

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Motorische und kognitive Fatigue bei Patienten
mit Hashimoto-Thyreoiditis**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Önör Uer

geboren am 10.11.1993 in Halle (Saale)

Betreuer: Prof. Dr. med. Stephan Zierz

Gutachterin/Gutachter:

Prof. Dr. med. Faramarz Dehghani

PD Dr. med. Anke Tönjes

05.02.2019

02.12.2019

Referat

Das Phänomen der Fatigue als Maß physischer und mentaler Erschöpfung wurde häufig bei Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis beschrieben. Zur Symptomatik dieses Krankheitsbildes zählen unter anderem verminderte Leistungsfähigkeit, Gewichtszunahme und häufig auch Muskelschmerzen. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob die häufig beschriebenen Symptome der verminderten Leistungsfähigkeit bzw. gesteigerten Ermüdung objektiv gemessen werden können und sowohl bei motorischen als auch kognitiv beanspruchenden Aufgaben von den Ergebnissen einer gesunden Kontrollgruppe abweichen.

Die Studienpopulation wurde prospektiv untersucht. Die Datenerhebung erfolgte mit motorischen und kognitiven Testverfahren. Die motorische Leistung in standardisierten Zeitintervallen wurde im 6-Minuten Gehtest sowie einem Ausdauerstest für die proximale Arm- und Schultermuskulatur erfasst. Der Leistungsverlauf wurde entsprechend des linearen Trends statistisch abgebildet und als Ausmaß der Fatigue interpretiert. Kognitive Fatigue wurde im Aufmerksamkeits-Belastungstest d2-R und im Progressiv Auditiv Seriellen Additionstest untersucht. Fatigue, Stimmung, Schmerz und Schlafqualität wurden in standardisierten Fragebögen erfasst. Neben der neurologischen Untersuchung wurden neurophysiologische Belastungstests durchgeführt sowie klinisch chemische und serologische Befunde zu potentiellen autoimmunen Komorbiditäten erhoben.

Es konnte verstärkte motorische Fatigue bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis gegenüber Kontrollen im 6-Minuten-Gehtest nachgewiesen werden. Die kognitive Ermüdung beider Gruppen unterschied sich nicht. Es konnte weder eine Korrelation der motorischen noch der kognitiven Fatigue mit der subjektiv erlebten Fatigue nachgewiesen werden. Stimmung, Schmerz und Schlafqualität beeinflussten den Leistungsverlauf im 6-Minuten-Gehtest nicht, korrelierten jedoch stark mit der subjektiven Fatigue. Ein Erklärungsansatz für die motorische Belastungsintoleranz bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis könnte eine vermutete entzündlich-metabolisch vermittelte muskuläre Beteiligung sein. Objektive motorische Fatigue erweitert den Symptomkomplex der Hashimoto Thyreoiditis und sollte in Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung vermehrt berücksichtigt werden.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Hashimoto Thyreoiditis	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie, Pathogenese und genetische Prädisposition	1
1.1.3 Symptomatik	3
1.1.4 Diagnostik	3
1.1.5 Therapie	4
1.2 Fatigue	5
1.2.1 Definition des Begriffes Fatigue	5
1.2.2 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der Fatigue	6
1.2.3 Abgrenzung zu anderen Symptomen und Erkrankungen	6
1.2.4 Therapie	7
1.3. Muskuläre Beteiligung bei Hashimoto-Thyreoiditis	8
2 Zielstellung	9
3 Material und Methodik	10
3.1 Untersuchungsdesign	10
3.2 Stichprobe	10
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	10
3.2.2 Rekrutierung	11
3.3 Operationalisierung	11
3.3.1 Unabhängige Variable	11
3.3.2 Abhängige Variable	12
3.3.3 Kontrollvariablen	12
3.4 Untersuchungsmethoden und Testverfahren	12
3.4.1 Anamnese, klinische und neurophysiologische Befunde	12
3.4.2 Verfahren zur Erfassung subjektiver Fatigue	13
3.4.3 Verfahren zur Erfassung objektiver Fatigue	14
3.4.4 Verfahren zur Erfassung der Kontrollvariablen	15
3.5 Untersuchungsablauf	16
3.6 Statistisches Vorgehen	17
3.7 Berechnung der linearen Trends	18

4 Ergebnisse	20
4.1 Stichprobe und organische Begleitbefunde	20
4.1.1 Epidemiologische Daten	20
4.1.2 Organische Befunde	21
4.1.3 Potentielle Kofaktoren	22
4.1.4 Regressionsanalyse	23
4.2 Motorische Fatigue	24
4.2.1 Armkrafttest	24
4.2.2 6-Minuten-Gehtest	25
4.3 Kognitive Fatigue	26
4.3.1 PASAT	26
4.3.2 d2-R	27
4.4 Subjektive Einschätzung der Fatigue (Visuelle Analogskala)	30
4.5 Korrelation Fatigue und organische Befunde	32
4.6 Korrelation von subjektiver Fatigue, Schlafqualität, Schmerz und Depressivität bei Hashimoto-Patienten	33
5 Diskussion	35
5.1 Diskussion der Methoden	35
5.2 Diskussion der Ergebnisse	37
5.2.1 Stichprobe und organische Begleitbefunde	37
5.2.2 Motorische Fatigue	38
5.2.3 Kognitive Fatigue im PASAT und d2-R Test	40
5.2.4 Einschätzung der Leistungsfähigkeit auf der visuellen Analogskala	41
5.2.5 Korrelation Fatigue und organische Befunde	42
5.2.6 Subjektive Fatigue, Schmerz, Schlaf und Depression als Kovariablen der Fatigue	42
6 Zusammenfassung	46
7 Literaturverzeichnis	47
8 Thesen	55
9 Anlagen	56

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

6MWT	6 Minute Walking Test 6 Minuten-Gehtest
ADS-K	Allgemeine Depressionsskala kurz
AK	Antikörper
AKT	Armkraft Test
ANA-Hep-2	antinukleäre Antikörper humane Epitheliumzellen Typ 2
B	Regressionskoeffizient
BMI	Body Mass Index
BPI	Brief Pain Inventory
CFS	Chronisches Fatigue Syndrom
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	c-reaktives Peptid
df	Freiheitsgrad
EMG	Elektromyografie
FSMC	Fatigue Skala Motorik Cognition
fT3	freies Triiodthyronin
fT4	freies Thyroxin
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
HT	Hashimoto Thyreoiditis
KG	Kontrollgruppe
KK	Korrelationskoeffizient
KL	Konzentrationsleistung
LT	linearer Trend
LT _{6mwt}	linearer Trend des 6 Minuten-Gehtest
LT _{AMT}	linearer Trend Armkrafttest
LT _{d2 - R}	linearer Trend d2-R Test
L-Thyroxin	Levothyroxin
LT _{PASAT}	linearer Trend PASAT
M	Mittelwert
MAP	Muskelaktionspotential

MS	Multiple Sklerose
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
NHANES III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
OEMG	Oberflächenelektromyografie
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzkoeffizient
PASAT	Progressiv Auditiv Serieller Additionstest
pAVK	Peripher arterielle Verschlusskrankheit
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
SFQ	Shortened Fatigue Questionaire
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
t	Testprüfgröße
TG	Thyreoglobulin
TPO	Thyreoperoxidase
TSH	Thyreoida - stimulierendes Hormon
VAS	visuelle Analogskala

1 Einleitung

1.1 Hashimoto Thyreoiditis

1.1.1 Definition

Im Jahre 1912 beschrieb der japanische Chirurg Hakaru Hashimoto erstmals das Krankheitsbild der nach ihm benannten Hashimoto-Thyreoiditis (HT) (Hashimoto, 1912). Bei der Hashimoto Thyreoiditis handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, welche mit der Bildung von Autoantikörpern gegen die Schilddrüsenperoxidase (TPO-Antikörper) sowie gegen Thyreoglobulin (TG-Antikörper) einhergeht. Histologisch charakterisiert sich das Krankheitsbild der HT durch eine lymphozytäre Infiltration des Schilddrüsengewebes, welche mit einer Atrophie der Schilddrüsenfollikelzellen einhergeht. Der Untergang der funktionierenden Schilddrüsenfollikelzellen führt zu einer endokrinen Insuffizienz der Schilddrüse mit verminderten Schilddrüsenhormonspiegeln und erhöhten TSH-Werten. Das Endstadium der HT stellt sich mehrheitlich als eine manifeste Hypothyreose dar (Fink und Hintze, 2010).

1.1.2 Epidemiologie, Pathogenese und genetische Prädisposition

Die Hashimoto-Thyreoiditis stellt eine der häufigsten organspezifischen Autoimmun-Krankheiten dar (Hay, 1985). Die jährliche Inzidenz der HT liegt laut Schätzungen zwischen 0.3 – 1.5 Fällen pro 1000 Personen (Vanderpump et al., 1995). Bevorzugt betroffen sind Frauen mittleren Alters, das Geschlechterverhältnis Frauen : Männer liegt bei 8 - 9 : 1 (Li et al., 2011). Die Häufigkeit von Schilddrüsenantikörpern im Serum steigt mit zunehmendem Alter an. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei 45 - 55 Jahren. Populationen mit ausreichender Jodversorgung weisen eine höhere Inzidenz von HT auf als jene in Jodmangelgebieten (McLeod und Cooper, 2012; McGrogan et al., 2008; Vanderpump, 2011).

Die Inzidenz der HT ist seit vielen Jahren steigend (Braverman, 1994). Es bleibt jedoch unklar, ob es sich um einen tatsächlichen Anstieg handelt, oder ob dieser Anstieg durch die verbesserte Diagnostik bedingt ist (Rizzo et al., 2010).

Die genaue Pathogenese der HT ist bisher noch nicht hinreichend verstanden. Es wurde gezeigt, dass nach Präsentation der schilddrüsenspezifischen Autoantigene eine vermehrte T-Helferzell-Aktivität und Freisetzung von Zytokinen mit nachfolgender Produktion von Antikörpern durch die B-Zellen eintritt (Figueroa-Vega et al., 2010).

Des Weiteren bestehen genetische Einflüsse. So ist eine Assoziation mit der Expression von HLA-Klasse-II-Molekülen DR3, DR4 und DR5 beschrieben (Tomer und Davies, 2003). Auch

kommt die Autoimmunthyreoiditis gehäuft im Rahmen eines sogenannten autoimmunpolyglandulären Syndroms Typ 2 zusammen mit weiteren Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Morbus Addison, Hypoparathyreoidismus, Morbus Basedow, perniziöse Anämie, Diabetes mellitus Typ 1, Vitiligo und der Myasthenia gravis vor (Fink und Hintze, 2010).

Seit einigen Jahrzehnten wird eine starke genetische Prädisposition bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse in Familien- und Zwillingsstudien beobachtet.

Bei dem Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) der USA wurden von 1988 bis 1994 bei 17 353 Probanden das Serum-TSH, fT4 und die Schilddrüsenantikörper gemessen (Hollowell et al., 2002). Das Erkrankungsrisiko für eine HT ist bei Geschwistern von HT-Patienten laut Daten der NHANES III Studie 28-fach erhöht, was auf die bedeutende Rolle genetischer Faktoren bei der Entwicklung der Krankheit hindeutet (Villanueva et al., 2003). Aktuellere Daten einer deutschen Studie zeigen ein 32-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von HT bei Kindern und ein 21-fach erhöhtes Risiko für Geschwister von Patienten mit einer HT, wobei Frauen signifikant häufiger betroffen sind als Männer (Dittmar et al., 2011).

Zwillingsstudien liefern weitere wichtige Daten für den genetischen Zusammenhang. Bei gesunden eineiigen Zwillingsgeschwistern von Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung der Schilddrüse wurden bei 53% Anti-TPOs und bei 47% Anti-TGs nachgewiesen, bei zweieiigen waren 22% Anti-TPO positiv und 13% anti-TG positiv, während in der gesunden Population nur bei 9% Anti-TPO und 7% Anti-TG Antikörper nachgewiesen werden konnten (Brix et al., 2004).

Epidemiologische Studien zeigen bei Frauen bezogen auf die Gesamtbevölkerung bis zu 2 - mal häufiger positive Schilddrüsenantikörper als bei Männern an (Aghini-Lombardi et al., 1999; Hollowell et al., 2002). In der NHANES III Studie waren US-amerikanische Frauen zu 17% Anti-TPO-positiv und zu 15.2% Anti-TG-positiv, wohingegen 8.7% der Männer Anti-TPO und 7.6% Anti-TG Antikörper aufwiesen (Hollowell et al., 2002).

Eine mögliche Erklärung für die hohe weibliche Prädominanz bei der HT könnte darin liegen, dass das X-Chromosom viele Gene trägt, welche die Immunantwort regulieren (McCombe et al., 2009). Demzufolge könnte eine erhöhte Autoimmunität mit genetischen Defekten des X-Chromosoms, z.B. bei strukturellen Chromosomenveränderungen oder Monosomie, assoziiert sein. Eine höhere Inzidenz für Autoimmunthyreoiditiden liegt bei Patienten mit einer höheren Rate an X-chromosomaler Monosomie in peripheren weißen Blutzellen und bei Patienten mit Ulrich - Turner Syndrom vor (Invernizzi et al., 2005; Larizza et al., 2009).

Ein weiterer möglicher Mechanismus für die gestörte Immuntoleranz bei Frauen ist die ungleiche X-Chromosom-Inaktivierung, welche dazu führt, dass X-gebundene körpereigene Antigene nicht im Thymus präsentiert werden und es somit zu einem Verlust der T - Zell

Toleranz kommt. Eine ungleiche X-Chromosom-Inaktivierung ist assoziiert mit einem höheren Risiko für Autoimmunschilddrüsenerkrankungen und tritt ursächlich bei 20 - 31% bei HT Patienten auf. Dies ist signifikant höher als bei gesunden Kontrollen, bei denen die Prävalenz bei 8 – 11.2% liegt (Brix et al., 2005; Ozcelik et al., 2006; Yin et al., 2007; Chabchoub et al., 2009).

1.1.3 Symptomatik

Das klinische Erscheinungsbild sowie die klinischen Verläufe der Erkrankung sind sehr variabel. Viele Patienten weisen zwar positive Schilddrüsen-Antikörper auf, können jedoch über eine intakte Schilddrüsenfunktion bis hin zu einer schwerwiegenden Schilddrüsendysfunktion verfügen. Am häufigsten folgt einer Phase der Euthyreose die schrittweise Entwicklung einer subklinischen Hypothyreose, welche langsam fortschreitet und dann symptomatisch wird (Zaletel und Gaberšček, 2011). Die Hashimoto Thyreoiditis ist die häufigste Ursache einer Hypothyreose (Fink und Hintze, 2010).

Laut epidemiologischen Studien sind 4.6 - 9.5% aller Erwachsenen von einer Hypothyreose betroffen (Hollowell et al., 2002; Canaris et al., 2000). Typische Beschwerden der Hypothyreose sind Bradykardie, Hypotonie, Obstipationsneigung, allgemeine Schwäche und schnelle Ermüdbarkeit, Kälteintoleranz oder psychische Veränderungen wie Depression und allgemeine Verlangsamung, häufig verbunden mit einer Gewichtszunahme. Eine Struma kann, muss aber nicht vorhanden sein. Meist wächst die Struma sehr langsam und bilateral. In seltenen Fällen kommt es zu einem schnellen Wachstum der Struma, was zu Kompression der Trachea, des Ösophagus oder der Laryngeus Nerven führen kann (Li et al., 2011). Es existieren auch hyperthyreote Verläufe. Bei älteren Patienten, die ein schnelles Wachstum der Struma aufzeigen, muss differentialdiagnostisch ein Schilddrüsenkarzinom ausgeschlossen werden.

1.1.4 Diagnostik

Patienten mit einer HT werden mehrheitlich durch eine Hypothyreose auffällig. Der Nachweis einer subklinischen oder manifesten hypothyreoten Stoffwechsellage erfolgt durch die Bestimmung des TSH im Serum. Bei einem erhöhten TSH-Wert (Normbereich 0.16 – 3.9 mU/l, als erhöht angenommen ab 4.5 mU/l) wird die Diagnostik durch die Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone ft3 und ft4 ergänzt, welche bei einer subklinischen Hypothyreose noch im Normbereich liegen, jedoch bei einer manifesten Hypothyreose erniedrigt sind (Fink und Hintze, 2010). Bei Verdacht auf eine Hashimoto Thyreoiditis werden die Schilddrüsenantikörper Anti-TPO und Anti-TG bestimmt sowie eine Sonographie der Schilddrüse veranlasst.

TPO-Antikörper sind bei mehr als 90% der HT-Patienten positiv, wohingegen TG-Antikörper bei 80% nachweisbar sind (Zaletel, 2007; McLachlan und Rapoport, 2004). Die Messung der TSH-Rezeptorantikörper kann in Fällen erfolgen, bei denen keine klare Zuordnung möglich ist, z.B. bei hyperthyreoter Stoffwechsellage.

Im Krankheitsverlauf zeigen sich die Höhe der TPO - und TG - Antikörper üblicherweise rückläufig, sodass bei vielen Patienten im Spätstadium keine erhöhten Schilddrüsenantikörper mehr nachweisbar sind (Fink und Hintze, 2010). Ein primärer pathogenetischer Einfluss der Höhe der Antikörpertiter auf die Aktivität der Erkrankung wird nicht angenommen (Zaletel und Gaberšček, 2011).

Eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung wird durchgeführt um die Größe und Echotextur der Schilddrüse zu bestimmen. Beim Krankheitsbild der Hashimoto-Thyreoiditis zeigt sich typischerweise eine echoarme, inhomogene, initial u.U. auch vergrößerte Schilddrüse. In fortgeschrittenen Stadien der manifesten Hypothyreose ist das Organ jedoch verkleinert. In der Farbduplexsonografie zeigt sich eine minderperfundierte Schilddrüse (Braun und Blank, 2006). Wichtig für die Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis sind somit erhöhte Anti-TPO-Werte und der typische sonografische Befund.

1.1.5 Therapie

Ein kurativer Therapieansatz zur Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis existiert nicht. Bei passageren hyperthyreoten Stoffwechsellagen verbietet sich eine Therapie mit Thyreostatika. Eine solche hyperthyreote Stoffwechsellage ist Folge der Destruktion der Schilddrüsenfollikel im Rahmen des Autoimmunprozesses mit nachfolgender Freisetzung der in den Follikeln enthaltenen Schilddrüsenhormone. Bei ausgeprägter klinischer Symptomatik (z.B. Tremor) besteht die Möglichkeit einer symptomatischen Therapie mit Propranolol.

Die manifeste Hypothyreose wird durch Substitution des fehlenden Schilddrüsenhormons behandelt. Die Substitution mit Levothyroxin erfolgt dauerhaft und lebenslang unter jährlichen TSH Kontrollen. Bei TSH-Werten unter 10 mU/l wird empfohlen, die Therapieindikation individuell zu stellen. Bei jüngeren Patienten mit latenter Hypothyreose, erniedrigten TSH-Werten und positiven Schilddrüsenantikörpern sollte eine Substitution allerdings frühzeitig in Erwägung gezogen werden (Gharib et al., 2005).

Es wird weiterhin angenommen, dass eine tägliche Dosis von 200 µg Selen den Autoimmunprozess günstig beeinflussen könnte. Unter Seleneinnahme wurde ein Rückgang der Antikörperwerte beschrieben, die Überlegenheit des Therapieansatzes konnte jedoch noch nicht abschließend bestätigt werden (Duntas et al., 2003).

1.2 Fatigue

1.2.1 Definition des Begriffes Fatigue

Der Begriff der Fatigue wird sehr unscharf und im Hinblick auf verschiedene Symptome (Gefühl von Erschöpfung, Energielosigkeit oder Abgeschlagenheit) verwendet (Sauter et al., 2008). Fatigue ist nicht zwingend primär pathologisch (Jason et al., 2010).

Der Begriff der Fatigue wurde ursprünglich in der Physiologie entwickelt um die Abnahme der Muskelkraft während einer tonischen Muskelkontraktion zu beschreiben. Im Laufe der Zeit wurde der Begriff der Fatigue um eine mentale Komponente erweitert, somit beschreibt er ein subjektives Gefühl eines erhöhten psychisch-physischen Aufwandes bei reduzierter oder gleichzeitig normaler Leistung (Elsais et al., 2013; Flachenecker et al., 2006; Penner et al., 2009; Mathis und Hatzinger, 2011).

In der Fatigue Diagnostik sollte deshalb versucht werden, Fatigue als Erschöpfbarkeit von exzessiver Tagesschläfrigkeit und Müdigkeit sowie Depression abzugrenzen (Kluger et al., 2013).

Fatigue kann Folge von Störungen des Schlafverhaltens, Medikamentennebenwirkungen oder organischer Grunderkrankungen wie der Multiplen Sklerose, jeglicher Karzinome oder auch der Myasthenia gravis sein (Kluger et al., 2013; Jordan et al., 2017). Ein gestörtes Schlafverhalten führt zu einer vermehrten körperlichen und geistigen Erschöpfung sowie Tagesschläfrigkeit (Kluger et al., 2013). Häufige Ursachen eines gestörten Schlafverhaltens sind eine COPD, ein Restless-Legs-Syndrom sowie neuromuskuläre Erkrankungen mit einer Beteiligung der Atemmuskulatur.

