie auch durch Angst und Depression beeinflusst zu sein.

6 Literaturverzeichnis

- Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, et al.: Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 362:640-650, 2003.
- Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, et al.: Quality of life of long-term survivors of breast cancer and lymphoma treated with standard-dose chemotherapy or local therapy. *J Clin Oncol* 23:4399-4405, 2005.
- Ancoli-Israel S, Moore PJ, Jones V: The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 10:245-255, 2001.
- Ancoli-Israel S, Liu L, Marler MR, et al.: Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 14:201-209, 2006.
- Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R: Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *J Behav Med* 21:1-18, 1998.
- Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, et al.: The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 6:240-248, 2006.
- Antonovsky A: *Unraveling the Mystery of Health - How People Manage Stress and Stay Well*. San Francisco: Jossey-Bass, 1987.
- Antonovsky A: The structure and properties of the sense of coherence scale. *Soc Sci Med* 36:725-733, 1993.
- Arndt V, Merx H, Stegmaier C, et al.: Persistence of restrictions in quality of life from the first to the third year after diagnosis in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 23:4945-4953, 2005.
- Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, et al.: A population-based study of the impact of specific symptoms on quality of life in women with breast cancer 1 year after diagnosis. *Cancer* 107:2496-2503, 2006.
- Aschoff J, Gerkema MP: Diversity and Uniformity of Ultradian Rhythms, in *Ultradian Rhythms in Physiology and Behavior*. Edited by Schulz H, Lavie P. Berlin, Springer, 1985, pp. 321 - 334.
- Bardwell WA, Moore P, Ancoli-Israel S, et al.: Fatigue in obstructive sleep apnea: driven by depressive symptoms instead of apnea severity? *Am J Psychiatry* 160:350-355, 2003.
- Berger AM: Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 25:51-62, 1998.
- Berger AM, Farr L: The influence of daytime inactivity and nighttime restlessness on cancer-related fatigue. *Oncol Nurs Forum* 26:1663-1671, 1999.
- Berger AM, Farr LA, Kuhn BR, et al.: Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 33:398-409, 2007.
- Berglund G, Bolund C, Fornander T, et al.: Late effects of adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy on quality of life among breast cancer patients. *Eur J Cancer* 27:1075-1081, 1991.
- Bettermann H, Kröz M, Girke M, et al.: Heart rate dynamics and cardiorespiratory coordination in diabetic and breast cancer patients. *Clin Physiol* 21:411-420, 2001.
- Boivin DB: Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci* 25:446-458, 2000.
- Boscaglia N, Clarke DM: Sense of coherence as a protective factor for demoralisation in women with a recent diagnosis of gynaecological cancer. *Psychooncology* 16:189-195, 2007.
- Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al.: Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 18:743-753, 2000.
- Bower JE: Prevalence and causes of fatigue after cancer treatment: the next generation of research. *J Clin Oncol* 23:8280-8282, 2005.
- Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al.: Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* 106:751-758, 2006.
- Bower JE: Behavioral symptoms in patients with breast cancer and survivors. *J Clin Oncol* 26:768-777, 2008.
- Breus TK, Pimenov KY, Cornelissen G, et al.: The biological effects of solar activity. *Biomed Pharmacother* 56 Suppl 2:273s-283s, 2002.
- Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, et al.: Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 16:1689-1696, 1998.
- Coates TJ, Killen JD, George J, et al.: Estimating sleep parameters: a multitrait-multimethod analysis. *J Consult Clin Psychol* 50:345-352, 1982.
- Curt GA: Impact of fatigue on quality of life in oncology patients. *Semin Hematol* 37:14-17, 2000.
- Danker-Hopfe H, Schäfer M, Dorn H, et al.: Percentile Reference Charts for Selected Sleep Parameters for 20- to 80-Year-Old Healthy Subjects from the SIESTA Database. *Somnologie* 9:3-14, 2005.

- Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, et al.: Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med* 54:1309-1321, 2002.
- Davidson R, Geoghegan L, McLaughlin L, et al.: Psychological characteristics of cancer patients who use complementary therapies. *Psychooncology* 14:187-195, 2005.
- Delafuente JC, Meuleman JR, Conlin M, et al.: Drug use among functionally active, aged, ambulatory people. *Ann Pharmacother* 26:179-183, 1992.
- Derogatis LR, Feldstein M, Morrow G, et al.: A survey of psychotropic drug prescriptions in an oncology population. *Cancer* 44:1919-1929, 1979.
- Donovan KA, Jacobsen PB: Fatigue, depression, and insomnia: evidence for a symptom cluster in cancer. *Semin Oncol Nurs* 23:127-135, 2007.
- Ehlert I, Danker-Hopfe H, Höller L, et al.: A comparison between EEG-Recording and Scoring by QUISI Version 1.0 and Standart PSG with Visual Scoring. *Somnologie* 2:104-116, 1998.
- Engstrom CA, Strohl RA, Rose L, et al.: Sleep alterations in cancer patients. *Cancer Nurs* 22:143-148, 1999.
- Eriksson M, Lindstrom B: Antonovsky's sense of coherence scale and its relation with quality of life: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 61:938-944, 2007.
- Falk K, Swedberg K, Gaston-Johansson F, et al.: Fatigue is a prevalent and severe symptom associated with uncertainty and sense of coherence in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 6:99-104, 2007.
- Fan HG, Houede-Tchen N, Yi QL, et al.: Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 23:8025-8032, 2005.
- Fasching PA, Thiel F, Nicolaisen-Murmann K, et al.: Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies. *Support Care Cancer* 15:1277-1284, 2007.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al.: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 18:581-592, 2007.
- Filipski E, King VM, Li X, et al.: Disruption of circadian coordination accelerates malignant growth in mice. *Pathol Biol (Paris)* 51:216-219, 2003.
- Filipski E, Li XM, Levi F: Disruption of circadian coordination and malignant growth. *Cancer Causes Control* 17:509-514, 2006.
- Fischer Y, Junge-Hulsing B, Rettinger G, et al.: The use of an ambulatory, automatic sleep recording device (QUISI version 1.0) in the evaluation of primary snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 29:18-23, 2004.
- Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, et al.: Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res* 56:497-502, 2004.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189-198, 1975.
- Fortner BV, Stepanski EJ, Wang SC, et al.: Sleep and quality of life in breast cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 24:471-480, 2002.
- Fu L, Pelicano H, Liu J, et al.: The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell* 111:41-50, 2002.
- GEKID: Krebs in Deutschland 2003 - 2004: Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2008.
- Gelinas C, Fillion L: Factors related to persistent fatigue following completion of breast cancer treatment. *Oncol Nurs Forum* 31:269-278, 2004.
- Gfüllner F, Siemon G: Untersuchungen zum vollautomatischen Schlaf-EEG-Analysesystem QUISI®. *Pneumologie* 54:580-583, 2000.
- Gielissen MF, Knoop H, Servaes P, et al.: Differences in the experience of fatigue in patients and healthy controls: patients' descriptions. *Health Qual Life Outcomes* 5:36, 2007.
- Glass J, Lancot KL, Herrmann N, et al.: Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *Bmj* 331:1169, 2005.
- Goldstein D, Bennett B, Friedlander M, et al.: Fatigue states after cancer treatment occur both in association with, and independent of, mood disorder: a longitudinal study. *BMC Cancer* 6:240, 2006.
- Gondos A, Arndt V, Holleczer B, et al.: Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: an up-to-date comparison by period analysis. *Int J Cancer* 121:395-400, 2007.
- Gotay CC, Isaacs P, Pagano I: Quality of life in patients who survive a dire prognosis compared to control cancer survivors. *Psychooncology* 13:882-892, 2004.

