

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Immunologie der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Neubauer

Randomisierte, prospektive Doppelblindstudie über die Auswirkung von
Ritalin und Vigil im Vergleich zu einem Placebo auf Fatigue und
Lebensqualität bei Tumorpatienten, die stark wirksame Opioide gegen
ihre Schmerzen erhalten

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Stefan Schild
aus Paderborn

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 30.04.2009

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Dr. A.S. Lübbe

1. Korreferent: Frau Prof. Dr. A. Becker

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Überblick	1
2	Material und Methodik	6
2.1	Studiendesign	6
2.2	Einschlusskriterien	7
2.3	Methylphenidat (Ritalin®)	8
2.3.1	Pharmakologie	8
2.3.2	Anwendungsgebiete	9
2.3.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	10
2.4	Modafinil (Vigil®)	10
2.4.1	Pharmakologie	10
2.4.2	Anwendungsgebiete	11
2.4.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	12
2.5	Placebo	12
2.6	QLQ - C30 Fragebogen	12
2.6.1	Funktionsskalen	13
2.6.2	Symptomskalen	13
2.6.3	Einzelne Items	13
2.6.4	Lebensqualitätsskala	14
2.6.5	Auswertung	14
2.7	MFI - 20 Fragebogen	15
2.7.1	Skalen des MFI - 20 Fragebogens	16
2.7.2	Auswertung der Skalen	16
2.8	Angewandte Testverfahren	16
2.8.1	Deskriptive Statistik	17
2.8.2	Gruppenvergleiche	17
2.8.3	Vergleich der Untersuchungszeitpunkte innerhalb der Gruppen	17

2.8.4	Prüfung von Zusammenhängen	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Deskriptive Statistik	19
3.2	Vergleiche der Untersuchungszeitpunkte innerhalb der Gruppen	21
3.3	Korrelationsanalysen	43
4	Diskussion	49
4.1	Lebensqualitätserfassung bei Palliativpatienten	49
4.2	Einfluss der Psychostimulantien auf Fatigue und Lebensqualität	50
4.3	Funktionsskalen des QLQ - C30 Fragebogens	55
4.3.1	Körperliche Funktion	55
4.3.2	Kognitive Funktion	57
4.3.3	Emotionale Funktion	58
4.3.4	Soziale Funktion	59
4.3.5	Neue Rollenfunktion	60
4.3.6	Zusammenfassung der Funktionsskalen	60
4.4	Symptomskalen des QLQ - C30 Fragebogens	62
4.4.1	Schmerzen	62
4.4.2	Übelkeit und Erbrechen	63
4.4.3	Zusammenfassung der Symptomskalen	64
4.5	Einzelne Items des QLQ - C30 Fragebogens	64
4.5.1	Appetitmangel	65
4.5.2	Atemnot	66
4.5.3	Durchfall	67
4.5.4	Schlafstörungen	67
4.5.5	Verstopfung	68
4.5.6	Finanzielle Auswirkungen	69
4.5.7	Zusammenfassung der einzelnen Items	70
4.6	Schwierigkeiten bei der Patientenrekrutierung	71
4.7	Beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen	72
4.8	Schlussfolgerungen	73
5	Zusammenfassung und Ausblick	76
5.1	Zusammenfassung	76

5.2 Ausblick	77
A Lebenslauf	79
B Verzeichnis der akademischen Lehrer	80
C Danksagung	81
D Ehrenwörtliche Erklärung	82
Literaturverzeichnis	83

Abbildungsverzeichnis

2.1	Methylphenidat	8
2.2	Modafinil	10
3.1	Allgemeine Müdigkeit	23
3.2	Körperliche Müdigkeit	24
3.3	Verminderte Aktivität	25
3.4	Verminderte Motivation	26
3.5	Mentale Müdigkeit	27
3.6	Lebensqualität	28
3.7	Körperliche Funktion	29
3.8	Neue Rollenfunktion	30
3.9	Emotionale Funktion	31
3.10	Kognitive Funktion	32
3.11	Soziale Funktion	33
3.12	Erschöpfung/Fatigue	34
3.13	Schmerzen	35
3.14	Übelkeit und Erbrechen	36
3.15	Appetitmangel	37
3.16	Atemnot	38
3.17	Durchfall	39
3.18	Finanzielle Auswirkungen	40
3.19	Schlafstörungen	41
3.20	Verstopfung	42

Tabellenverzeichnis

3.1	Alter der Patienten in den Studiengruppen in Jahren	20
3.2	Hämoglobin (in mg/dl) der Patienten in den Gruppen vor Studienbeginn .	20
3.3	Lebensqualität / Allgemeine Müdigkeit	43
3.4	Lebensqualität / Körperliche Müdigkeit	43
3.5	Lebensqualität / Erschöpfung - Fatigue	44
3.6	Lebensqualität / Körperliche Funktion	44
3.7	Lebensqualität / Mentale Müdigkeit	44
3.8	Lebensqualität / Verstopfung	45
3.9	Lebensqualität / Schmerzen	45
3.10	Lebensqualität / Schlafstörungen	45
3.11	Lebensqualität / Appetitmangel	45
3.12	Körperliche Funktion / Erschöpfung - Fatigue	46
3.13	Körperliche Funktion / Körperliche Müdigkeit	46
3.14	Körperliche Funktion / Verminderte Aktivität	46
3.15	Kognitive Funktion / Körperliche Funktion	47
3.16	Kognitive Funktion / Mentale Müdigkeit	47
3.17	Kognitive Funktion / Schlafstörungen	47
3.18	Schlafstörungen / Erschöpfung-Fatigue	48
3.19	Schlafstörungen / Körperliche Funktion	48

1 Einleitung und Überblick

„Nicht dem Leben mehr Tage hinzufügen, sondern den Tagen mehr Leben geben“¹

Im Jahr 2004 gab es in ganz Europa insgesamt 2.886.800 Fälle an Tumorerkrankungen, 1.711.000 Patienten verstarben an einer dieser Erkrankungen². Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung der Menschen und dem Zusammenhang zwischen steigendem Alter und zunehmenden Krebsrisiko muss in den nächsten Jahren mit einer weiter steigenden Anzahl an Tumorpatienten gerechnet werden³. Für viele dieser Patienten, die sich in einem nicht mehr heilbaren Stadium ihrer Tumorerkrankung befinden, wird es wichtig sein, dass Maßnahmen ergriffen werden, die nicht nur die Symptome ihrer Krebserkrankung behandeln sondern auch die Lebensqualität verbessern. Diese Ziele der Symptomkontrolle verfolgt die Palliativmedizin. Ursprung des Wortes *palliativ* ist der lateinische Begriff *pallium* (Mantel). Per WHO-Definition aus dem Jahre 2002 wird Palliativmedizin als „Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten, die mit den Problemen konfrontiert sind, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen, und zwar durch Lindern von Leiden, Behandeln von Schmerzen und anderen Symptomen körperlicher und psychosozialer Art“ bezeichnet⁴.

Die erste Palliativstation in Deutschland wurde im Jahre 1983 in Köln gegründet. Anfang des Jahres 2006 gab es in Deutschland bereits 122 Palliativstationen mit insgesamt zwölf Betten pro einer Million Einwohner⁵. Eine ausreichende Versorgung der Tumor-Palliativpatienten wäre ungefähr bei einer Bettenanzahl von 50 pro einer Million Einwohner gewährleistet, von denen 30 durch Palliativstationen und 20 durch Hospize abgedeckt

¹ C. Saunders, Gründerin der Hospizbewegung

² vgl. [Boyle und Ferlay, 2005]

³ vgl. [Quinn u. a., 2003]

⁴ vgl. [WHO, 2002]

⁵ vgl. [DGP, 2008]

sein sollten⁶. Laut einer Umfrage der deutschen Hospizstiftung wünschen sich die meisten Menschen ihre letzte Lebenszeit in ihrer vertrauten Umgebung verbringen zu können, allerdings sterben knapp 90 % der Menschen in Krankenhäusern oder Pflegeheimen. In der letzten Phase einer definitiv unheilbaren Erkrankung und der damit einhergehenden körperlichen und seelischen Leiden fehlt eine ausreichende stationäre und ambulante palliativmedizinische Versorgung. Demnach wird die Palliativmedizin in den kommenden Jahren, sowohl im stationären Bereich durch die Palliativstationen, als auch im niedergelassenen Bereich in Form von ambulanten Palliativnetzwerken, bestehend aus speziell geschulten niedergelassenen Palliativmedizinern und ausgebildeten Pflegekräften, einen deutlich erhöhten Beitrag zur Versorgung dieser Patienten zu leisten haben⁷.

Eines der schwerwiegendsten Symptome, über das in der Literatur bis zu 80 Prozent aller Tumorpatienten berichten, stellt das sogenannte Fatiguesyndrom dar. Fatigue, ein Begriff aus dem englischen und französischen Sprachgebrauch, bedeutet wörtlich übersetzt Müdigkeit und Erschöpfung. David Cella definierte Fatigue bereits im Jahre 1995 folgendermaßen: „Die Tumorererschöpfung, auch Fatigue genannt, bedeutet eine außerordentliche Müdigkeit, mangelnde Energiereserven oder massiv erhöhtes Ruhebedürfnis, das absolut unverhältnismäßig zu vorangegangenen Aktivitäten ist“⁸. Fatigue besteht nach heutigem Kenntnisstand aus mehreren Dimensionen und umfasst körperliche (z.B. verminderte Aktivität, nachlassende körperliche Leistungsfähigkeit), emotionale (z.B. erhöhte Reizbarkeit, Unausgeglichenheit, verminderte Motivation) und psychische (z.B. Angst, Stress, Depressionen) Komponenten.

In einer neueren Definition des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) werden die verschiedenen Dimensionen des Fatigue berücksichtigt: „Fatigue ist ein belastendes, anhaltendes Gefühl von physischer, emotionaler und kognitiver Müdigkeit im Zusammenhang mit Krebs oder einer Krebsbehandlung, welches mit den Alltagsfunktionen interferiert“⁹. Fatigue kann teilweise an Laborwerten wie niedrigem Albumin, niedrigem Natrium und erniedrigtem Hämoglobin festgemacht werden¹⁰. Von einigen Betroffenen wird es als Komplex aus zunehmenden Beschwerden, abnehmender körperlicher Leistungsfähigkeit und abnehmender Energie beschrieben¹¹.

⁶ vgl. [Klaschik u. a., 2001]

⁷ vgl. [Scholz, 2007]

⁸ vgl. [Cella, 2003]

⁹ vgl. [NCCN, 2008]

¹⁰ vgl. [Stone u. a., 2000]

¹¹ vgl. [Aistairs, 1987] und [Pickard-Holley, 1991]

Fatigue kann im Gegensatz zu Müdigkeit im herkömmlichen Sinne nicht durch Kompensationsmechanismen wie Ausruhen und Schlaf verringert werden, selbst nach einer langen Erholungsphase fühlen sich die betroffenen Personen weiterhin matt und niedergeschlagen¹².

Für Fatigue kann nach H. Flechtner¹³ eine Einteilung in Symptom, Syndrom, Erkrankung und Folgewirkung sowie in eine subjektive und eine objektive Dimension vorgenommen werden.

Ausprägungsmöglichkeiten des Fatigue

- Symptom (z.B. bei einer Depression)
- Syndrom (z.B. nach einer Tumorerkrankung)
- Erkrankung (z.B. Chronic Fatigue Syndrom)
- Folgewirkung (z.B. nach Chemo-/ Radiotherapie)

Dimensionen des Fatigue

- Subjektive Dimension (physisch, affektiv, kognitiv etc.)
- Objektive Dimension (Herz-Kreislauf-, Immun-, hämatopoetisches System, etc.)

Spezifische Ursachen für die Entstehung tumorbedingter Fatigue sind bisher nur unzureichend bekannt, als mögliche auslösende Faktoren gelten zum Beispiel die Tumorerkrankung selbst, Tumorlast und Tumorausbreitung, onkologische Behandlungsverfahren (Chemo-, Radiotherapie), Schmerztherapie in Form von stark wirksamen Opiaten sowie zytokinbedingte Effekte (Interleukin 1 und 6, Tumornekrosefaktor alpha)¹⁴. Weitere auslösende Faktoren können Hormonmangelzustände (z.B. Erythropoetin, Schilddrüsenhormon, Cortison), Kachexie, Schmerzen, psychische Folgen der Tumorerkrankung wie Stress und Depression, chronische Infekte oder Mangel an körperlicher Aktivität und ein damit einhergehender Verlust an Muskelmasse sein¹⁵.

In verschiedenen Studien wurde belegt, dass das Fatiguesyndrom multifaktorielle Ursachen hat und aus verschiedenen Dimensionen besteht. Zu den bereits oben genannten

¹² vgl. [Cella u. a., 1998]

¹³ vgl. [Onkodin, 2008]

¹⁴ vgl. [Flechtner und Bottomley, 2003]

¹⁵ vgl. [Irvine u. a., 1994]

Dimensionen der körperlichen, emotionalen, psychischen, subjektiven und objektiven Dimension besteht zudem eine situationsbedingte Dimension, die Faktoren wie das Stadium des Tumorleidens, die aktuelle Schmerztherapie, die Dosierung der Medikamente und deren Nebenwirkungen sowie die stationäre Behandlung der Patienten umfasst. Von Shirley S. Hwang et al. konnten mehrere signifikante Faktoren für die Entstehung von Fatigue identifiziert werden, unter anderem Schläfrigkeit, Atemnot, Schmerzen und Appetitlosigkeit für die körperliche Dimension. Als signifikante Komponente für die psychologische Dimension stellten sich Traurigkeit, Nervosität und Reizbarkeit heraus. Als aussagekräftige Laborparameter wurden ein erniedrigtes Hämoglobin sowie ein erniedrigter Natriumspiegel gefunden. Für die situationsbedingte Dimension zeigte lediglich die Art der Schmerzmedikation eine statistische Signifikanz¹⁶.