Unter Fatigue wird im Folgenden die Unfähigkeit verstanden, eine Leistung während der Durchführung körperlich und kognitiv beanspruchender Aufgaben mit derselben Intensität über den betreffenden Zeitraum durchzuführen. Es besteht somit eine tätigkeitsinduzierte Abnahme der motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit über das physiologische Maß hinaus (Jordan et al. a, 2017; Dobkin, 2008).

In der vorliegenden Arbeit sind motorische und kognitive Fatigue folglich als Ausmaß des Leistungsabfalls von Patienten mit Hashimoto-Thyreoditis bzw. von gesunden Probanden definiert.

1.2.2 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der Fatigue

Die epidemiologischen Kennwerte variieren stark in Abhängigkeit von dem der jeweiligen Studie zugrundeliegendem Verständnis von Fatigue sowie deren Erfassungsmethoden. Mehrheitlich wird Fatigue in subjektiven Fragebögen erfasst.

Insbesondere Patienten mit Autoimmunerkrankungen, wie z.B. der Myasthenia gravis, Multipler Sklerose oder Hashimoto Thyreoiditis, sowie Patienten mit Krebserkrankungen berichten von abnormer Fatigue, welche zu massiven Beeinträchtigungen der Lebensqualität und Bewältigung des Alltages führt (Bakshi et al., 2000). 2011 wurden 2 483 niederländische Personen anhand des Fatigue-Fragebogens „Shortened Fatigue Questionnaire“ (SFQ) zum aktuellen Ausmaß der empfundenen körperlichen Fatigue befragt, wobei eine Prävalenzrate von 36.4% ermittelt wurde (Kocalevent et al., 2011). Die Prävalenzrate in der Allgemeinbevölkerung beträgt zwischen 17 bis 29% für kurzzeitige, unter einem Monat andauernde Fatigue, und 1 bis 18% für eine chronische über ein bis sechs Monate andauernde Fatigue (Gaab und Ehlert, 2005). Es scheint kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Alter und dem Auftreten von Fatigue zu existieren (Chen, 1986; Eldadah, 2010; Loge et al., 1998).

Insbesondere häufig betroffen sind Patienten mit neurologischen oder chronischen Erkrankungen. So werden in der Literatur Prävalenzwerte von 27 - 89% bei Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose oder dem Morbus Parkinson angegeben (Barone et al., 2009; Schifitto et al., 2008; Kluger et al., 2013; Lewis und Wessely, 1992).

Wie auch bei der Hashimoto-Thyreoiditis sind Frauen in der Regel häufiger betroffen und erleben die Erschöpfung intensiver als Männer (Verhältnis 1: 1.2-2) (Gaab und Ehlert, 2005; Kocalevent et al., 2011). 78 - 89% der Myasthenia gravis Patienten gaben eine Fatiguesymptomatik an (Paul et al., 2000; Kluger et al., 2013)

60 - 99% der onkologischen Patienten berichten ebenfalls über Fatigue, welche zum einen häufig primär durch die Erkrankung bedingt ist, zum anderen auch Folge der Chemo- oder Strahlentherapie ist (Wagner und Cella, 2004; Blesch et al., 1991).

1.2.3 Abgrenzung zu anderen Symptomen und Erkrankungen

Die differentialdiagnostische Abgrenzung von Erkrankungen mit einer ähnlichen Symptomatik von der eigentlichen Fatigue ist diagnostisch unabdingbar. Dabei sind in erster Linie verstärkte Tagesschläfrigkeit und Müdigkeit, sowie psychiatrische Erkrankungen, wie z.B. die Depression und auch neurologische Erkrankungen, wie z.B. die Myasthenia gravis und die Multiple Sklerose zu berücksichtigen.

Verstärkte Tagesschläfrigkeit geht einher mit einer stets erhöhten Einschlafneigung, welche zum tatsächlichen Einnicken führt. Die Müdigkeit ist jedoch gekennzeichnet durch eine Energielosigkeit, welche vor allem bei körperlicher Tätigkeit zunimmt. Die Schläfrigkeit lässt sich durch Schlaf beheben, bei der Müdigkeit genügt lediglich eine Phase der Ruhe (Mathis und Hatzinger, 2011).

Die klinische Abgrenzung von Fatigue und Depression kann sich aufgrund der ähnlichen Symptomatik als schwierig erweisen. Einige Studien geben positive Korrelationen zwischen Fatigue und Depression an (Dzurec et al., 2002; Kroencke et al., 2001). Aufgrund der schwierigen Abgrenzung sowie dem fehlenden Wissen wird das Phänomen der Fatigue im klinischen Alltag häufig mit einer Depression oder Unlust gleichgesetzt und infolgedessen mit Antidepressiva behandelt (Chaudhuri und Behan, 2000).

Es existieren jedoch durchaus Anhaltspunkte, um eine Fatigue von einer Depression abgrenzen zu können. So spielt das zeitliche Auftreten der Symptomatik eine wichtige Rolle. Fatigue-Patienten klagen vermehrt über eine Intensivierung der Beschwerden im Tagesverlauf sowie nach anstrengenden körperlichen Belastungen. Depressive Patienten beschreiben hingegen das charakteristische Morgentief sowie eine aktivitätsunabhängige Symptomverschlechterung. Einen weiteren wichtigen Anhaltspunkt bietet die detaillierte Beschreibung der Symptome (Flachenecker, 2017). Beim Vorliegen einer starken Antriebsminderung sowie Tendenzen zur Selbstentwertung und Suizidgedanken sollte die Fatigue-Diagnose verworfen werden (Flachenecker, 2017). Kennzeichnend ist dagegen eher das Empfinden von körperlicher Erschöpfung und Schwäche ohne einen verminderten Antrieb. Die Patienten möchten gerne aktiv sein, werden aber aufgrund der Fatigue-Symptomatik daran gehindert. Zur Abgrenzung einer Depression sollte außerdem die Stimmung erfasst werden (Flachenecker, 2017). Fatigue ist des Weiteren von den Folgen einer Schlafstörung abzugrenzen.

1.2.4 Therapie

Die Entwicklung geeigneter und adäquater Behandlungsmethoden ist aufgrund der hohen Symptomvariabilität von Fatigue schwierig und verlangt einen multidisziplinären Behandlungsansatz.

Gegenwärtig existieren keine evidenzbasierten Richtlinien im Rahmen der symptomatischen medikamentösen Behandlung der Fatigue. Neben der Gabe antriebssteigernder Antidepressiva, v.a. Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) (Schlaeger und Fuhr, 2009), wird die orale Einnahme von Nicotinamidadenindinukleotid (NADH) empfohlen (Forsyth et al., 1999). Das aktive Coenzym NADH fördert die Energiebereitstellung in den Zellen und kann folglich zur Verringerung von Erschöpfungszuständen beitragen.

Der Arzneistoff Modafinil[®] ist in den USA für die Behandlung von exzessiver Schläfrigkeit bei Narkolepsie, obstruktiven Schlafapnoesyndrom und Schichtarbeitern zugelassen (Sheng et al., 2013). Studien für den Einsatz von Modafinil bei Fatigue gelangten zu inkonsistenten Ergebnissen, da die Untersuchungsgruppen in diesen Studien sehr klein waren (Sheng et al., 2013).

Neben der symptomatischen Behandlung von Fatigue wird auch der Einsatz von Immunmodulatoren im Rahmen der medikamentösen Therapie diskutiert. Studien konnten die Besserung von Fatigue unter Immunglobulinen, wie z.B. Octagam[®], zeigen (Kerr et al., 2002; Peterson et al., 1990). Jedoch ist die alleinige Anwendung medikamentöser Therapie häufig unzureichend, sodass im klinischen Alltag meist eine Kombination mit alternativen Behandlungsmethoden angewendet wird.

Das Erlernen von Selbsthilfetechniken (aktive Stressbewältigungsstrategien, Entspannungsübungen und Ausdauersport) und eine Verbesserung der Introspektionsfähigkeit nehmen eine wesentliche Rolle im nicht-medikamentösen Behandlungsansatz der Fatigue ein (Grohar-Murray et al., 1998).

1.3. Muskuläre Beteiligung bei Hashimoto-Thyreoiditis

In der Literatur finden sich Hinweise, dass eine gestörte Funktion der Schilddrüse zu neuromuskulären Funktionsstörungen führen kann. So berichten Dyuff et al. in ihrer prospektiven Kohorten-Studie davon, dass 79% der hypothyreoten Patienten und 67% der hyperthyreoten Patienten muskuläre Beschwerden aufweisen. 42% der hypothyreoten und 19% der hyperthyreoten Patienten zeigten Zeichen einer sensomotorischen axonalen Neuropathie, 38% der hypothyreoten und 62% der hyperthyreoten Patienten zeigten Zeichen einer Muskelschwäche. Bei den hyperthyreoten Patienten zeigte sich die Muskelschwäche jedoch regredient unter der medikamentösen Therapie. Die Muskelschwäche bei den hypothyreoten Patienten stellte sich jedoch als schwer therapierbar dar, was durchaus damit im Einklang steht, dass unter hypothyreoter Stoffwechsellage myopathische Veränderungen des Muskelgewebes auftreten können (Dyuff et al., 2000).

Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen der Studie von Villar et al., welche in Muskelbiopsien von zehn Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis unterschiedlich stark ausgeprägte Veränderungen des Muskelgewebes, von moderater bis schwerer Atrophie reichend, bis hin zu Nekrosen zeigen konnten. Es waren außerdem typische Zeichen autoimmuner Prozesse, wie z.B. die Aktivierung von Satellitenzellen, das Vorliegen von Autophagosomen, Veränderungen der Kapillargefäße und Infiltration von Makrophagen und Mastzellen nachweisbar (Villar et al., 2015).

2 Zielstellung

Ausgehend von den Hinweisen eines Vorhandenseins einer neuromuskulären Beteiligung bei der Hashimoto Thyreoiditis soll die vorliegende Arbeit folgende Fragen beantworten:

1. Lassen sich bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis motorische und kognitive Fatigue als Leistungsabfall innerhalb motorisch bzw. kognitiv beanspruchender Aufgaben im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachweisen?
2. Lassen sich bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis motorische und kognitive Fatigue in standardisierten Testverfahren zur Selbsteinschätzung der Fatigue nachweisen?
3. Wie verhalten sich ggf. objektivierbare motorische und kognitive Fatigue zum Ausmaß subjektiv empfundener Fatigue ?
4. Besteht ein Einfluss von Depression und Schmerzen auf die Fatigue Symptomatik?
5. Lassen sich objektive organische Befunde einer muskulären Beteiligung bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis aufzeigen ?
6. Besteht ein Zusammenhang zwischen motorischer Fatigue, laborchemischen Befunden und neuromuskulärer Symptomatik ?

3 Material und Methodik

3.1 Untersuchungsdesign

Zur Erfassung der Fatigue wurden sowohl subjektive als auch objektive Verfahren gewählt. Die subjektive Fatigue wurde in standardisierten Selbstbeurteilungsverfahren (Abschnitt 3.4.2) evaluiert. Die Erfassung eines motorischen und kognitiven Leistungsabfalls (Ermüdung, Fatigue) erfolgte in motorisch und kognitiv beanspruchenden Testverfahren (Abschnitt 3.4.3), welche durch die entsprechenden Leistungskurven (Linearer Trend, Abschnitt 3.7) abgebildet wurden.

Jeweils vor Beginn und nach Abschluss des motorischen und des kognitiven Testblocks wurde die subjektiv empfundene aktuelle körperliche und geistige Erschöpfung auf einer zehnstufigen Ratingskala (visuelle Analogskala) von 0 bis 10 angegeben, wobei 0 für die geringste Leistungsfähigkeit und 10 für maximale Leistungsfähigkeit stand. Bei Vorliegen motorischer und kognitiver Fatigue ermöglichte somit das Prä-Post-Design die Abbildung des Anstieges des subjektiv empfundenen Fatigue-Niveaus sowie des gleichzeitigen Leistungsabfalls während der Durchführung körperlich und geistig beanspruchender Aufgaben. Für die Untersuchung wurde ein Versuchs-Kontrollgruppendesign gewählt, um die Unterschiede statistisch sichtbar zu machen. Die Daten wurden in einer prospektiven Analyse ausgewertet.

3.2 Stichprobe

Entsprechend der Fragestellung bildeten Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis die Untersuchungsgruppe (n = 24). Die Vergleichsgruppe setzte sich aus gesunden Probanden (n = 32) zusammen.

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten mit fachärztlich internistisch-endokrinologischer Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis bildeten die Untersuchungsgruppe. Die Diagnose basierte auf den Ergebnissen der klinischen Untersuchung und serologischen sowie sonographischen Diagnosekriterien. Zum Untersuchungszeitpunkt waren alle Patienten mindestens 3 Monate euthyreot. In die Kontrollgruppe wurden nur Teilnehmer eingeschlossen, welche keine die motorische oder geistige Leistungsfähigkeit limitierende neurologische, orthopädische, kardiale oder onkologische Erkrankung aufwiesen. Alle Studienteilnehmer mussten über ein normales

Sehvermögen verfügen und aktuell infektfrei sein. Die Voraussetzung für die Studienteilnahme war ein Mindestalter von 18 Jahren.

Hashimoto-Thyreoiditis Patienten mit neurologischen, onkologischen oder kardialen Nebenerkrankungen, welche einen potentiellen Einfluss auf die Fatigue-Symptomatik haben könnten, als auch Patienten, die sich in einer akuten thyreotoxischen Krise befanden, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

3.2.2 Rekrutierung

Der Untersuchung wurde mit dem Ethikvotum Nr. 2015 - 150 vom 30.03.2016 der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther Universität Halle - Wittenberg stattgegeben. Die Patientenrekrutierung erfolgte primär durch eine Kooperation der neuromuskulären Hochschulambulanz mit Frau Dr. med. Antje Spens, Oberärztin der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Halle, aus dem MVZ Stoffwechselmedizin Leipzig und weiteren regionalen nuklearmedizinischen Praxen (Gemeinschaftspraxis Dr. med. Knut Hein, Dr. med. Maria Kerstin Pawelka, Frau Christiane Orda und die Praxis Dr. med. Martina Kölbel, Halle/Saale). Die Patienten erhielten postalisch oder per E-Mail Informationsmaterial, welches den Inhalt und Ablauf der Untersuchung schilderte. Bei Interesse und nach Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie erfolgte die Terminvereinbarung über die Doktorandin Frau cand. med. Öñör Uer. Die Patienten wurden schriftlich und mündlich über die Abläufe und Inhalte der Studie aufgeklärt. Eine Aufwandsentschädigung erfolgte nicht, jedoch wurden die Ergebnisse im Rahmen der Studienteilnahme in einer individuellen Rückmeldung nach Abschluss der Untersuchung mitgeteilt.

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollstichprobe erfolgte ebenfalls über einen Aushang von Informationsmaterial. Bei Interesse und nach Beantwortung eventueller Fragen wurde ein Untersuchungstermin zur Testung in der neuromuskulären Hochschulambulanz vereinbart. Die Probanden erhielten nach Auswertung der Kohorte eine individuelle Rückmeldung zu ihren Testergebnissen.

3.3 Operationalisierung

3.3.1 Unabhängige Variable

Die Zugehörigkeit zur Patienten- oder Kontrollgruppe stellte die unabhängige Variable in dieser Untersuchung dar. Die Untersuchung sollte den Verlauf der motorischen und geistigen

Leistungsfähigkeit in beiden Gruppen abbilden. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde eine Parallelisierung hinsichtlich Alter und Geschlecht angestrebt.

3.3.2 Abhängige Variable

Bei den abhängigen Variablen handelte es sich um die Testwerte der verwendeten subjektiven und objektiven Verfahren zur Überprüfung motorischer und kognitiver Leistungsfähigkeit sowie des Ausmaßes motorischer und kognitiver Fatigue. Diese Verfahren werden im Abschnitt 3.4 vorgestellt.

3.3.3 Kontrollvariablen

Aufgrund der zum Teil überlappenden Symptomatik von Fatigue und Depression sowie von Fatigue und Tagesmüdigkeit (Elsais et al., 2013; Penner et al., 2009) wurden beide Variablen in standardisierten Selbstbeurteilungsverfahren (Allgemeine Depressionsskala – kurz (ADS-K), Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)) (Hautzinger et al., 2012; Riemann und Backhaus, 1996) separat erfasst (Anlage 5 und 6), Abschnitt 3.4.4 . ADS-K Scores von mehr als 17 sind hinweisend auf eine Depression. PSQI Scores > 5 weisen auf eine Schlafstörung hin.

Zur Erfassung von Schmerzen wurde der Fragebogen Brief Pain Inventory (BPI) verwendet (Loick et al., 1995) (Anlage 3). Der Fragebogen erfasste die Schmerzintensität „Pain Intensity“ und die schmerzbedingte Funktionsbeeinträchtigung „Pain Interference“, sowie Lokalisation, lindernde und verstärkende Faktoren und die Art der Schmerzempfindung.

Die subjektiv empfundene Fatigue wurde mittels der Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC) (Penner et al., 2009) ermittelt (Anlage 4), Abschnitt 3.4.2 .

Eine lineare Regressionsanalyse wurde zur Untersuchung eines potentiellen Einflusses der Kontrollvariablen Depressivität (ADS-K), gestörtes Schlafverhalten (PSQI) , Schmerzen (BPI) sowie der subjektiven Fatigue (FSMC) auf den Leistungsverlauf (linearer Trend) in beiden Gruppen durchgeführt, Abschnitt 4.1.4 .

3.4 Untersuchungsmethoden und Testverfahren

3.4.1 Anamnese, klinische und neurophysiologische Befunde

Im Gespräch wurden die Anamnese hinsichtlich Erkrankungsdauer, aktueller Medikation und Symptomatik der Hashimoto-Thyreoiditis neben soziodemografischen Variablen wie Alter, Geschlecht, Bildungsabschluss und Berufstätigkeit erfasst (Anlage 1).

In einer aktuellen venösen Blutprobe wurden Kreatinkinase (CK) und Myoglobin, Elektrolyte und schilddrüsenspezifische Serumparameter (TSH, fT3, fT4, Anti-TPO, Anti-TG und der TSH-

Rezeptor-AK) sowie das Spektrum autoimmuner Antikörper (ANA-Hep-2-AK, Anti-Aquaporin-4, Acetylcholinrezeptor-AK, Titin-AK, muskelspezifische Rezeptortyrosinkinase-AK, Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein 4-AK, Glutamat-Decarboxylase-AK und Kaliumkanal-Komplex-AK) untersucht.

Zudem fand eine ausführliche fachärztliche neurologische Untersuchung durch Frau Dr. Berit Jordan mit anschließender Nadelelektromyographie und repetitiver Stimulation des Nervus accessorius statt. Die Nadelelektromyographie ist Bestandteil der Routinediagnostik neuromuskulärer Erkrankungen und wird insbesondere bei Myopathien und Motoneuronerkrankungen angewendet. Befunde über Ruheaktivität und Rekrutierungsverhalten geben Hinweis auf myogene bzw. neurogene Schädigungsmuster. Bei der repetitiven Stimulation wurde mit einer Frequenz von 3/s supramaximal der Nervus accessorius am Hinterrand des Musculus sternocleidomastoideus gereizt und das Antwortpotential des Musculus trapezius gemessen. Das prozentuale Ausmaß der Amplitudendifferenz zwischen dem ersten und fünften Muskelaktionspotenzial (MAP) kann die Erschöpfung der neuromuskulären Endplatte, insbesondere bei Myasthenia gravis, anzeigen (Zierz und Jerusalem, 2003). Eine Amplitudenabnahme von mehr als 10% wird als pathologisch angesehen (Köhler und Sieb, 2008). Die Anwendung der 3/s Stimulation in der vorliegenden Untersuchung sollte überprüfen, ob nach der intensiven Belastung der Schultermuskulatur im Armkrafttest (Abschnitt 3.4.3) ein Dekrement auftrat.

3.4.2 Verfahren zur Erfassung subjektiver Fatigue

Mit Hilfe einer zehnstufigen Ratingskala (**Visuelle Analogskala**) schätzten die Probanden das Ausmaß ihrer aktuell empfundenen körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit ein. Ein höher angegebener Wert korrelierte mit einem höheren empfundenen Leistungsniveau. Die Skala wurde den Probanden jeweils vor Beginn und nach Abschluss der motorischen und der kognitiven Testung vorgelegt, um eine mögliche Veränderung subjektiver motorischer und kognitiver Fatigue in Folge der körperlich und geistig beanspruchenden Aufgaben zu erfassen.

Die Fatigue Skala für Motorik und Kognition FSMC (Anlage 4) als standardisiertes Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung subjektiv erlebter motorischer und kognitiver Fatigue wurde für den Einsatz bei Multiple Sklerose-Erkrankten entwickelt (Penner et al., 2009). Die FSMC erfasste anhand von 20 Items das Ausmaß der empfundenen kognitiven und motorischen Fatigue mit Hilfe einer fünfstufigen Likert-Skala, welche von „trifft gar nicht zu“ = 1 bis „trifft völlig zu“ = 5 reichte. Die Auswertung konnte getrennt nach Subskalen oder mittels

Gesamtwert erfolgen. Dabei konnte pro Subskala ein maximaler Wert von 50 Punkten sowie ein Gesamtwert von 100 Punkten erzielt werden. Zusätzlich wurden Cut-Off-Werte bestimmt, die eine Graduierung der Fatigue von leicht-, über mittel- bis schwergradig ermöglichten. Zur Abgrenzung normaler von pathologischer Fatigue liegt der Grenzwert der Gesamtskala bei 43, für die Subskalen bei 22 Punkten.