- Groenvold M, Petersen MA, Idler E, et al.: Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2007.
- Gustavsson-Lilius M, Julkunen J, Keskivaara P, et al.: Sense of coherence and distress in cancer patients and their partners. *Psychooncology*, 2007.
- Gutenbrunner C, Hildebrandt G: *Handbuch der Balneologie und medizinischen Klimatologie*. Berlin: Springer, 1998.
- Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES: A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 4:649-661, 2003.
- Hecht K, Cornelissen G, Fietze I, et al.: Circaseptan aspects of self-assessed sleep protocols covering 70 nights on 33 clinically healthy persons. *Percept Mot Skills* 95:258-266, 2002.
- Hecht K: Electrophysiological sleep-awake parameters - a fundamental criterion to judge the state of health and the efficiency of spacemen at long time flights registered consecutively, in 3. European Congress: Achievements in Space Medicine into Health Care Practice and Industry, Berlin2005, 2005, pp. 109-124.
- Hecht K, Christl M, Maschke C, et al.: Sleep - A Multifrequent Rhythmic-Hierarchical Active Brain-Function, in Sciences without Borders – Transactions of the International Academy of Science, Vol. 3. Edited by Kofler W, Khalilov E. Baku – Innsbruck, IAS – H&E. Publikation in Vorbereitung, 2008.
- Heckmann C: *Chronobiologische Bausteine zur pathologischen und therapeutischen Physiologie*. Habilitationsschrift. Universität Witten/Herdecke, Witten, 1994.
- Herrmann C, Buss U, Snaith R: HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version: Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Bern: Verlag Hans Huber, 1995.
- Hildebrandt G: Reactive modifications of the autonomous time structure of biological functions in man. *Ann Ist Super Sanita* 29:545-557, 1993.
- Hildebrandt G: *Therapeutische Physiologie*, in *Handbuch der Balneologie und medizinischen Klimatologie*. Edited by Gutenbrunner C, Hildebrandt G. Berlin, Springer, 1998, pp. 5 - 83.
- Hoch CC, Reynolds CF, 3rd, Kupfer DJ, et al.: Stability of EEG sleep and sleep quality in healthy seniors. *Sleep* 11:521-527, 1988.
- Irvine D, Vincent L, Graydon JE, et al.: 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* 17:367-378, 1994.
- Jacobsen PB, Donovan KA, Small BJ, et al.: Fatigue after treatment for early stage breast cancer: a controlled comparison. *Cancer* 110:1851-1859, 2007.
- Janz NK, Mujahid M, Chung LK, et al.: Symptom experience and quality of life of women following breast cancer treatment. *J Womens Health (Larchmt)* 16:1348-1361, 2007.
- Koopman C, Nouriani B, Erickson V, et al.: Sleep disturbances in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 8:362-370, 2002.
- Kramer JA, Curran D, Piccart M, et al.: Identification and interpretation of clinical and quality of life prognostic factors for survival and response to treatment in first-line chemotherapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 36:1498-1506, 2000.
- Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, et al.: Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 59:131-136, 2002.
- Kröz M, Heckmann C, Weckenmann M: Körpergewichtsentwicklung, Vegetativum und Mammakarzinom. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 7:132-138, 2000.
- Kröz M, von Laue HB, Ebeling A, et al.: *Ergebnisse der Prävalidierungsstudie des Havelhöher Konstitutionsfragebogens (HKF), Version 1.0*. Merkurstab **53**:99-111, 2000.
- Kröz M, von Laue HB, Zerm R, et al.: Entwicklung eines Fragebogens zur endogenen Regulation – ein Beitrag zur Salutogeneseforschung. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 10:70-77, 2003.
- Kröz M, Broder von Laue H, Zerm R, et al.: Verlust endogener Regulation bei internistischen Patienten. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 12:333-341, 2005.
- Kröz M, Zerm R, Brauer D, et al.: Neue Inventare zur Erfassung des Wochen-State von endogener Regulation und innerer Kohärenz bei Krebspatienten. *Med Klin* 100, 2005.
- Kröz M, Humbroich K, Brauer D, et al.: Validation of a new scale on internal coherence (ICS) with mistletoe-sensitive questions for cancer patients. *Phytomedicine (SVII)*14:53, 2007.
- Kröz M, Feder G, von Laue H, et al.: Validation of a questionnaire measuring the regulation of autonomic function. *BMC Complement Altern Med* 8:26, 2008.
- Kröz M, Bussing A, Girke M, et al.: Adaptation of the Herdecke Quality of Life questionnaire towards quality of life of cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 17:593-600, 2008.

- Kröz M, Zerm R, Reif M, et al.: Validation of the German version of the Cancer Fatigue Scale (CFS-D). *Eur J Cancer Care (Engl)* 17:33-41, 2008.
- Kruse A: *Gesund altern: Stand der Prävention und Entwicklung ergänzender Präventionsstrategien. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit, Band 146.* Baden-Baden, 2002.
- Kümmel HC, Schulte M: Entwicklung eines Fragebogens zur Lebensqualität auf der Grundlage des Anthroposophischen Menschenbildes. *Der Merkurstab* 2/96:109-117, 1996.
- Kurtz ME, Kurtz JC, Given CW, et al.: Loss of physical functioning among patients with cancer: a longitudinal view. *Cancer Pract* 1:275-281, 1993.
- Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9:179-186, 1969.
- Lazarus RS, Folkman S: *Stress, appraisal and coping.* New York: Springer, 1984.
- Leining MG, Gelber S, Rosenberg R, et al.: Menopausal-type symptoms in young breast cancer survivors. *Ann Oncol* 17:1777-1782, 2006.
- Leshner EL, Berryhill JS: Validation of the Geriatric Depression Scale--Short Form among inpatients. *J Clin Psychol* 50:256-260, 1994.
- Levin RD, Daehler MA, Grutsch JF, et al.: Circadian function in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 93:1202-1208, 2005.
- Linn BS, Linn MW, Gurel L: Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc* 16:622-626, 1968.
- Lis CG, Gupta D, Grutsch JF: The relationship between insomnia and patient satisfaction with quality of life in cancer. *Support Care Cancer*, 2007.
- Löhr B, Siegmund R: Ultradian and circadian rhythms of sleep-wake and food-intake behavior during early infancy. *Chronobiol Int* 16:129-148, 1999.
- Macleod J, Smith GD, Lynch J: Re: "Sense of coherence and mortality in men and women in the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study". *Am J Epidemiol* 159:1202-1203; author reply 1203-1204, 2004.
- Matthews AK, Sellergren SA, Huo D, et al.: Complementary and alternative medicine use among breast cancer survivors. *J Altern Complement Med* 13:555-562, 2007.
- McElroy JA, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, et al.: Duration of sleep and breast cancer risk in a large population-based case-control study. *J Sleep Res* 15:241-249, 2006.
- Meeske K, Smith AW, Alfano CM, et al.: Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL Study report. *Qual Life Res* 16:947-960, 2007.
- Michielsen HJ, Van der Steeg AF, Roukema JA, et al.: Personality and fatigue in patients with benign or malignant breast disease. *Support Care Cancer* 15:1067-1073, 2007.
- Mitsutake G, Otsuka K, Cornelissen G, et al.: Circadian and infradian rhythms in mood. *Biomed Pharmacother* 55 Suppl 1:94s-100s, 2001.
- Mock V, Atkinson A, Barsevick AM, et al.: Cancer-related fatigue. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw* 5:1054-1078, 2007.
- Moore P, Bardwell WA, Ancoli-Israel S, et al.: Association between polysomnographic sleep measures and health-related quality of life in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 10:303-308, 2001.
- Mormont MC, Levi F: Circadian-system alterations during cancer processes: a review. *Int J Cancer* 70:241-247, 1997.
- Mormont MC, Waterhouse J, Bleuzen P, et al.: Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin Cancer Res* 6:3038-3045, 2000.
- Moschen R, Kemmler G, Schweigkofler H, et al.: Use of alternative/complementary therapy in breast cancer patients--a psychological perspective. *Support Care Cancer* 9:267-274, 2001.
- Müller TH, Paterok B, Lüdemann P, et al.: The use of an ambulatory sleep recording device (QUISI®) in the evaluation of insomnia. *Somnology* 6:65, 2002.
- Nieboer P, Buijs C, Rodenhuis S, et al.: Fatigue and relating factors in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant standard or high-dose chemotherapy: a longitudinal study. *J Clin Oncol* 23:8296-8304, 2005.
- Niemann H, Maschke C, Hecht K: Lärmbedingte Belastigung und Erkrankungsrisiko. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 48:315-328, 2005.
- Ohayon MM, Caulet M, Lemoine P: Comorbidity of mental and insomnia disorders in the general population. *Compr Psychiatry* 39:185-197, 1998.
- Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al.: Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Support Care Cancer* 8:215-222, 2000.
- Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al.: Development and validation of the cancer fatigue scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 19:5-14, 2000.