Mit zunehmender Dauer und Fortschreiten einer Tumorerkrankung werden immer mehr Patienten von Fatigue betroffen¹⁷. Entscheidend ist, dass die behandelnden Ärzte die Patienten gezielt auf ihre Situation aufmerksam machen, da von vielen Patienten eine Müdigkeit und Schwäche, Abgeschlagenheit, eine Depression und verminderte körperliche Leistungsfähigkeit als unweigerlicher Bestandteil ihrer Krankheit verstanden werden. Vielen Patienten ist nicht bewußt, dass sie unter Fatigue leiden und dieses durch verschiedene Therapien gebessert werden kann. Aus diesem Grund ist es wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, die Fatigue und die daraus resultierenden negativen Folgen für die Patienten, verbessern können.

Die Therapie des Fatiguesyndroms besteht aus mehreren Säulen und wird interdisziplinär in Abstimmung mit dem behandelnden Arzt, dem Pflegepersonal, den Physiotherapeuten und dem Patienten selbst durchgeführt. Soweit dies möglich ist, wird die in Frage kommende Ursache, z.B. eine bestehende Anämie, durch Erythropoetingabe oder Transfusion beseitigt, weiterhin können körperliche Übungen wie Ergometrie und Aerobic zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit beitragen¹⁸. Durch eine medikamentöse Therapie der jeweiligen Symptome, z.B. Linderung der Schmerzen, Verbesserung einer bestehenden Dyspnoe oder Beseitigung einer bestehenden Obstipation, kann die Situation des Patienten und das Ausmaß an Fatigue entschieden verbessert werden. Gleichzeitig kann dadurch die Lebensqualität der betroffenen Patienten erhöht werden.

Zudem ist die seelsorgerische Betreuung der Patienten von besonderer Bedeutung. Ge-

¹⁶ vgl. [Shirley u. a., 2003]

¹⁷ vgl. [Mast, 1998]

¹⁸ vgl. [Dimeo u. a., 1998]

leistet wird diese häufig von Psychoonkologen und Pastoren, da diese den betroffenen Patienten einen Teil ihrer Ängste vor dem bevorstehenden Tod nehmen können. Auch die Physiotherapie spielt in der Palliativmedizin eine wichtige Rolle. Durch aktive (z.B. Mobilisationstechniken, Atemtherapie) und passive Behandlungstechniken (z.B. Lymphdrainage, Massage) können die körperlichen Funktionen der Patienten positiv beeinflusst werden. In einigen Fällen können durch eine zusätzliche Psychostimulantiengabe das Fatiguesyndrom und die kognitive Funktion der Patienten verbessert werden. Für Methylphenidat und Modafinil konnte bereits in verschiedenen Studien ein positiver Effekt auf das Fatiguesyndrom nachgewiesen werden¹⁹.

Bislang liegen jedoch noch keine doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Studien vor, um diese positiven Effekte zu belegen. In den bereits durchgeführten Studien zeigten sich durch Psychostimulantiengabe positive Effekte auf die kognitive Funktion, Lebensqualität, Angst, Schmerzen, Stimmungslage und Müdigkeit der untersuchten Patienten. Um eine eindeutigere Aussage über diese positiven Effekte auf das Fatiguesyndrom treffen zu können, müssen die Psychostimulantien unter definierten Studienbedingungen mit einem Placebo verglichen werden. Dies ist bereits in einer Untersuchung von E. Bruera et al. durchgeführt worden²⁰. In diesem verblindeten Vergleich zeigte Methylphenidat keine signifikanten Vorteile gegenüber einem Placebo.

Aus diesem Grund wurde diese Untersuchung angeregt, die erstmalig den Effekt von zwei Psychostimulantien auf tumorbedingtes Fatigue bei Palliativpatienten in einer doppelt-verblindeten Studie überprüft. Somit wird im folgenden die Wirkung von Methylphenidat und Modafinil auf Fatigue und Lebensqualität bei Palliativpatienten in einer doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Studie an 31 Palliativpatienten untersucht.

¹⁹ vgl. [Escalante, 2003]

²⁰ vgl. [Bruera u. a., 2006]

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Die Arbeit wurde als eine randomisierte, prospektive Doppelblindstudie mit ursprünglich 39 Patienten durchgeführt, von denen 31 in die Endauswertung kamen. Acht Patienten zogen nach wenigen Tagen Studiendauer ihre Einverständniserklärung zurück und brachen die Teilnahme an der Untersuchung ab. Die Patienten sind auf der Palliativstation der Karl-Hansen-Klinik¹ und in der Cecilien-Klinik², einer onkologischen Schwerpunkt-klinik für die Anschlußrehabilitation von Tumorpatienten, im Zeitraum von Mai 2004 bis Juni 2006 rekrutiert worden. Ziel der Untersuchung war es herauszufinden, ob Methylphenidat oder Modafinil im Vergleich zu einem Placebo besser geeignet sind, das Fatiguesyndrom und die Lebensqualität bei Patienten, die eine palliative Behandlung ihrer Krebserkrankung und stark wirksame Opiate gegen ihre Schmerzen erhielten, zu verbessern.

Den Patienten wurde vor Studienbeginn eine ausführliche Patienteninformation überreicht, in der sie über den Aufbau der Studie, eventuell auftretende Nebenwirkungen und die zu erwartenden Vorteile informiert wurden. Entschlossen sich die Patienten an der Studie teilzunehmen, mussten bestimmte Einschlusskriterien erfüllt sein (siehe 2.2). Die Patienten wurden gebeten, den MFI - 20 Fragebogen (ein Fatigue - Fragebogen, der verschiedene Dimensionen des Fatiguesyndroms abbildet) auszufüllen. Gleichzeitig wurde der Karnofsky Performance Status (entspricht einer Skala, mit der Einschränkungen in der Aktivität und Selbstversorgung von Patienten mit malignen Tumoren bewertet werden können) erhoben und ein Routinelabor abgenommen. Die Blutuntersuchung umfasste Blutbild, Kreatinin und Harnstoff sowie Gesamtbilirubin, γ GT, GOP und GPT. Waren diese Werte vereinbar mit den Einschlusskriterien der Studie, wurde den Patienten zusätzlich

¹ Antoniusstraße 19, 33175 Bad Lippspringe

² Lindenstraße 26, 33175 Bad Lippspringe

der QLQ - C30 Fragebogen (Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität von Tumorpatienten) zum Ausfüllen ausgehändigt. Daraufhin wurden die Studienteilnehmer nach dem Zufallsprinzip in drei Studiengruppen eingeteilt. Patienten der Gruppe 1 erhielten jeweils 5 mg Methylphenidat zum Frühstück und zum Mittagessen, Patienten der Gruppe 2 bekamen jeweils 100 mg Modafinil zum Frühstück und zum Mittagessen und Patienten der dritten Studiengruppe erhielten jeweils eine Placebotablette morgens und mittags. Nach 7, 14 und 28 Tagen wurden die Patienten erneut gebeten die beiden Fragebögen zu beantworten, Tag 28 bildete den Endpunkt der Untersuchung.

Da die meisten Patienten im Durchschnitt nur ca. zehn Tage auf der Palliativstation waren, wurde ihnen bei Entlassung die entsprechende Medikation (Methylphenidat, Modafinil, Placebo) für die restliche Studiendauer (bis Tag 28) ausgehändigt. Bei einem Hausbesuch an den Tagen 14 und 28 wurde durch Auskultation des Herzens und nichtinvasive Blutdruckmessung untersucht, ob sich unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Methylphenidat oder Modafinil in Form von Tachykardien, Palpitationen oder Hypertonus zeigten. Des Weiteren wurde eine Blutuntersuchung durchgeführt, mit der die Laborparameter Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff, Gesamtbilirubin, γ GT, GOP und GPT ermittelt wurden. Mit Hilfe dieser Laborwerte konnten negative Arzneimittelwirkungen auf die Funktionen von Leber und Niere ausgeschlossen werden. Die Patienten erhielten daraufhin die Fragebögen QLQ - C30 und MFI - 20 für die verbleibende Studienzeit (Tag 14, Tag 28).

2.2 **Einschlusskriterien**

Vor Durchführung der Studie wurden folgende Kriterien für die teilnehmenden Patienten festgelegt:

- Alter der Patienten > 18 Jahre
- Karnofskyindex $> 30\%$
- Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden (jegliche Art von Tumor) und einer palliativen Zielsetzung bei der Behandlung des Tumors
- Patienten, die ein stark wirksames Opiat gegen ihre Schmerzen erhalten und dieses seit länger als 30 Tagen einnehmen

- Patienten, die unter Müdigkeit und Erschöpfung leiden („Allgemeine Müdigkeit“ des MFI - 20 Fragebogen > 40)
- Patienten ohne tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie innerhalb der letzten 12 Monate, sowie ohne kardio-vaskuläre Ereignisse in Form einer absoluten Arrhythmie oder einem Myokardinfarkt
- Patienten ohne cerebrale Schädigung in Form einer transitorisch ischämischen Attacke oder eines Apoplexes innerhalb des vorangegangenen Jahres

2.3 Methylphenidat (Ritalin[®])

2.3.1 Pharmakologie

Methylphenidat (chemisch: Methyl - ((2 - phenyl - 2(2 - piperidyl)acetat) ist ein Piperidin-Derivat mit zwei Chiralitätszentren, es existieren demnach vier mögliche Enantiomere.

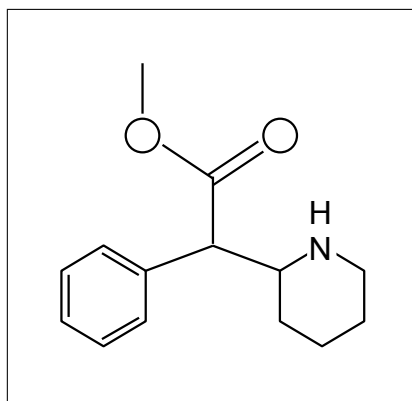


Abbildung 2.1: Methylphenidat

Ritalin³ gehört zur Gruppe der Psychostimulantien, ist in Deutschland verschreibungspflichtig und unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz. Lange Zeit wurde angenommen, dass die Wirkung des Methylphenidat auf eine gesteigerte Transmitterfreisetzung dopaminerger Neurone zurückzuführen ist. Aktuelle Studien scheinen darauf hinzuweisen, dass die Wirkung über eine Dopamin-Wiederaufnahmehemmung durch Bindung an den Dopamintransporter (DAT), insbesondere im Striatum, beruht. In genetischen Studien wurde

³ Hersteller: Novartis International AG, CH-4002 Basel, Schweiz

nachgewiesen, dass die Expression des Dopamintransporters durch chromosomale Polymorphismen beeinflusst wird und dabei ein Zusammenhang zu neuropsychiatrischen Erkrankungen wie dem hyperkinetischen Syndrom besteht. Es konnte nachgewiesen werden, dass Methylphenidat die erhöhte striatale DAT-Verfügbarkeit reduzieren kann, und dass dadurch die dopaminerge Balance im synaptischen Spalt wieder hergestellt werden kann⁴. Des Weiteren wirkt Methylphenidat auch auf die Noradrenalin-Wiederaufnahme und auf serotonerge Zentren. In tierexperimentellen Studien konnte bei Mäusen, die keinen DAT exprimieren, eine Wirkung von Methylphenidat erzielt werden, die offenbar serotonerg vermittelt wird⁵.

Nach oraler Aufnahme wird Methylphenidat schnell und nahezu vollständig resorbiert. Es besteht ein ausgeprägter First-pass Effekt, so dass die absolute Bioverfügbarkeit mit ca. 30% (11 - 51%) der Dosis gering ist. Die Einnahme mit Nahrungsmitteln beschleunigt die Absorption, hat aber keinen Einfluss auf die AUC (Area under the curve, Plasmakonzentration vs. Zeit). Die maximale Plasmakonzentration wird nach einer bis zwei Stunden erreicht, es können sich intra- und interindividuelle erhebliche Unterschiede zeigen. Die Halbwertszeit beträgt eine bis vier Stunden, Methylphenidat wird nahezu vollständig metabolisiert und hauptsächlich zu Ritalinsäure abgebaut, dessen Plasmakonzentration bis zu 50mal höher als die des Methylphenidat ist. Dadurch besteht bei Patienten mit Niereninsuffizienz die Gefahr der Akkumulation, diese spielt aber keine therapeutisch wichtige Rolle, da die pharmakodynamische Aktivität der Ritalinsäure gering ist⁶.

2.3.2 Anwendungsgebiete

Ursprünglich wurde Methylphenidat als Appetitzügler vom Pharmakonzern Novartis entwickelt, heute wird es bei der Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms und der Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab sechs Jahren im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes verwendet, wobei die Tageshöchstdosis 60 mg nicht überschreiten sollte. Die Medikamentengabe sollte einschleichend begonnen werden (10mg/d). Weiterhin kann es bei Patienten mit Narkolepsie eingesetzt werden. Narkolepsie ist eine Erkrankung des Schlaf-Wach Rhythmus, sie äußert sich häufig durch übermäßige Tages-

⁴ vgl. [Krause u. a., 2000]

⁵ vgl. [Gainetdinov u. a., 1999]

⁶ vgl. [Challman und Lipsky, 2000]

schläfrigkeit und imperativen Schlafdrang. Es können sich zudem weitere Symptome wie Kataplexie, Wachträume und Störungen des Nachtschlafes zeigen. Die Tageshöchstdosis beträgt hier ebenfalls 60 mg.

2.3.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig treten Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit und Magenbeschwerden als unerwünschte Wirkungen auf (bei über 10 Prozent der Patienten). Außerdem kann die Einnahme von Ritalin® zu Selbstüberschätzung und erhöhter Risikobereitschaft führen. Des Weiteren können Tachykardien, Arrhythmien, Palpitationen und Hypertonien (bei bis zu 10 Prozent der Patienten) als Veränderungen des Herz- Kreislauf-Systems vorkommen.

2.4 Modafinil (Vigil®)

2.4.1 Pharmakologie

Modafinil (2 - ((Diphenylmethyl)sulfinyl)acetamid) ist ein Racemat, nachfolgende Abbildung stellt die chemische Struktur dar.