3.4.3 Verfahren zur Erfassung objektiver Fatigue

Motorische Testverfahren

Mit einem hydraulischen Handdynamometer (Firma Rehaforum Medical) wurde die individuelle **Maximalkraft der Handkontraktion** erfasst. Aus drei Messdurchgängen wurde der jeweilige Mittelwert gebildet. Die Ermittlung der Maximalkraft diente der Festlegung des individuellen Kraftlevels.

Im **Armkrafttest (AKT)** wurden die proximale Arm- und Schultermuskulatur beim kontinuierlichen Bewegen einer 0.5 Kg schweren Flasche eingesetzt (Mehl, 2014). Die Teilnehmer saßen dabei aufrecht auf einem Stuhl und bewegten mit dem ausgestreckten dominanten Arm die Flasche in der Horizontalen zwischen zwei Punkten im Halbkreis hin und her. Die Flasche sollte in 90 Sekunden so oft zwischen diesen Punkten bewegt werden, wie möglich. Der Testleiter protokollierte dabei die Anzahl des Absetzens in 15-Sekunden-Intervallen, wodurch die Erfassung des Leistungsabfalls über die Testdauer möglich war.

Der **6-Minuten-Gehtest (6MWT)** ist ein objektives Verfahren zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Butland et al., 1982). Der standardisierte, submaximale Belastungstest erfasste die maximale Distanz, welche ein Proband in sechs Minuten zurücklegen konnte. Dabei sollte eine vorher abgesteckte und markierte Gehstrecke so schnell wie möglich abgelaufen werden. Der Testleiter protokollierte dabei nach jeder Minute die zurückgelegte Strecke, um den Leistungsverlauf abbilden zu können.

Kognitive Testverfahren

Der **Aufmerksamkeits-Belastungstest d2-R** (Anlage 2) misst die Geschwindigkeit und Genauigkeit der Abgrenzung zweier visuell ähnlicher Stimuli (Brickenkamp et al., 2010). Der Test erfasste somit die Aufmerksamkeit und Konzentrationsleistung. Der Test bestand aus den Buchstaben „d“ und „p“, welche abwechselnd unregelmäßig oben und/oder unten mit Strichen markiert waren. Für 14 Zeilen hatte der Proband je 20 Sekunden Bearbeitungszeit, um

alle Items „d“ korrekt zu markieren (Anlage 2). Für jede Zeile wurde die Anzahl aller bearbeiteten Items, die Anzahl der davon korrekt bearbeiteten Items sowie die Anzahl der somit fehlerhaft bearbeiteten Items erfasst und als jeweiliges Zwischenergebnis gewertet. Die Konzentrationsleistung (KL) für den gesamten Test wurde aus der Gesamtzahl der bearbeiteten Items minus der Gesamtzahl der fehlerhaft bearbeiteten Items berechnet.

Der Progressiv Auditiv Serielle Additionstest PASAT (Anlage 1) dient der Beurteilung von Informationsverarbeitungsvorgängen (Schelling et al., 2010) und der Messung fokussierter Aufmerksamkeit und Konzentration. In 3-Sekunden-Zeitintervallen wurden 61 Ziffern genannt. Der Proband sollte fortlaufend jeweils die folgende Ziffer zur vorherigen addieren und die entsprechende Summe dem Untersucher nennen. Für die Auswertung wurden die richtigen Antworten für die 30 Sekunden-Intervalle als jeweiliges Unterergebnis ermittelt. Pro 30-Sekunden-Segment waren maximal 10 Punkte erreichbar. Der Mittelwert der 6 ermittelten Unterergebnisse wurde im individuellen „PASAT Level“ zusammengefasst. Der PASAT Z-Score zeigte die Abweichung des individuellen Testergebnisses vom Referenzwert der Kohorte mit vergleichbaren Bildungsstand an (Jordan et al. b, 2017) .

3.4.4 Verfahren zur Erfassung der Kontrollvariablen

Zur Abgrenzung der Fatigue-Symptomatik von depressiven Symptomen sowie von den Folgen einer gestörten Schlafarchitektur wurden folgende Verfahren verwendet:

Die **Allgemeine Depressionsskala ADS-K** (Anlage 5) ist ein Screening-Verfahren zur Beurteilung der Dauer und Ausprägung depressiver Symptome (Hautzinger et al., 2012). Dabei sollten die Probanden mit Hilfe einer vierstufigen Likert-Skala von „selten“ = 1 bis „meistens“ = 3 angeben, wie häufig sie in der letzten Woche depressive Affekte, körperliche Beschwerden, motorische Hemmungen und negative Denkmuster erlebt hatten. Nach dem Umpolen negativer Items wurde ein Gesamtwert durch Aufsummierung gebildet. Ein ADS-K-Wert von > 17 wurde als Hinweis auf eine depressive Störung gesehen und bedarf weiterer Diagnostik (Hautzinger et al., 2012).

Zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität in den letzten vier Wochen wurde der **Pittsburgh Schlafqualitätsindex PSQI** (Anlage 6) verwendet (Riemann und Backhaus, 1996). Das 19-Items umfassende Selbstbeurteilungsverfahren setzte sich aus sieben Unterscores zusammen (Schlafqualität, Einschlafzeit, Schlafdauer, Erholbarkeit des Schlafes, Störungen des Schlafes, Einnahme von Schlafmedikation, Tagesmüdigkeit). Die Unterscores konnten jeweils

Werte von 0 bis 3 annehmen. Durch Summation der einzelnen Testwerte dieser sieben Bereiche wurde der Gesamtscore errechnet. Dieser konnte Werte zwischen 0 und 21 annehmen, wobei ein Summenscore > 5 für eine verminderte Qualität des Schlafes hinweisend war. Summenscores > 8 wiesen auf eine starke Alltagsbeeinträchtigung hin.

Der im PSQI enthaltene Score für Tagesmüdigkeit setzte sich aus den Fragen 8 und 9 zusammen. Es wurde die Summe der Punkte, welche bei beiden Fragen erzielt wurden, wie folgt auf den Tagesmüdigkeitsscore übertragen: 0 = „keine Tagesmüdigkeit“, 1 bis 2 = „schwache Tagesmüdigkeit“, 3 bis 4 = „mittelstarke Tagesmüdigkeit“, 5 bis 6 = „starke Tagesmüdigkeit“.

Zur Erfassung von Schmerzen wurde der Fragebogen **Brief Pain Inventory BPI** (Anlage 3) verwendet (Loick et al., 1995). Der Fragebogen erfasste anhand von 23 Fragen die Schmerzintensität (Pain Severity) und die schmerzbedingte Funktionsbeeinträchtigung (Pain Interference), sowie Lokalisation, lindernde und verstärkende Faktoren und die Art der Schmerzempfindung. Der Pain-Severity-Score wurde aus dem Mittelwert der Antworten auf die Fragen 12 bis 15 ermittelt. Diese Fragen fokussierten auf die Erfassung der stärksten, geringsten, durchschnittlichen sowie aktuellen Intensität der Schmerzen auf der numerischen Ratingskala von 0 = „kein Schmerz“ bis 10 = „stärkste vorstellbare Schmerzen“. Der Pain-Interference-Score erfasste die Beeinträchtigung im Alltag durch den Schmerz. Frage 23 bezog sich auf die Beeinträchtigung in den letzten 7 Tagen in den Bereichen „allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude“. Die Angaben wurden auf der numerischen Ratingskala von 0 = „keine Beeinträchtigung“ bis 10 = „stärkste Beeinträchtigung“ getroffen und der Mittelwert wurde gebildet.

3.5 Untersuchungsablauf

Die Datenerhebung fand im Zeitraum 01/2016 bis 12/2016 in der neuromuskulären Hochschulambulanz des Universitätsklinikums Halle (Saale) statt. Alle Untersuchungen erfolgten im Rahmen von Einzelsitzungen. Zu Beginn der Testung fand ein kurzes Interview zur Erfassung der soziodemografischen Informationen sowie die Vorlage einer Einwilligungs- und Datenschutzerklärung statt. Die Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes wurde in einem Anamnesegespräch erfasst. Auf die Erhebung von Erkrankungsdauer, Medikation, Nebenerkrankungen, Symptomen und möglichen muskulären Beschwerden und Beeinträchtigungen im Alltag wurde in der Patienten- und der Kontrollgruppe besonderer Wert gelegt.

Die Testbatterie wurde wie nachfolgend dargestellt gegliedert:

- Ausfüllen der Selbstbeurteilungsfragebögen (ADS-K, PSQI, FSMC, BPI) (*Abschnitt 3.4.2 und 3.4.4*) [15 Min.]
- Einschätzung der aktuellen motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit anhand der zehnstufigen Ratingskala (Visuelle Analogskala) (*Abschnitt 3.4.2*)
- Handkrafttest (*Abschnitt 3.4.3*) [3 Min.]
- Armkrafttest (*Abschnitt 3.4.3*) jeweils unmittelbar vor und nach dem Test erfolgte die 3/s Stimulation des Nervus accessorius [8 Min.]
- 6-Minuten-Gehtest (*Abschnitt 3.4.3*) [7 Min.]
- erneute Einschätzung der aktuellen motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit anhand der zehnstufigen Ratingskala (Visuelle Analogskala) (*Abschnitt 3.4.2*)
- d2-r 1. Durchgang (*Abschnitt 3.4.3*) [8 Min.]
- PASAT (*Abschnitt 3.4.3*) [10 Min.]
- d2-r 2. Durchgang (*Abschnitt 3.4.3*) [8 Min.]
- letzte Einschätzung der aktuellen motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit anhand der zehnstufigen Ratingskala (Visuelle Analogskala) (*Abschnitt 3.4.2*)

3.6 Statistisches Vorgehen

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 23.0.

Zur Überprüfung des subjektiv empfundenen Ausmaßes motorischer Fatigue erfolgte zunächst die deskriptive Analyse der Angaben in den Fatigue-spezifischen Fragebögen getrennt für beide Gruppen.

Die Normalverteilungsannahme wurde anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft, die Voraussetzung der Varianzhomogenität mit Hilfe des Levene-Tests. Varianzhomogenität konnte angenommen werden, wenn der Levene-Test ein Signifikanzniveau $p \leq 0.05$ abbildete (Fahrmeir et al., 2012). Resultierten bedeutsame Abweichungen von der Normalverteilung oder wurden die Gruppenmittelwerte stark durch Ausreißer beeinflusst, erfolgte der Mittelwertvergleich über den verteilungsfreien dann nichtparametrischen U-Test nach Mann und Whitney.

Zur Überprüfung signifikanter Mittelwertunterschiede innerhalb der Patienten- oder Kontrollgruppe wurde der t-Test für abhängige Stichproben ausgeführt. Konträr zum t-Test für unabhängige Stichproben musste lediglich das Vorliegen einer Normalverteilung der Daten überprüft werden. Diese Überprüfung erfolgte ebenfalls anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Bei Verletzung der Verfahrensvoraussetzung wurde der verteilungsfreie Wilcoxon-Test herangezogen (Fahrmeir et al., 2012).

Bei der Verfahrensvoraussetzung Normalverteilung der Variablen wurde zur Berechnung der Stärke und Richtung des Zusammenhanges von zwei oder mehreren Variablen der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet. Bei Verletzung der Normalverteilung erfolgte die Berechnung des Zusammenhanges mittels Spearman-Korrelation.

Zur Bestimmung eines möglichen Einflusses von Depressivität, Schlafstörungen, Schmerzempfinden und subjektiv angegebener Fatigue auf die motorische Fatigue wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt.

3.7 Berechnung der linearen Trends

Zur Erfassung des Leistungsverlaufes wurde die Methode des „linearen Trends“ angewendet (Jordan et al. a, 2017; Jordan et al. b, 2017).

Die Berechnung des **linearen Trends im 6-Minuten-Geh-Test** erfolgte anhand der folgenden Formel für LT_{6mwt} . Die erreichten Geh-Strecken innerhalb der 1., 2., 3. bis zur 6. Minute wurden als D1, D2, D3 ... D6 bezeichnet.

$$LT_{6mwt} = \frac{[(-5 \times D1) + (-3 \times D2) + (-1 \times D3) + (5 \times D4) + (3 \times D5) + (1 \times D6)]}{70}$$

Die Berechnung des **linearen Trends für den Armkrafttest** erfolgte anhand der folgenden Formel für LT_{AKT} . Die 15-Sekunden-Intervalle, in denen die Anzahl der Taps, also das Aufsetzen der Flasche in der Horizontalebene bis hin zur 90.ten Sekunde gezählt wurden, sind mit T1, T2, ... T6 gekennzeichnet.

$$LT_{AKT} = \frac{[(-5 \times T1) + (-3 \times T2) + (-1 \times T3) + (1 \times T4) + (3 \times T5) + (5 \times T6)]}{70}$$

Der lineare Trend bildete die Dynamik der individuellen Leistung innerhalb konstanter Intervalle über einen definierten Zeitraum ab. Ein $LT < 0$ zeigte einen Rückgang der Leistung an

und wurde somit als motorische Ermüdung gewertet. Der lineare Trend war unabhängig vom absoluten Leistungsniveau. Die Messung der Handkraft mittels Handdynamometer ließ sich nicht durch einen linearen Trend darstellen, da hierbei nur das jeweilige absolute Kraftniveau gemessen wurde.

Zur Erfassung der kognitiven Fatigue wurde die Ermittlung des **linearen Trends für die d2-R Testung** vor (d2-R 1. Durchgang) und nach (d2-R 2. Durchgang) dem PASAT verwendet. Die Berechnung des linearen Trends erfolgte anhand folgender Formel für LT_{d2-R} . Die Gesamtanzahl (total number TN) der korrekt markierten Items („d“) für die jeweiligen Zeilen wurden TN2, TN3, TN13 genannt. Die Anzahl der Fehler in der zweiten, dritten, vierten, 13ten Zeile wurden mit E2, E3, ... E13 genannt. Die Zeilen 1 und 14 wurden definitionsgemäß von der Analyse ausgeschlossen.

$LT_{d2-R} =$

$$\frac{[(-11(TN2-E2))-(9(TN3-E3))-(7(TN4-E4))\dots(1(TN7-E7))+((1(TN8-E8))+(3(TN9-E9))+\dots+(11(TN13-E13)))]}{572}$$

Die Berechnung des **linearen Trends in der PASAT Testung** erfolgte anhand folgender Formel:

$$LTPASAT = \frac{[(-5 \times L1) + (-3 \times L2) + (-1 \times L3) + (1 \times L4) + (3 \times L5) + (5 \times L6)]}{70}$$

Die Anzahl der korrekten Antworten von je 10 Rechnungen pro 30 Sekunden wurde ermittelt, wodurch sich 6 Unterergebnisse ergaben. Die Gesamtzahlen der korrekten Antworten im ersten 30-Sekunden-Intervall, im zweiten Intervall etc. wurden mit L1, L2, ... L6 abgekürzt. Nach dieser Formel war der lineare Trend $LTPASAT$ auch hier unabhängig vom absoluten Leistungsniveau.

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobe und organische Begleitbefunde

4.1.1 Epidemiologische Daten

Die Gruppe der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis (HT) setzte sich aus 24 Probanden im Alter von 21 bis 69 Jahren zusammen. Von den 24 Probanden waren 23 weiblich und 1 Proband männlich. Alle Patienten erhielten eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin und befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in euthyreoter Stoffwechsellage.

Die Gruppe der Kontrollpersonen (KG) setzte sich aus 32 Probanden im Alter von 21 Jahren bis 62 Jahren zusammen. Von den 32 Kontrollpersonen waren 30 weiblich und 2 männlich.

Die ausführliche Darstellung der Stichprobenmerkmale erfolgt in Tabelle 1.

Tabelle 1 Charakteristika der Hashimoto Patienten (HT) und Kontrollprobanden (KG)

	HT	KG
Anzahl der Teilnehmer (männlich/weiblich)	24 (1/23)	32 (2/30)
Alter in Jahren <i>M (SD)</i>	39.00 (12.64)	32.91 (13.35)
Bildungsabschluss		
Realschulabschluss	6 (25.0%)	1 (3.1%)
Abitur	9 (37.5%)	21 (65.6%)
Hochschulabschluss	9 (37.5%)	10 (31.3%)
Erkrankungsdauer in Monaten <i>M(SD)</i>	73.29 (58.19)	-
Median	48	-
Spannbreite in Monaten	1 - 186	-
BMI <i>M (SD)</i>	25.07 (4.81)	22.91(2.80)
Normalgewicht	12 (50%)	22 (68.75%)
Präadipositas	8 (33.33%)	10 (31.25%)
Adipositas	4 (16.67%)	-
Raucher	7 (29.2%)	6 (18.8%)
Nichtraucher	17 (70.8%)	26 (81.2%)
Zigarettenkonsum in Stück/d <i>M (SD)</i>	2.88 (5.59)	1.59 (4.11)
Berufstätigkeit		
Nicht berufstätig	10 (41.7 %)	19 (59.4 %)
Teilzeit	2 (8.3 %)	1 (3.1 %)

Vollzeit	12 (50.0%)	12 (37.5%)
Art des Berufes		
Kein Beruf	5 (20.8%)	19 (59.4%)
Kognitiver Anspruch	14 (58.3%)	9 (28.1%)
Motorischer Anspruch	2 (8.4%)	1 (3.1%)
Kognitiver und motorischer Anspruch	3 (12.5%)	3 (9.4%)
Schlafapnoe Syndrom	0	0

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, unterschieden sich die Gruppe der Patienten und die der Kontrollen nicht signifikant hinsichtlich ihres durchschnittlichen Alters und ihrer Geschlechtsverteilung. Eine Vergleichbarkeit der Gruppen war demzufolge gewährleistet.

Tabelle 2 Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer (Fisher Exact-Test)

	HT N=24	KG N=32	Teststatistik	df	p-Wert
Männer	1	2	$\chi^2 = 0.73$	1	n.s.
Frauen	23	30			
Alter <i>M (SD)</i>	39.00 (12.64)	32.91 (13.35)	t = 0.57	51.05	n.s.

n.s. = nicht signifikant

4.1.2 Organische Befunde

Laborparameter

Die zum Untersuchungszeitpunkt erhobenen schilddrüsenspezifischen Laborparameter der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis sind in Tabelle 3 abgebildet.

Tabelle 3 Laborwerte der Hashimoto-Thyreoiditis Patienten

	Referenzbereich	<i>M (SD)</i>	Min.	Max.
TSH	0.16-3.9 mU/l	1.18 (0.78)	0.14	2.92
fT3	3.7-6.1 pmol/l	4.66 (0.6)	3.7	6.4
fT4	11.5-19.6 pmol/l	19.76 (3.21)	12.8	24.7
Anti-TPO	<34 IU/ml	166.0 (152.1)	10.0	600.0

Zum Untersuchungszeitpunkt befanden sich alle Hashimoto-Patienten in stabiler euthyreoter Stoffwechsellage. Zudem wiesen 18 der 24 Hashimoto Patienten erhöhte Anti-TPO-Titer (> 34 IU/ml) auf (Tabelle 3).

Neurologischer Untersuchungsbefund und Neurophysiologie

Die neurologischen Untersuchungen der 24 Hashimoto Patienten ergaben weder einen Anhalt für Paresen in den Einzelkraftprüfungen noch in den funktionellen Testungen, wenngleich 13 der 24 Patienten eine subjektive Belastungsintoleranz angaben. Bei keinem Patienten war ein pathologisches Dekrement in der 3/s Stimulation nachweisbar. Bei 3 Patienten bestand neurophysiologisch eine primär axonal beinbetonte sensible Polyneuropathie, die anderweitig nicht erklärt werden kann. Die EMG Untersuchung lieferte in 5 von 24 Fällen einen Anhalt für verlängerte Einstichaktivitäten und geringgradig myopathisch veränderte Potentiale. Diese Ergebnisse werden in der vorliegenden Arbeit nicht dezidiert dargestellt.

Laborchemie und Antikörperprofil

Zur Frage einer neuromuskulären Beteiligung wurde für jeden HT-Patienten ein **Antikörperprofil** erstellt. Die Proben wurden auf CK, Myoglobin, CRP, Vitamin B12, ANA-Hep-2-AK, Anti-Aquaporin-4, Acetylcholinrezeptor-AK, Titin-AK, muskelspezifische Rezeptortyrosinkinase-AK, Low Density Lipoprotein Receptor–related Protein 4-AK, Glutamat-Decarboxylase-AK und Kaliumkanal-Komplex-AK untersucht. In keiner der Proben ließen sich pathologische Antikörpertiter nachweisen.