- Okuyama T, Tanaka K, Akechi T, et al.: Fatigue in ambulatory patients with advanced lung cancer: prevalence, correlated factors, and screening. *J Pain Symptom Manage* 22:554-564, 2001.
- Ostermann T, Bussing A, Beer AM, et al.: The Herdecke Questionnaire on Quality of Life (HLQ): validation of factorial structure and development of a short form within a naturopathy treated in-patient collective. *Health Qual Life Outcomes* 3:40, 2005.
- Paaschen D: *Gesundheit im Senium, endogene Regulation und vegetative Konstitution bei hochbetagten Frauen.* Universität Witten/Herdecke, Witten, 2005.
- Palesh OG, Collie K, Batiuchok D, et al.: A longitudinal study of depression, pain, and stress as predictors of sleep disturbance among women with metastatic breast cancer. *Biol Psychol* 75:37-44, 2007.
- Paltiel O, Marzec-Boguslawska A, Soskolne V, et al.: Use of tranquilizers and sleeping pills among cancer patients is associated with a poorer quality of life. *Qual Life Res* 13:1699-1706, 2004.
- Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, et al.: Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc* 43:130-137, 1995.
- Peter H, Penzel T, Peter JH: *Enzyklopädie der Schlafmedizin.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
- Poppius E, Virkkunen H, Hakama M, et al.: The sense of coherence and incidence of cancer--role of follow-up time and age at baseline. *J Psychosom Res* 61:205-211, 2006.
- Prinz PN: Age impairments in sleep, metabolic and immune functions. *Exp Gerontol* 39:1739-1743, 2004.
- Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G: Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *Bmj* 311:649-652, 1995.
- Rakovitch E, Pignol JP, Chartier C, et al.: Complementary and alternative medicine use is associated with an increased perception of breast cancer risk and death. *Breast Cancer Res Treat* 90:139-148, 2005.
- Reuter K, Härter M: The concepts of fatigue and depression in cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 13:127-134, 2004.
- Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al.: Temporal interrelationships among fatigue, circadian rhythm and depression in breast cancer patients undergoing chemotherapy treatment. *Support Care Cancer* 10:329-336, 2002.
- Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, et al.: Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist* 12 Suppl 1:35-42, 2007.
- Savard J, Simard S, Blanchet J, et al.: Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep* 24:583-590, 2001.
- Savard J, Davidson JR, Ivers H, et al.: The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 27:513-522, 2004.
- Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, et al.: Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 93:1563-1568, 2001.
- Schonekaes K, Micke O, Mucke R, et al.: Anwendung komplementärer/alternativer Therapiemaßnahmen bei Patientinnen mit Brustkrebs. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 10:304-308, 2003.
- Schulz H: *Altern und Schlaf.* Bern: Oswald, W.D., 1997.
- Schumacher J, Wilz G, Gunzelmann T, et al.: Die Sense of Coherence Scale von Antonovsky - Teststatistische Überprüfung in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe und Konstruktion einer Kurzsкала. *Psychother Psychosom Med Psychol* 50:472-482, 2000.
- Sephton S, Spiegel D: Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain Behav Immun* 17:321-328, 2003.
- Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G: Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 13:589-598, 2002.
- Silberfarb PM, Hauri PJ, Oxman TE, et al.: Assessment of sleep in patients with lung cancer and breast cancer. *J Clin Oncol* 11:997-1004, 1993.
- Skapinakis P, Lewis G, Mavreas V: Cross-cultural differences in the epidemiology of unexplained fatigue syndromes in primary care. *Br J Psychiatry* 182:205-209, 2003.
- Steiner R: 5. Vortrag vom 25.3.1920. *Geisteswissenschaft und Medizin.* Bibl.nr. 312, in: Edited by. Dornach, Rudolf Steiner Verlag, 1990, 1920, pp. 96-116.
- Stevens RG: Artificial lighting in the industrialized world: circadian disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control* 17:501-507, 2006.
- Stiefel FC, Kornblith AB, Holland JC: Changes in the prescription patterns of psychotropic drugs for cancer patients during a 10-year period. *Cancer* 65:1048-1053, 1990.
- Stone P, Richards M, A'Hern R, et al.: A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol* 11:561-567, 2000.

- Sugawara Y, Akechi T, Okuyama T, et al.: Occurrence of fatigue and associated factors in disease-free breast cancer patients without depression. *Support Care Cancer* 13:628-636, 2005.
- Surtees P, Wainwright N, Luben R, et al.: Sense of coherence and mortality in men and women in the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 158:1202-1209, 2003.
- Surtees PG, Wainwright NW, Luben R, et al.: Mastery, sense of coherence, and mortality: evidence of independent associations from the EPIC-Norfolk Prospective Cohort Study. *Health Psychol* 25:102-110, 2006.
- Thompson P: The relationship of fatigue and meaning in life in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 34:653-660, 2007.
- Touitou Y, Focan C: Rhythms in Tumor Markers, in *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Edited by Touitou Y, Haus E. Berlin, Heidelberg, New York... Springer, 1998, pp. 648-657.
- Touitou Y, Haus E: Biological Rhythms and Aging, in *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Edited by Touitou Y, Haus E. Berlin; Heidelberg; New York... Springer, 1998, pp. 1888-1207.
- Van Someren EJ: Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Exp Gerontol* 35:1229-1237, 2000.
- Verkasalo PK, Lillberg K, Stevens RG, et al.: Sleep duration and breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Res* 65:9595-9600, 2005.
- Weckenmann M, Kitschmann M, Rauch E, et al.: Pilotstudie über die Anamnesefragen R. Steiners und ihre Beziehungen zu klinischen Bildern, Teil I. *Der Merkurstab* 48:49-54, 59-46, 1995.
- Weidenhammer W, Wessel A, Hutter A, et al.: Das chronische Erschöpfungssyndrom in der naturheilkundlichen Rehabilitation - Prädiktoren des Behandlungsergebnisses. *Rehabilitation (Stuttg)* 45:299-308, 2006.
- Weis J, Heckel U, Brocai D, et al.: Psychoedukation mit Krebspatienten. *Therapiemanual für eine strukturierte Gruppenintervention*. Suttgart: Schattauer, 2006.
- WHO: Prevention of chronic diseases: a vital investment, in *World Health Organization, Geneva2005*, 2005.
- Wiesmann U, Rolker S, Hannich HJ: Salutogenese im Alter. *Z Gerontol Geriatr* 37:366-376, 2004.
- Youngstedt SD, Kripke DF: Long sleep and mortality: rationale for sleep restriction. *Sleep Med Rev* 8:159-174, 2004.
- Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67:361-370, 1983.
- Zuther P, Lemmer B: Chronos-Fit. <http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/phar/forschungLemmer.html>. 2004.

7 Abkürzungsverzeichnis

A-HADS	Angst-Subskala der Hospital Anxiety and Depression Scale
AJCC	American Joint Committee on Cancer
aR	autonome Regulation
BET	brusterhaltende Therapie
BMI	Body Mass Index
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CFS-D	Cancer Fatigue Scale – deutsche Version
CT	Chemotherapie
d-	digestive-Regulation (Subskala der Skala aR)
DGSM	Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
D-HADS	Depression-Subskala der Hospital Anxiety und Depression Scale
EKG	Elektrokardiogramm
GDS	Geriatric Depression Scale
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale (deutsche Version)
HLQ	Herdecker Fragebogen zur Lebensqualität
HR	Heart Rate = Herzfrequenz
IKS	Interne Kohärenz Skala
K	Kontrollgruppe
KPI	Karnofsky-Index
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm (hier 24-Stunden)
M	Mammakarzinomgruppe
Mamma Ca	Mammakarzinomgruppe
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MMSE	Mini Mental State Examination
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NREM	None Rapid Eye Movement (Schlafstadien 1 bis 4)
n.s.	nicht signifikant
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
o/c-	orthostatisch-zirkulative-Regulation (Subskala der Skala zur aR)
p	p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit)
PSMS	Physical Self-Maintenance Scale
p-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit
r	Korrelationskoeffizient
r/a-	Ruhe/Aktivitäts-Regulation (Subskala der Skala zur aR)
RCT	Radio- und/oder Chemotherapie
REM	Schlafphase des REM-Schlaf; paradoxer Schlaf (engl. <i>rapid eye movement</i>)
S	Seniumgruppe
SD	Standardabweichung
SaR	State – autonome Regulation
SOL	Einschlaflatenz (engl. <i>sleep onset latency</i>)
SPT	Schlafdauer (engl. <i>sleep period time</i>)
sw-	Schwitzregulation (Subskala der Skala zur aR)
TIB	gesamte im Bett verbrachte Zeit (engl. <i>time in bed</i>)
TaR	Trait – autonome Regulation
TNQ	Tag-Nacht-Quotienten der Herzfrequenz
TST	Gesamtschlafzeit (engl. <i>total sleep time</i>)
WASO	Gesamtdauer nächtlicher Wachzeiten (engl. <i>wake after sleep onset</i>)