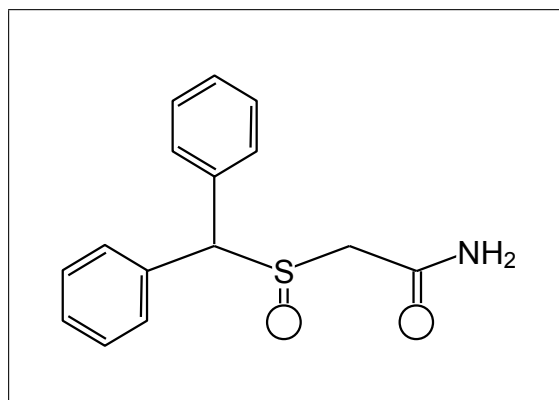


Abbildung 2.2: Modafinil

Modafinil⁷ ist ein vigilanzsteigernder Wirkstoff zur oralen Einnahme, was bedeutet, dass seine pharmakologische Hauptwirkung eine Steigerung der Wachheit ist⁸. Mit Methylphenidat und Amphetaminen besteht keine chemische Verwandtschaft. Modafinil zählt zu den Psychostimulantien und unterlag in Deutschland bis zum 29.02.2008 dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG).

Der zentrale Ort der Wirkung von Modafinil scheint der vordere Hypothalamus und das Amygdala (Mandelkern) zu sein, im Gegensatz zu Methylphenidat zeigen sich keine Stimulationen am Dopaminrezeptor⁹. Weiterhin ist Modafinil kein direkter oder indirekter adrenerger Antagonist, zur Wirkung scheint jedoch ein intaktes alpha1- adrenerges System Voraussetzung zu sein. Nach oraler Einnahme wird die höchste Plasamakonzentration innerhalb von 2 bis 4 Stunden erreicht. Der hauptsächliche Eliminationsweg ist die Metabolisierung in der Leber, daran schließt sich die renale Elimination der inaktiven Metabolite Modafinilsäure und Modafinilsulfon an¹⁰.

Die Eliminationshalbwertszeit von Vigil® nach einer Dosis von 200 mg liegt zwischen 10 und 14 Stunden, bei täglich mehrfacher Einnahme liegt sie bei ca. 15 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis¹¹. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und bei Patienten mit chronischen Nierenfunktionsstörungen sollte die Modafinildosis reduziert werden, da sich in Versuchen mit Leberzirrhosepatienten eine längere Eliminationshalbwertszeit von Modafinil zeigte, bzw. bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung eine verminderte Ausscheidung von Modafinilsäure im Urin.

2.4.2 Anwendungsgebiete

Modafinil ist für die Anwendung bei Patienten mit Narkolepsie zugelassen. Eine weitere Indikation besteht bei schwerem obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom mit exzessiver Tagesschläfrigkeit trotz adäquater CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) - Therapie. Es konnte in einer Studie von Deroche-Gamonet et al. gezeigt werden, dass Modafinil keine verstärkenden Eigenschaften oder Belohnungseffekte auslöst, was daraufhin deutet, dass es sich von *klassischen* Psychostimulantien unterscheidet¹². Daher besitzt Modafi-

⁷ Hersteller: Cephalon GmbH, Fraunhoferstraße 9a, 82152 Martinsried

⁸ vgl. [Lin u. a., 1992]

⁹ vgl. [Simon u. a., 1995]

¹⁰ vgl. [Moachon u. a., 1996]

¹¹ vgl. [Wong u. a., 1999]

¹² vgl. [Deroche-Gamonet u. a., 2002]

nil ein geringes Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential. Die Tagesdosis beträgt 200 - 400mg und sollte auf zwei Dosen, morgens und mittags, verteilt werden oder als Einzeldosis am Morgen eingenommen werden.

2.4.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung treten leichte bis mäßige Kopfschmerzen bei ca. 20 % der Patienten (signifikant häufiger als unter Placebo), sowie Nervosität (17 %) und Schlafstörungen (7 %) auf. Die Behandlung mit Modafinil hat keine signifikanten Auswirkungen auf die kardiovaskulären Parameter Hypertonie und Tachykardie und ein schnelles Absetzen der Behandlung führt nicht zu amphetaminartigen Entzugerscheinungen¹³.

2.5 Placebo

Als Placebo wurden die P - Tabletten der Firma Winthrop verwendet, von denen die Patienten jeweils morgens und mittags eine Tablette zu ihren Mahlzeiten bzw. mit der regulären Medikation erhielten. Die Tablette ist weiß, rund und hat einen Durchmesser von ca. 8 mm. Sie hat die gleiche Farbe wie die Methylphenidat- und Modafiniltabletten und unterscheidet sich nur geringfügig in Größe und Form von diesen (Durchmesser von jeweils 7 mm). Als Bestandteile werden vom Hersteller Lactose -1 -Wasser, Cellulosepulver und Magnesiumstearat angegeben.

2.6 QLQ - C30 Fragebogen

Zur Ermittlung der Lebensqualität wurde der QLQ - C30 Fragenbogen, Version 3.0, der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) verwendet. Der QLQ - C30 Fragebogen wird für zahlreiche Untersuchungen der Lebensqualität im Bereich der Onkologie als Standardinstrument eingesetzt und zeichnet sich durch eine hohe

¹³ vgl. [Cephalon, 2003]

Validität und Reliabilität aus¹⁴. Der Fragebogen besteht aus 30 Einzelfragen und umfasst fünf Funktions- und drei Symptomskalen, sowie eine Lebensqualitätsskala und sechs einzelne Items.

2.6.1 Funktionsskalen

Die fünf erfassten Funktionen zeigen positive Werte an: Je höher der Wert in einer Funktion, desto größer ist das Ausmaß der Funktion und die Leistungsfähigkeit der untersuchten Patienten.

- Körperliche Funktion (Fragen 1 bis 5)
- Neue Rollenfunktion (Fragen 6 und 7)
- Emotionale Funktion (Fragen 21 bis 24)
- Kognitive Funktion (Fragen 20 und 25)
- Soziale Funktion (Fragen 26 und 27)

2.6.2 Symptomskalen

Je größer der Wert des einzelnen Symptomes ist, desto belastender ist das Symptom für die Patienten.

- Fatigue (Fragen 10, 12 und 18)
- Schmerzen (Fragen 9 und 19)
- Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14 und 15)

2.6.3 Einzelne Items

Die einzelnen Faktoren des Fragebogens zeigen einen negativen Zusammenhang: Je höher der einzelne Wert, desto mehr stellt dieses Item ein Problem für die untersuchten Patienten dar.

¹⁴ vgl. [Aaronson u. a., 1993] und [Küchler, 2007]

- Appetitmangel (Frage 13)
- Atemnot (Frage 8)
- Durchfall (Frage 17)
- Finanzielle Auswirkungen (Frage 28)
- Schlafstörungen (Frage 11)
- Verstopfung (Frage 16)

2.6.4 Lebensqualitätsskala

Die Lebensqualität der Patienten wird mit den zwei Fragen 29 und 30 erfasst. Je größer der Wert an Lebensqualität, desto besser für die Patienten.

- Lebensqualität (Fragen 29 und 30)

2.6.5 Auswertung

Die beantworteten Fragebögen wurden mit dem EORTC QLQ - C30 Scoring Manual, dem offiziellen Handbuch der EORTC zur Auswertung des QLQ - C30 Fragebogens, ausgewertet. Alle Fragen, mit Ausnahme der Lebensqualitätsskala (Werte von eins bis sieben), können mit Werten zwischen eins bis vier beantwortet werden und zeigen dementsprechend eine maximale Differenz (Spannweite) von drei (bzw. sechs auf der Lebensqualitätsskala). Alle Skalen und einzelnen Items des Fragebogens ergeben Mittelwerte zwischen 0 und 100.

Ein hoher Wert in der Funktionsskala bedeutet ein hohes Maß an Funktion, ebenso zeigt ein hoher Wert in der Lebensqualitätsskala ein hohes Maß an Lebensqualität an. Auf der Symptomskala hingegen bedeutet ein hoher Wert ein hohes Maß an Symptomen und Problemen¹⁵. Zuerst wird für alle Skalen und Items ein so genannter Rawscore (RS) = Ausgangswert gebildet, der dem Mittelwert der zugehörigen Fragen entspricht.

¹⁵ vgl. [Fayers u. a., 2001]

Formel zur Ermittlung des Ausgangswertes

$$\text{Ausgangswert} = RS(\text{Rawscore}) = \frac{\sum_{i=1}^n I_n}{n}$$

Formel für die Funktionsskalen

$$\text{Wert} = \left(1 - \frac{RS - 1}{\text{Spannweite}}\right) \cdot 100$$

Formel für die Symptomskalen bzw. Auswertung der einzelnen Items

$$\text{Wert} = \frac{RS - 1}{\text{Spannweite}} \cdot 100$$

Formel zur Messung der Lebensqualität

$$\text{Wert} = \frac{RS - 1}{\text{Spannweite}} \cdot 100$$

2.7 MFI - 20 Fragebogen

Mit Hilfe des Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) - 20 Fragebogens wurden die verschiedenen Teilaspekte des Fatiguesyndroms an den vier Zeitpunkten der Studie - Tag 0, Tag 7, Tag 14 und Tag 28 - untersucht. Der Fragebogen beinhaltet 20 Fragen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten von *Ja, das trifft zu* bis *Nein, das trifft nicht zu*. Es werden fünf verschiedene Dimensionen des Fatiguesyndroms gemessen: Allgemeine Müdigkeit, Körperliche Müdigkeit, Mentale Müdigkeit, Verminderte Motivation und Verminderte Aktivität. Der von E. M. A. Smets, B. Garssen und B. Bonke entwickelte Fragebogen wurde an Medizinstudenten, Psychologiestudenten, jungen Assistenzärzten der Inneren Medizin, Tumorpatienten (vor und nach Strahlentherapie), Patienten mit chronischem Fatigue-Syndrom (CFS) und Soldaten auf seine Validität und Reliabilität getestet.

Es zeigte sich, dass die Dimension *Allgemeine Müdigkeit* die höchste Sensitivität besitzt, *Verminderte Motivation* hingegen die geringste. Die Validität der *Mentalen Müdigkeit*

sollte laut den Autoren in weiteren Studien untersucht werden, insgesamt wurde jedoch eine hohe Reliabilität und Validität erreicht¹⁶. Die deutsche Version des Fragebogens wurde für diese Studie freundlicherweise von Herrn Priv.-Doz. Dr. Henning Flechtner, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Otto-von-Guericke Universität in Magdeburg am Städtischen Klinikum Magdeburg, nach Absprache mit der Deutschen Fatigue Gesellschaft durch Herrn Stefan Schild, zur Verfügung gestellt.

2.7.1 Skalen des MFI - 20 Fragebogens

- Allgemeine Müdigkeit (Fragen 1, 5, 12, 16)
- Körperliche Müdigkeit (Fragen 2, 8, 14, 20)
- Verminderte Aktivität (Fragen 3, 6, 10, 17)
- Verminderte Motivation (Fragen 4, 9, 15, 18)
- Mentale Müdigkeit (Fragen 7, 11, 13, 19)

Jede Skala besteht aus 4 Fragen, von denen jeweils zwei Fragen Fatigue bejahen und zwei Fatigue verneinen. Bei den bejahenden Fragen bedeutet ein hoher Wert ein hohes Maß an Fatigue, bei den verneinenden Fragen bedeutet ein hoher Wert ein niedriges Maß an Fatigue. Die Skalen sind ausbalanciert, um eine Beeinflussung auf das Antwortverhalten möglichst gering zu halten.

2.7.2 Auswertung der Skalen

Auf einer Skala kann ein Minimalwert von 4 und ein Maximalwert von 20 erreicht werden. Dieser Wert wird mit fünf multipliziert, sodass ein Prozentwert von maximal 100 erreicht wird.

2.8 Angewandte Testverfahren

Um die Ergebnisse der Fragebögen QLQ - C30 und MFI - 20 statistisch zu analysieren wurden die folgenden Testverfahren angewandt.

¹⁶ vgl. [Smets u. a., 1995]

2.8.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik umfasst die Auswertung der Geschlechterverteilung innerhalb der drei Studiengruppen, des Alters der Patienten und des Hämoglobinwertes der Patienten vor Studienbeginn. In Kreuztabellen wurde mittels *Chi-Quadrat Test* die Verteilung von zwei Variablen geprüft. Bei gleichmäßiger Verteilung der Variablen ist Chi-Quadrat klein und der Wert p groß, gibt es signifikante Unterschiede, wird Chi-Quadrat groß und $p < 0,05$.

2.8.2 Gruppenvergleiche

Folgende Gruppenvergleiche wurden durchgeführt: 2-Gruppenvergleich, 3-Gruppenvergleich, Vergleich der 3 Studiengruppen zu den 4 Untersuchungszeitpunkten.

Als nicht-parametrisches Verfahren (aufgrund der kleinen Studiengruppen) für die Gruppenvergleiche wurde mit dem *Mann-Whitney-U Test* (2-Gruppenvergleich) geprüft, ob zwei Gruppen die gleiche Lage besitzen und ob die mittleren Ränge gleich sind (U-Wert groß, p - Wert groß) oder ob sich signifikante Unterschiede zeigen (U Wert klein, $p < 0,05$).

Zum Beispiel: Vigil vs. Placebo, bzw. Vigil vs. Methylphenidat.

Mit dem *Kruskall-Wallis Test* (3-Gruppenvergleich) wurde geprüft, ob bei mehr als zwei Gruppen die mittleren Ränge gleich sind (Chi-Quadrat klein, p Wert groß), oder ob sich signifikante Unterschiede zeigen (Chi-Quadrat groß, $p < 0,05$).

Zum Beispiel: Soziale Funktion an Tag 7, Methylphenidat vs. Placebo vs. Modafinil

2.8.3 Vergleich der Untersuchungszeitpunkte innerhalb der Gruppen

Mit dem *Wilcoxon Test* für gepaarte Stichproben wurde die Verteilung von zwei Variablen untersucht. Der Unterschied zwischen den zwei gepaarten Variablen ist signifikant, wenn der Z Wert groß ist und der $p < 0,05$.