4.1.3 Potentielle Kofaktoren

Für die Auswertung der Fragebögen-Scores **ADS-K, PSQI, FSMC und BPI** wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Tabelle 4 Auswertung der Fragebögen Scores

	HT N = 24 <i>M (SD)</i>	KG N = 32 <i>M (SD)</i>	p-Wert (t-Test, nicht verbunden)
ADS-K Score	13.74 (13.74)	8.07 (5.41)	< 0.01
PSQI Gesamtscore	7.64 (3.39)	4.27 (2.73)	< 0.01
Tagesmüdigkeitsscore	1.61 (0.89)	0.66 (0.65)	< 0.01
FSMC Gesamtscore	61.39 (20.76)	30.73 (8.85)	< 0.01
Kognitiver Score	31.0 (11.23)	15.17 (4.28)	< 0.01

Motorischer Score	30.39 (10.34)	15.56 (6.64)	< 0.01
Pain Severity Score	2.22 (2.49)	0.16 (0.5)	< 0.01
Pain Interference Score	2.33 (2.74)	0.08 (0.33)	< 0.01

Hashimoto-Patienten erzielten in allen Selbstbeurteilungsfragebögen hochsignifikant höhere Scores als die gesunden Kontrollprobanden (Tabelle 4). Sowohl die Scores für Neigung zu Depressivität (ADS-K Score) und gestörten Schlafverhalten (PSQI Gesamtscore, Tagesmüdigkeitsscore), als auch die Scores für subjektiv angegebene Fatigue (FSMC Gesamtscore, kognitiver Score, motorischer Score) (Abbildung 1) und Schmerzempfindung (Pain Severity Score, Pain Interference Score) waren bei der Gruppe der Hashimoto-Patienten hochsignifikant höher als bei den gesunden Kontrollprobanden (Tabelle 4).

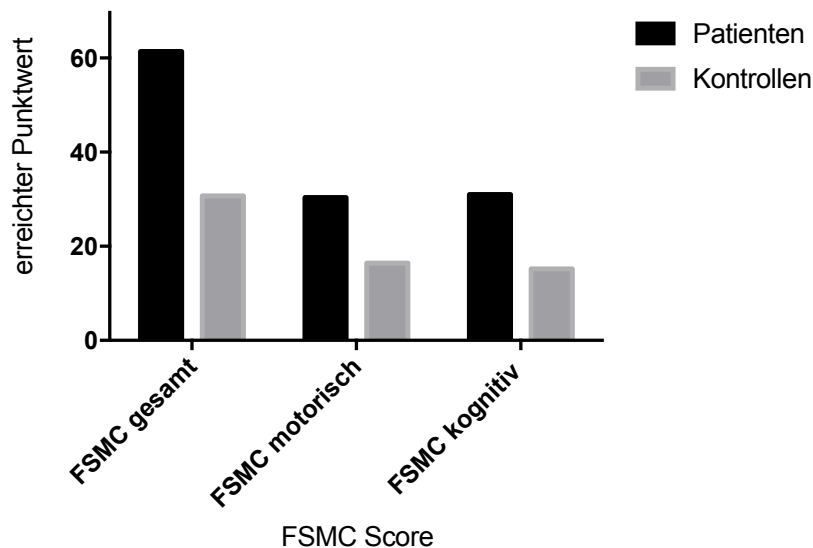


Abbildung 1 FSMC Gesamtscore, motorischer und kognitiver Score

4.1.4 Regressionsanalyse

Für die Bestimmung eines potentiellen Einflusses der Variablen Depressivität, Schlafstörung, Schmerzempfinden und subjektiv angegebene Fatigue auf die in dieser Arbeit gemessene motorische Fatigue wurde eine **lineare Regressionsanalyse** durchgeführt. Es wurden die Scores der Fragebögen ADS-K (Depressivität), PSQI (Schlafstörung), Pain Severity Score und Pain Interference Score (Schmerzempfinden) sowie die FSMC-Scores (subjektive Beurteilung von Fatigue) in Hinblick auf den **linearen Trend beim 6-Minuten-Gehtest** analysiert. Der 6-Minuten-Gehtest zeigte sich als geeignet für die Abbildung von verstärkter motorischer

Fatigue bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis. Keine der Prediktorvariablen zeigte einen signifikanten Einfluss auf die somit ermittelte motorische Fatigue ($R^2 = 0.168$, $p > 0.05$) (Tabelle 5).

Tabelle 5 Regressionsanalyse potentieller Einflussfaktoren auf den LT des 6-MWT

	B	SE	Beta	T	p-Wert
ADS-K Score	-0.04	0.04	-0.21	-0.96	n.s.
PSQI Gesamtscore	-0.03	0.09	-0.07	-0.32	n.s.
Pain Severity Score	-0.15	0.25	-0.23	-0.62	n.s.
Pain Interference Score	-0.05	0.27	-0.08	-0.18	n.s.
FSMC Gesamtscore	0.01	0.02	0.09	0.33	n.s.

B = Regressionskoeffizient, n.s. = nicht signifikant

4.2 Motorische Fatigue

4.2.1 Armkrafttest

Für die Auswertung des **Leistungsniveaus und linearen Trends im Armkrafttest** wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Tabelle 6 Auswertung Armkrafttest

	HT N = 24 <i>M (SD)</i>	KG N = 32 <i>M (SD)</i>	p-Wert (t-Test, nicht verbunden)
Armkrafttest			
Anzahl Taps pro 15 s	28.24 (7.03)	29.0 (7.59)	n.s.
Linearer Trend	0.11 (0.46)	0.11 (0.57)	n.s.

n.s. = nicht signifikant

Das mittlere **Niveau im Armkrafttest** (AKT) gemessen anhand der Anzahl der Taps pro 15 s, unterschied sich zwischen der Gruppe der HT Patienten und der Kontrollgruppe nicht signifikant ($p > 0.05$) (Tabelle 6). Dies traf auch auf den Handkrafttest zu (Daten hier nicht gezeigt).

Der **lineare Trend** für jeden Testteilnehmer wurde entsprechend der in Abschnitt 3.7. gezeigten Formel errechnet. Der Mittelwert des **linearen Trends** im **AKT** unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p > 0,05$) (Tabelle 6).

Der zeitliche Verlauf der Leistung in beiden Gruppen über die Dauer des **Armkrafttests** ist in Abbildung 2 dargestellt.

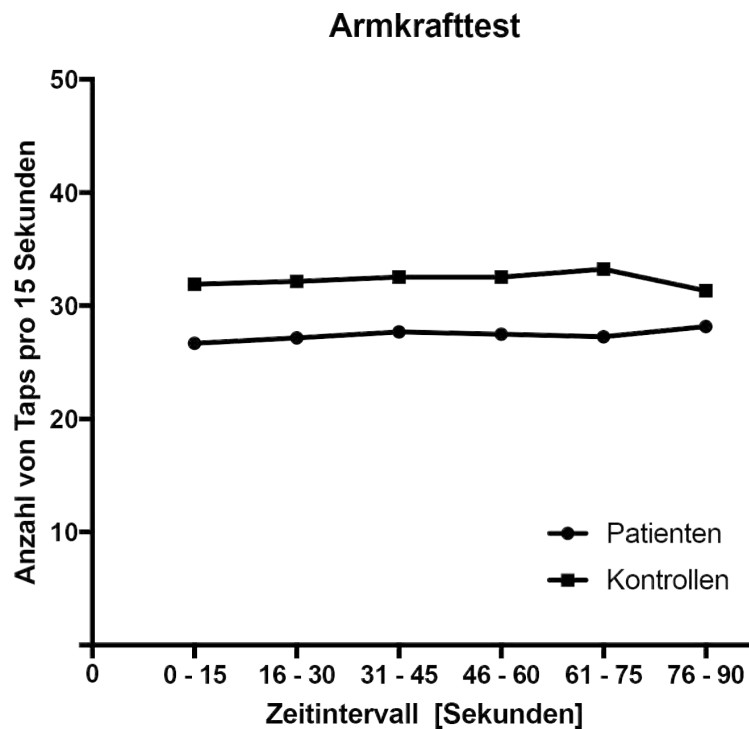


Abbildung 2 Zeitlicher Verlauf der Anzahl an Taps im Armkrafttest

4.2.2 6-Minuten-Gehtest

Für die Auswertung des **Leistungsniveaus im 6 Minuten-Gehtest** sowie dessen **linearen Trends** wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Tabelle 7 Auswertung des 6 Minuten-Gehtests

	HT N = 24 <i>M (SD)</i>	KG N = 32 <i>M (SD)</i>	p-Wert (t-Test, nicht verbunden)
6 Minuten Gehstest			
Niveau	92.15 (16.69)	100.07 (12.73)	0.05
Linearer Trend	-0.93 (1.79)	-0.05 (0.78)	0.01

Das **Leistungsniveau im 6-Minuten-Gehtest** unterschied sich signifikant zwischen der Gruppe der Patienten und der Kontrollen ($p \leq 0.05$) (Tabelle 7).

Die Berechnung der individuellen Werte für den **linearen Trend beim 6-Minuten-Gehtest** erfolgte anhand der in Abschnitt 3.7. dargestellten Formel. Hashimoto-Patienten ermüdeten signifikant stärker (**Betrag des linearen Trends**) beim **6-Minuten-Gehtest** als die Kontrollprobanden ($p \leq 0.05$) (Tabelle 7).

Über die Dauer der Testung im 6-Minuten-Gehtest zeigte sich eine stärkere Abnahme der pro Minute zurückgelegten Strecke bei der Gruppe der Hashimoto-Thyreoiditis Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Abbildung 3). Bei den Patienten zeigte sich außerdem eine Zunahme der zurückgelegten Strecke im letzten Intervall. Die pro Zeitintervall zurückgelegte Strecke war bei der Kontrollgruppe annähernd unverändert (Abbildung 3).

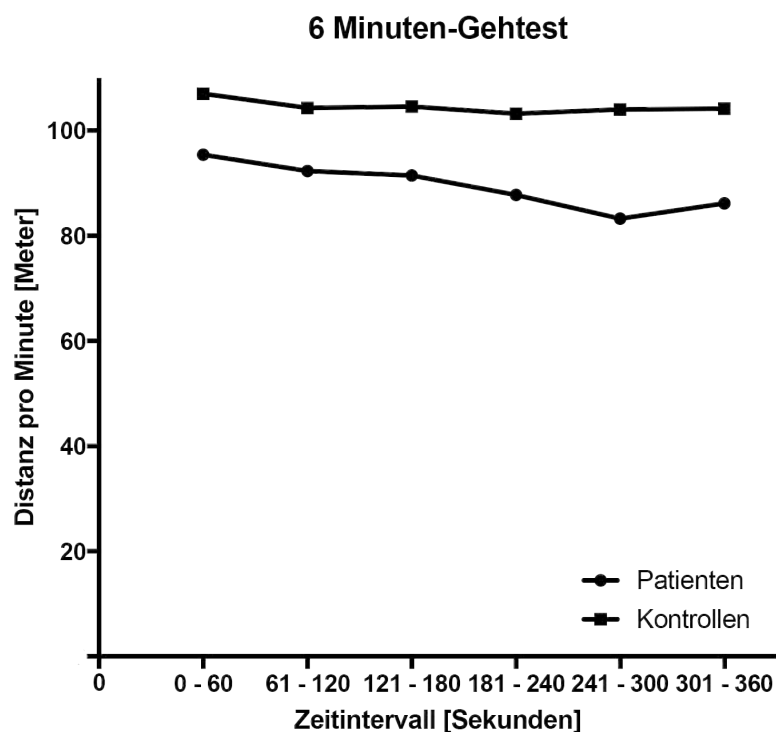


Abbildung 3 mittlere zurückgelegte Distanz pro Minute im 6 Minuten-Gehtest

4.3 Kognitive Fatigue

4.3.1 PASAT

Für die Auswertung des **Leistungsniveaus (sog. PASAT Level)**, des **z-Scores** sowie des **linearen Trends beim PASAT** wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Tabelle 8 Auswertung des PASAT

	HT N = 24 <i>M (SD)</i>	KG N = 32 <i>M (SD)</i>	p-Wert (t-Test, nicht verbunden)
PASAT			
Niveau	7.26 (2.08)	8.38 (1.48)	0.02
z-Score	- 0.75 (1.27)	- 0.18 (0.85)	n.s.
Linearer Trend	- 0.12 (0.21)	- 0.07 (0.15)	n.s.

n.s. = nicht signifikant

Hashimoto-Patienten erzielten signifikant niedrigere **Leistungsniveaus im PASAT** als die gesunden Kontrollprobanden ($p \leq 0.05$) (Tabelle 8). Die **z-Scores** unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Untersuchungsgruppen ($p > 0.05$) (Tabelle 8).

Die Berechnung der individuellen Werte für den **linearen Trend** beim **PASAT** erfolgte anhand der in Abschnitt 3.7. dargestellten Formel. Der **lineare Trend** beim **PASAT** unterschied sich nicht signifikant zwischen der Gruppe der Hashimoto-Patienten und der Kontrollen ($p > 0.05$) (Tabelle 8)

4.3.2 d2-R

Für die Auswertung des **Leistungsniveaus** und des **linearen Trends** beim **d2-R** wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Tabelle 9 Auswertung d2-R Test

	HT N = 24 <i>M (SD)</i>	KG N = 32 <i>M (SD)</i>	p-Wert (t-Test, nicht verbunden)
d2-r Test			
Niveau Konzentrationsleistung			
1. Durchlauf	140.96 (38.85)	172.84 (38.81)	< 0.01
2. Durchlauf	166.67 (45.24)	203.78 (41.42)	< 0.01
Linearer Trend Konzentrationsleistung			
1. Durchlauf	-0.02 (0.07)	-0.04 (0.13)	n.s.
2. Durchlauf	-0.08 (0.11)	-0.08 (0.12)	n.s.

n.s. = nicht signifikant

Die **mittleren Niveaus der Konzentrationsleistung** im ersten und zweiten Durchlauf des **d2-R Tests** waren bei der Kontrollgruppe hochsignifikant höher als in der Gruppe der Hashimoto-Patienten ($p \leq 0.05$) (Tabelle 9).

Die Berechnung der individuellen Werte für den **linearen Trend** beim **d2-R** erfolgte anhand der in Abschnitt 3.7. dargestellten Formel. Der **lineare Trend** für die **Konzentrationsleistung** beim **d2-R** unterschied sich in beiden Durchläufen nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p > 0.05$) (Tabelle 9).

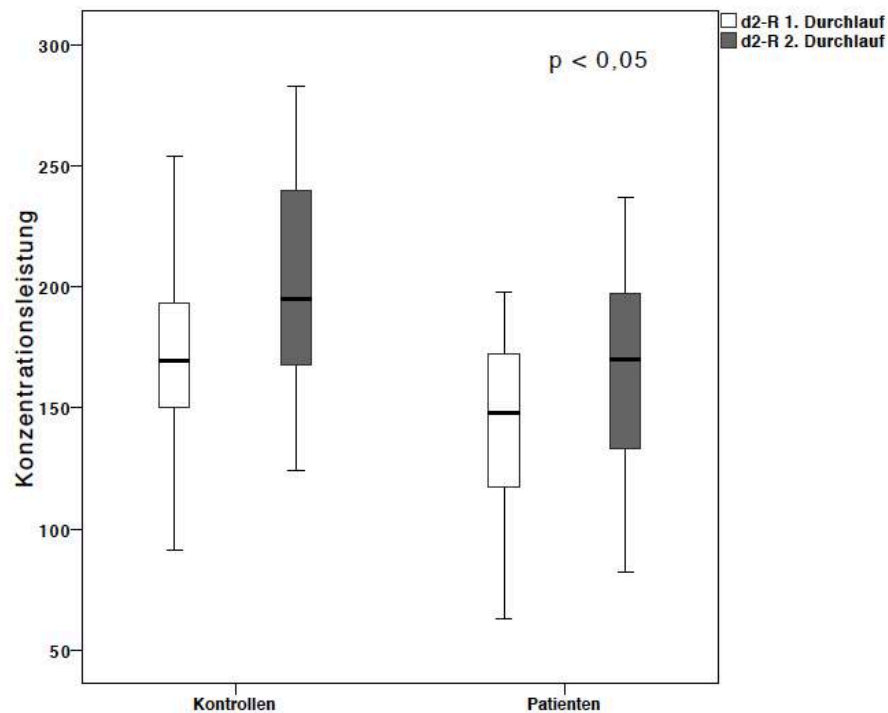


Abbildung 4 Boxplots des Konzentrationsleistungsniveaus 1. und 2. Durchlauf des d2-R

In beiden Gruppen zeigte sich eine Zunahme der **Niveaus der Konzentrationsleistung** im 2. Durchlauf im Vergleich zum ersten Durchlauf bei der d2-R Testung (Abbildung 4).

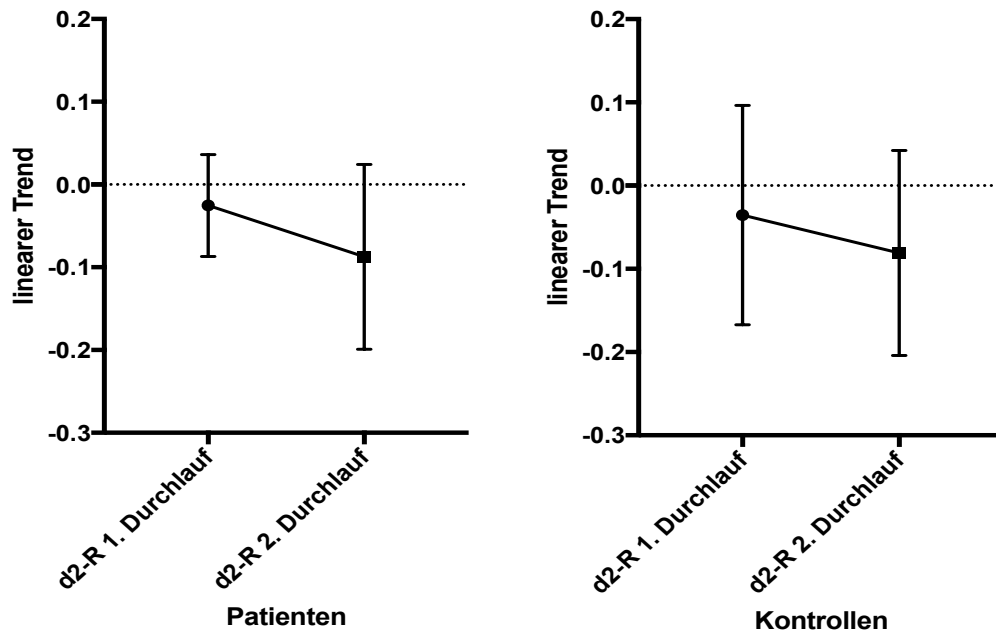


Abbildung 5 Vergleich linearer Trend im d2-R im 1. und 2. Durchlauf pro Gruppe

Im t-Test für gepaarte Stichproben stellte sich ein signifikanter intraindividueller Unterschied der linearen Trends zwischen beiden Durchläufen des d2-R innerhalb der Gruppe der Hashimoto-Thyreoiditis Patienten ($t = 2.5$; $p = 0.02$; $n = 24$) und der Kontrollen ($t = 2.2$; $p = 0.03$; $n = 32$) dar (Abbildung 5).

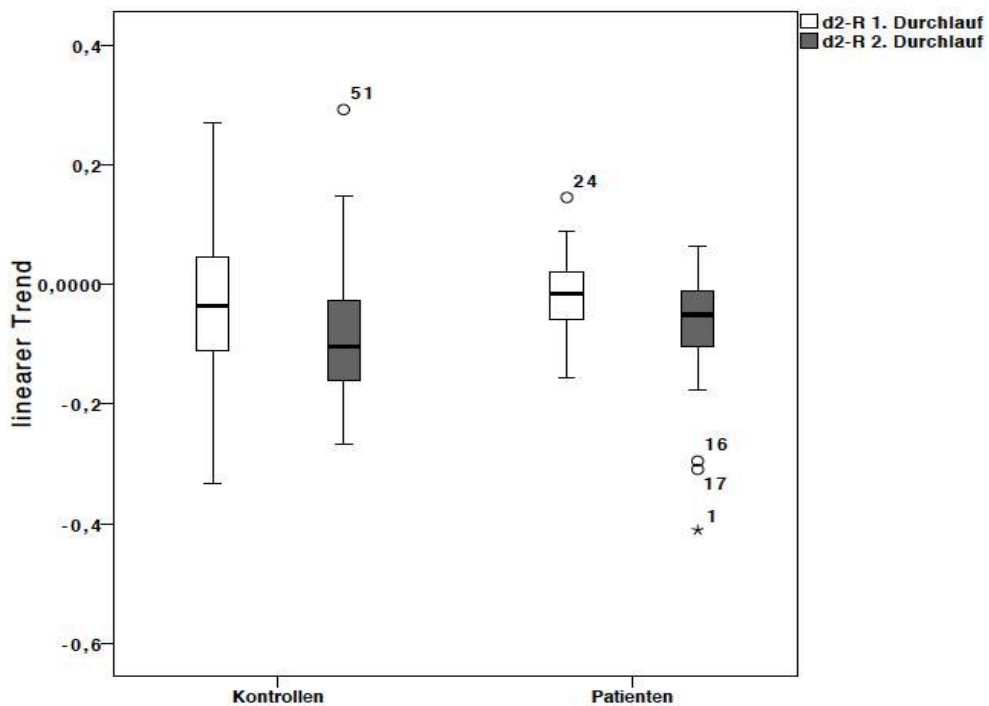


Abbildung 6 linearer Trend d2-R, jeweils 1. und 2. Durchlauf d2-R, Boxplots

In beiden Gruppen zeigte sich im **Vergleich der linearen Trends des ersten und zweiten Durchlaufs** eine Zunahme des Betrages. Bei der Gruppe der Hashimoto-Thyreoiditis-Patienten war diese Zunahme stärker ausgeprägt als bei der Vergleichsgruppe (Abbildung 5 und 6).