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Darstellung der alterstandardisierten Brustkrebsinzidenz und -mortalität in Deutschland	Seite 4
Abbildung 2:	Darstellung der Risiko- und protektiven Faktoren für Brustkrebs	Seite 11
Abbildung 3:	Box-Plots zur Trait-autonomen Regulation	Seite 45
Abbildung 4:	Box-Plots zum CFS-D-Gesamtscore	Seite 47
Abbildung 5:	Box-Plots mit Darstellung der HADS-Werte für Angst und Depression	Seite 48
Abbildung 6:	Box-Plots mit Darstellung der Werte für Anzahl und Dauer nächtlichen Erwachens	Seite 52
Abbildung 7:	Box-Plots mit Darstellung der Werte zur abendlichen Müdigkeit und morgendlichen Erholung	Seite 53
Abbildung 8:	Darstellung des Tagesganges der Herzfrequenz-Mittelwerte	Seite 56
Abbildung 9:	Box-Plots zu den nächtlichen Wachzeiten und der Schlafeffizienz	Seite 58
Abbildung 10:	Scatterplot mit Darstellung der sich zwischen IKS und CFS-D bildenden Wertepaare, sowie den Korrelationsgeraden mit entsprechendem Korrelationskoeffizienten der drei Untersuchungsgruppen	Seite 60
Abbildung 11:	Darstellung der Mammakarzinom-Patientinnen und der Seniumgruppe zu den wesentlichsten Untersuchungsparametern relativ zur Kontrollgruppe	Seite 62

9 Publikationsverzeichnis

Folgende Abstract-Publikation mit Posterpräsentation basiert auf dieser Arbeit:

- Linke J, Kröz M, Zerm R, et al.: Cancer Fatigue und gestörte Ruhe/Aktivitäts-Regulation bei Mammakarzinom-Patientinnen. Med Klin 102:39, 2007.

Folgende eigene Präsentationen auf Kolloquien basieren auf dieser Arbeit:

- Vortrag auf dem 7. Havelhöher Arbeitskolloquium zur Chronobiologie bei Krebs und im Alter: „*Störungen von Tagesrhythmus und Schlaf bei Mamma-Ca Patientinnen und alten gesunden Frauen*“ 1.-2. Dezember 2006 in Berlin
- Vortrag auf dem 8. Havelhöher Arbeitskolloquium zur Chronobiologie bei Krebs und im Alter: „*Tagesrhythmus- und Schlafstörungen, Ergebnisse zur Herzfrequenzvariabilität bei Mamma-Ca Patientinnen und alten gesunden Frauen*“ 2.-3. November 2007 in Berlin

10 Anhang

Auf den folgenden Seiten werden von den verwendeten Fragebögen die *Skala zur autonomen Regulation (aR)*, die *Cancer Fatigue Skala (CFS-D)*, die *Skala zur Internen Kohärenz (IKS)* und der *Herdecker Fragebogen zur Lebensqualität (HLQ)* sowie verwendetes Dokumentations- und Informationsmaterial im Originaltext wiedergegeben.

Skala zur State-autonomen Regulation (SaR)

Die folgenden Fragen beziehen sich darauf, wie Sie sich **in der letzten Woche** gefühlt haben. Geben Sie bitte an, wie Sie sich **überwiegend** gefühlt haben. Es gibt für alle Fragen verschiedene Antwortmöglichkeiten. Kreuzen Sie daher das am ehesten zutreffende Feld an. Bitte gehen Sie zügig durch und lassen keine Frage aus:

1 – r/a

Ich hatte kalte Hände oder Füße.

- | | |
|---------------------------------------|---|
| <input type="radio"/> gar nicht | 5 |
| <input type="radio"/> kaum | 4 |
| <input type="radio"/> mäßig | 3 |
| <input type="radio"/> ziemlich | 2 |
| <input type="radio"/> außerordentlich | 1 |

2 – o/c

Ich hatte Drehschwindel.

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> gar nicht | 5 |
| <input type="radio"/> kaum | 4 |
| <input type="radio"/> mäßig | 3 |
| <input type="radio"/> ziemlich stark | 2 |
| <input type="radio"/> außerordentlich stark | 1 |

3 – d

Ich hatte -wie immer- zu bestimmten Tageszeiten Stuhlgang.

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> trifft überhaupt nicht zu | 1 |
| <input type="radio"/> trifft weitgehend nicht zu | 2 |
| <input type="radio"/> weiß nicht | 3 |
| <input type="radio"/> trifft weitgehend zu | 4 |
| <input type="radio"/> trifft ganz zu | 5 |

4 – r/a

Ich konnte einschlafen.

- | | |
|------------------------------------|---|
| <input type="radio"/> sehr gut | 5 |
| <input type="radio"/> ziemlich gut | 4 |
| <input type="radio"/> mäßig | 3 |
| <input type="radio"/> kaum | 2 |
| <input type="radio"/> gar nicht | 1 |

5 – d

Ich war verstopft.

- | | |
|---------------------------------------|---|
| <input type="radio"/> gar nicht | 5 |
| <input type="radio"/> kaum | 4 |
| <input type="radio"/> mäßig | 3 |
| <input type="radio"/> ziemlich | 2 |
| <input type="radio"/> außerordentlich | 1 |

6 – sw

Ich hatte Nachtschweiß.

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> außerordentlich viel | 1 |
| <input type="radio"/> ziemlich viel | 2 |
| <input type="radio"/> mäßig | 3 |
| <input type="radio"/> kaum | 4 |
| <input type="radio"/> gar nicht | 5 |

7 – r/a

Ich musste mich zu Tätigkeiten aufraffen.

- | | |
|---------------------------------------|---|
| <input type="radio"/> außerordentlich | 1 |
| <input type="radio"/> ziemlich | 2 |
| <input type="radio"/> mäßig | 3 |
| <input type="radio"/> kaum | 4 |
| <input type="radio"/> gar nicht | 5 |

8 – r/a

Ich fühlte mich morgens ausgeschlafen.

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> gar nicht | 1 |
| <input type="radio"/> kaum | 2 |
| <input type="radio"/> mäßig | 3 |
| <input type="radio"/> ziemlich gut | 4 |
| <input type="radio"/> außerordentlich gut | 5 |

9 – r/a

Ich hatte Bauchgrummen.

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> außerordentlich stark | 1 |
| <input type="radio"/> ziemlich stark | 2 |
| <input type="radio"/> mäßig | 3 |
| <input type="radio"/> kaum | 4 |
| <input type="radio"/> gar nicht | 5 |

10 – r/a

Es gab Situationen, bei denen ich mich weniger geschickt und fingerfertig erlebte als sonst.

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> gar nicht | 5 |
| <input type="radio"/> selten | 4 |
| <input type="radio"/> manchmal | 3 |
| <input type="radio"/> ziemlich häufig | 2 |
| <input type="radio"/> außerordentlich häufig | 1 |

Skala zur State-autonomen Regulation (SaR)

11 – o/c

Ich hatte Schwindel beim morgendlichen Aufstehen.

- gar nicht 5
- kaum 4
- mäßig 3
- ziemlich stark 2
- außerordentlich stark 1

12 – sw

Ich schwitzte.

- außerordentlich viel 1
- ziemlich viel 2
- mäßig 3
- kaum 4
- gar nicht 5

13 – o/c

Ich hatte bei schnellen Drehbewegungen Schwindel.

- trifft überhaupt nicht zu 5
- trifft weitgehend nicht zu 4
- weiß nicht 3
- trifft weitgehend zu 2
- trifft ganz zu 1

14 – r/a

Ich schlief unruhig.

- gar nicht 5
- kaum 4
- mäßig 3
- ziemlich 2
- außerordentlich 1

15 – sw

Ich schwitzte auch bei geringer körperlicher Belastung.

- außerordentlich stark 1
- ziemlich stark 2
- mäßig 3
- kaum 4
- gar nicht 5

16 – o/c

Ich hatte Schwindel beim Aufrichten oder beim Bücken.

- außerordentlich stark 1
- ziemlich stark 2
- mäßig 3
- kaum 4
- gar nicht 5

17 – r/a

Ich fühlte mich am wohlsten.

- morgens 5
- am ehesten morgens 4
- mittags 3
- am ehesten abends 2
- abends 1

18 – r/a

Ich hatte kaltschweißige Hände oder Füße.

- gar nicht 5
- kaum 4
- mäßig 3
- ziemlich 2
- außerordentlich 1

Evaluation

State aR: 18 – 90 Punkte

18 – sehr niedrige SaR

90 – sehr hohe SaR

Skala zur Trait-autonomen Regulation (TaR)

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre gegenwärtige Lebensphase. Es gibt für alle Fragen mehrere Antwortmöglichkeiten, mit denen aber nicht alle Besonderheiten berücksichtigt sein können. Geben Sie deshalb bitte an, wie es im allgemeinen ist. Dabei kreuzen Sie das Feld an, das am ehesten zutrifft. Bitte gehen Sie zügig durch und lassen keine Frage aus:

1 – o/c

Neigen Sie zu Drehschwindel?