Zum Beispiel: Emotionale Funktion in der Methylphenidatgruppe Tag 0 vs. Tag 7

2.8.4 Prüfung von Zusammenhängen

Um zeigen zu können, dass bestimmte Zusammenhänge zwischen den einzelnen Items der beiden Fragebögen bestehen (oder nicht), wurden die Items auf eine Korrelation miteinander geprüft. Zum Beispiel: Lebensqualität/Schmerzen

Die Prüfung der Zusammenhänge zwischen den Variablen der Fragebögen wurde mit dem nicht-parametrischen *Spearman's-Rho Verfahren* durchgeführt. Positive ($r > 0$) und negative ($r < 0$) Proportionalität werden unterschieden, wobei 0 bedeutet, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Zusammenhänge sind signifikant, wenn r groß (positiv oder negativ) und $p < 0,05$ ist.

Die statistische Auswertung der Studienergebnisse wurde mit dem Programm SPSS 15.0 durchgeführt¹⁷.

¹⁷ SPSS GmbH Software, Theresienhöhe 13, 80339 München

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Nach Abschluss der Rekrutierung der Studienpatienten wurde die Entblindung der Studie auf der Palliativstation von Stationsärztin Frau E. Schreiner in Anwesenheit von Stationschwester Elke Geßwein durchgeführt. An der Studie nahmen insgesamt 31 Patienten teil, 16 weibliche und 15 männliche.

Die Tumorarten der Patienten teilen sich folgendermaßen auf die drei Studiengruppen auf:

1. Methylphenidatgruppe : Bronchialkarzinom (3), Rektumkarzinom (2), Prostatakarzinom (2), Mammakarzinom (1), Nierenzellkarzinom (1), Ovarialkarzinom (1), CUP (1)
2. Modafinilgruppe : Bronchialkarzinom (6), Pharynxkarzinom (3), Prostatakarzinom (1), Vulvakarzinom (1)
3. Placebogruppe : Bronchialkarzinom (1), Analkarzinom (1), Blasenkarzinom (1), Pharynxkarzinom (1), Pankreaskarzinom (1), Fibrosarkom (1), Sigmakarzinom (1), Multiples Myelom (1), CUP (1)

Die drei Studiengruppen zeigen eine gleichmäßige Verteilung der Geschlechter ($\chi^2 = 0,99, p = 0,61$).

- Methylphenidatgruppe: 5 weibliche und 6 männliche Patienten
- Modafinilgruppe: 7 weibliche und 4 männliche Patienten
- Placebogruppe: 4 weibliche und 5 männliche Patienten

	Methylphenidat (n = 11)	Modafinil (n = 11)	Placebo (n = 9)
Mittelwert	65,6	62,8	64,4
SEM	2,5	2,3	3,7
Median	66	65	65
Std. Abweichung	8,4	7,7	10,9
Minimum	52	49	47
Maximum	81	74	85

Tabelle 3.1: Alter der Patienten in den Studiengruppen in Jahren

SEM = *Standard Error of the mean*, Standardfehler des Mittelwertes; er gibt an, wie stark die Mittelwerte von Zufallsstichproben voneinander abweichen. Berechnet wird der SEM folgendermaßen:

$$\frac{\text{Standardabweichung}}{\sqrt{n}}$$

Es zeigen sich keine signifikanten Altersunterschiede zwischen den Gruppen (*Kruskal-Wallis Test*, $\chi^2 = 0,39$, $p = 0,82$).

	Methylphenidat	Modafinil	Placebo
Mittelwert	10,9	11,1	10,4
Std. Abweichung	0,9	0,8	1,8
SEM	0,3	0,3	0,6

Tabelle 3.2: Hämoglobin (in mg/dl) der Patienten in den Gruppen vor Studienbeginn

Zwischen den drei Studiengruppen ist kein signifikanter Unterschied erkennbar (*Kruskal-Wallis Test*, $\chi^2 = 1,07$, $p = 0,59$). Deutliche Gruppenunterschiede im Ausmaß des Fatigue aufgrund einer bestehenden Anämie können damit ausgeschlossen werden. Der Hämoglobinspiegel ist zwar in allen Studiengruppen erniedrigt, sollte aber erst ab einem Wert unter 10 mg/dl mit Erythropoietin therapiert werden¹. Weiterhin ist das Stadium der jeweiligen Krebserkrankung zu bedenken, da bei weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen eine deutlich verkürzte Lebenserwartung besteht und eine effektive Erythropoietintherapie mindestens mehrere Wochen dauert.

¹ vgl. [Jones u. a., 2004]

3.2 Vergleiche der Untersuchungszeitpunkte innerhalb der Gruppen

Die Vergleiche der Untersuchungszeitpunkte zwischen den Gruppen und die Vergleiche der Untersuchungszeitpunkte innerhalb der Gruppen sind mit den nicht-parametrischen Testverfahren *Kruskal-Wallis*, *Mann-Whitney-U* und *Wilcoxon* durchgeführt worden.

Skalen des MFI-20 /-QLQ - C30 Fragebogens

Die Ergebnisse der beiden Fragebögen werden in folgender Reihenfolge präsentiert:

1. Skalen des MFI - 20 Fragebogens

- Allgemeine Müdigkeit
- Körperliche Müdigkeit
- Verminderte Aktivität
- Verminderte Motivation
- Mentale Müdigkeit

2. Lebensqualitätsskala des QLQ-C30 Fragebogens

- Lebensqualität

3. Funktionsskalen des QLQ-C30 Fragebogens

- Körperliche Funktion
- Neue Rollenfunktion
- Emotionale Funktion
- Kognitive Funktion
- Soziale Funktion

4. Symptomskalen des QLQ-C30 Fragebogens

- Fatigue
- Schmerzen
- Übelkeit und Erbrechen

5. Einzelne Items des QLQ-C30 Fragebogens

- Appetitmangel
- Atemnot
- Durchfall
- Finanzielle Auswirkungen
- Schlafstörungen
- Verstopfung

Alle Diagramme zeigen den Standardfehler des Mittelwertes (SEM = *Standard Error of the mean*). Signifikante Veränderungen innerhalb der Gruppen und signifikante Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen sind mit einem * bzw. ** gekennzeichnet.

Signifikanzniveau

$p < 0,05 =$ signifikant

$p < 0,01 =$ hochsignifikant

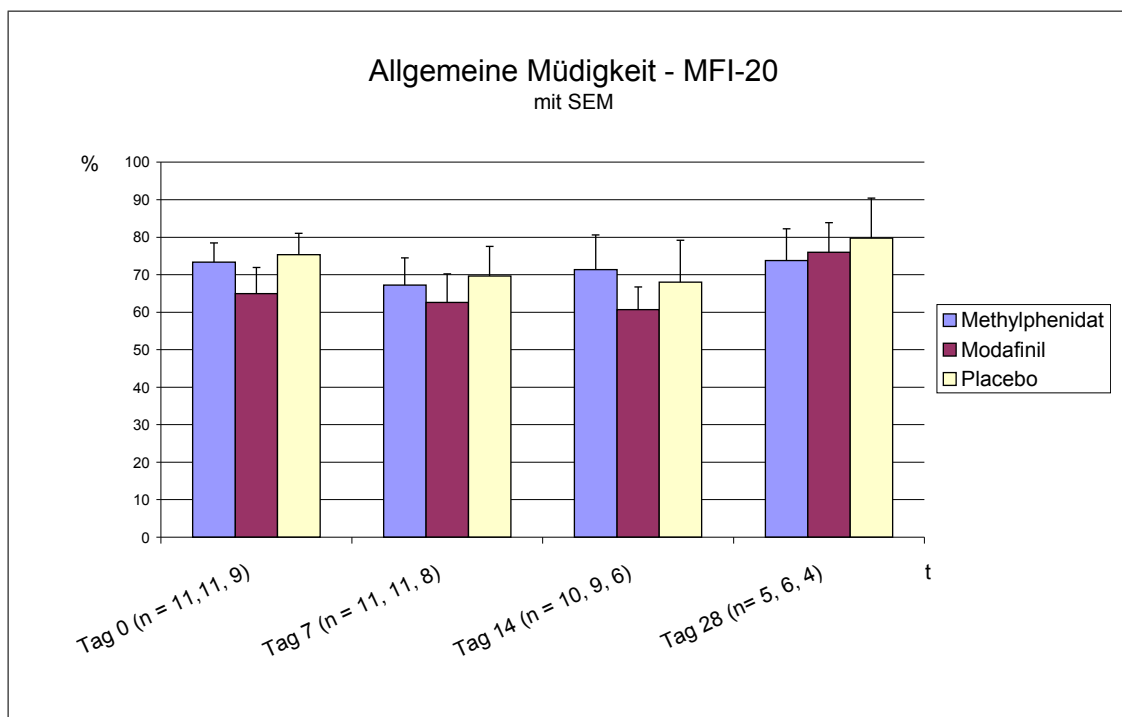


Abbildung 3.1: Allgemeine Müdigkeit

In der Methylphenidatgruppe folgt auf eine Abnahme an Tag 7 ($-8,5\%$) eine Zunahme an Tag 14 ($+6,3\%$) und ein Erreichen des Ausgangswertes der Allgemeinen Müdigkeit an Tag 28 (Tag 0 / Tag 28 = $0,60\%$).

Sowohl in der Modafinil- (Tag 7 $-3,6\%$, Tag 14 -3%) als auch in der Placebogruppe (Tag 7 $-7,6\%$, Tag 14 $-2,3\%$) zeigt sich eine leichte Abnahme bis Tag 14, danach ein Anstieg an Tag 28 (Modafinil $+25,3\%$, Placebo $+17,3\%$).

Insgesamt werden keine deutlichen Veränderungen sichtbar, es bestehen keine signifikanten Unterschiede im 2-Gruppenvergleich (*Mann-Whitney-U Test*, Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,37$, Tag 7 $p = 0,65$, Tag 14 $p = 0,28$, Tag 28 $p = 0,79$. Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,33$, Tag 7 $p = 0,55$, Tag 14 $p = 0,61$, Tag 28 $p = 0,76$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,94$, Tag 7 $p = 0,84$, Tag 14 $p = 0,79$, Tag 28 $p = 0,56$) sowie im 3-Gruppenvergleich (*Kruskal-Wallis-Test*, Tag 0 $p = 0,529$, Tag 7 $p = 0,775$, Tag 14 $p = 0,545$, Tag 28 $p = 0,811$).

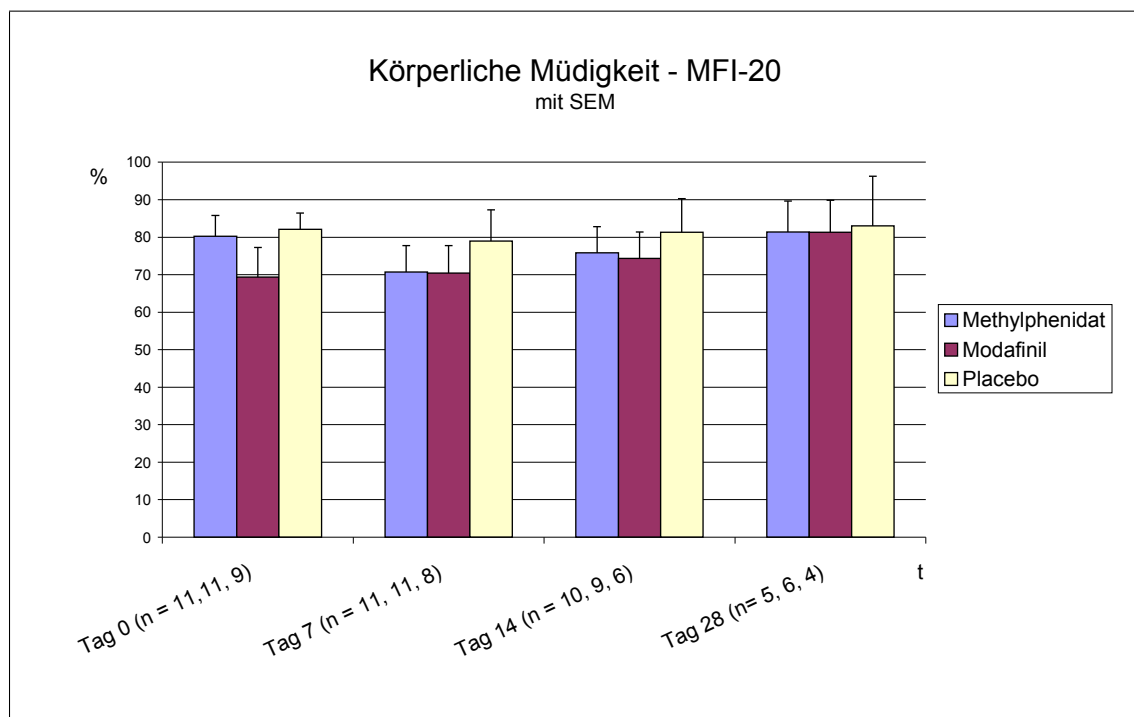


Abbildung 3.2: Körperliche Müdigkeit

Die Körperliche Müdigkeit sinkt von Tag 0 zu Tag 7 in der Methylphenidatgruppe ($-11,9\%$), steigt danach an Tag 14 ($+7,2\%$) an und erreicht an Tag 28 wieder ihren Ausgangswert (Tag 0/Tag 28 = $+1,4\%$).

In der Modafinilgruppe bleibt die Körperliche Müdigkeit bis Tag 7 nahezu konstant ($+1,6\%$), steigt an Tag 14 ($+5,5\%$) und erneut an Tag 28 ($+9,4\%$) an.

In der Placebogruppe wird ein gleich bleibender Verlauf über 28 Tage sichtbar (Tag 7 $-3,8\%$, Tag 14 $+3\%$, Tag 28 $+2,1\%$).

Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich weder im 3-Gruppenvergleich (*Kruskal-Wallis-Test*, Tag 0 $p = 0,489$, Tag 7 $p = 0,594$, Tag 14 $p = 0,748$, Tag 28 $p = 0,987$), noch im 2-Gruppenvergleich (*Mann-Whitney-U Test*, Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,33$, Tag 7 $p = 0,95$, Tag 14 $p = 0,91$, Tag 28 $p = 1,0$. Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,33$, Tag 7 $p = 0,40$, Tag 14 $p = 0,53$, Tag 28 $p = 1,0$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,94$, Tag 7 $p = 0,40$, Tag 14 $p = 0,56$, Tag 28 $p = 0,91$).