4.4 Subjektive Einschätzung der Fatigue (Visuelle Analogskala)

Tabelle 10 Subjektive Einschätzung der Fatigue mittels visueller Analogskala

	HT N = 24 <i>M (SD)</i>	KG N = 32 <i>M (SD)</i>	p-Wert (t-Test, nicht verbunden)
Motorik VAS			
Start	7.04 (1.76)	8 (1.55)	≤ 0.05
Mitte	7.17 (1.86)	7.91 (1.57)	< 0.001
Ende	5.88 (2.09)	7.69 (1.40)	≤ 0.05
Kognition VAS			
Start	6.58 (1.95)	7.97 (1.36)	≤ 0.05
Mitte	6.17 (2.26)	8.03 (1.43)	n.s.
Ende	6.46 (2.04)	7.31 (1.26)	< 0.001

VAS = Visuelle Analogskala; n.s. = nicht signifikant

Für die Auswertung der subjektiven Einschätzung der motorischen und kognitiven Fatigue wurden die Mittelwerte der anhand der **Visuellen Analogskala (VAS)** getroffenen Angaben jeweils zu Beginn der Testung, zwischen der motorischen und kognitiven Testbatterie sowie zum Ende der Untersuchung ermittelt und im t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. In Tabelle 10 sind die erhobenen Werte dargestellt.

Bis auf die subjektive Einschätzung der Kognition zum mittleren Messzeitpunkt ($p = 0.06$) zeigten sich die subjektiven Einschätzungen von Motorik und Kognition (VAS) zu allen anderen Messzeitpunkten signifikant unterschiedlich zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe ($p \leq 0.05$) (Tabelle 10).

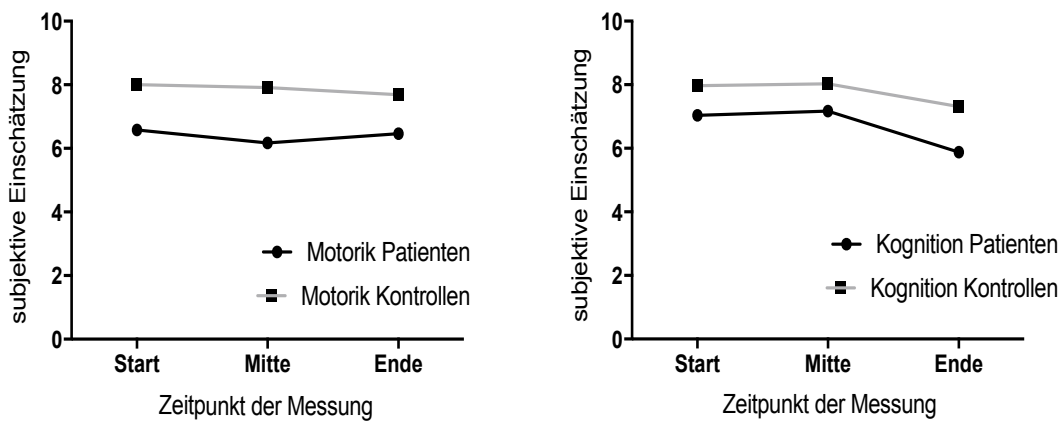


Abbildung 7 subjektive Einschätzung der motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit (VAS)

Die Kontrollprobanden gaben zu allen Zeitpunkten jeweils höhere Werte für die subjektive motorische und kognitive Leistungsfähigkeit als die HT-Patienten an (Abbildung 7).

Bei der subjektiven Einschätzung der motorischen Leistungsfähigkeit war über den Untersuchungszeitraum eine sehr schwache Abnahme bei den Kontrollprobanden zu erkennen, bei den Patienten zeigte sich ein U-förmiger Verlauf (Abbildung 7).

Bei der subjektiven Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit war bei beiden Gruppen eine stärkere Abnahme im Vergleich zur subjektiven motorischen Leistungsfähigkeit zu erkennen, wobei die Gruppe der HT-Patienten einen stärkeren Abfall angab als die Kontrollgruppe (Abbildung 7).

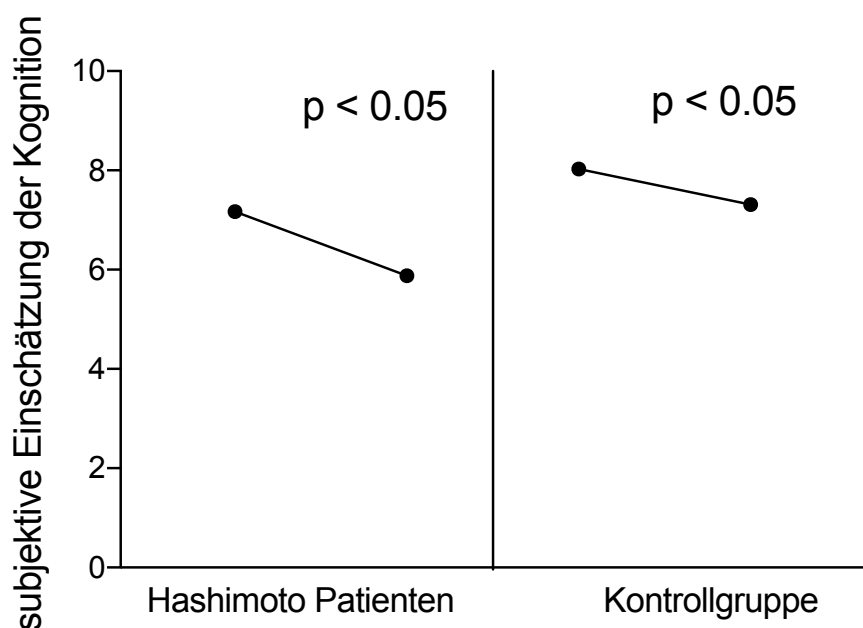


Abbildung 8 Prä-Post-Kognitionsteil subjektive Einschätzung der Kognition (VAS)

Beim Vergleich der subjektiven Einschätzung der Kognition vor und nach dem kognitiven Aufgabenteil zeigte sich bei der Gruppe der HT-Patienten als auch bei der Kontrollgruppe eine signifikante Abnahme der Leistungsfähigkeit beim t-Test für verbundene Stichproben (HT: $p = 0.001$, KG: $p = 0.001$, $p \leq 0.05$) (Abbildung 8). Diese Beobachtung konnte sich jedoch nicht für die Einschätzung der subjektiven motorischen Leistungsfähigkeit bezogen auf den motorischen Aufgabenteil bestätigen (HT und KG: $p > 0.05$).

4.5 Korrelation Fatigue und organische Befunde

Zur Überprüfung des Zusammenhanges zwischen Fatigue und den organischen Befunden wurde die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson angewendet.

Tabelle 11 Pearson-Korrelation linearer Trends mit Laborwerten der Hashimoto-Patienten

linearer Trend N = 24	Anti-TPO-Titer	TSH	ft3	ft4
Armkrafttest	- 0.29 ^{n.s.}	0.02 ^{n.s.}	- 0.04 ^{n.s.}	- 0.06 ^{n.s.}
6-Minuten-Gehtest	0.15 ^{n.s.}	0.44 ^{n.s.}	- 0.27 ^{n.s.}	- 0.49 ^{n.s.}
d2-R 1. Durchlauf	- 0.26 ^{n.s.}	0.1 ^{n.s.}	-0.06 ^{n.s.}	- 0.14 ^{n.s.}
PASAT	-0.37 ^{n.s.}	-0.05 ^{n.s.}	- 0.16 ^{n.s.}	- 0.02 ^{n.s.}
d2-R 2. Durchlauf	0.02 ^{n.s.}	0.12 ^{n.s.}	0.3 ^{n.s.}	-0.05 ^{n.s.}

^{n.s.} = nicht signifikant

Bei der Patientengruppe ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen den linearen Trends der verschiedenen Testungen und den laborchemischen Befunden feststellen ($p > 0.05$) (Tabelle 11).

Für die Darstellung der motorischen Fatigue wurden die linearen Trends im Armkrafttest und 6-Minuten-Gehtest verwendet. Für die Darstellung der kognitiven Fatigue wurden die linearen Trends bei der d2-R Testung im ersten und zweiten Durchlauf sowie des PASATs verwendet. Für die Beschreibung der organischen Befunde wurden die Anti-TPO, TSH, ft3 und ft4 Serumwerte genutzt. Bei der Patientengruppe ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen der gemessenen motorischen Fatigue und den organischen Befunden feststellen ($p > 0.05$) (Tabelle 11).

Tabelle 12 Pearson-Korrelation linearer Trends mit dem BMI bei Hashimoto Patienten

Linearer Trend N = 24	BMI
Armkrafttest	0.27 ^{n.s.}
6-Minuten-Gehtest	-0.45*
d2-R 1. Durchlauf	0.22 ^{n.s.}
PASAT	-0.2 ^{n.s.}
d2-R 2. Durchlauf	0.22 ^{n.s.}

* = $p \leq 0.05$, ^{n.s.} = nicht signifikant

Es bestand eine signifikante Korrelation für den linearen Trend beim 6-Minuten-Gehtest mit dem BMI (Tabelle 12). Alle anderen linearen Trends korrelierten nicht mit dem BMI.

4.6 Korrelation von subjektiver Fatigue, Schlafqualität, Schmerz und Depressivität bei Hashimoto-Patienten

Zur Beurteilung eines möglichen Zusammenhanges zwischen den erhobenen Parametern für Schlafqualität (PSQI), Depressivität (ADS-K), Schmerz (BPI) und subjektiv erfasster motorischer (FSMC motorisch) sowie kognitiver (FSMC kognitiv) Fatigue, sowie der gesamten subjektiven Fatigue (FSMC gesamt) wurde die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson angewendet.

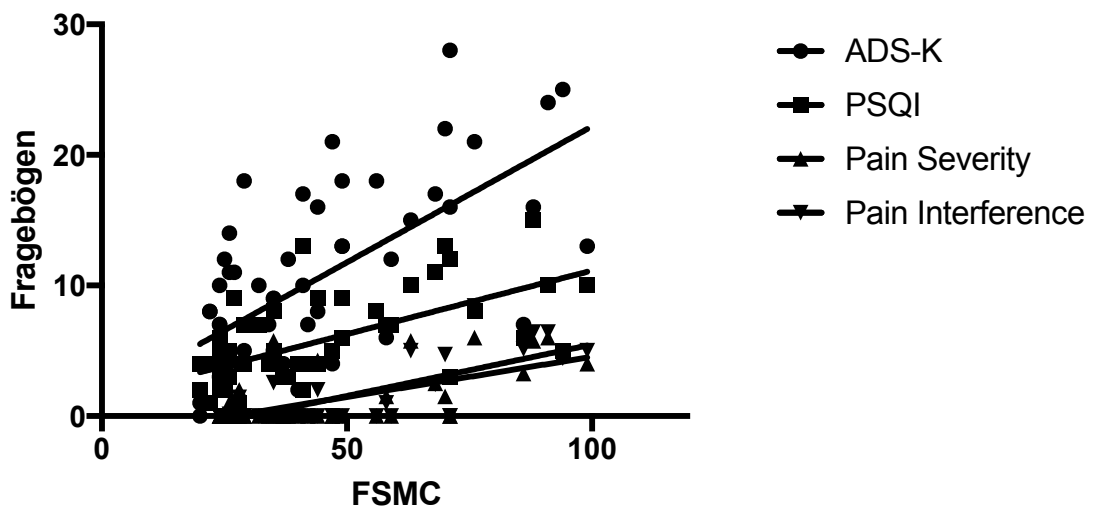


Abbildung 9 Korrelation Fragebögen Scores mit mittels FSMC erhobener subjektiver Fatigue

Abbildung 9 verdeutlicht, dass subjektive Parameter der Fatigue (FSMC gesamt, kognitiv, motorisch) mit Depressivität (ADS-K), gestörtem Schlafverhalten (PSQI) und Schmerzen (Pain Severity und Intensity) korrelierten. Der BMI korrelierte ausschließlich mit dem Maß

empfundener Schmerzen (Pain Severity) und der damit verbundenen Beeinträchtigung im Alltag (Pain Interference). Depressivität (ADS-K) korrelierte mit einem gestörten Schlafverhalten (PSQI). Subjektiv empfundene motorische Fatigue (FSMC motorisch) korrelierte mit subjektiv empfundener kognitiver Fatigue (FSMC kognitiv).

Tabelle 13 Regressionsanalyse signifikanter Einflussfaktoren auf die subjektive Fatigue (FSMC)

	B	SE	Beta	T	p-Wert
FSMC Gesamtscore					
ADS-K Score	1.02	0.37	0.32	2.73	0.01
Pain Interference Score	7.22	2.21	0.74	3.26	0.001
FSMC kognitiver Score					
ADS-K Score	0.56	0.19	0.33	3.0	0.01
Pain Interference Score	3.5	1.12	0.68	3.14	0.001
FSMC motorischer Score					
Pain Interference Score	3.48	1.31	0.71	2.66	0.01

B = Regressionskoeffizient

Für die Bestimmung des Einflusses der Variablen Depressivität, Schlafstörung und Schmerzempfinden auf die mittels FSMC-Fragebogen erhobene subjektive Fatigue wurde eine **lineare Regressionsanalyse** durchgeführt. Es wurden die Scores der Fragebögen ADS-K (Depressivität) und PSQI (Schlafstörung) sowie der Pain Severity Score und Pain Interference Score (Schmerzempfinden) des BPI in Hinblick auf den Gesamtscore, den kognitiven und den motorischen Score des Fragebogens FSMC analysiert. Es stellte sich ein signifikanter Einfluss der Prädiktorvariablen Depressivität und Schmerz, jedoch nicht von Schlafstörungen, auf die subjektiv angegebene Fatigue (FSMC) dar (Tabelle 13).

5 Diskussion

Die Frage nach einer Objektivierung und Graduierung von Fatigue als Leistungsabfall über die Dauer einer körperlich oder geistig beanspruchenden Aufgabe bei Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis stand im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit. Dieser objektiv betrachtete Leistungsabfall wurde mit dem in den Selbstbeurteilungsfragebögen erfassten Ausmaß von Fatigue und erkrankungsspezifischen anamnestisch klinischen Befunden korreliert.

Die jeweiligen Ergebnisse der Hashimoto-Thyreoiditis Patienten in den subjektiven und objektiven Verfahren wurden mit denen einer alters- und geschlechtskontrollierten gesunden Probandenstichprobe verglichen.

Es gelang erstmals, die motorische Fatigue bei Hashimoto-Thyreoiditis Patienten bei der Durchführung des 6-Minuten-Gehtests nachzuweisen. Das Verfahren des linearen Trends stellte sich dabei als geeignetes Mittel zur Darstellung dar. Dabei zeigten Depressivität, gestörtes Schlafverhalten, Schmerzen und subjektiv empfundene Fatigue keinen Einfluss auf diese objektiv messbare Fatigue der Hashimoto-Thyreoiditis Patienten (Tabelle 5).

5.1 Diskussion der Methoden

Das Untersuchungsdesign der prospektiven Fall-Kontroll-Studie stellte sich als geeignetes Mittel zur Durchführung der vorliegenden Studie dar. Eine Randomisierung war in dieser Studie nicht durchführbar, da die Gruppenzuordnung zu Kontrollen und Patienten aus logistischen Gründen nicht zufällig erfolgen konnte. Die Stichproben waren in Hinblick auf das Alter und Geschlecht vergleichbar.

Die Untersuchung wurde stets nach einem festen Ablaufschema (Abschnitt 3.5) durchgeführt und die Untersucher waren bei jedem Studienteilnehmer identisch. Die Laboruntersuchungen erfolgten für jeden Patienten in den identischen Laboratorien. Bei den verwendeten Fragebögen BPI, FSMC, ADS-K und PSQI handelte es sich um valide und reliable Fragebögen (Loick et al., 1995; Penner et al., 2009; Hautzinger et al., 2012; Riemann und Backhaus 1996). Die visuelle Analogskala ist ein weit etabliertes Verfahren zur Darstellung subjektiver Empfindungen. Die Messung der Handkraft mittels Handdynamometer ist eine übliche Routineuntersuchung zur Beurteilung der Handkraft. Die motorischen Testungen mittels Armkrafttest und 6-Minuten-Gehtest zeigten sich bereits in anderen Studien als geeignet zur Erfassung einer motorischen Fatigue (Jordan et al. a, 2017). Die für die kognitive Testbatterie verwendeten Testungen d2-R und PASAT sind objektive, valide und reliable Verfahren zur

Beurteilung von Aufmerksamkeit und Konzentration (Brickenkamp et. al., 2010; Schelling et. al., 2010).

Die Verwendung des Modells des linearen Trends zur Darstellung der motorischen Fatigue bei Hashimoto Thyreoiditis zeigte sich insbesondere im 6-Minuten-Gehtest als geeignet. Dies deckte sich mit den Untersuchungen zur Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis, für die der lineare Trend ebenfalls zur Abbildung der motorischen Fatigue geeignet ist (Jordan et al. a, 2017). Das Modell des linearen Trends wurde im Rahmen der Myasthenia gravis - Studie der Muskelambulanz des Universitätsklinikums Halle (Saale) entwickelt (Jordan et al. a, 2017, Jordan et al. b, 2017). Die Hashimoto-Thyreoiditis und die Myasthenia gravis sind Autoimmunerkrankungen, welche verstärkt vergesellschaftet auftreten (Fink und Hintze, 2010). In der Fatigue-Diagnostik wird der LT häufig auch bei anderen Krankheitsbildern, wie z.B. der COPD oder der MS verwendet (Al-shair et al., 2016; Kopciuch, 2016).

Mit dem Armkrafttest konnte im Kollektiv der Hashimoto Patienten keine motorische Fatigue im Bereich der Armmuskulatur nachgewiesen werden. In der Myasthenia gravis-Studie zeigte sich der lineare Trend beim Armkrafttest jedoch als dafür geeignet (Jordan et al. a, 2017). Bei der Myasthenia gravis ist die muskuläre Beteiligung insbesondere im Bereich der Armabduktoren, z.B. dem Musculus Deltoideus, ausgeprägt, dessen Funktion vor allem bei jenem Armkrafttest beansprucht wird. Bei der Hashimoto-Thyreoiditis, liegt wie bei allen metabolischen Erkrankungen, das typische proximale Befallsmuster der Muskulatur vor. Gegenstand weiterer Untersuchungen sollte die Testung weiterer Muskelgruppen, z.B. der unteren Extremität, ggf. auch auf höherem Kraftniveau (z.B. unter dynamometrischer Kontrolle), in Hinblick auf eine motorische Fatigue bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis sein.

Bei der Myasthenia gravis konnte die kognitive Fatigue im linearen Trend der d2-R Testungen (Jordan et al. b, 2017) dargestellt werden. Dies gelang jedoch bei der Hashimoto Thyreoiditis weder bei den d2-R- Testungen noch bei der PASAT Testung. Es sollten andere Testverfahren oder größere Patientenkollektive genutzt werden, um eine eventuelle kognitive Beteiligung bei der HT zu untersuchen.

Um eine hohe Qualität der gemessenen Ergebnisse zu gewährleisten, wurden Personen mit Leistungsfähigkeit limitierenden Komorbiditäten von der Teilnahme ausgeschlossen.

Die erhöhten Depressivitäts-Scores (ADS-K) sowie Scores für gestörtes Schlafverhalten (PSQI), Schmerzen (BPI) und subjektive Fatigue (FSMC) bei den Hashimoto-Thyreoiditis Patienten zeigten in der linearen Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss auf die objektive mittels LT des 6-Minuten-Gehtest gemessene Fatigue, weswegen kein Ausschluss dieser Personen erforderlich war.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Stichprobe und organische Begleitbefunde

Das Geschlechterverhältnis Frauen : Männer lag bei 23 : 1 und bestätigte damit die bekannte Geschlechtsprädominanz der HT bei Frauen , in der Literatur liegt das Verhältnis bei 8 - 9 : 1 (Li et al., 2011). In der vorliegenden Studie nahm nur ein männlicher Hashimoto-Thyreoiditis Patient teil. Im Fisher Exact-Test zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung der Untersuchungsgruppen, weswegen eine Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet war (Tabelle 2).

Eine mögliche Erklärung dieses Effektes könnte darin liegen, dass Männer im Gegensatz zu Frauen medizinische Angebote seltener in Anspruch nehmen, weniger an Erklärungsansätzen unspezifischer Beschwerden interessiert sind und diese vermindert wahrnehmen. In einer Studie unter australischen Männern wurde nachgewiesen, dass 61% der teilnehmenden Männer keine regelmäßige Teilnahme an Gesundheits-Check-Ups vorweisen konnten und medizinische Konsultationen seltener aufsuchten (Schlichthorst et al., 2016). Die Repräsentativität der ermittelten Ergebnisse würde sich steigern, wenn es in Zukunft möglich wäre, mehr Männer in die Untersuchungen einzubeziehen. Dazu wäre es sinnvoll gegebenenfalls spezielle Aushänge gezielt für Männer zu entwerfen.