- häufig 1
- gelegentlich 2
- nie 3

2 – r/a

Müssen Sie sich zur Arbeit aufraffen?

- selten 3
- gelegentlich 2
- häufig 1

3 – r/a

Fühlen Sie sich morgens ausgeschlafen?

- selten 1
- gelegentlich 2
- häufig 3

4 – r/a

Haben Sie Einschlafprobleme?

- selten 3
- gelegentlich 2
- häufig 1

5 – o/c

Neigen Sie zu Schwindel beim Blick in die Tiefe?

- häufig 1
- gelegentlich 2
- nie 3

6 – o/c

Neigen Sie zu Schwindel beim morgendlichen Aufstehen?

- häufig 1
- gelegentlich 2
- nie 3

7 – r/a

Neigen Sie zum Schwitzen?

- selten 3
- gelegentlich 2
- häufig 1

8 – r/a

Neigen Sie zu unruhigem Schlaf?

- selten 3
- gelegentlich 2
- häufig 1

9 – o/c

Neigen Sie zu Schwindel beim Aufrichten oder beim Bücken?

- häufig 1
- gelegentlich 2
- nie 3

10 – r/a

Wann am Tag fühlen Sie sich am wohlsten?

- morgens 3
- mittags 2
- abends 1

11 – o/c

Neigen Sie zu kalten oder kaltschweißigen Händen und Füßen auch in eher warmen Jahreszeiten?

- häufig 1
- manchmal 2
- selten 3

12 - d

Wie oft haben Sie Stuhlgang?

- weniger als 1mal/Tag 1
- etwa 1mal/Tag 2
- öfter als 1mal/Tag 3

13 - d

Haben Sie regelmäßig zu bestimmten Zeiten Stuhlgang?

- häufig 3
- gelegentlich 2
- selten 1

Skala zur Trait-autonomen Regulation (TaR)

14 – o/c

Neigen Sie zur Reisekrankheit (z. B. Seekrankheit usw.)?

- fast nie 3
- gelegentlich 2
- häufig 1

15 – o/c

Neigen Sie bei Drehungen (z. B. Karussellfahrten) zu Schwindel?

- fast nie 3
- gelegentlich 2
- häufig 1

16 – r/a

Neigen Sie zu Bauchgrummen?

- selten 3
- gelegentlich 2
- häufig 1

17 – r/a

Neigen Sie zu Nachtschweiß?

- selten 3
- gelegentlich 2
- häufig 1

18 – d

Haben Sie Verstopfung?

- selten 3
- manchmal 2
- häufig 1

Evaluation

Trait-aR: 18 – 54 Punkte

18 – sehr niedrige TaR

54 – sehr hohe TaR

Cancer Fatigue Skala (CFS-D)

In diesem Fragebogen geht es um verschiedene Arten der Erschöpfung, die Sie vielleicht momentan verspüren. Kreuzen Sie bitte bei jeder Frage nur eine Antwort an, die Ihrer Meinung nach am ehesten Ihren gegenwärtigen Zustand beschreibt. Beantworten Sie die Fragen so spontan wie möglich, ohne über jede Frage lange nachzudenken.

1 – V

Werden Sie schnell müde?

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich 3
- außerordentlich 4

2 – V

Haben Sie das Bedürfnis, sich hinzulegen?

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich stark 3
- außerordentlich stark 4

3 – V

Fühlen Sie sich schlapp?

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich 3
- außerordentlich 4

4- K

Haben Sie den Eindruck, dass Sie unkonzentriert geworden sind?

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich stark 3
- außerordentlich stark 4

5 – A

Können Sie etwas unternehmen?

- gar nicht 4
- kaum 3
- mäßig 2
- ziemlich 1
- außerordentlich 0

6 – V

Fühlt sich Ihr Körper schwer und müde an?

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich 3
- außerordentlich 4

7 – K

Haben Sie den Eindruck, dass Ihnen beim Sprechen öfters Fehler unterlaufen?

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich oft 3
- außerordentlich oft 4

8 – A

Können Sie sich für Dinge interessieren?

- gar nicht 4
- kaum 3
- mäßig 2
- ziemlich gut 1
- außerordentlich gut 0

9 – V

Wird Ihnen alles zu viel?

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich 3
- außerordentlich 4

10 – K

Haben Sie den Eindruck, dass Sie vergesslich geworden sind?

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich 3
- außerordentlich 4

Cancer Fatigue Skala (CFS-D)

11 – K

Können Sie sich auf bestimmte Dinge konzentrieren?

- gar nicht 4
- kaum 3
- mäßig 2
- ziemlich gut 1
- außerordentlich gut 0

12 – V

Ist Ihnen vieles zu anstrengend?

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich 3
- außerordentlich 4

13 – K

Haben Sie den Eindruck, dass Sie langsamer denken als früher?

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich 3
- außerordentlich 4

14 – A

Können Sie sich zum Tun aufraffen?

- gar nicht 4
- kaum 3
- mäßig 2
- ziemlich 1
- außerordentlich 0

15 – A

Fühlen Sie sich erschöpft, dass Sie nichts mit sich selbst anzufangen wissen?

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich 3
- außerordentlich 4

Evaluation

Summenskala (globale Fatigue):

Punkte: 0 – 60 (max. Erschöpfung)

Drei Subskalen :

1. Körperliche Erschöpfung / Vitalität (V):

Fragen 1, 2, 3, 6, 9, 12

Punkte 0 – 24 (max. Erschöpfung)

2. Affektive Erschöpfung (A):

Fragen 5, 8, 14, 15

Punkte 0 – 16 (max. Erschöpfung)

3. Kognitive Erschöpfung (K):

Fragen 4, 7, 10, 11, 13

Punkte 0 – 20 (max. Erschöpfung)

Interne Kohärenz Skala (IKS)

1. Es gab Momente in der letzten Woche, in denen ich mich wohlfühlte.

- sehr viele 5
- ziemlich viele 4
- mäßig 3
- kaum welche 2
- gar keine 1

2. Ich fror ohne erkennbaren Anlass.

- außerordentlich 1
- ziemlich 2
- mäßig 3
- kaum 4
- gar nicht 5

3. Ich fühlte mich angenehm warm.

- fast immer 5
- oft 4
- gelegentlich 3
- selten 2
- gar nicht 1

4. Meinen Gesundheitszustand erlebte ich als:

- sehr gut 5
- ziemlich gut 4
- mäßig 3
- ziemlich schlecht 2
- sehr schlecht 1

5. Ich konnte zuversichtlich in den Tag blicken.

- außerordentlich 5
- ziemlich 4
- mäßig 3
- kaum 2
- gar nicht 1

6. Ich hatte Mut, meine Alltagsprobleme zu lösen.

- trifft überhaupt nicht zu 1
- trifft weitgehend nicht zu 2
- weiß nicht 3
- trifft weitgehend zu 4
- trifft ganz zu 5

7. Ich hatte gute Einfälle, um neu aufgetretene Schwierigkeiten zu lösen.

- trifft überhaupt nicht zu 1
- trifft weitgehend nicht zu 2
- weiß nicht 3
- trifft weitgehend zu 4
- trifft ganz zu 5

8. Mein tägliches Tun und meine innersten Wünsche waren im Einklang.

- trifft ganz zu 5
- trifft weitgehend zu 4
- kann ich nichts zu sagen 3
- trifft weitgehend nicht zu 2
- trifft überhaupt nicht zu 1

9. In meinem Inneren fühlte ich mich sicher.

- gar nicht 1
- kaum 2
- mäßig 3
- ziemlich 4
- außerordentlich 5

10. Ich bin innerlich auf dem richtigen Weg.

- trifft ganz zu 5
- trifft weitgehend zu 4
- kann ich nichts zu sagen 3
- trifft weitgehend nicht zu 2
- trifft überhaupt nicht zu 1

Evaluation

Interne Kohärenz: 10 – 50 Punkte

10 – sehr niedrige IKS

50 – sehr hohe IKS

Herdecker Fragebogen zur Lebensqualität (HLQ)

Anleitung zum Ausfüllen: Unser Fragebogen enthält eine Reihe von Feststellungen und Fragen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jeden Absatz in Ruhe durch und überlegen Sie dann, wie Sie sich **in der letzten Woche** gefühlt haben.

Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und kreuzen Sie jeweils die Antwort an, die für Sie **in der letzten Woche** am besten passt.