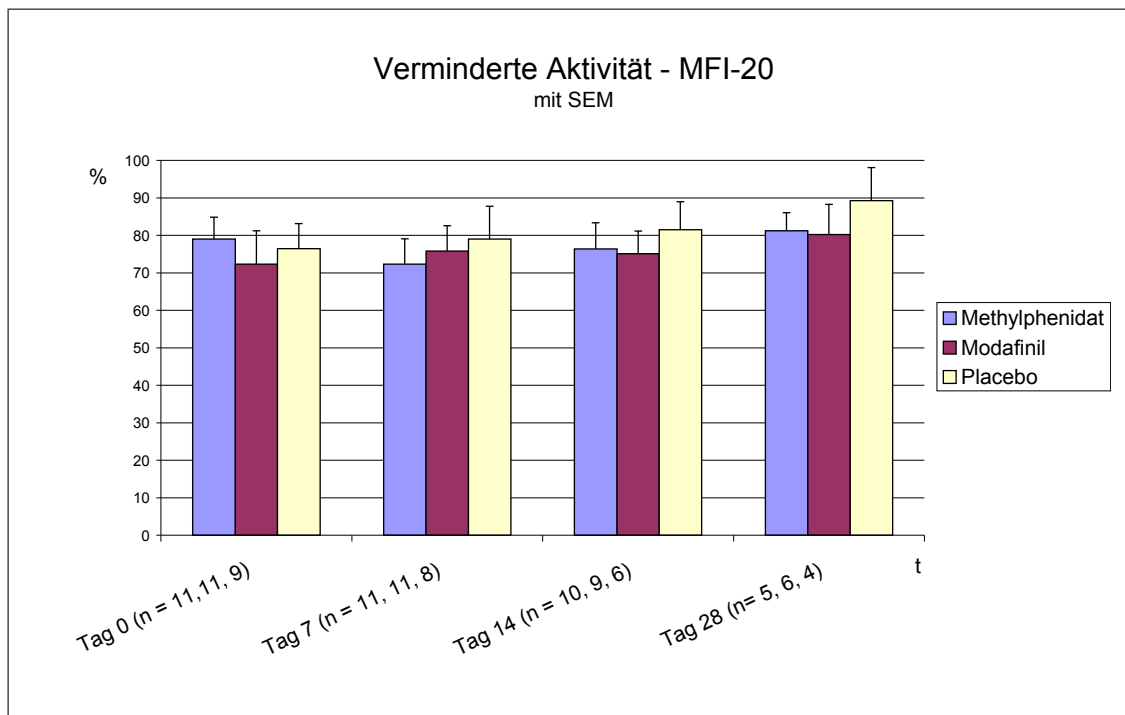


Abbildung 3.3: Verminderte Aktivität

An Tag 7 verringert sich die Verminderte Aktivität in der Methylphenidatgruppe ($-8,5\%$) und steigt danach an Tag 14 ($+5,7\%$) und Tag 28 ($+6,3\%$) wieder auf Ausgangsniveau an (Tag Tag 28 = $+2,8\%$).

In der Modafinil ($+4,9\%$, $-0,9\%$, $+6,7\%$) - und Placebogruppe ($+3,4\%$, $+3,2\%$, $+9,5\%$) zeigt sich eine Tendenz zur kontinuierlichen Zunahme über 28 Tage.

Der 2-Gruppenvergleich (*Mann-Whitney-U Test*, Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,90$, Tag 7 $p = 0,80$, Tag 14 $p = 0,91$, Tag 28 $p = 0,93$. Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,94$, Tag 7 $p = 0,78$, Tag 14 $p = 0,61$, Tag 28 $p = 0,35$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,71$, Tag 7 $p = 0,55$, Tag 14 $p = 0,88$, Tag 28 $p = 0,56$) sowie der 3-Gruppenvergleich (*Kruskal-Wallis Test*, Tag 0 $p = 0,94$, Tag 7 $p = 0,81$, Tag 14 $p = 0,89$, Tag 28 $p = 0,57$) stellen keine signifikanten Unterschiede heraus.

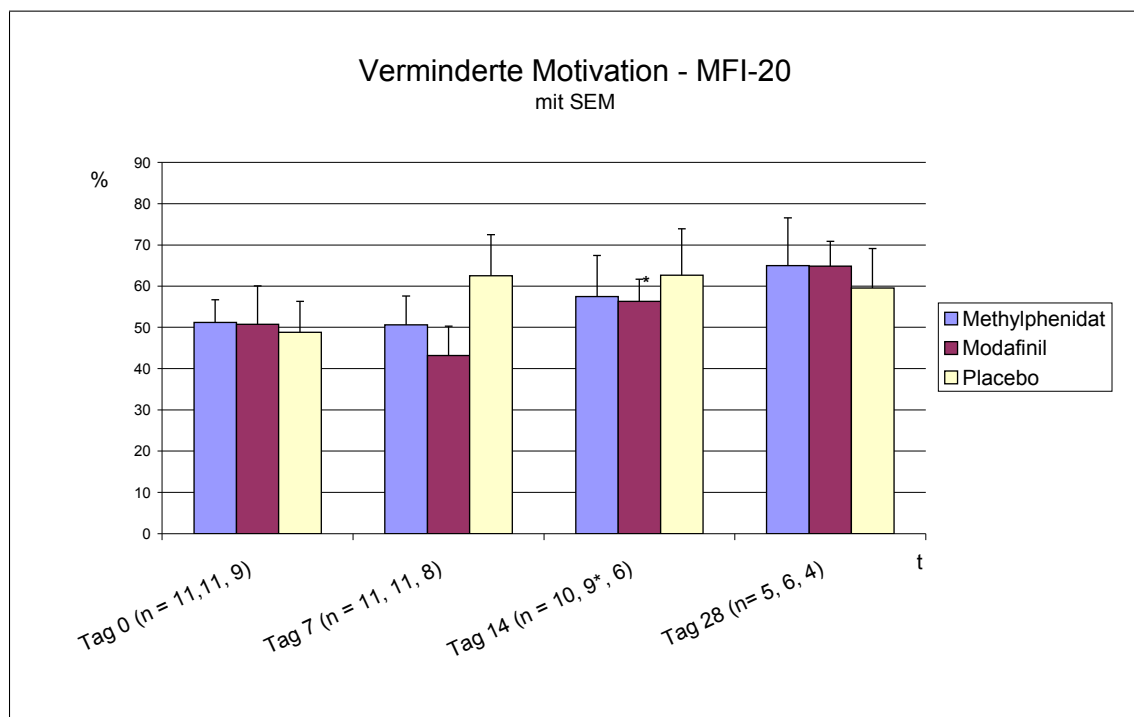


Abbildung 3.4: Verminderte Motivation

In der Methylphenidatgruppe zeigt sich zunächst ein stabiler Wert (Tag 0 / Tag 7 = $-1,1\%$), bevor ein Anstieg an Tag 14 ($+13,6\%$) und erneut an Tag 28 ($+13\%$) erfolgt. Der Endwert an Tag 28 liegt über dem Ausgangswert (Tag 0 / Tag 28 = $+27\%$).

In der Modafinilgruppe kommt es an Tag 7 zu einem Abfall der Verminderten Motivation ($-14,9\%$), an Tag 14 zeigt sich eine signifikante Erhöhung ($+30,5\%$, $4p = 0,048^*$, *Wilcoxon Test*) und an Tag 28 wird ein erneuter Anstieg sichtbar ($+15,1\%$). Der Wert an Tag 28 liegt ebenfalls über dem Ausgangsniveau ($+27,8\%$). In der Placebogruppe erkennt man einen deutlichen Anstieg an Tag 7 ($+28,1\%$, $p = 0,075$), danach zeigt sich ein relativ konstanter Verlauf über Tag 14 ($+0,3\%$) bis Tag 28 ($-5,1\%$).

Im 3-Gruppenvergleich zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (*Kruskal-Wallis Test*, Tag 0 $p = 0,92$, Tag 7 $p = 0,34$, Tag 14 $p = 0,93$, Tag 28 $p = 0,87$). Ebenso gibt es in den 2-Gruppenvergleichen (*Mann-Whitney-U Test*) keine signifikanten Unterschiede (Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,9$, Tag 7 $p = 0,56$, Tag 14 $p = 0,84$, Tag 28 $p = 0,93$. Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,88$, Tag 7 $p = 0,18$, Tag 14 $p = 0,86$, Tag 28 $p = 0,76$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,71$, Tag 7 $p = 0,35$, Tag 14 $p = 0,71$, Tag 28 $p = 0,73$).

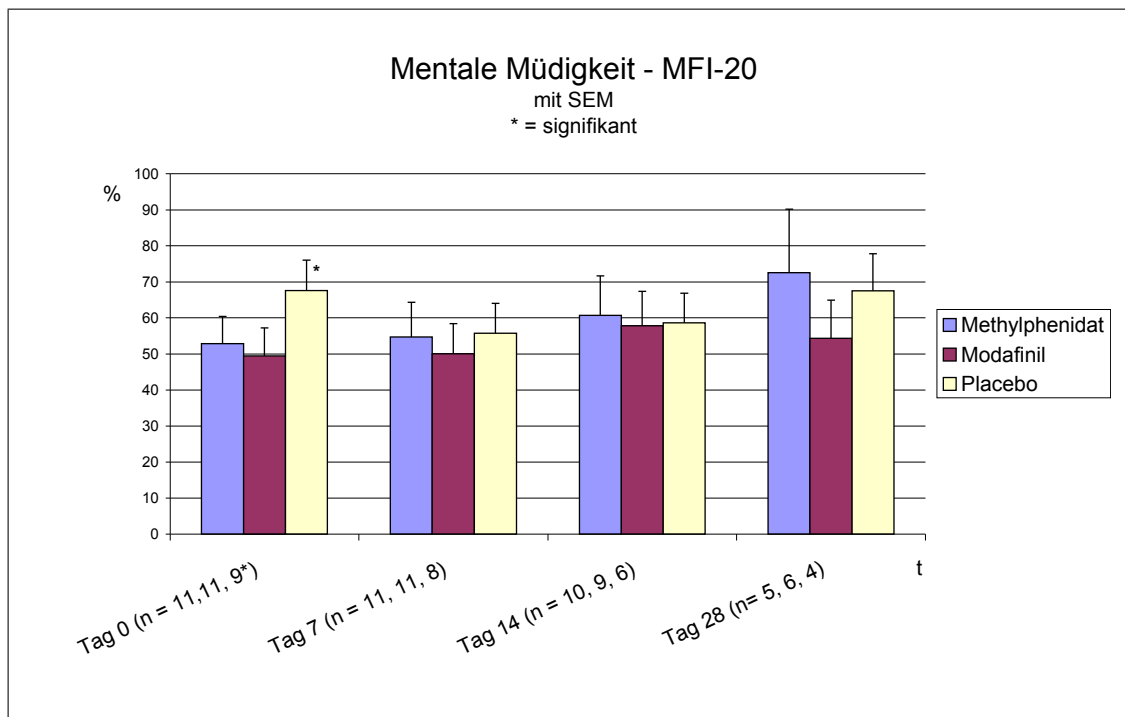


Abbildung 3.5: Mentale Müdigkeit

Wie in Abbildung 3.5 erkennbar besteht in der Methylphenidatgruppe eine Tendenz zur Zunahme der Mentalen Müdigkeit (Tag 7 +3,6%, Tag 14 +10,9%, Tag 28 +19,6%) bis zu Tag 28.

An Tag 0 zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Ausgangswert der Modafinil- und Placebogruppe ($p = 0,038^*$, *Mann-Whitney-U Test*). Dieser Unterschied besteht an Tag 7 nicht mehr. Insgesamt ist in der Methylphenidat- und Modafinilgruppe (Tag 7 +1,3%, Tag 14 +15,4%, Tag 28 -6%) ein Trend zur Zunahme der Mentalen Müdigkeit erkennbar. In der Placebogruppe nimmt diese über Tag 7 (-17,5%) zu Tag 14 (+5,2%) hin ab und steigt am Tag 28 auf Ausgangsniveau (Tag 0 / Tag 28 = -0,09%).

Es werden jedoch keine signifikanten Unterschiede im 3-Gruppenvergleich ersichtlich (*Kruskal-Wallis Test*, Tag 0 $p = 0,96$, Tag 7 $p = 0,88$, Tag 14 $p = 0,95$, Tag 28 $p = 0,43$).

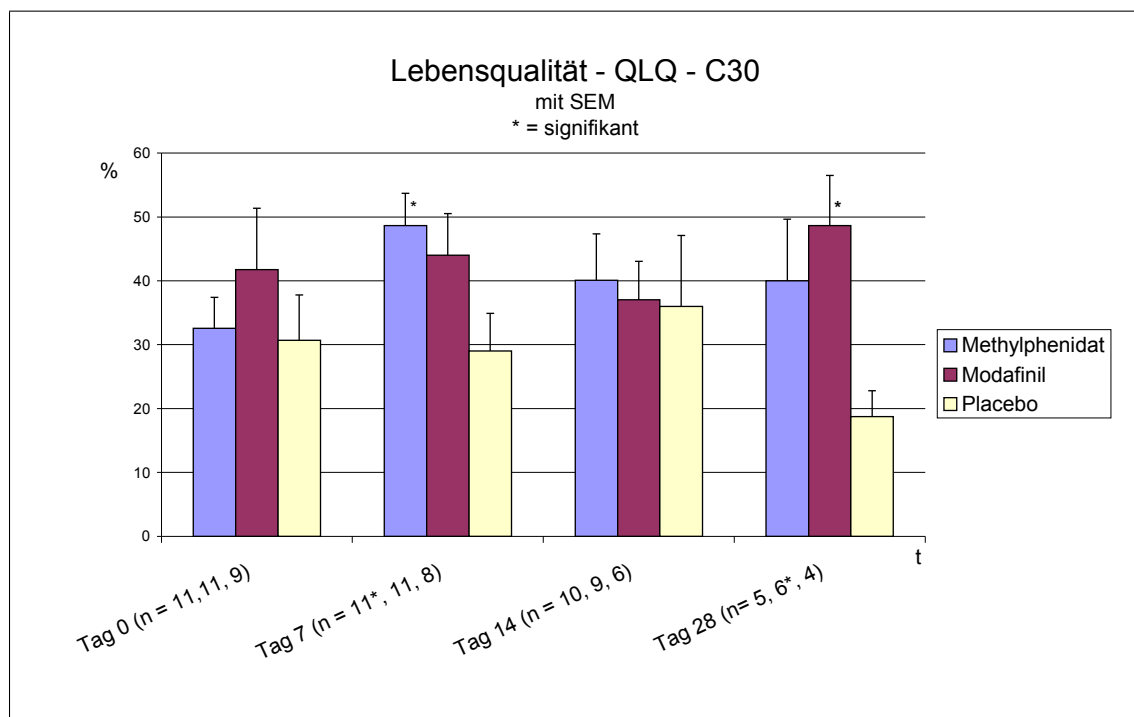


Abbildung 3.6: Lebensqualität

In der Methylphenidatgruppe steigt die Lebensqualität von Tag 0 zu Tag 7 stark an (+49,4%), dieser Anstieg ist herauszustellen, da er mit $p = 0,005^{**}$ statistisch hochsignifikant ist (*Wilcoxon Test*). Der Unterschied zur Placebogruppe an Tag 7 ist deutlich, ist aber nicht statistisch signifikant ($p = 0,051$). Im weiteren Verlauf zeigt sich in der Methylphenidatgruppe ein Abfall zu Tag 14 (-17,6%), der Wert an Tag 28 ist aber höher als der Ausgangswert an Tag 0 (+22,9%). Insgesamt ist ein Trend zur Zunahme der Lebensqualität erkennbar.