Das Durchschnittsalter der Gruppe der Hashimoto-Patienten war ca. 6 Jahre höher als das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe (39 vs. 32.91 Jahre). Die Unterschiede in der Alters- sowie der Geschlechtsverteilung zwischen den Untersuchungsgruppen waren jedoch nicht signifikant ($p > 0.05$) (Tabelle 2). Es war somit eine Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich des Alters gegeben.

Die Kontrollgruppe bestand zum Großteil aus Studierenden der Medizin (59.4%), während die Gruppe der Hashimoto-Patienten größtenteils berufstätig war (79.2%), vor allem in Berufen mit kognitiver Beanspruchung (58.3%). Die Untersuchungsgruppen unterschieden sich auch hinsichtlich des erreichten Bildungsabschlusses. So hatten 37.5% der Hashimoto-Patienten einen Abiturabschluss, wobei es bei der Kontrollgruppe 65.6% waren. 37.5% der Patientengruppe erreichten einen Hochschulabschluss, bei der Kontrollgruppe waren es 31.2%. Diese Diskrepanz erklärt sich dadurch, dass der Großteil der Kontrollgruppe aus Medizinstudierenden bestand, welche sich zu dem Zeitpunkt noch im Studium befanden.

Die mittlere Erkrankungsdauer der Hashimoto-Patienten betrug 6.1 Jahre. Die Streuung der Erkrankungsdauer war groß, sie reichte von 6 Monaten bis zu 16 Jahren. Da alle Patienten optimal medikamentös und euthyreot eingestellt waren, ist ein Effekt der Streuung auf die Ergebnisse dieser Studie unwahrscheinlich.

In Hinblick auf den durchschnittlichen Body Mass Index befanden sich beide Untersuchungsgruppen im Bereich des Normalgewichtes (Hashimoto-Patienten vs. Kontrollprobanden : 25 vs. 23 kg/m²). Der überwiegende Anteil war in beiden Untersuchungsgruppen Nichtraucher (Hashimoto-Patienten vs. Kontrollprobanden = 71% : 81%). Dies spricht für eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen in Hinblick auf die körperlichen Grundvoraussetzungen.

Zum Ausschluss einer gegebenen autoimmun-neuromuskulären Beteiligung wurde für jeden Patienten ein großflächiges **Antikörperprofil** angelegt. In keiner der Proben ließen sich auffällige Werte nachweisen. Dadurch wurden mögliche laborchemisch identifizierbare neuromuskuläre Komorbiditäten, die auch mit einer Muskelschwäche einhergehen, als Confounder ausgeschlossen, z.B. Myasthenia gravis (Fink und Hintze, 2010).

Die dezidierte neurologische Untersuchung einschließlich elektrophysiologischer Methoden konnte eine axonale sensible Polyneuropathie bei 3 von 20 Patienten verifizieren, die im Zusammenhang mit der Hashimoto Thyreoiditis stehen könnte. In der EMG fanden sich verlängerte Einstichaktivitäten und angedeutete myopathische Potentiale der Extremitätenmuskulatur bei 5 von 24 Patienten, die sich mit Hinweisen einer muskulären Mitbeteiligung bei Hashimoto-Patienten decken. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese eher subtilen Auffälligkeiten das Ausmaß der motorischen Fatigue in der Patientengruppe primär definieren. In der Gruppe der Hashimoto-Patienten waren alle Studienteilnehmer unauffällig hinsichtlich Paresen und neurophysiologisch belegbarer Ermüdung in der 3/s Stimulation.

In der Studie von Villar et al. waren die Nervenleitgeschwindigkeiten und Ruhe-EMGs aller Patienten unauffällig. Die Hälfte der Patienten zeigte jedoch in der Willküraktivität angedeutete myopathische Potentiale mit niedrigen Amplituden und Verkürzung der polyphasischen Muskelaktionspotentiale, vor allem im Musculus deltoideus und im Musculus quadrizeps femoris (Villar et al., 2015). Da unsere Stichprobe nur 24 Patienten umfasste wäre die Untersuchung größerer Patientenkollektive sinnvoll. Gleichzeitig bieten weder die Hashimoto Thyreoiditis noch die Myasthenia gravis primär Indikationen für eine Biopsie, insbesondere da sich eine anderweitige therapeutische Konsequenz nicht ableitet.

5.2.2 Motorische Fatigue

Es gelang, **motorische Fatigue** im **6-Minuten-Gehtest (6MWT)** bei Hashimoto-Thyreoiditis-Patienten zu zeigen. Der **lineare Trend** beim **6MWT** zeigte einen signifikant stärkeren Leistungsabfall bei der Patientengruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Dieser verstärkte

Leistungsabfall bei der Hashimoto-Thyreoiditis Gruppe bei der Ausführung der selben Tätigkeit im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe kann im Sinne einer verstärkten motorischen Ermüdung bei der Hashimoto-Thyreoiditis-Gruppe gedeutet werden.

Der Betrag des LT im 6MWT bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis war im Vergleich zu den in der Studie von Jordan et al. erhobenen Werten bei Patienten mit Myasthenia gravis (-0.93 ± 1.79 (HT) vs. -0.62 ± 1.43 (MG)) ausgeprägter (Jordan et al. a, 2017). Somit ermüdeten Patienten mit einer HT im 6MWT im Vergleich zu Patienten mit einer Myasthenia gravis stärker. Bei der Myasthenia gravis liegt wie bei der HT vor allem ein Befall der proximalen Muskulatur vor, wobei dieser tageszeitlich fluktuieren und armbetont aber auch nur bulbär oder okulär sein kann. Jordan et al. konnten in ihrer Studie außerdem einen signifikant stärkeren Leistungsabfall im Armkrafttest mittels linearen Trends bei Patienten mit MG im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen (Jordan et al. a, 2017), der bei der HT nicht gegeben war.

Es bestand eine signifikante Korrelation für den linearen Trend beim 6-Minuten-Gehtest mit dem BMI (Tabelle 12). Dies deckt sich mit Studien, die zeigten, dass übergewichtige Personen zu vermehrter Fatigue neigen (Jarosz et al., 2014). Die linearen Trends der anderen Testungen korrelierten jedoch nicht mit dem BMI.

Das **Leistungsniveau** im **6-Minuten-Gehtest** unterschied sich signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen. Der physiologische Endspurt, welcher sich durch einen u-förmigen Kurvenverlauf des Leistungsniveaus darstellte, war bei den Hashimoto-Patienten sowie den Kontrollen erkennbar.

Es zeigte sich außerdem, dass der lineare Trend nicht vom Leistungsniveau abhängig war. In diesem Sinne ist die Stärke der Erschöpfung unabhängig vom Niveau der erbrachten Leistung (Jordan et al. a, 2017).

Der **Armkrafttest** konnte keine motorische Fatigue bei HT Patienten nachweisen. Dies kann dadurch bedingt sein, dass eine mögliche motorische Fatigue bei Hashimoto-Thyreoiditis die beim Armkrafttest beanspruchten Muskelgruppen nicht betrifft. Außerdem ist der Abfall des Leistungsniveaus der Kontrollpersonen im letzten Zeitintervall eher untypisch, da Reserven mobilisiert werden, wie man es bei den Hashimoto-Patienten erkennen konnte (Abbildung 2).

Zur objektiv messbar verstärkten motorischen Ermüdung bei Hashimoto-Thyreoiditis gab es bisher keine Daten. Die aus der Studie erlangten Erkenntnisse decken sich jedoch mit aktuellen Studien, welche eine mögliche muskuläre Beteiligung bei Hashimoto-Thyreoiditis untersuchten. 2015 veröffentlichten Villar et al. die Studie „Myopathy in patients with Hashimoto’s disease“ (Villar et al., 2015). In dieser Studie wurden in den Muskelbiopsien von

10 Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis myopathische Veränderungen gefunden, was zumindest die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Fatigue ansatzweise erklären kann.

In der Studie von Duyff et al. aus dem Jahr 2000 wurden bei 79% der Patienten mit einer Hypothyreose neuromuskuläre Funktionsstörungen im Sinne einer Muskelschwäche vor allem der proximalen Rumpfmuskulatur sowie der Handmuskulatur, verstärkter Ermüdbarkeit der Muskeln, Muskelschmerzen, Verspannungen und Krämpfen nachgewiesen. Diese sind in erster Linie auf den Einfluss der gestörten Stoffwechsellage auf die Muskelfunktion zurückzuführen (Duyff et al., 2000) und decken sich mit klinischen Erfahrungswerten. Unklar ist jedoch, ob Patienten mit einer entzündlichen Schilddrüsenerkrankung wie einer Hashimoto-Thyreoiditis unabhängig von der veränderten Metabolik eine muskuläre Beteiligung aufweisen. In der vorliegenden Studie waren alle Patienten mit Hashimoto Thyreoiditis euthyreot. Daher gilt es weitere Erkenntnisse über diesen Zusammenhang zu erfassen, die auch das Phänomen der motorischen Fatigue erklären könnten.

5.2.3 Kognitive Fatigue im PASAT und d2-R Test

In unseren Untersuchungen konnte keine **kognitive Fatigue** bei Hashimoto Thyreoiditis Patienten mittels **linearen Trends** in den **d2-R-Testungen** und im **PASAT** nachgewiesen werden. Es konnten jedoch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen in den **Leistungsniveaus** der kognitiven Testungen gefunden werden (Tabelle 8 und 9).

Es zeigte sich die Unabhängigkeit des linearen Trends von den Leistungsniveaus. Außerdem konnte eine physiologische Verbesserung der Konzentrationsleistung in der Gruppe der Hashimoto-Thyreoiditis-Patienten und in der Gruppe der Kontrollprobanden nachgewiesen werden, die erwartungsgemäß dem Lerneffekt entspricht (Abbildung 4).

Eine weitere Beobachtung war, dass die Kontrollgruppe in den kognitiven Testungen höhere Leistungsniveaus vorweisen konnte, jedoch hinsichtlich des linearen Trends der Konzentrationsleistung beim ersten Durchlauf der d2-R-Testung einen stärkeren Leistungsabfall zeigte als die Hashimoto-Patienten. Bei dem zweiten Durchlauf erzielten beide Gruppen jedoch annähernd gleiche Werte für den linearen Trend.

Es zeigten sich weiterhin keine signifikanten Korrelationen der linearen Trends für die Konzentrationsleistung mit den ADS-K und PSQI-Scores (im Ergebnisteil nicht abgebildet).

Ein möglicher Erklärungsansatz für die höheren Leistungsniveaus der Kontrollgruppe könnte darin liegen, dass die Kontrollgruppe zum Großteil aus Medizinstudierenden besteht. Der stärkere Leistungsabfall der Kontrollgruppe könnte dadurch bedingt sein, dass viele der Kontrollen vor der Studienteilnahme Seminare in der Universität besucht haben oder sich in

den Vorbereitungen für Prüfungen befanden und somit vor den kognitiven Testungen, welche zum Teil am späten Nachmittag stattfanden, bereits relativ erschöpft waren. Die höheren Werte für die Konzentrationsleistung im zweiten Durchlauf könnten durch den Effekt des Trainings erklärt werden.

Beide Gruppen zeigten im zweiten Durchlauf der d2-R Testung eine zunehmende Ermüdung (gemessen am **linearen Trend** für die Konzentrationsleistung) im Vergleich zum ersten Durchlauf, was eine erwartungsgemäße Zunahme der kognitiven Ermüdung zeigte.

Das **Leistungsniveau der d2-R Konzentrationsleistung stieg in beiden Gruppen** im zweiten Durchlauf trotz Ermüdung gleichzeitig an. Diese Beobachtung lässt einen physiologischen Lerneffekt annehmen, da die Probanden beim zweiten Durchlauf mit der Aufgabenstellung bereits vertraut waren. Die nicht signifikant differenten linearen Trends zwischen der Gruppe der Kontrollpersonen und der Gruppe der Hashimoto-Patienten führen zu der Schlussfolgerung, dass keine kognitive Ermüdung bei den Hashimoto-Patienten vorlag.

Es existiert eine zentrale Beteiligung in Form einer Hashimoto-Enzephalopathie (Olmez et al., 2013), welche sich in unterschiedlichen Weisen manifestieren kann. Zum klinischen Bild der Hashimoto-Enzephalopathie gehören neben Störungen des Bewusstseins und Krampfanfällen auch eine subakute fortschreitende Abnahme kognitiver Funktionen (Olmez et al., 2013). In Rahmen dieser Studie wurden jedoch keine Untersuchungen mit der Fragestellung nach einer Hashimoto-Enzephalopathie durchgeführt, da dafür MRT-Aufnahmen des Kopfes und Liquorproben notwendig sind, welche im Rahmen dieser Studie nicht durchführbar waren. Unter klinischen Aspekten gab es jedoch keinerlei Hinweise darauf, dass Studienteilnehmer zum Untersuchungszeitpunkt an einer Hashimoto-Enzephalopathie litten. Eine primäre kognitive Fatigue wäre auch pathophysiologisch bei der HT nicht zu erwarten, gleichzeitig jedoch in sekundärer Form in Folge schmerz- oder stimmungsbedingter Schlafstörungen durchaus vorstellbar.

5.2.4 Einschätzung der Leistungsfähigkeit auf der visuellen Analogskala

Hashimoto-Thyreoiditis Patienten schätzten ihre Fähigkeiten in **Motorik und Kognition (VAS) zum Untersuchungszeitpunkt signifikant niedriger ein** als die gesunden Kontrollprobanden (Tabelle 10). Dies deckt sich mit den Erkenntnissen aus anderen Studien, dass Hashimoto-Patienten häufiger über Beeinträchtigungen im Alltag berichten (Ott et al., 2011).

Bei der subjektiven Einschätzung der motorischen Leistungsfähigkeit war über den Untersuchungszeitraum eine kaum relevante Abnahme bei den Kontrollen zu erkennen, bei den Patienten zeigte sich ein U-förmiger Verlauf mit der niedrigsten subjektiv empfundenen

Leistungsfähigkeit zum Zeitpunkt der mittleren Messung. Die Zunahme zum Ende der Untersuchung lässt eine Mobilisierung der Reserven und Motivation der Hashimoto-Patienten vermuten (Abbildung 7).

Beide Gruppen ermüden subjektiv stärker kognitiv als motorisch, wobei die Gruppe der HT Patienten einen stärkeren Abfall angab als die Kontrollgruppe (Abbildung 8).

Subjektive Fatigue, welche mittels VAS erhoben wurde, und objektive Fatigue, welche mittels linearer Trends abgebildet wurde, korrelierten nicht relevant miteinander. Es zeigten sich wenige signifikante Korrelationen und diese waren schwach ausgeprägt, weswegen kein nennenswerter Zusammenhang anzunehmen ist.

5.2.5 Korrelation Fatigue und organische Befunde

Der lineare Trend in den motorischen und kognitiven Testungen bei HT korrelierte nicht mit den Laborbefunden (Titer für Anti-TPO, TSH, fT3 und fT4) (Tabelle 11).

Die Studie von Ott et al. zeigte jedoch, dass die Höhe der Anti-TPO-Titer mit der Beeinträchtigung der Lebensqualität bei euthyreoten Hashimoto-Thyreoiditis Patientinnen korrelierte (Ott et al., 2011). Gleichzeitig zeigte diese Studie ebenfalls, dass die Höhe der TSH, fT3 und fT4-Werte keinen Einfluss auf die Symptomatik und Lebensqualität haben. Die Symptomatik bei den euthyreoten Patientinnen wird somit vermutlich durch die autoimmunen Prozesse an sich bestimmt. Die Hypothyreose stellt einen zusätzlich begünstigenden Faktor dar, ist jedoch an sich nicht maßgebend. Wichtig ist jedoch anzumerken, dass bei der Studie von Ott et al. die subjektive Symptomatik anhand eines Symptom-Fragebogens und des SF-36 Fragebogens erfasst wurde (Ott et al., 2011). In unserer Studie berufen wir uns jedoch auf die objektiv messbare motorische Fatigue.

Alle Patienten der vorliegenden Studie befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in einer euthyreoten Stoffwechsellage. Die Messwerte für die motorische und kognitive Fatigue sind somit primär auf die Hashimoto-Erkrankung an sich und nicht auf eine mögliche Hypothyreose zurückzuführen. Dadurch ist der Einfluss des Störfaktors Hypothyreose, welcher auch mit einer verstärkten Ermüdung einhergeht, sehr unwahrscheinlich.

5.2.6 Subjektive Fatigue, Schmerz, Schlaf und Depression als Kovariablen der Fatigue

In der Auswertung der Selbstbeurteilungsfragebögen zeigte sich, dass Hashimoto-Patienten signifikant höhere Neigungen zu gedrückter Stimmung, einem gestörten Schlafverhalten und subjektiv erlebter Fatigue zeigten (Tabelle 4). Die Gruppe der Hashimoto-Patienten beschrieb

außerdem häufiger intensivere Schmerzempfindungen und eine signifikant stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität (Pain Severity und Pain Interference Score) (Tabelle 4).

Die Hashimoto-Patienten erzielten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen doppelt so hohe Scores für die subjektive motorische und kognitive Fatigue (FSMC) wie die gesunden Kontrollen. Der Unterschied war statistisch signifikant. Diese Beobachtung deckt sich mit der bekannten Symptomatik der Hypothyreose, jedoch waren alle Teilnehmer unserer Studie zum Untersuchungszeitpunkt euthyreot. In der Studie von Ott et al. wurde nachgewiesen, dass Patientinnen mit erhöhten TPO-Titern nach Auswertung von Fragebögen häufiger über subjektive Symptome der Fatigue und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität klagen als Patientinnen, deren TPO-Werte im Normbereich lagen. (Ott et al., 2011).

In der linearen Regressionsanalyse zeigte sich, dass die subjektive Fatigue (gemessen am FSMC) signifikant von Depressivität, gestörten Schlafverhalten und vermehrten Schmerzempfinden beeinflusst wurde (Abbildung 13). Im Gegensatz dazu zeigte sich die objektiv gemessene Fatigue (linearer Trend 6-Minuten-Gehtest) als unabhängig von diesen Variablen. Somit trat die objektive Fatigue demzufolge unabhängig von der subjektiven Fatigue auf. Gleichzeitig zeigt es, dass die Wahrnehmung der Erschöpfung bei den Patienten maßgeblich von Kofaktoren wie gestörten Schlafverhalten, Schmerz und Stimmung geleitet wird, was durchaus einen therapeutischen Ansatz bieten könnte.

Der ausgeprägte Zusammenhang zwischen subjektiver Fatigue (motorisch und kognitiv) und Depressivität stimmt mit bereits bekannten Untersuchungen überein (Robinson et al., 2015). Die weiteren Zusammenhänge zwischen subjektiver Fatigue und gestörtem Schlafverhalten sowie zwischen Fatigue und schmerzbedingter Beeinträchtigung der Alltagsbewältigung wurden ebenfalls bereits beschrieben (Lentz et al., 1999).

Unsere Studienergebnisse konnten keine Korrelationen zwischen subjektiver Fatigue und dem BMI aufzeigen. Es gelang jedoch eine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und der motorischen Fatigue (linearer Trend beim 6MWT) darzustellen. Ein höherer BMI führte zu verstärkter Ermüdung (Tabelle 12). Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass die subjektive Fatigue unabhängig von der objektiven Fatigue war. Ein hoher BMI stand außerdem im Zusammenhang mit gesteigerter Schmerzempfindung und der Beeinträchtigung durch diese (Daten nicht dargestellt). Dieses Phänomen wurde bereits in mehreren Studien beschrieben (Stone und Broderick, 2012; Okifuji und Hare, 2015). Der Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und dem Auftreten von chronischen Schmerzen ist sehr komplex und durch das Zusammenspiel mehrerer Variablen bestimmt (strukturelle Veränderungen des Gewebes

bedingt durch das Übergewicht, Entzündungsmediatoren, Depressivität, Schlafstörungen, Lebensstil) (Okifuji und Hare; 2015).

Patienten mit HT zeigten im Vergleich zu den Kontrollprobanden höhere Scores für gedrückte Stimmung und gestörtes Schlafverhalten. Dies könnte daran liegen, dass Patienten mit einer chronischen Autoimmunerkrankung wie der HT häufiger von psychosozialen Problemen und Problemen in der Krankheitsverarbeitung betroffen sind (Lin et al., 2016). Drei Kontrollpersonen (9%) und acht Hashimoto-Patienten (33%) erreichten ADS-K-Werte von mehr als 17, welche auf eine Depression hinweisen können und zumindest weitergehend untersuchungswürdig sind. Somit träten depressive Tendenzen mehr als 3 - fach häufiger bei der Gruppe der Hashimoto-Patienten auf. Diese Beobachtung wird durch andere Studien bestätigt. In einer taiwanesischen Studie von 2016 wird ebenfalls eine höhere Inzidenz von Depression bei der Hashimoto-Kohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe beschrieben, 8.67 vs. 5.49 (Lin et al., 2016). Giynas et al. gelangten in ihrer Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Das Risiko an einer Major Depression oder einer Angststörung zu erkranken wird durch eine Hashimoto-Thyreoiditis erhöht (Giynas et al., 2014).