1 – pc

Ich habe mich krank gefühlt

- gar nicht 4
- kaum 3
- mäßig 2
- ziemlich 1
- außerordentlich 0

2 – pc

Ich habe unter körperlichen Schmerzen gelitten

- gar nicht 4
- kaum 3
- mäßig 2
- ziemlich 1
- außerordentlich 0

3 – dwb

Ich habe mit Appetit gegessen und getrunken

- immer 4
- oft 3
- manchmal 2
- selten 1
- nie 0

4 – mb

Mein Schlaf war

- immer erholsam und ungestört 4
- oft erholsam, selten gestört 3
- mal erholsam, mal gestört 2
- oft gestört, selten richtig erholsam 1
- immer gestört 0

5 – si

Ich war ängstlich

- gar nicht 4
- kaum 3
- mäßig 2
- ziemlich 1
- außerordentlich 0

6 – ipi

Ich habe Kontakt zu anderen Menschen gesucht

- nie 0
- selten 1
- manchmal 2
- oft 3
- immer 4

7 – ipi

Ich war kurzatmig

- gar nicht 4
- kaum 3
- mäßig 2
- ziemlich 1
- außerordentlich 0

8 – ipi

Ich konnte mich gut entscheiden

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich 3
- außerordentlich 4

9 – mb

Erholen konnte ich mich

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich gut 3
- außerordentlich gut 4

10 – ipi

Ich hatte gute Ideen

- immer 4
- oft 3
- gelegentlich 2
- selten 1
- nie 0

Herdecker Fragebogen zur Lebensqualität (HLQ)

11 – ipi

Ich war

- immer interessiert 4
- oft interessiert, selten teilnahmslos 3
- mal interessiert, mal teilnahmslos 2
- oft teilnahmslos, selten interessiert 1
- immer teilnahmslos 0

12 – ipi

Meine Pläne konnte ich in die Tat umsetzen

- nie 0
- selten 1
- manchmal 2
- oft 3
- immer 4

13 – si

Ich habe mich ausgeschlossen gefühlt

- immer 0
- oft 1
- manchmal 2
- selten 3
- nie 4

14 – ipi

Ich fühlte mich

- völlig sicher 4
- ziemlich sicher, kaum verunsichert 3
- mäßig sicher, mäßig verunsichert 2
- ziemlich verunsichert, kaum sicher 1
- völlig verunsichert 0

15 – si

Das Leben in der Familie wurde mir zur Last

- gar nicht 4
- kaum 3
- mäßig 2
- ziemlich 1
- außerordentlich 0

16 – mb

Ich war

- sehr erschöpft 0
- ziemlich erschöpft, kaum frisch 1
- mäßig erschöpft, mäßig frisch 2
- ziemlich frisch, kaum erschöpft 3
- sehr frisch 4

17 – si

Ich habe mich aus der Gemeinschaft

- zurückgezogen 4
- nie 4
- selten 3
- manchmal 2
- oft 1
- immer 0

18 – ipi

Meine Zukunft war mir klar

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich 3
- außerordentlich 4

19 – m

Körperlich war ich

- sehr beweglich 4
- ziemlich beweglich, kaum steif 3
- mäßig beweglich, mäßig steif 2
- ziemlich steif, kaum beweglich 1
- sehr steif 0

20 – dwb

Die Mahlzeiten haben mich belastet

- gar nicht 4
- kaum 3
- mäßig 2
- ziemlich 1
- außerordentlich 0

21 – m

Mein Gang war

- sehr leicht 4
- ziemlich leicht, kaum schleppend 3
- mäßig leicht, mäßig schleppend 2
- ziemlich schleppend, kaum leicht 1
- sehr schleppend 0

22 – ipi

Mir fiel es schwer, die Initiative zu ergreifen

- gar nicht 4
- kaum 3
- mäßig 2
- ziemlich 1
- außerordentlich 0

Herdecker Fragebogen zur Lebensqualität (HLQ)

23 – mb

Ich war

- immer ausgeglichen 4
- oft ausgeglichen, selten unruhig 3
- mal ausgeglichen, mal unruhig 2
- oft unruhig, selten ausgeglichen 1
- immer unruhig 0

24 – si

Ich fühlte mich fremdbestimmt

- gar nicht 4
- kaum 3
- mäßig 2
- ziemlich 1
- außerordentlich 0

25 – si

Ich konnte mich anderen Menschen mitteilen

- außerordentlich gut 4
- ziemlich gut 3
- mäßig 2
- kaum 1
- gar nicht 0

26 – ipi

Ich war

- sehr unternehmungslustig 4
- ziemlich unternehmungslustig, kaum passiv 3
- mäßig unternehmungslustig, mäßig passiv 2
- ziemlich passiv, kaum unternehmungslustig 1
- außerordentlich passiv 0

27 – mb

Ich fühlte mich müde

- nie 4
- selten 3
- gelegentlich 2
- oft 1
- immer 0

28 – si

Unter Menschen habe ich mich - entgegen

meinen Gewohnheiten - nicht mehr wohl gefühlt

- immer 0
- oft 1
- manchmal 2
- selten 3
- nie 4

29 – ipi

Ich konnte mich gegenüber meiner Umwelt

behaupten

- nie 0
- selten 1
- gelegentlich 2
- oft 3
- immer 4

30 – ipi

Ich konnte mich gut auf andere Menschen und Situationen einstellen

- außerordentlich 4
- ziemlich 3
- mäßig 2
- kaum 1
- gar nicht 0

31 – mb

Ich war

- immer leicht reizbar 0
- oft leicht reizbar, selten richtig gelassen 1
- manchmal reizbar, manchmal gelassen 2
- oft gelassen, selten reizbar 3
- immer gelassen 4

32 – ipi

Ich habe mich persönlich weiterentwickelt

- gar nicht 0
- kaum 1
- mäßig 2
- ziemlich 3
- außerordentlich 4

Herdecker Fragebogen zur Lebensqualität (HLQ)

33 – m

Ich fühlte mich

- sehr leistungsfähig 4
- ziemlich leistungsfähig, kaum abgespannt 3
- mäßig leistungsfähig, mäßig abgespannt 2
- ziemlich abgespannt, kaum leistungsfähig 1
- sehr abgespannt 0

34– m

Arme und Beine waren schwer

- außerordentlich 0
- ziemlich 1
- mäßig 2
- kaum 3
- gar nicht 4

35 – mb

Ich war

- immer fröhlich 4
- oft fröhlich, selten traurig 3
- mal fröhlich, mal traurig 2
- oft traurig, selten fröhlich 1
- immer traurig 0

Subskalen:

- ipi initiativ power & interest
- si social interaction
- mb mental balance
- m motility
- pc physical complaints
- dwb digestive well-being

Evaluation:

Gesamtscore und Subskalenscores in %

Die Antwortmöglichkeiten (0-4) werden auf Prozenträge umgerechnet. 100% entspricht der bestmöglichen Lebensqualität.

Schlafprotokoll von Herrn/Frau:

Woche vom bis

ABENDPROTOKOLL (vor dem Lichtlöschen)	Beispiel	MO	DI	MI	DO	FR	SA	SO
1. Wie ist Ihre Stimmung jetzt? (1: sehr gut 6: sehr schlecht)	3							
2. Wie leicht/schwer fiel es Ihnen heute, Leistungen (Beruf, Freizeit, Haushalt) zu erbringen? (1: sehr leicht 6: sehr schwer)	3							
3. Haben Sie heute tagsüber geschlafen? Falls ja, geben Sie an, wann und wie lange insgesamt:	14:00 30 Min							
4. Haben Sie in den letzten 4 Stunden Alkohol zu sich genommen? Falls ja, was und wieviel?:	3 Glas Wein							
5. Wie frisch/müde fühlen Sie sich jetzt? : (1: sehr frisch 6: sehr müde)	3							
6. Wann sind Sie zu Bett gegangen?:	22:30							
MORGENPROTOKOLL (nach dem Aufstehen)	Beispiel	DI	MI	DO	FR	SA	SO	MO
7. Wie frisch/müde fühlen Sie sich jetzt? : (1: sehr frisch 6: sehr müde)	3							
8. Wie ist Ihre Stimmung jetzt? (1: sehr gut 6: sehr schlecht)	3							
9. Wann haben Sie gestern das Licht ausgemacht?	23:00							
10. Wie lange hat es nach dem Licht löschen gedauert, bis Sie einschliefen? (Min)	40							
11. Waren Sie nachts wach? Wie oft?	2x							
Wie lange insgesamt? (Min)	30							
12. Wann sind Sie endgültig aufgewacht?	6:30							
13. Wie lange haben Sie insgesamt geschlafen? (Angabe in Stunden:Minuten)	6:40							
14. Wann sind Sie endgültig aufgestanden?	7:00							
15. Haben Sie seit gestern Abend Medikamente zum Schlafen genommen? (Präparat, Dosis, Uhrzeit)	½ Stilnox 22:30							

Forschungsinstitut Havelhöhe

am
GEMEINSCHAFTSKRANKENHAUS HAVELHÖHE

Doktorand & Studienärzte:
J. Linke, Dr. R. Zerm, Dr. Kröz, Dr. M Girke, Prof. Dr. K. Hecht

Telefon 365 01 –189
Datum 5.05.2005

Informationsblatt für die Studienteilnehmer

an der Studie „ Tagesrhythmik und Rhythmik des elektrophysiologischen Schlafprofils bei Mammakarzinom Patientinnen, einer Kontrollgruppe und einer Gruppe älterer Frauen “

Liebe Teilnehmer am Forschungsprojekt zum Körperrhythmus,

dieses Informationsblatt soll Ihnen wichtige Hinweise zur Zielsetzung und zum Ablauf der Untersuchung, sowie zu häufig gestellten Fragen geben.