In der Modafinilgruppe zeigt sich ebenfalls ein positiver Trend (mit Ausnahme an Tag 14), an Tag 28 wird der Unterschied zur Placebogruppe bedeutsam, dieser ist mit $p = 0,038^*$ statistisch signifikant (*Mann-Whitney-U Test*).

In der Placebogruppe sinkt die Lebensqualität bis Tag 28 (-5,5% an Tag 7, Ausnahme Tag 14, +24,1%), das Ausgangsniveau wird deutlich unterschritten (Tag 0 / Tag 28 = -38,9%).

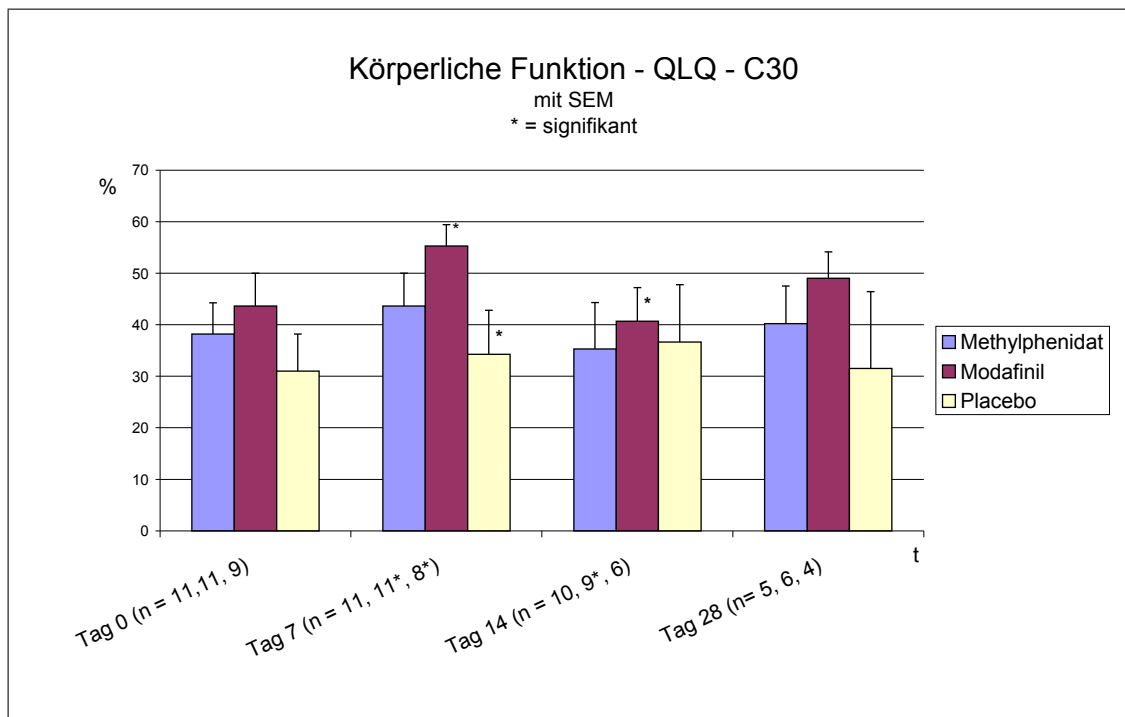


Abbildung 3.7: Körperliche Funktion

Abbildung 3.7 zeigt in der Methylphenidatgruppe eine Steigerung der Körperlichen Funktion an Tag 7 (+14,3%), insgesamt aber ist kein eindeutiger Trend im Verlauf über 28 Tage ersichtlich.

Deutliche Veränderungen zeigen sich in der Modafinilgruppe. Von Tag 0 zu Tag 7 besteht eine deutliche Zunahme der Körperlichen Funktion (+26,7%), dieser Anstieg ist hervorzuheben, da er mit $p = 0,017^*$ (*Wilcoxon Test*) statistisch signifikant ist, gleichzeitig zeigt sich ein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe ($p = 0,033^*$, *Mann-Whitney-U Test*).

Danach fällt die Körperliche Funktion signifikant von Tag 7 auf Tag 14 (-26,4%, $p = 0,02^*$, *Wilcoxon Test*), gefolgt von einem erneuten Anstieg an Tag 28 (+20,5%).

In der Placebogruppe zeigt sich ein leichter Anstieg bis Tag 14 (+10,5%, +7%), danach wird ein Abfall (-14,1%) auf Ausgangsniveau erkennbar.

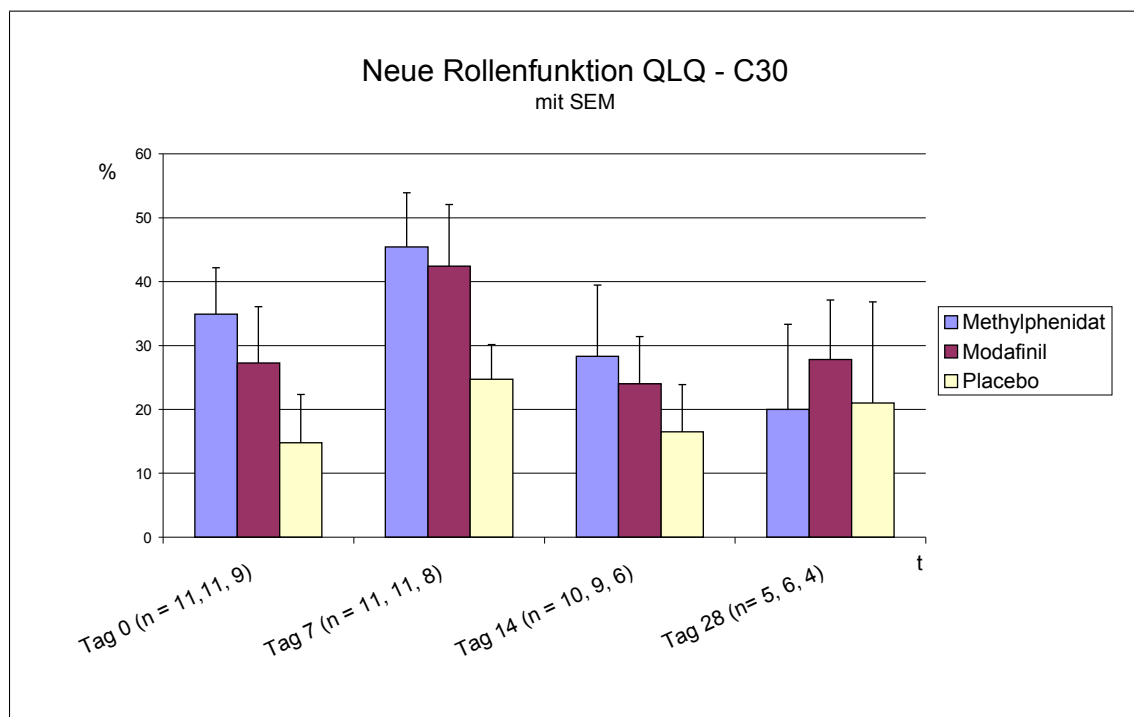


Abbildung 3.8: Neue Rollenfunktion

In der Methylphenidatgruppe steigt der Wert von Tag 0 zu Tag 7 deutlich an (+30,2%), danach fällt er jedoch über Tag 14 (-37,7%) bis Tag 28 ab (-29,3%). Das Ausgangsniveau wird an Tag 28 deutlich unterschritten (-42,7%).

Eine deutliche Zunahme wird an Tag 7 in der Modafinilgruppe erkennbar (+55,7%), dann folgt ein Absinken an Tag 14 (-43,5%), der Wert geht bis auf den Ausgangswert an Tag 28 zurück (+2,05%).

In der Placebogruppe zeigt sich eine Zunahme des Wertes an Tag 7 (+67,5%), gefolgt von einem Absinken an Tag 14 (-33,3%), mit einem erneuten Anstieg an Tag 28 bis über Ausgangsniveau (+42,1%).

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen (*Kruskal-Wallis Test*, Tag 0 $p = 0,196$, Tag 7 $p = 0,273$, Tag 14 $p = 0,828$, Tag 28 $p = 0,652$).

Weiterhin bestehen keine signifikanten Unterschiede in den 2-Gruppenvergleichen (*Mann-Whitney-U Test*, Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,52$, Tag 7 $p = 0,75$, Tag 14 $p = 1,0$, Tag 28 $p = 0,54$, Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,37$, Tag 7 $p = 0,44$, Tag 14 $p = 0,61$, Tag 28 $p = 0,48$, Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,08$, Tag 7 $p = 0,091$, Tag 14 $p = 0,635$, Tag 28 $p = 0,91$).

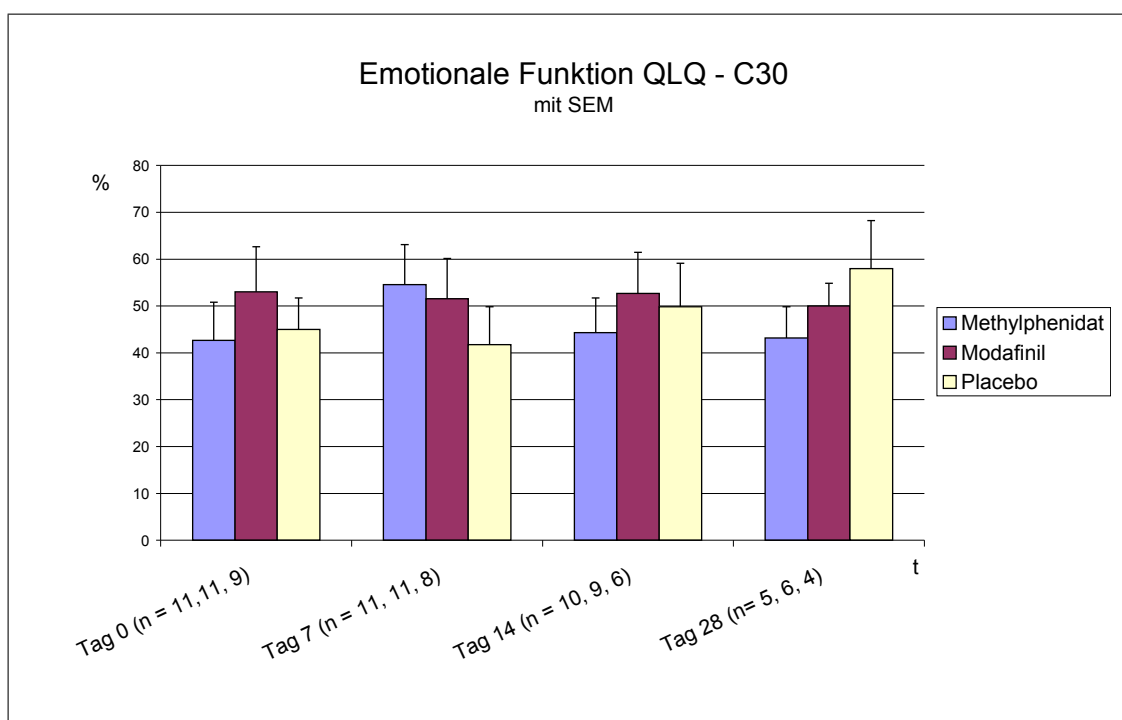


Abbildung 3.9: Emotionale Funktion

Von Tag 0 auf Tag 7 steigt der Wert der emotionalen Funktion in der Methylphenidatgruppe (+27,9%), wohingegen sich eine leichte Abnahme in der Placebogruppe (-7,2%) zeigt. Danach sinkt der Wert in der Methylphenidatgruppe von Tag 7 über Tag 14 (-18,8%) bis zu Tag 28 (-2,5%) auf Ausgangsniveau, bei einer gleichzeitigen Zunahme (+19,35%, +16,4%) in der Placebogruppe. Es wird ein nahezu konstanter Verlauf über 28 Tage in der Modafinilgruppe (-2,7%, +2,2%, -5%) sichtbar.

In den 2-Gruppenvergleichen (*Mann-Whitney-U Test*) sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen (Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,48$, Tag 7 $p = 0,80$, Tag 14 $p = 0,55$, Tag 28 $p = 0,54$. Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,77$, Tag 7 $p = 0,40$, Tag 14 $p = 0,86$, Tag 28 $p = 0,48$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,82$, Tag 7 $p = 0,15$, Tag 14 $p = 0,71$, Tag 28 $p = 0,29$).

Im 3-Gruppenvergleich (*Kruskal-Wallis Test*) zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Tag 0 $p = 0,78$, Tag 7 $p = 0,39$, Tag 14 $p = 0,78$, Tag 28 $p = 0,45$).