Es zeigte sich jedoch mittels linearer Regressionsanalyse kein signifikanter Einfluss der Variablen Depressivität, gestörtes Schlafverhalten, subjektiv empfundener Fatigue und Schmerzen auf die objektiv mittels linearen Trends im 6-Minuten Gehstest gemessene Fatigue (Tabelle 8). Es war somit kein Ausschluss der Personen mit erhöhten Scores für Depressivität und gestörtes Schlafverhalten notwendig.

Depressivität zeigte in der vorliegenden Studie einen mittelstarken Zusammenhang zu einem gestörten Schlafverhalten (Daten nicht dargestellt), was sich damit erklären lässt, dass sich Depression und Schlafstörungen gegenseitig bedingen und verstärken können. Es konnte keine Korrelation von Depression zu Schmerzen und BMI nachgewiesen werden (Daten nicht dargestellt), was eher untypisch ist, da vor allem chronische Schmerzpatienten an einer Depression leiden und Depressive durch einen verminderten psychomotorischen Antrieb eher zu Übergewicht neigen. Diese Divergenz der Beobachtungen kann dadurch bedingt sein, dass ein erhöhter ADS-K Score nur hinweisend auf eine depressive Stimmung ist und nicht gleichzusetzen ist mit der Diagnose einer Depression.

Ein gestörtes Schlafverhalten korrelierte mit einem gesteigertem Schmerzempfinden (Daten nicht dargestellt), was dadurch erklärt werden kann, dass chronische Schmerzen zu Schlafproblemen führen können, da durch den schmerzbedingten physischen und psychischen

Stress kein erholsamer Schlaf mehr möglich ist, aber eben Schmerzwahrnehmung auch durch Schlaf beeinflusst wird.

Schmerzintensität korrelierte sehr stark mit subjektiver Fatigue (Abbildung 9), was dadurch bedingt sein kann, dass starke Schmerzen die Leistungsbereitschaft beeinträchtigen und sich die betroffenen Personen in unserer Studie selbst als weniger leistungsfähig wahrnahmen.

Die Intensität der wahrgenommenen Schmerzen korrelierte mit dem BMI (Daten nicht dargestellt), was dadurch bedingt sein könnte, dass die Betroffenen zu körperlicher Schonung und deswegen zu Übergewicht neigten.

Hashimoto-Patienten gaben signifikant häufiger Schlafstörungen und Schmerzen an als gesunde Vergleichspersonen (Tabelle 4). In einer Studie aus dem Jahr 2017 wurde die starke Assoziation von Hashimoto-Thyreoiditis mit dem Auftreten von Fibromyalgie bestätigt, deren Prävalenz bei 62% lag (Haliloglu et al., 2017). So hatten z.B. auch Anti-TPO-positive Patienten mit rheumatoider Arthritis häufiger eine Fibromyalgie als Anti-TPO-negative Patienten (OR 4.641; 95% CI 2.110-10.207; $P < 0.001$) (Ahmad et al., 2015). Gleichzeitig ist die Definition und Existenz einer Fibromyalgie sehr umstritten, gibt aber sicher Hinweise auf eine Schmerzproblematik. Schlafqualität und Schmerzempfinden beeinflussen sich gegenseitig. Ein gestörtes Schlafverhalten trägt zur Senkung der Schmerztoleranz bei (Lentz et al., 1999) und Schmerzen beeinträchtigen die Schlafqualität (Ohayon, 2005).

6 Zusammenfassung

Systematische Untersuchungen und objektive Daten zur motorischen Fatigue bei Hashimoto-Thyreoiditis existierten bisher nicht. Das Phänomen der Fatigue als Maß physischer und mentaler Erschöpfung wurde unter anderem bei neuromuskulären Erkrankungen beschrieben und bei Patienten mit Myasthenia gravis objektiv belegt (Jordan et al. a, 2017; Jordan et al. b, 2017). Mit dem linearen Trend konnte eine vermehrte motorische und kognitive Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis abgebildet werden (Jordan et al. a, 2017; Jordan et al. b, 2017). In der vorliegenden prospektiven Fall-Kontroll Studie wurde diesem Phänomen bei euthyreoten Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis nachgegangen. Es konnte gezeigt werden, dass der lineare Trend im 6-Minuten-Gehtest die im Vergleich zu Kontrollen vermehrte motorische Fatigue bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis abbilden kann. Dieser Leistungsabfall bestand in der gesunden Kontrollgruppe nicht. Die bei Hashimoto-Thyreoiditis Patienten häufig beschriebene subjektive motorische Fatigue konnte somit objektiviert werden, korreliert jedoch nicht mit der subjektiven Wahrnehmung für Ermüdung. Die Regressionsanalyse zeigte, dass die Faktoren Depression, gestörtes Schlafverhalten, subjektiv erlebte Fatigue und Schmerzen keinen Einfluss auf die objektive mittels des 6-Minuten-Gehtest ermittelte motorische Fatigue haben. Verstärkte kognitive Fatigue bestand bei Hashimoto-Thyreoiditis Patienten nicht.

Die gemessene motorische Fatigue der Hashimoto-Thyreoiditis Patienten korrelierte weder mit Laborparametern des Hormonstoffwechsels, klinischer Chemie und immunologischen Parametern noch neurophysiologisch - klinischen Befunden.

Auf Fragebögen basierende Daten konnten zeigen, dass Hashimoto-Thyreoiditis Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe häufiger über depressive Symptome, gestörtes Schlafverhalten, subjektiv Beeinträchtigungen im Alltag durch das Erleben von Fatigue und Schmerzen berichteten und diese Parameter miteinander korrelierten.

Die Ergebnisse regen an, weiteren Untersuchungen der muskulären Beteiligung der Hashimoto-Thyreoiditis in größeren Patientenkollektiven nachzugehen. Einen hinreichenden Erklärungsansatz für diese Beobachtungen gibt es nicht, gleichzeitig sind immunologisch metabolisch vermittelte Mechanismen im Muskel naheliegend. Wesentlich ist jedoch auch, dass sich aus den Ergebnissen der Arbeit wichtige interdisziplinäre therapeutische Aspekte hinsichtlich der Behandlung von Schmerzen und Psyche bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis ableiten lassen.

7 Literaturverzeichnis

Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago F (1999) The Spectrum of Thyroid Disorders in an Iodine-Deficient Community: The Pescopagano Survey. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84: 561–66.

Ahmad J, Blumen H, Tagoe CE (2015) Association of Antithyroid Peroxidase Antibody with Fibromyalgia in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology International* 35: 1415–21.

Al-shair K, Kolsum U, Singh D, Vestbo J (2016) The Effect of Fatigue and Fatigue Intensity on Exercise Tolerance in Moderate COPD. *Lung* 194: 889–95.

Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, Janardhan V, Dubey N, Kinkel PR (2000) Fatigue in Multiple Sclerosis and Its Relationship to Depression and Neurologic Disability. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 6: 181–85.

Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E (2009) The PRIAMO Study: A Multicenter Assessment of Nonmotor Symptoms and Their Impact on Quality of Life in Parkinson's Disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 24: 1641–49.

Biondi B, Cooper DS (2008) The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews* 29: 76–131.

Blesch KS, Paice JA, Wickham R, Harte N, Schnoor DK, Purl S, Rehwalt M, Kopp PL, Manson S, Coveny SB (1991) Correlates of Fatigue in People with Breast or Lung Cancer. *Oncology Nursing Forum* 18: 81–87.

Braun B, Blank W (2006) Sonographie der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. *Der Internist* 47: 729–48.

Braverman LE (1994) Iodine and the Thyroid: 33 Years of Study. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 4: 351–56.

Brickenkamp R, Schmidt-Atzert L, Liepmann D (2010) Test D2 – Revision Aufmerksamkeits- Und Konzentrationstest. 1. Auflage. Hogrefe Verlag.

Brix TH, Hansen PS, Ohm Kyvik K, Hegedüs L (2004) Aggregation of Thyroid Autoantibodies in First-Degree Relatives of Patients with Autoimmune Thyroid Disease Is Mainly Due to Genes: A Twin Study. *Clinical Endocrinology* 60: 329–34.

Brix TH, Knudsen GP, Kristiansen M, Ohm Kyvik K, Orstavik KH, Hegedüs L (2005) High Frequency of Skewed X-Chromosome Inactivation in Females with Autoimmune Thyroid Disease: A Possible Explanation for the Female Predisposition to Thyroid Autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90: 5949–53.

Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM (1982) Two-, Six-, and 12-Minute Walking Tests in Respiratory Disease. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 284: 1607–8.

Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC (2000) The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Archives of Internal Medicine* 160: 526–34.

Chabchoub G, Uz E, Maalej A, Mustafa CA, Rebai A, Mnif M, Bahloul Z, Farid NR, Ozelik T, Ayadi H (2009) Analysis of Skewed X-Chromosome Inactivation in Females with Rheumatoid Arthritis and Autoimmune Thyroid Diseases. *Arthritis Research & Therapy* 11: R106.

Chaudhuri A, Behan PO (2000) Fatigue and Basal Ganglia. *Journal of the Neurological Sciences* 179: 34–42.

Chen MK (1986) The Epidemiology of Self-Perceived Fatigue among Adults. *Preventive Medicine* 15: 74–81.

Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ (2011) Increased Familial Clustering of Autoimmune Thyroid Diseases. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme* 43: 200–204.

Dobkin BH (2008) Fatigue Versus Activity-Dependent Fatigability in Patients With Central or Peripheral Motor Impairments. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 22: 105–10.

Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA (2003) Effects of a Six Month Treatment with Selenomethionine in Patients with Autoimmune Thyroiditis. *European Journal of Endocrinology* 148: 389–93.

Duyff R, Van den Bosch J, Laman D, van Loon BJ, Linssen W (2000) Neuromuscular Findings in Thyroid Dysfunction: A Prospective Clinical and Electrodiagnostic Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 68: 750–55.

Dzurec LC, Hoover PM, Fields J (2002) Acknowledging Unexplained Fatigue of Tired Women. *Journal of Nursing Scholarship: An Official Publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing* 34: 41–46.

Eldadah BA (2010) Fatigue and Fatigability in Older Adults. *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation* 2: 406–13.

Elsais A, Wyller VB, Loge JH, Kerty E (2013) Fatigue in Myasthenia Gravis: Is It More than Muscular Weakness? *BMC Neurology* 13: 132.

Fahrmeir L, Künstler R, Pigeot I, Tutz G (2012) *Statistik: Der Weg Zur Datenanalyse*. Berlin: Springer.

Figuerola-Vega N, Alfonso-Pérez M, Benedicto I, Sánchez-Madrid F, González-Amaro R, Marazuela M (2010) Increased Circulating Pro-Inflammatory Cytokines and Th17 Lymphocytes in Hashimoto's Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95: 953–62.

Fink H, Hintze G (2010) Die Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis): aktuelle Diagnostik und Therapie. *Medizinische Klinik* 105: 485–93.

Flachenecker P (2017) Fatigue bei Multipler Sklerose – pathophysiologische Aspekte und Abgrenzung zur Depression. *Ärztliche Psychotherapie und Psychosomatische Medizin* 12: 93–101.

Flachenecker P, Müller G, König H, Meissner H, Toyka KV, Rieckmann P (2006) Fatigue in multiple sclerosis. Development and validation of the 'Würzburger Fatigue Inventory for MS. *Der Nervenarzt* 77: 165–66, 168–70, 172–74.

Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiazzo L, Birkmayer GD, Bellanti JA (1999) Therapeutic Effects of Oral NADH on the Symptoms of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 82: 185–91.

Gaab J, Ehlert U (2005) *Chronische Erschöpfung Und Chronisches Erschöpfungssyndrom*. 1. Auflage. Göttingen: Hogrefe Verlag.

Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT (2005) Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90: 581–85, 586-587.

Giynas Ayhan M, Uguz F, Askin R, Gonen MS (2014) The Prevalence of Depression and Anxiety Disorders in Patients with Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis: A Comparative Study. *General Hospital Psychiatry* 36: 95–98.

Grohar-Murray ME, Becker A, Reilly S, Ricci M (1998) Self-Care Actions to Manage Fatigue among Myasthenia Gravis Patients. *The Journal of Neuroscience Nursing: Journal of the American Association of Neuroscience Nurses* 30: 191–99.

Hashimoto H (1912) Zur Kenntniss Der Lymphomatösen Veränderung Der Schilddrüse (Struma Lymphomatosa) 97: 219–48.

Haliloglu S, Ekinci B, Uzkeser H, Sevimli H, Carliloglu A, Macit PM (2017) Fibromyalgia in Patients with Thyroid Autoimmunity: Prevalence and Relationship with Disease Activity. *Clinical Rheumatology* 36: 1617–21.

Hautzinger M, Bailer M, Hofmeister D, Keller F (2012) *ADS Allgemeine Depressionsskala*, 2. überarbeitete und neu normierte Auflage.

Hay ID (1985) Thyroiditis: A Clinical Update. *Mayo Clinic Proceedings* 60: 836–43.

Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L (1997) The Dynamics of Serum Thyroglobulin Elimination from the Body after Thyroid Surgery. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 23: 208–10.

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE (2002) Serum TSH, T(4), and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87: 489–99.

Invernizzi P, Miozzo M, Selmi C, Persani L, Battezzati PM, Zuin M, Lucchi S (2005) X Chromosome Monosomy: A Common Mechanism for Autoimmune Diseases. *Journal of Immunology* 175: 575–78.

Jarosz PA, Davis JE, Yarandi HN, Farkas R, Feingold E, Shippings SH, Smith AL, Williams D (2014) Obesity in Urban Women: Associations with Sleep and Sleepiness, Fatigue and Activity. *Women's Health Issues: Official Publication of the Jacobs Institute of Women's Health* 24: 447-454.

Jason LA, Evans M, Brown M, Porter N (2010) What Is Fatigue? Pathological and Nonpathological Fatigue. *PM&R* 2: 327–31.

Jordan B, Mehl T, Schweden TL, Menge U, Zierz S (2017) Assessment of Physical Fatigability and Fatigue Perception in Myasthenia Gravis: Fatigue in Myasthenia Gravis. *Muscle & Nerve* 55: 657–63.

Jordan B, Schweden TL, Mehl T, Menge U, Zierz S (2017) Cognitive Fatigue in Patients with Myasthenia Gravis: Cognitive Fatigue in MG. *Muscle & Nerve*, March.

Kerr JR, Bracewell J, Laing I, Matthey DL, Bernstein RM, Bruce IN, Tyrrell DA (2002) Chronic Fatigue Syndrome and Arthralgia Following Parvovirus B19 Infection. *The Journal of Rheumatology* 29: 595–602.

Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM (2013) Fatigue and Fatigability in Neurologic Illnesses: Proposal for a Unified Taxonomy. *Neurology* 80: 409–16.

Kocalevent RD, Hinz A, Brähler E, Klapp BF (2011) Determinants of Fatigue and Stress. *BMC Research Notes* 4: 238.

Köhler W, Sieb JP (2008) *Myasthenia Gravis*. 3. Auflage. Bremen: Uni.-Med.

Kopciuch F (2016) Walking Fatigability in Multiple Sclerosis: A Comparison between the 2- and the 6-Minute Walk Test and an Evaluation of Associated Factors. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 59: 43.

Kroencke DC, Denney DR, Lynch SG (2001) Depression during Exacerbations in Multiple Sclerosis: The Importance of Uncertainty. *Multiple Sclerosis* 7: 237–42.

Larizza D, Calcaterra V, Martinetti M (2009) Autoimmune Stigmata in Turner Syndrome: When Lacks an X Chromosome. *Journal of Autoimmunity* 33: 25–30.

Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL (1999) Effects of Selective Slow Wave Sleep Disruption on Musculoskeletal Pain and Fatigue in Middle Aged Women. *The Journal of Rheumatology* 26: 1586–92.

Lewis G, Wessely S (1992) The Epidemiology of Fatigue: More Questions than Answers. *Journal of Epidemiology and Community Health* 46: 92–97.

Li Y, Nishihara E, Kakudo K (2011) Hashimoto's Thyroiditis: Old Concepts and New Insights. *Current Opinion in Rheumatology* 23: 102–7.

Lin IC, Chen HH, Yeh SY, Lin CL, Kao CH (2016) Risk of Depression, Chronic Morbidities, and L-Thyroxine Treatment in Hashimoto Thyroiditis in Taiwan: A Nationwide Cohort Study. *Medicine* 95: 2842.

Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S (1998) Fatigue in the General Norwegian Population: Normative Data and Associations. *Journal of Psychosomatic Research* 45: 53–65.

Loick G, Radbruch L, Kiencke P, Sabatowski R (1999) Fragebogen Schmerz - Brief Pain Inventory Deutsche Version. *Klinik für Anästhesie, Universitätsklinik Köln, Lindena*

Mathis J, Hatzinger M (2011) *Praktische Diagnostik Bei Müdigkeit/Schläfrigkeit*.

McCombe PA, Greer JM, Mackay IR (2009) Sexual Dimorphism in Autoimmune Disease. *Current Molecular Medicine* 9: 1058–79.

McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS (2008) The Incidence of Autoimmune Thyroid Disease: A Systematic Review of the Literature. *Clinical Endocrinology* 69: 687–96.

McLachlan SM, Rapoport B (2004) Why Measure Thyroglobulin Autoantibodies Rather than Thyroid Peroxidase Autoantibodies?. *Thyroid* 14: 510–20.

McLeod DS, Cooper DS (2012) The Incidence and Prevalence of Thyroid Autoimmunity. *Endocrine* 42: 252–65.

Mehl T (2014) *Entwicklung Eines Objektiven Verfahrens Zur Erfassung Motorischer Fatigue*. unveröffentlichtes Manuskript.

Ohayon MM (2005) *Relationship between Chronic Painful Physical Condition and Insomnia*.

Journal of Psychiatric Research 39: 151–59.

Okifuji A, Hare BD (2015) The Association between Chronic Pain and Obesity. *Journal of Pain Research* 8: 399–408.

Olmez I, Moses H, Sriram S, Kirshner H, Lagrange AH, Pawate S (2013) Diagnostic and Therapeutic Aspects of Hashimoto's Encephalopathy. *Journal of the Neurological Sciences* 331: 67–71.

Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, Hermann M (2011) Hashimoto's Thyroiditis Affects Symptom Load and Quality of Life Unrelated to Hypothyroidism: A Prospective Case-Control Study in Women Undergoing Thyroidectomy for Benign Goiter. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 21: 161–67.

Ozcelik T, Uz E, Akyerli CB, Bagislar S, Mustafa CA, Gursoy A, Akarsu N, Toruner G, Kamel N, Gullu S (2006) Evidence from Autoimmune Thyroiditis of Skewed X-Chromosome Inactivation in Female Predisposition to Autoimmunity. *European Journal of Human Genetics* 76: 791–97.

Paul RH, Cohen RA, Goldstein JM, Gilchrist JM (2000) Fatigue and Its Impact on Patients with Myasthenia Gravis. *Muscle & Nerve* 23: 1402–6.

Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P (2009) The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): Validation of a New Instrument to Assess Multiple Sclerosis-Related Fatigue. *Multiple Sclerosis* 15: 1509–17.

Peterson PK, Shepard J, Macres M, Schenck C, Crosson J, Rechtman D, Lurie N (1990) A Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin G in Chronic Fatigue Syndrome. *The American Journal of Medicine* 89: 554–60.

Riemann D, Backhaus J (1996) PSQI—Pittsburgher Schlafqualitätsindex.

Rizzo M, R. T. Rossi RT, Bonaffini O, Scisca C, Altavilla G, Calbo L, Rosanò A, Sindoni A, Trimarchi F, Benvenga S (2010) Increased Annual Frequency of Hashimoto's Thyroiditis between Years 1988 and 2007 at a Cytological Unit of Sicily. *Annales D'endocrinologie* 71: 525–34.

Robinson RL, Stephenson JJ, Dennehy EB, Grabner M, Faries D, Palli SR, Swindle RW (2015) The Importance of Unresolved Fatigue in Depression: Costs and Comorbidities. *Psychosomatics* 56: 274–85.

Sauter C, Zeberholz K, Hisakawa J, Zeitlhofer J, Vass K (2008) A Longitudinal Study on Effects of a Six-Week Course for Energy Conservation for Multiple Sclerosis Patients. *Multiple Sclerosis* 14: 500–505.

Schelling D, Niemann H, Schächtele B (2010) Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test. *Fortschritte Der Neurologie - Psychiatrie*, 78.