Einleitung und Zielsetzung:

Wir beschäftigen uns im Forschungsinstitut Havelhöhe unter anderem mit der Chronobiologie, d. h. mit Körperrhythmen und den Faktoren, die diese beeinflussen. Die bekanntesten rhythmologischen Größen in unserem Körper sind die Herzfrequenz¹, die Atemfrequenz², Schlaf-Wachrhythmus und die Körpertemperatur. Wir wissen heute noch wenig darüber, inwieweit Krankheit und Alter diese Rhythmen beeinflussen. Erste Untersuchungen zeigen, dass sowohl im Alter, als auch bei erkrankten Menschen die Körperrhythmen häufig weniger stark ausgeprägt sind als bei jungen Gesunden.

Um mehr über diese Zusammenhänge in Erfahrung zu bringen, haben wir am Forschungsinstitut Havelhöhe diese Studie zur Erforschung der Körperrhythmen initiiert. Unterstützung erhält das FIH dabei durch das Humanus Institut (Gemeinnütziger Verein zur Altersforschung). Es werden Messungen an drei Teilnehmergruppen durchgeführt:

1. eine Gruppe mit an Brustkrebs erkrankten Frauen,
2. eine Gruppe gesunder Frauen zum Vergleich,
3. eine Gruppe von gesunden Frauen in fortgeschrittenem Alter.

Ablauf und Dauer der Messung:

Es handelt sich bei dieser Untersuchung um eine Fall-Kontroll-Studie. D.h. bei der Messung der Körperrhythmen einer an Brustkrebs erkrankten Studienteilnehmerin wird das Ergebnis jeweils mit dem Ergebnis einer Studienteilnehmerin der Kontrollgruppe sowie der Altersgruppe verglichen. Gemessen werden sollen 2 Größen (aus denen dann weitere Größen abgeleitet werden können):

1. Herzfrequenz¹, bzw. ein „kleines“ EKG, hieraus Ableitung des Puls-Atem Verhältnisses (QPA)
2. Schlafprofil (gemessen durch ambulante Schlaf-EEG_Messung mittels „Quisi@“

Dazu werden Ihnen insgesamt 3 EKG-Elektrodenklebchen am Brustkorb angebracht. Die EKG-Daten werden über ein kleines Gerät registriert (etwas größer als eine Zigarettenschachtel), das problemlos an einem Gürtel befestigt oder umgehängt werden kann. Die Schlafanalyseelektroden werden an der Stirn durch Klebchen befestigt und die Messung durch ein ebenfalls kleines Gerät registriert. Nach dem Aufwachen wird die Stirnelektrode wieder entfernt.

Es ist jeweils nur eine Messung geplant. Die Messdauer beträgt insgesamt 24 Stunden. Währenddessen bitten wir darum,

- ◆ **keine alkoholischen oder koffeinhaltigen Getränke zu sich zu nehmen**

Bitte führen Sie über Ihre Tätigkeiten während der Messung ein Protokoll (z. B. wann sie lesen, Arbeit verrichten, Mahlzeiten einnehmen, zu Bett gehen, etc.). **Besonders wichtig ist es, Einschlaf- und Aufwachzeit minutengenau zu protokollieren, soweit diese am nächsten Morgen noch zu erinnern sind**

Zu beachten ist auch, dass während der Messung nicht gebadet oder geduscht werden kann, da weder die Klebchen noch das Registriergerät wasserfest sind.

Vor der Messung werden Ihnen drei Fragebögen überreicht, die Sie bitte nach der Messung ausgefüllt zurückgeben. Für die Bearbeitung der Fragebögen benötigen Sie etwa eine Stunde.

¹ Herzschläge pro Minute

² Atemzüge pro Minute

Versicherungsschutz

Während der Teilnahme an der Studie besteht für Studienteilnehmerinnen Versicherungsschutz durch die Betriebshaftpflichtversicherung des Gemeinschaftskrankenhauses Havelhöhe. Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, sind während der Teilnahme an der Studie den Vorgaben über notwendiges Verhalten durch den Versuchsleiter Folge zu leisten.

Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der Teilnahme an der Studie eingetreten sein könnte, muss umgehend dem Versicherer schriftlich anzeigen. Wenden Sie sich bitte hierzu direkt an UNION Versicherungsdienst GmbH, Klingenbergstraße 4, 32758 Detmold.

Mögliche Risiken und Umstände, die zum Abbruch der Studienteilnahme führen:

Da die rhythmologischen Größen alle „nicht-invasiv“ gemessen werden, sind die möglichen Risiken sehr gering. Für die Ableitung der Körperrhythmen verwenden wir hypoallergische Klebchen. In seltenen Fällen kann es aber zu Hautreizungen kommen. In diesem Fall ist die Messung abzubrechen und die Teilnahme an der Studie zu beenden.

Zum Abbruch der Studienteilnahme führen jegliche Sicherheitsbedenken, das Nichtbefolgen der Anweisungen zum Verhalten während der Messung, der Widerruf der Teilnahme und sonstige Umstände die einen Abbruch rechtfertigen.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an der o.g. Studie ist freiwillig. Sie haben das Recht ohne Angabe von Gründen nicht an der Studie teilzunehmen, ohne dass hierdurch die ansonsten bei Ihnen notwendigen medizinischen Maßnahmen beeinträchtigt werden. Gleiches gilt für den Abbruch der Studienteilnahme und den Widerruf der Einwilligung sowie bei einem Widerspruch gegen die Weiterverarbeitung der Daten.

Der Studienarzt hat das Entscheidungsrecht die Versuchsteilnehmerin aus Sicherheitsgründen und anderen medizinischen Gründen aus der Studie herauszunehmen.

Datenschutz

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der Studienarzt und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten zum Zweck der o.g. Studie erheben und verarbeiten dürfen. Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Geburtsdatum, Ihr Geschlecht, Daten zu Ihrer physischen und psychischen Gesundheit oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie erhoben wurden. Der Studienarzt wird Ihre personenbezogenen Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie sowie für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden.

Der Studienarzt versieht die Studiendaten mit einer Codenummer (Pseudonymisierung der Daten). Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt die studienbezogenen Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur der Studienarzt und seine Mitarbeiter Zugriff.

Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch Anrecht auf Korrektur eventueller Ungenauigkeiten in Ihren personenbezogenen Daten. Wenn Sie eine Anfrage machen wollen, wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt. Die Adresse und Telefonnummer des Studienarztes finden Sie am Ende dieses Formblatts.

Bitte beachten Sie, dass die Ergebnisse der Studie in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden können, wobei Ihre Identität jedoch anonym bleibt. Sie können jederzeit der Weiterverarbeitung Ihrer im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Daten widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen.

Häufig gestellte Fragen und Fragerecht:

Es besteht für Sie als Versuchsteilnehmerin jederzeitiges Fragerecht gegenüber dem Studienarzt und seinem Stellvertreter über alle Angelegenheiten welche die Studie betreffen. Dies gilt auch insbesondere zu Fragen über mögliche Risiken.