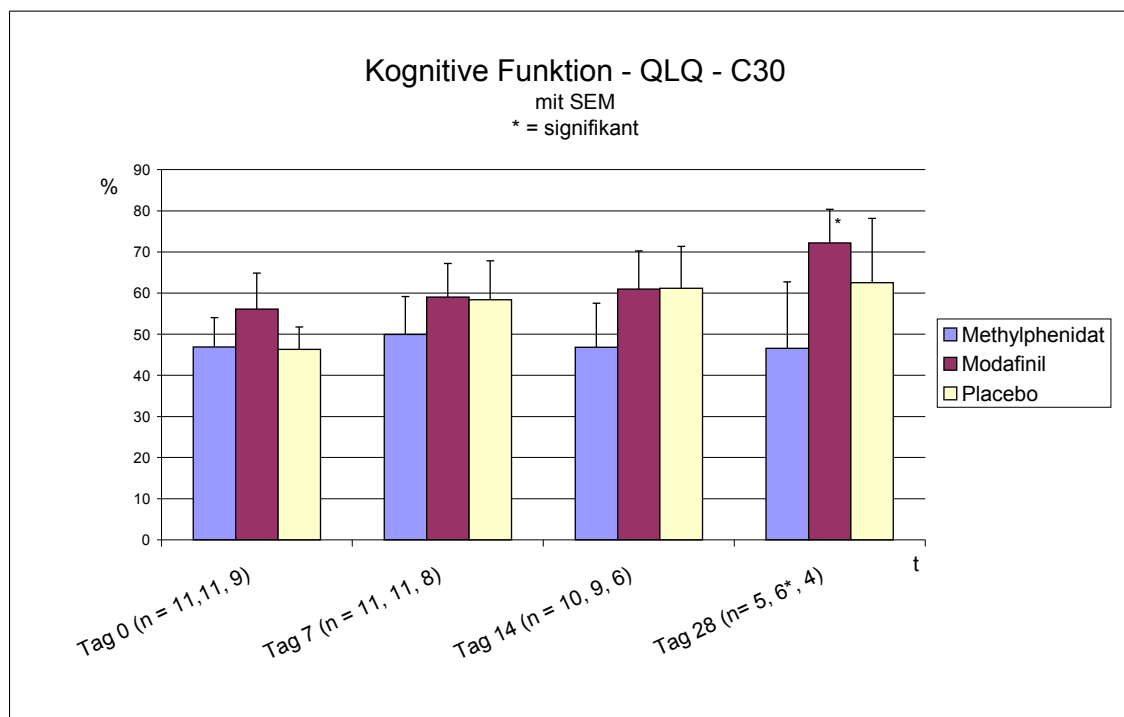


Abbildung 3.10: Kognitive Funktion

Wie in Abbildung 3.10 ersichtlich, zeigt sich ein nahezu konstanter Verlauf in der Methylphenidatgruppe (+6,4%, -6,2%, keine Veränderung).

Dagegen zeigt sich eine kontinuierliche Steigerung der Werte in der Modafinilgruppe von Tag 0 bis Tag 28 (+5,2%, +3,4%, +18,3%). Herauszustellen ist die Veränderung von Tag 0 zu Tag 28, diese ist mit $p = 0,039^*$ statistisch signifikant (*Wilcoxon Test*).

Es zeigt sich ebenfalls eine Zunahme der kognitiven Funktion über 28 Tage in der Placebogruppe (+26%, +4,8%, +2,2%).

In den 2-Gruppenvergleichen (*Mann-Whitney-U Test*) bestehen keine signifikanten Unterschiede (Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,48$, Tag 7 $p = 0,52$, Tag 14 $p = 0,24$, Tag 28 $p = 0,18$. Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,41$, Tag 7 $p = 1,0$, Tag 14 $p = 0,96$, Tag 28 $p = 0,76$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,94$, Tag 7 $p = 0,49$, Tag 14 $p = 0,49$, Tag 28 $p = 0,56$).

Es bestehen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen an allen Untersuchungszeitpunkten (*Kruskal-Wallis Test*, Tag 0 $p = 0,61$, Tag 7 $p = 0,71$, Tag 14 $p = 0,48$, Tag 28 $p = 0,39$).

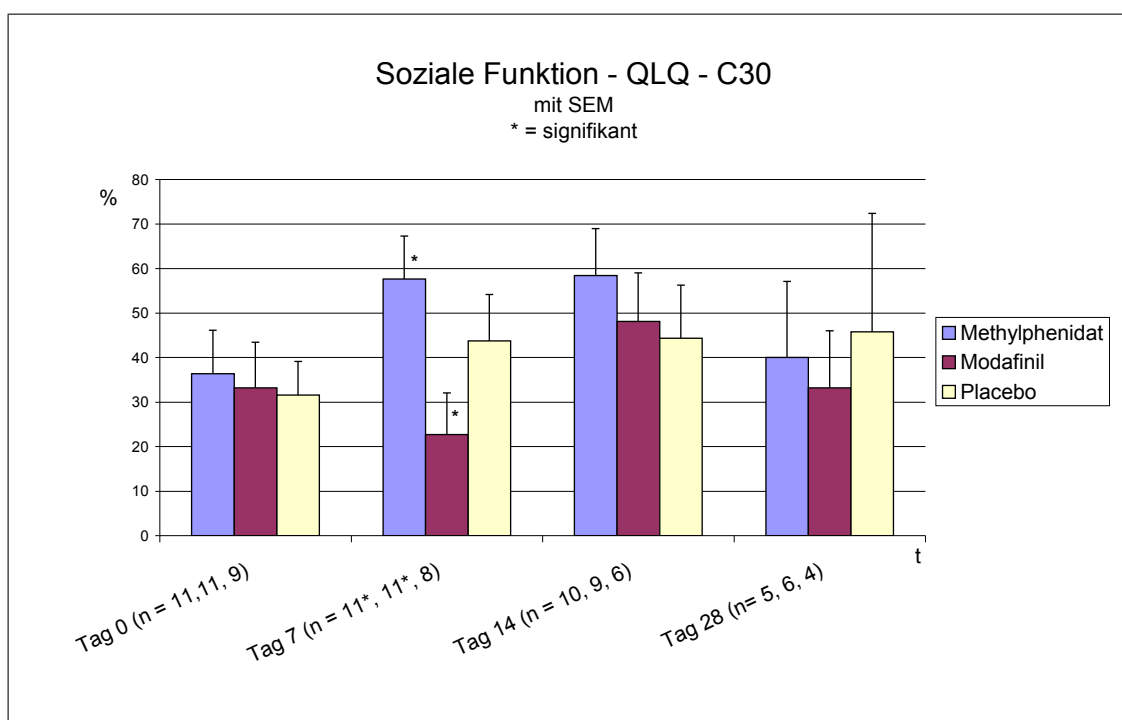


Abbildung 3.11: Soziale Funktion

In der Methylphenidatgruppe zeigt sich eine deutliche, signifikante Veränderung von Tag 0 zu Tag 7 (+58,5%, $p = 0,011^*$, *Wilcoxon Test*). Ebenso wird ein signifikanter Unterschied zur Modafinilgruppe an Tag 7 erkennbar ($p = 0,016^*$, *Mann-Whitney-U Test*). Insgesamt besteht in der Methylphenidatgruppe eine Zunahme der Sozialen Funktion bis Tag 14 (Tag 7 / Tag 14 = +1,3%), darauf folgt ein Abfall an Tag 28 (−31,5%).

In der Modafinilgruppe ist kein eindeutiger Trend ersichtlich, auf ein Absinken an Tag 7 (−31,5%), folgt ein starker Anstieg an Tag 14 (+111,7%), danach zeigt sich ein erneutes Absinken des Wertes an Tag 28 (−31%). Der Wert an Tag 28 gleicht dem Ausgangswert (−0,03%).

In der Placebogruppe gibt es eine Tendenz der Zunahme bis Tag 28 (Tag 7 +38,6%, Tag 14 +1,3%, Tag 28 +3,2%). Der Wert an Tag 28 liegt über dem Ausgangsniveau an Tag 0 (+45%).

Im 3-Gruppenvergleich (*Kruskal-Wallis Test*) ist Tag 7 hervorzuheben, mit $p = 0,03^*$ zeigt sich ein signifikanter Gruppenunterschied mit einem ausgeprägten Vorteil für Methylphenidat, in geringeren Ausmaß ebenso für Placebo.

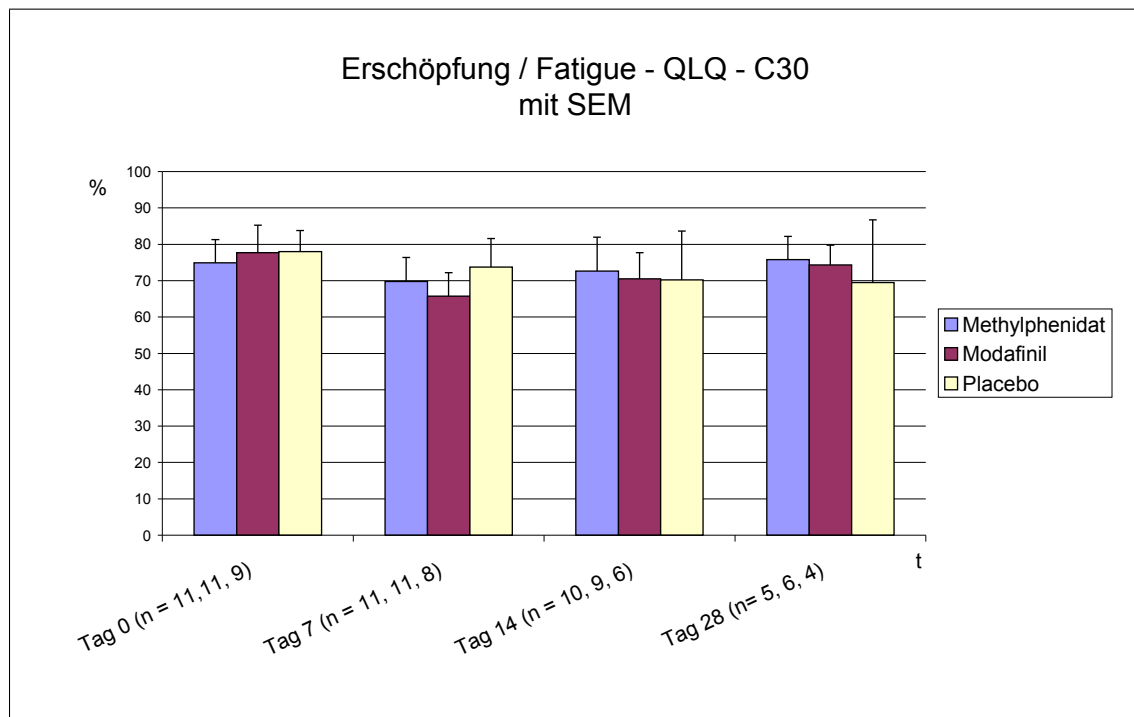


Abbildung 3.12: Erschöpfung/Fatigue

Zunächst nimmt Fatigue in der Methylphenidatgruppe von Tag 0 zu Tag 7 leicht ab ($-6,9\%$), dann steigt es über Tag 14 ($+4,3\%$) bis Tag 28 ($+4,3\%$) wieder auf Ausgangsniveau an.

In der Modafinilgruppe zeigt sich eine deutlichere Abnahme an Tag 7 ($-15,4\%$), danach eine Steigerung von Tag 14 ($+7,4\%$) bis zu Tag 28 ($+5,3\%$) auf knapp unter Ausgangsniveau ($-4,4\%$).

Im Gegensatz zu den anderen Gruppen sinkt Fatigue in der Placebogruppe von Tag 0 bis zu Tag 28 kontinuierlich ($-5,5\%$, $-4,9\%$, -1%).

Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen zwischen den drei Studiengruppen (*Kruskal-Wallis Test*), Tag 0 $p = 0,96$, Tag 7 $p = 0,77$, Tag 14 $p = 0,98$, Tag 28 $p = 0,98$). Auch zwischen den einzelnen Gruppen sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen (*Mann-Whitney-U Test*, Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,90$, Tag 7 $p = 0,65$, Tag 14 $p = 0,84$, Tag 28 $p = 0,93$. Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,94$, Tag 7 $p = 0,55$, Tag 14 $p = 0,96$, Tag 28 $p = 0,91$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,77$, Tag 7 $p = 0,78$, Tag 14 $p = 1,0$, Tag 28 $p = 1,0$).

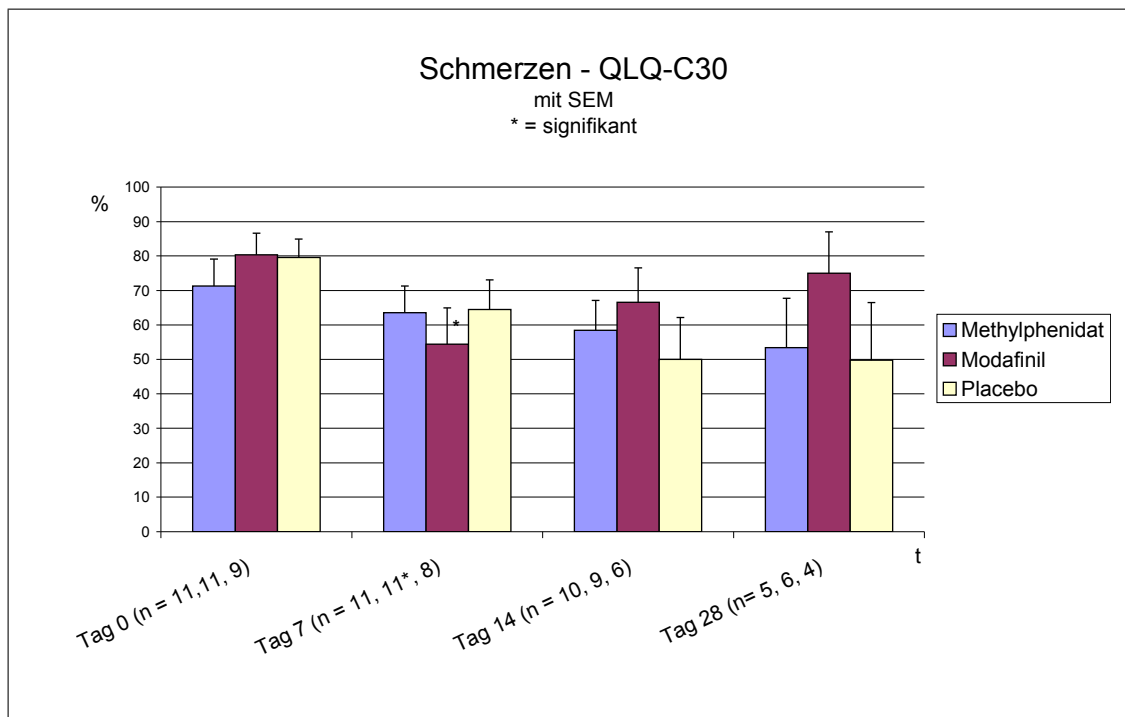


Abbildung 3.13: Schmerzen

Wie in Abbildung 3.13 erkennbar, besteht ein Trend zur kontinuierlichen Schmerzabnahme in der Methylphenidatgruppe (Tag 7 –10,8%, Tag 14 –8,1%, Tag 28 –8,6%).