- Schifitto G, Friedman JH, Oakes D, Shulman L, Comella CL, Marek K, Fahn S (2008) Fatigue in Levodopa-Naïve Subjects with Parkinson Disease. *Neurology* 71: 481–85.
- Schlaeger R, Fuhr P (2009) Symptomatische Medikamentöse Behandlung Der Fatigue. *Fatigue Bei Multipler Sklerose*, 63–70. Bad Honnef: Hippocampus Verlag.
- Schlichthorst M, Sanci LA, Pirkis J, Spittal MJ, Hocking JS (2016) Why Do Men Go to the Doctor? Socio-Demographic and Lifestyle Factors Associated with Healthcare Utilisation among a Cohort of Australian Men. *BMC Public Health* 16: 1028.
- Sheng P, Hou L, Wang X, Wang X, Huang C, Yu M, Han X, Dong Y (2013) Efficacy of Modafinil on Fatigue and Excessive Daytime Sleepiness Associated with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8.
- Stone AA, Broderick JE (2012) Obesity and Pain Are Associated in the United States. *Obesity* 20: 1491–95.
- Tomer Y, Davies TF (2003) Searching for the Autoimmune Thyroid Disease Susceptibility Genes: From Gene Mapping to Gene Function. *Endocrine Reviews* 24: 694–717.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F (1995) The Incidence of Thyroid Disorders in the Community: A Twenty-Year Follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology* 43: 55–68.
- Vanderpump MP (2011) The Epidemiology of Thyroid Disease. *British Medical Bulletin* 99: 39–51.
- Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y (2003) Sibling Recurrence Risk in Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid* 13: 761–64.
- Villar J, Finol HJ, Torres SH, Roschman-González A (2015) Myopathy in Patients with Hashimoto's Disease. *Investigacion Clinica* 56: 33–46.
- Wagner LI, Cella D (2004) Fatigue and Cancer: Causes, Prevalence and Treatment Approaches. *British Journal of Cancer* 91: 822–28.
- Yin X, Latif R, Tomer Y, Davies TF (2007) Thyroid Epigenetics: X Chromosome Inactivation in Patients with Autoimmune Thyroid Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1110: 193–200.
- Zaletel K (2007) Determinants of Thyroid Autoantibody Production in Hashimoto's Thyroiditis. *Expert Review of Clinical Immunology* 3: 217–23.
- Zaletel K, Gaberšček S (2011) Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Current*

Genomics 12: 576–88.

Zierz S, Jerusalem F (2003) Muskelerkrankungen. 3. Auflage. Thieme.

8 Thesen

1. Bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis lässt sich die motorische Fatigue als Leistungsabfall bei motorisch beanspruchenden Aufgaben im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden darstellen.
2. Für die Darstellung der motorischen Fatigue als Leistungsabfall innerhalb motorisch beanspruchender Aufgaben bei Hashimoto-Thyreoiditis Patienten ist der lineare Trend geeignet.
3. In dieser Studie konnte kein relevanter Zusammenhang zwischen der objektiv gemessenen motorischen Fatigue und der subjektiv erlebten Fatigue der Hashimoto-Thyreoiditis Patienten nachgewiesen werden.
4. Depression und Schmerz haben keinen Einfluss auf die objektiv gemessene motorische Fatigue, jedoch besteht ein Einfluss auf die subjektiv erlebte Fatigue bei Hashimoto-Thyreoiditis Patienten.
5. Die Ergebnisse der Studie können als Hinweise auf eine muskuläre Beteiligung bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis interpretiert werden.
6. Es konnte kein messbarer Zusammenhang zwischen objektiv gemessener motorischer Fatigue und laborchemischen Befunden sowie neuromuskulären Untersuchungen gefunden werden.

9 Anlagen

Anlage 1 Protokollbogen

Protokollbogen Datenerhebung

Erfassung der soziodemografischen Variablen

Geburtsdatum: ____ . ____ . _____

Geschlecht: weiblich männlich

Bildungsabschluss (noch) kein Schulabschluss
 Volksschulabschluss (8. Klasse)
 Hauptschulabschluss (9. Klasse)
 Realschulabschluss/ Mittlere Reife (10. Klasse)
 Fachabitur/ Abitur (12./13. Klasse)
 Hochschulabschluss (Universität/Fachhochschule)

Berufstätigkeit: Studium / Ausbildung
 Teilzeit _____
 Vollzeit _____

Diagnose: _____

Erkrankungsdauer: ____ Monate

Aktuelle Medikation (alle, auch nicht auf die Diagnose bezogene und frei verfügbare Medikamente sowie deren Dosierung)

Raucher nein ja wie viel pro Tag: _____
Letzter Konsum vor _____ Minuten

Aktueller Infekt nein ja

Schlafapnoe Syndrom nein ja

Dominante Hand rechts links (diese Hand für Armkrafttest, Tapping-Aufgabe und Kraftpumpe verwenden)

Rückmeldung erwünscht? ja nein

Motorischer Block

Subjektive Einschätzung der kognitiven und motorischen Leistungsfähigkeit prä Motorischer Block I

Subj. Wert für körperliche Leistungsfähigkeit _____

Subj. Wert für geistige Leistungsfähigkeit: _____

Handkraftmessung

Maximalkraft (1. Durchgang): _____

Maximalkraft (2. Durchgang): _____

Maximalkraft (3. Durchgang): _____

Gemittelte Maximalkraft: _____

Dekrement Prä

Dekrement (%) vor dem Armkrafttest: _____%

Armkrafttest

Sekunden	Anzahl der „Tapps“ dominanter Arm
0-15	
16-30	
31-45	
46-60	
61-75	
76-90	

Dekrement Post

Dekrement (%) nach dem Armkrafttest: _____%

6 – Minuten Gehstest

Minute	Anfang	Innerhalb d. Minute	Ende
1			
2			
3			
4			
5			
6			

Subjektive Einschätzung der kognitiven und motorischen Leistungsfähigkeit post Motorischer Block I

Subj. Wert für körperliche Leistungsfähigkeit _____

Subj. Wert für geistige Leistungsfähigkeit: _____

Kognitiver Block**D 2- R Prä****PASAT**

1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5	12	9	6	6	4	10	9	8	15
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
13	11	10	8	8	9	14	10	7	6
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6	9	10	9	11	9	8	11	13	12
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10	9	8	15	14	7	6	12	11	4
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9
9	13	12	8	9	10	6	13	16	16
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2
12	4	6	12	11	12	9	4	11	10

D 2 Post

Subjektive Einschätzung der kognitiven und motorischen Leistungsfähigkeit post Kognitiver Block

Subj. Wert für körperliche Leistungsfähigkeit _____

Subj. Wert für geistige Leistungsfähigkeit: _____

Anlage 3 BPI

Datum: Uhrzeit:

Nachname: Vorname:

Geburtsdatum: Geschlecht: männlich weiblich

1 Familienstand: ① alleinstehend ③ verwitwet
 ② verheiratet ④ getrennt/geschieden

2 Ihre eigene Ausbildung (bitte geben Sie die Anzahl der Jahre an, die Sie in Ihrer Ausbildung in Schule/ Berufsausbildung/ Studium standen)
Jahre 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
Bezeichnung des Abschlusses:

3 Derzeitige Beschäftigung: (bitte erklären Sie die Bezeichnung; falls Sie nicht arbeiten, als was haben Sie vorher gearbeitet?)

4 Beschäftigung des Partners, der Partnerin:

5 Wie ist Ihre jetzige Beschäftigungsart am besten zu beschreiben?
 ① Außerhalb des Hauses beschäftigt, Vollzeit ④ Berentet
 ② Außerhalb des Hauses beschäftigt, Teilzeit ⑤ Nicht beschäftigt
 ③ Hausfrau/Hausmann ⑥ Anderes

6 Wie lange ist es her, daß Ihnen Ihre Diagnose bekannt wurde? Monate

7 Hatten Sie jemals Schmerzen, die auf Ihre jetzige Erkrankung zurückzuführen sind?
 ① ja ② nein ③ weiß ich nicht genau

8 Als Sie das erste Mal Ihre Diagnose erfuhren, war Schmerz eines der Symptome?
 ① ja ② nein ③ weiß ich nicht genau

9 Wurden Sie im letzten Monat operiert?

① ja ② nein

10 Die meisten von uns haben von Zeit zu Zeit Schmerzen (z.B. Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, bei Verstauchungen). Hatten Sie in der letzten Woche andere als diese Alltagsschmerzen?

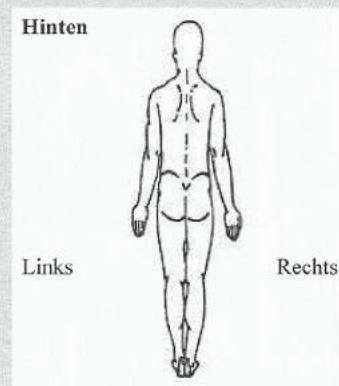
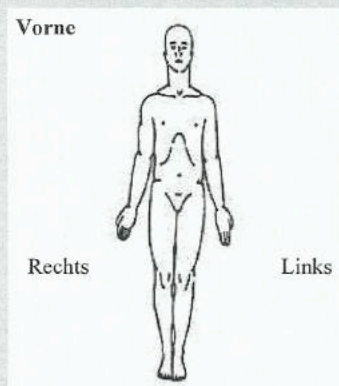
① ja ② nein

Heute:

① ja ② nein

Falls Sie eine der beiden letzten Fragen mit ja beantwortet haben, füllen Sie diesen Bogen bitte weiter aus. Falls Sie beide Fragen mit nein beantwortet haben, sind Sie mit diesem Fragebogen fertig. Danke.

11 Bitte schraffieren Sie in der nachstehenden Zeichnung die Gebiete, in denen Sie Schmerzen haben. Makieren Sie mit "x" die Stelle, die Sie am meisten schmerzt:



12 Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre stärksten Schmerzen in der letzten Woche am besten beschreibt:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
kein Schmerz stärkste vorstellbare Schmerzen

13 Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre geringsten Schmerzen in der letzten Woche angibt:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
kein Schmerz stärkste vorstellbare Schmerzen

14 Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre durchschnittlichen Schmerzen in der letzten Woche angibt:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
kein Schmerz stärkste vorstellbare Schmerzen

15 Kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Schmerzen Sie in diesem Moment haben:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
kein Schmerz stärkste vorstellbare
Schmerzen

16 Welche Dinge und Tätigkeiten lindern Ihre Schmerzen (z.B. Wärme, Medikamente, Ausruhen):

17 Welche Dinge und Tätigkeiten verstärken Ihre Schmerzen (z.B. Gehen, Stehen, etwas Heben):

18 Welche Behandlungen oder Medikamente erhalten Sie gegen Ihre Schmerzen?

19 Bitte denken Sie an die letzte Woche. Wieviel Schmerzlinderung haben Sie durch Behandlungen oder Medikamente erfahren? Bitte kreisen Sie die Prozentzahl ein, die am besten die Schmerzlinderung beschreibt:

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
keine Linderung vollständige Linderung

20 Falls Sie Schmerzmedikamente einnehmen: Wie viele Stunden dauert es, bis Ihre Schmerzen wieder auftreten?

- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Schmerzmedikamente helfen gar nicht | <input type="radio"/> 5 4 Stunden |
| <input type="radio"/> 2 1 Stunde | <input type="radio"/> 6 5 - 12 Stunden |
| <input type="radio"/> 3 2 Stunden | <input type="radio"/> 7 mehr als 12 Stunden |
| <input type="radio"/> 4 3 Stunden | <input type="radio"/> 8 Ich nehme keine Schmerzmedikamente |

21 Worauf führen Sie Ihre Schmerzen zurück? Bitte markieren Sie die Antwort, die am besten zutrifft:

- | | | |
|---|----------------------------|------------------------------|
| 1. Folge der Behandlung (z.B. Medikamente, Operation, Bestrahlung, Prothesen) | <input type="radio"/> 1 ja | <input type="radio"/> 2 nein |
| 2. Primärerkrankung (das ist die Erkrankung, die z. Zt. behandelt und bewertet wird) | <input type="radio"/> 1 ja | <input type="radio"/> 2 nein |
| 3. Eine medizinische Ursache ohne Bezug zur Primärerkrankung (z.B. Arthritis) | <input type="radio"/> 1 ja | <input type="radio"/> 2 nein |

22 Schmerzempfindung: Bitte geben Sie für jedes der nachstehenden Wörter an, ob es für Ihre Schmerzen zutrifft:

dumpf, drückend	gar nicht	0	1	2	3	extrem
pochend, klopfend	gar nicht	0	1	2	3	extrem
brennend, heiß	gar nicht	0	1	2	3	extrem
elektrisierend, einschließend	gar nicht	0	1	2	3	extrem
stechend, bohrend	gar nicht	0	1	2	3	extrem
krampfartig, kolikartig	gar nicht	0	1	2	3	extrem
ziehend, reißend	gar nicht	0	1	2	3	extrem
Schmerz bei leichter Berührung	gar nicht	0	1	2	3	extrem
unerträglich	gar nicht	0	1	2	3	extrem
erschöpfend, ermüdend	gar nicht	0	1	2	3	extrem
schrecklich	gar nicht	0	1	2	3	extrem

23 Bitte kreisen Sie die Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Schmerzen Sie in der letzten Woche beeinträchtigt haben:

Allgemeine Aktivität											
A	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					
Stimmung											
B	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					
Gehvermögen											
C	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					
Normale Arbeit (sowohl außerhalb und Haushalt), Belastbarkeit											
D	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					
Beziehung zu anderen Menschen											
E	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					
Schlaf											
F	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					
Lebensfreude											
G	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					


22 Schmerzempfindung: Bitte geben Sie für jedes der nachstehenden Wörter an, ob es für Ihre Schmerzen zutrifft:

dumpf, drückend	gar nicht	0	1	2	3	extrem
pochend, klopfend	gar nicht	0	1	2	3	extrem
brennend, heiß	gar nicht	0	1	2	3	extrem
elektrisierend, einschließend	gar nicht	0	1	2	3	extrem
stechend, bohrend	gar nicht	0	1	2	3	extrem
krampfartig, kolikartig	gar nicht	0	1	2	3	extrem
ziehend, reißend	gar nicht	0	1	2	3	extrem
Schmerz bei leichter Berührung	gar nicht	0	1	2	3	extrem
unerträglich	gar nicht	0	1	2	3	extrem
erschöpfend, ermüdend	gar nicht	0	1	2	3	extrem
schrecklich	gar nicht	0	1	2	3	extrem

23 Bitte kreisen Sie die Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Schmerzen Sie in der letzten Woche beeinträchtigt haben:

Allgemeine Aktivität											
A	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					
Stimmung											
B	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					
Gehvermögen											
C	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					
Normale Arbeit (sowohl außerhalb und Haushalt), Belastbarkeit											
D	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					
Beziehung zu anderen Menschen											
E	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					
Schlaf											
F	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					
Lebensfreude											
G	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Keine Beeinträchtigung					stärkste Beeinträchtigung					

Anlage 4 FSMC

FSMC_V	VP-Nummer _____ Datum _____	 MARTIN-LUTHER UNIVERSITÄT HALLE-WITTENBERG
--------	-----------------------------	---

Liebe/r TeilnehmerIn,

Bitte geben Sie für die unten stehenden Aussagen an, in welchem Ausmaß diese auf Sie zutreffen. Für die Beantwortung steht Ihnen eine 5-stufige Skala von „trifft gar nicht zu“ bis „trifft völlig zu“ zur Verfügung (pro Aussage bitte nur ein Kreuz). Entscheiden Sie dabei nach Ihrem persönlichen Empfinden und Erleben. Es gibt dabei keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten.

Bitte füllen Sie zunächst einige Angaben zu Ihrer Person aus.

Geburtsdatum _____ (XX.YY.ZZZZ)

Geschlecht weiblich männlich

Krankheiten

- Myasthenia Gravis (generalisierte oder okuläre Form)
- Lambert-Eaton-Syndrom
- Chronique Fatigue
- Krebs (auch wenn erfolgreich behandelt)
- Multiple Sklerose
- Keine der genannten Krankheiten

Erkrankt seit _____ Jahren

Berufstätigkeit _____

Höchster Bildungsabschluss

- (noch) kein Schulabschluss
- Volksschulabschluss (8. Klasse)
- Hauptschulabschluss (9. Klasse)
- Realschulabschluss/ Mittlere Reife (10. Klasse)
- Fachabitur/ Abitur (12./13. Klasse)
- Hochschulabschluss (Universität/Fachhochschule)

Im Vergleich zu früher erschöpfe ich schneller bei/m...	Trifft gar nicht zu	Trifft wenig zu	Trifft teils-teils zu	Trifft ziemlich zu	Trifft völlig zu
... Lösen eines Kreuzwortsels.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Telefonieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... der Hausarbeit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... der Körperpflege.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... sportlichen Aktivitäten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Lesen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Musik hören.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... der Gartenarbeit/ Pflanzenpflege.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Trifft gar nicht zu	Trifft wenig zu	Trifft teils-teils zu	Trifft ziemlich zu	Trifft völlig zu
Wenn ich mich längere Zeit konzentriere, erschöpfe ich schneller als andere Menschen in meinem Alter.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Bewegungen werden im Zustand der Erschöpfung deutlich ungeschickter und unkoordinierter.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meiner Erschöpfungszustände brauche ich heute bei körperlichen Tätigkeiten häufigere und/oder auch längere Ruhepausen als früher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Zustand der Erschöpfung bin ich unfähig, Entscheidungen zu treffen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich fühle mich heute körperlich schneller erschöpft als früher, wenn ich stressigen Situationen ausgesetzt bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meiner Erschöpfungszustände habe ich wesentlich weniger soziale Kontakte als früher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meiner Erschöpfungszustände fällt es mir heute schwerer etwas Neues zu lernen als früher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Berufliche Anforderungen lassen mich geistig schneller erschöpfen als früher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Trifft gar nicht zu	Trifft wenig zu	Trifft teils- teils zu	Trifft ziemlich zu	Trifft völlig zu
Erschöpfungszustände spüre ich besonders stark in den Muskeln.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei körperlicher Anstrengung über einen längeren Zeitraum, habe ich mehr Mühe durchzuhalten als früher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Konzentrationsfähigkeit nimmt bei Stress beträchtlich ab.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Zustand der Erschöpfung bin ich weniger motiviert als andere Menschen Tätigkeiten zu beginnen, die mit körperlichen Anstrengungen verbunden sind.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Denken verlangsamt sich zusehends, wenn es heiß ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Bewegungen werden im Zustand der Erschöpfung eindeutig langsamer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meiner Erschöpfungszustände habe ich heute weniger Lust als früher etwas zu tun, was Nachdenken erfordert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn sich ein Erschöpfungszustand einstellt, bin ich überhaupt nicht mehr in der Lage, schnell zu reagieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Trifft gar nicht zu	Trifft wenig zu	Trifft teils-teils zu	Trifft ziemlich zu	Trifft völlig zu
Im Zustand der Erschöpfung kommen mir bestimmte Worte nicht in den Sinn.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Aufmerksamkeit lässt im Erschöpfungszustand wesentlich schneller nach als früher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn es heiß ist, fühle ich mich hauptsächlich körperlich extrem schwach und energielos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Zustand der Erschöpfung nimmt meine Vergesslichkeit merklich zu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anlage 5 ADS-K

ADS-K

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Aussagen die Antwort an, die Ihrem Befinden während der letzten Woche am besten entspricht/entsprochen hat.

Antworten: 0 selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag)
1 manchmal (1 bis 2 Tage lang)
2 öfters (3 bis 4 Tage lang)
3 meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)

Während der letzten Woche ...	selten 0	manchmal 1	öfters 2	meistens 3
1. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde/Familie versuchten, aufzumuntern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. war ich deprimiert/niedergeschlagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. war alles anstrengend für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. hatte ich Angst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. habe ich schlecht geschlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. war ich fröhlich gestimmt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. habe ich weniger als sonst geredet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. fühlte ich mich einsam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. habe ich das Leben genossen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. war ich traurig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. hatte ich das Gefühl, daß mich die Leute nicht leiden können	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. konnte ich mich zu nichts aufraffen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

1

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar nur während der letzten vier Wochen. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?
(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

- a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

- b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

- c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter oder die Benutzung anderer als angegebener Hilfsmittel erstellt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken, Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quellen gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit keine entgeltliche Hilfe in Anspruch genommen habe.

Halle (Saale), den

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Diese Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle (Saale), den

Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. Stephan Zierz, dafür dass ich an seiner Klinik diese Doktorandenstelle erhielt und so die Möglichkeit hatte dort meine Dissertation anzufertigen.

Ich möchte mich bei Frau Dr. Berit Jordan bedanken für die Möglichkeit, die sie mir bot, unter ihrer Betreuung diese Arbeit zu erstellen. Somit konnte ich wertvolle Erfahrungen im wissenschaftlichen Arbeiten und in der Patientenbetreuung sammeln, welche mir für meine spätere klinische Tätigkeit von großer Hilfe sein werden. Die Arbeit an diesem spannenden Thema, bereitete mir stets Freude und stellte auch eine Herausforderung dar, an der ich wachsen konnte. Dies ist auch der Tatsache zu verdanken, dass sie eine freundliche und zuverlässige Ansprechpartnerin war und mir stets wertvolle Hilfestellungen geben konnte. Ich bin sehr dankbar, dass sie meine Dissertation auch nach ihrem Weggang aus Halle weiterhin betreuen konnte und immer für Fragen zur Verfügung stand. Auch Frau Dr. Theresa Mehl gilt mein Dank, da sie ebenfalls sehr bemüht war mich in die Welt des wissenschaftlichen Arbeitens einzuführen und mir gern bei Fragen und Problemen weiterhalf.

Weiterer Dank gilt all den Teilnehmern dieser Studie, sowie den Arztpraxen Hein und Kölbel und Frau Dr. Spens. Ohne Ihre Unterstützung und Teilnahmebereitschaft wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Ich möchte mich außerdem gerne bei meiner Familie dafür bedanken, dass sie mich stets unterstützt haben und mir Motivation und Kraft gegeben haben meine Arbeit fortzuführen. Ich bin unendlich dankbar dafür solch tolle Menschen an meiner Seite zu haben.

Weiterhin möchte ich meinen Freunden für die tatkräftige Unterstützung und Motivation bei der Fertigstellung dieser Arbeit danken.