Fragen sind zu richten an:

Dr. med. M. Kröz
FA für Innere Medizin
Institutsleiter Forschungsinstitut Havelhöhe (FIH)
Allgemein Internistische Abteilung
Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe
Kladower Damm 221
14089 Berlin
Tel.: 030/36501-248

Johannes Linke
Doktorand am Forschungsinstitut Havelhöhe
Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe
Kladower Damm 221
14089 Berlin
Tel: 030/36501-248

Häufig gestellte Fragen:

Werden meine Daten vertraulich behandelt?	Selbstverständlich werden alle erhobenen Daten anonymisiert und ohne die Angabe von persönlichen Informationen ausgewertet.
Verpflichte ich mich mit meiner Einverständniserklärung zu weiteren Messungen?	Die Einverständniserklärung bezieht sich ausschließlich auf die oben beschriebene 24 Stundenmessung. Weitere Verpflichtungen ergeben sich daraus nicht. Darüber hinaus kann die Einverständniserklärung von Ihnen jederzeit widerrufen werden, ohne dass daraus Nachteile für Sie entstehen.
Ist die Messung mit Schmerzen verbunden?	Die rhythmologischen Größen werden alle „nicht-invasiv“, d.h. ohne Stiche, Schnitte oder sonstige Eingriffe gemessen.
Können die Klebchen zum Schlafen entfernt werden?	Nein, gerade auch die Messungen während der Nacht liefern wichtige Ergebnisse, die für die Datenauswertung unerlässlich sind. Bei Entfernung der Messsonden können die Daten nicht verwertet werden und die Messung wäre umsonst.
Sind Nebenwirkungen irgendwelcher Art zu befürchten?	Nein. Bisher liegen keinerlei Hinweise dafür vor. Bitte teilen Sie uns mit, wenn bei Ihnen eine Pflasterallergie bekannt ist. Wir verwenden ohnehin hypallergische Pflaster.
Wie stark bin ich in meinem Tagesablauf eingeschränkt?	Wir bitten darum, die Ruhepausen (3 x 15 min) entsprechend dem Zeitplan (Seite 3) für die Messung einzuhalten. Außerhalb dieser Zeitfenster sind Sie in Ihrer Tagesplanung weitgehend unabhängig. Auf den Konsum von alkoholischen und koffeinhaltigen Getränken soll während der Messung verzichtet werden, da diese ebenfalls die Temperatur und Herzfrequenz beeinflussen. Da das Gerät nicht wasserfest ist, kann während der Messung nicht gebadet oder geduscht werden. Bitte führen Sie auf dem ausgehändigten Protokollbogen ein Bericht über Ihre Tagesaktivität.

Es ist leider kein Honorar bzw. keine Aufwandsentschädigung für Studienteilnehmerinnen vorgesehen. Wir würden uns trotzdem ausgesprochen freuen, wenn Sie sich für eine Teilnahme an der Studie bereit erklären würden.

Durch die Teilnahme an der Studie ergeben sich keine therapeutischen Nutzen. Ebenfalls zieht die Teilnahme an der Studie keine therapeutischen Konsequenzen nach sich.

Forschungsinstitut Havelhöhe

AM
GEMEINSCHAFTSKRANKENHAUS HAVELHÖHE

Doktorand & Studienärzte:
J. Linke, Dr. R. Zerm, Dr. Kröz, Dr. M Girke, Prof. Dr. K. Hecht

Telefon 365 01 –189
Datum 5.05.2005

Einwilligungserklärung für Teilnehmer an der Studie

„Tagesrhythmik und Rythmik des elektrophysiologischen Schlafprofils bei Mammakarzinom Patientinnen sowie jungen und älteren Frauen“

Hiermit erkläre ich,

Vorname: _____

Name: _____

Adresse: _____

Geburtsdatum: _____ PatientenCode: _____

dass ich durch Herrn Johannes Linke, Doktorand am Forschungsinstitut Havelhöhe, Kladower Damm 221, 14089 Berlin,

mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit dem/der Studienarzt/Studienärztin zu klären.

Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Patienteninformation vom.....verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten und Proben jederzeit widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen kann.

Ich bin bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie teilzunehmen.

Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten/Angaben über meine Gesundheit verschlüsselt und auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet verarbeitet und die anonymisierten Studienergebnisse veröffentlicht werden.

Berlin, den _____ Unterschrift der Versuchsteilnehmerin _____

Hiermit erkläre ich, die o.g. Versuchsteilnehmerin am _____ über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Berlin, den _____ Unterschrift des Studienarztes _____

Studie „Tagesrhythmik und Rhythmik des elektrophysiologischen Schlafprofils bei Mammakarzinom Patientinnen, einer Kontrollgruppe und einer Gruppe älterer Frauen“

Datenblatt der Studienteilnehmer

_____ Datum

Teilnehmerinnen Code: _____

Mamma Ca. nein ja
wenn ja, Datum der Erstdiagnose _____

T N M _____

Histologie _____

TU-Marker _____

Leukozyten, _____ pro nl / _____ % / _____ %
Leukos eosinophile Gr. Lymphozyten

OP nein ja
wenn ja, wann _____

was _____

Chemotherapie nein ja
wenn ja, wann _____

Protokoll _____

Radiatio nein ja wenn ja, wann _____

Antihormonell nein ja wenn ja, was _____

Misteltherapie nein ja wenn ja, wann _____

Präparat _____

Karnofsky-Index _____ %

Andere Erkrankung nein ja wenn ja, was _____

Halbstandardisiertes Interview

Datum: _____

Probanden-Code: _____

Studie: „*Tagesrhythmik und Rhythmik des elektrophysiologischen Schlafprofils bei Mammakarzinom-Patientinnen, jüngeren und älteren Frauen*“.

1. Sind oder waren Sie verheiratet? Aktueller Familienstand?

2. Haben Sie Kinder? Wenn ja, wie viele?

- Anzahl: _____

- Anzahl Kinder im Haushalt (Anzahl/Alter): _____

- Alter beim ersten Kind: _____

3. Welchen Beruf/Tätigkeit führen/führten Sie aus?

- Ausbildung/Abschlüsse:

- Beruf:

- Derzeitige Arbeitssituation:

4. Betreiben Sie sportliche Aktivitäten? Was/Ausmaß?

5. Haben oder hatten Sie jemals Zeiten mit ausgeprägten Schlafstörungen?

6. Hatten Sie jemals schwerwiegende Erkrankungen? Wurde bei Ihnen jemals ein Tumor diagnostiziert?

7. Sind Sie in ärztlicher/sonstiger medizinischer Behandlung? Haben Sie aktuell gesundheitliche Probleme/Erkrankungen?

8. Sind Sie schon mal operiert wurden? Was für Operationen?

10. Derzeitige Medikamente (regelmäßige oder Bedarfsmedikation):

9. Nehmen Sie derzeit an einer weiteren klinischen Studie als Probandin teil?

Ja: 0 Nein: 0

11. Weitere Bemerkungen:

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Herrn Professor Dr. Karl Hecht gebührt mein herzlicher Dank für die Möglichkeit, unter seiner Aufsicht und mit seiner Hilfe die hier vorgestellten Untersuchungen im Forschungsinstitut Havelhöhe in Berlin durchführen zu können. Durch ihn hatte ich eine erfahrene Begleitung. Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Matthias Kröz, der dieses Projekt mit beträchtlichem Engagement und Zeitaufwand hervorragend wissenschaftlich unterstützte.

Frau Dagmar Brauer und Frau Petra Dieckert bin ich zu besonderem Dank verpflichtet, sie standen mir immer für fachliche und organisatorische Fragen helfend zur Seite. An dieser Stelle sei auch Herrn Dr. Roland Zerm und Frau Gladys Hoffmann für ihre unverzichtbare Unterstützung in technischen und IT-Fragen gedankt.

Zu besonderem Dank bin ich allen Studienteilnehmerinnen verpflichtet, ohne deren uneigennütziges Entgegenkommen die Realisierung dieser Untersuchung nicht möglich gewesen wäre!

Des Weiteren danke ich Frau Dr. Cornelia Herbstreit, Dr. Lisa Arndt, Frau Rita Kirchhoff, Frau Dr. Mechthild Bischof, Herrn Dr. Broder von Laue und Thomas Linke, die mich wesentlich bei der Studienteilnehmerinnenrekrutierung unterstützt haben. Für ihre Beratung hinsichtlich der statistischen Verfahren in dieser Arbeit danke ich Frau Dr. Brigitte Wegner vom Institut für Medizinische Biometrie der Charité –Universitätsmedizin Berlin. Frau Dr. Angelina Bockelbrink und Frau Dagmar Brauer sei für die kritische und hilfreiche Durchsicht des Manuskriptes gedankt.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Familie, besonders meiner Partnerin Lisa und meiner Tochter Jolanta, die mir für viele Stunden und Tage die Arbeit an diesem Projekt ermöglicht haben.

Diese Arbeit wurde durch die finanzielle Förderung des Humanus-Institutes e.V., gemeinnütziger Verein für Altersforschung und –lehre, unterstützt.

Erklärung

„Ich, Johannes Linke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „*Cancer Fatigue und gestörte Ruhe/Aktivitäts-Regulation bei Mammakarzinom Patientinnen, eine explorative Fall-Kontroll-Studie*“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 22.05.2008

Johannes Linke