An Tag 7 zeigt sich in der Modafinilgruppe eine signifikante Veränderung im Gegensatz zu Tag 0 (–32,4%, $p = 0,015^*$, *Wilcoxon Test*), gefolgt von einer kontinuierlichen Steigerung bis Tag 28 (+18,3%, +12,7%) auf knapp unter den Ausgangswert (Tag 0 / Tag 28 = –6,7%).

In der Placebogruppe zeigt sich, wie in der Methylphenidatgruppe, ein Trend zur Schmerzreduktion (Tag 7 –18,9%, Tag 14 –22,5%, Tag 28 –0,5%).

Es bestehen aber keine signifikanten Unterschiede in den 2-Gruppenvergleichen (*Mann-Whitney-U Test*, Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,48$, Tag 7 $p = 0,65$, Tag 14 $p = 0,55$, Tag 28 $p = 0,33$. Modafinil / Placebo Tag 0 $p = 0,88$, Tag 7 $p = 0,66$, Tag 14 $p = 0,33$, Tag 28 $p = 0,26$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,50$, Tag 7 $p = 0,97$, Tag 14 $p = 0,43$, Tag 28 $p = 0,73$).

Ebenfalls zeigen sich keine deutlichen Unterschiede im 3-Gruppenvergleich (*Kruskal-Wallis Test*, Tag 0 $p = 0,67$, Tag 7 $p = 0,85$, Tag 14 $p = 0,50$, Tag 28 $p = 0,35$).

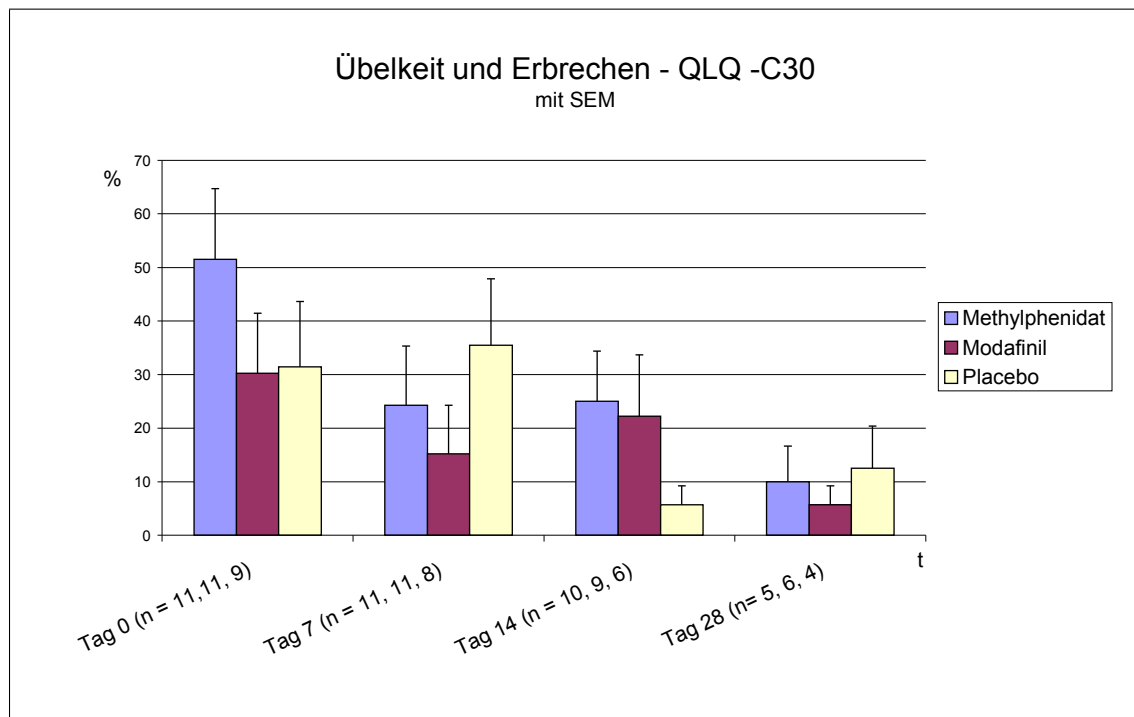


Abbildung 3.14: Übelkeit und Erbrechen

Eine starke Abnahme der Übelkeit ist in der Methylphenidatgruppe von Tag 0 zu Tag 7 ersichtlich ($-52,9\%$, $p = 0,058$), der Endwert an Tag 28 unterschreitet den Ausgangswert deutlich ($-80,6\%$).

In der Modafinilgruppe sinkt der Wert zu Tag 7 ($49,9\%$), danach folgen ein Anstieg an Tag 14 ($+46,4\%$) und ein erneuter Abfall an Tag 28 ($-74,5\%$). In der Placebogruppe zeigt sich ein Anstieg an Tag 7 ($+12,9\%$), dann ein starkes Absinken an Tag 14 (-84%) und ein deutlicher Anstieg an Tag 28 ($+120,5\%$). Der Wert an Tag 28 liegt jedoch deutlich unter dem Ausgangsniveau (Tag 0 / Tag 28 = $-60,2\%$). Es besteht ein sichtbarer, deutlicher Unterschied zwischen Tag 0 und Tag 28 in der Methylphenidatgruppe, statistische Signifikanz besteht aber nicht ($p = 0,063$).

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede im 3-Gruppenvergleich (*Kruskal-Wallis Test*, Tag 0 $p = 0,41$, Tag 7 $p = 0,25$, Tag 14 $p = 0,28$, Tag 28 $p = 0,76$). Auch in den 2-Gruppenvergleichen zeigen sich keine signifikanten Veränderungen (Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,3$, Tag 7 $p = 0,65$, Tag 14 $p = 0,6$, Tag 28 $p = 0,79$. Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,88$, Tag 7 $p = 0,13$, Tag 14 $p = 0,53$, Tag 28 $p = 0,61$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,26$, Tag 7 $p = 0,35$, Tag 14 $p = 0,12$, Tag 28 $p = 0,91$).

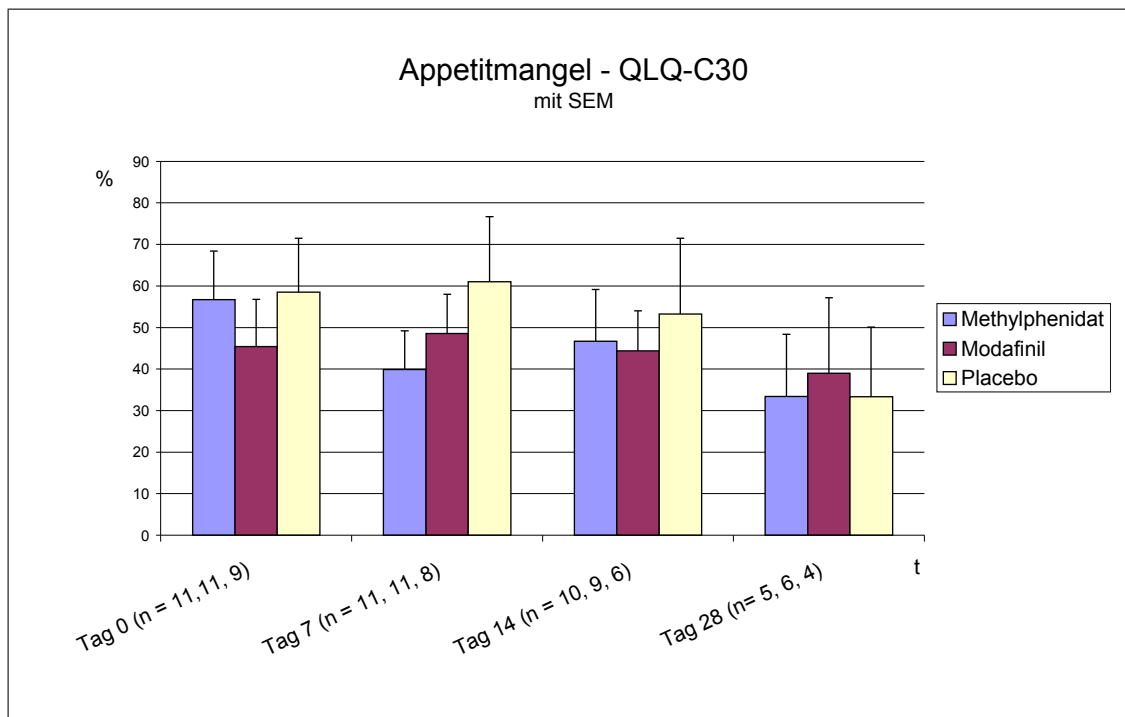


Abbildung 3.15: Appetitmangel

In der Methylphenidatgruppe ist eine große Veränderung des Appetitmangels von Tag 0 zu Tag 7 festzustellen, diese ist aber nicht signifikant ($-29,7\%$, $p = 0,066$). Danach zeigt sich ein relativ inkonstanter Verlauf (17% Zunahme zu Tag 14, $-28,5\%$ an Tag 28). Der Endwert an Tag 28 liegt deutlich unter dem Ausgangswert an Tag 0 (-41%).

In der Modafinilgruppe besteht ein Anstieg des Appetitmangels an Tag 7 ($+6,8\%$), danach zeigt sich eine Verringerung zu den Zeitpunkten Tag 14 und Tag 28 ($-8,8\%$, -12%). Der Wert an Tag 28 liegt unter dem Ausgangsniveau ($-14,2\%$).

In der Placebogruppe folgt auf einen leichten Anstieg des Appetitmangels an Tag 7 ($+4,3\%$) ein kontinuierlicher Abfall an den Tagen 14 und 28 ($-12,8\%$, $-37,8\%$).

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im 3-Gruppenvergleich (*Kruskal-Wallis Test*, Tag 0 $p = 0,69$, Tag 7 $p = 0,53$, Tag 14 $p = 0,94$, Tag 28 $p = 0,98$).

Ebenso zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den 2-Gruppenvergleichen (*Mann-Whitney-U Test*, Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,51$, Tag 7 $p = 0,51$, Tag 14 $p = 0,91$, Tag 28 $p = 0,93$. Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,49$, Tag 7 $p = 0,53$, Tag 14 $p = 0,8$, Tag 28 $p = 0,91$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,96$, Tag 7 $p = 0,37$, Tag 14 $p = 0,77$, Tag 28 $p = 1,0$).

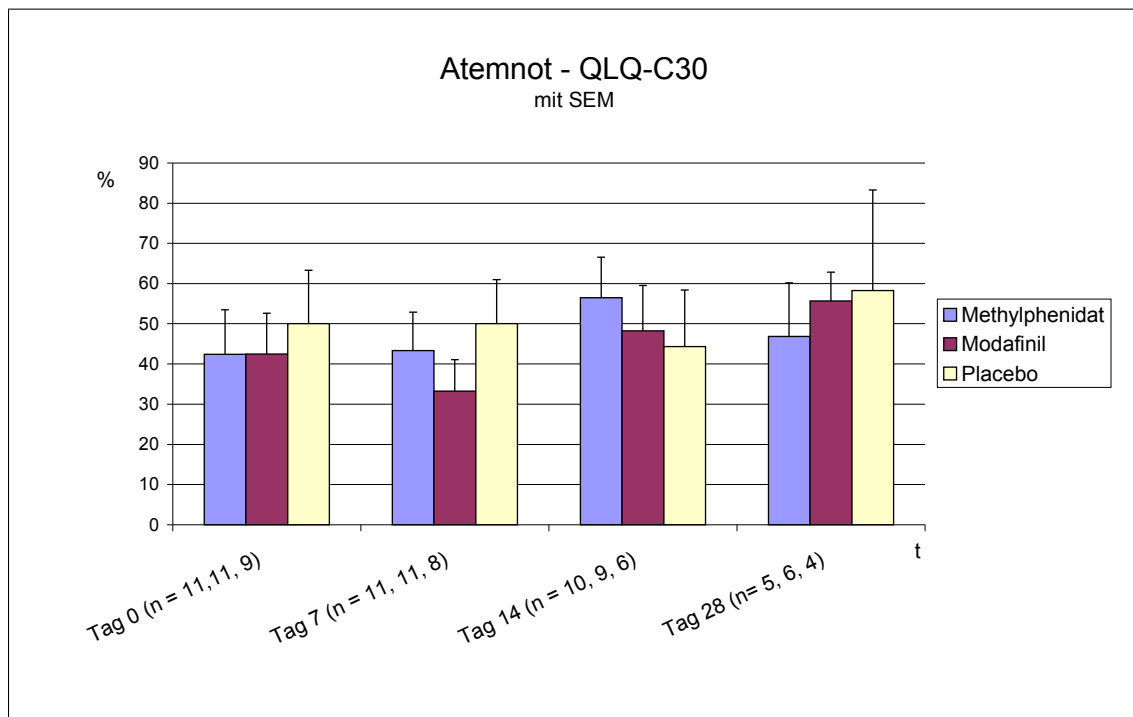


Abbildung 3.16: Atemnot

In Abbildung 3.16 zeigt sich ein Anstieg der Atemnot in der Methylphenidatgruppe bis Tag 14 (+2,2% zu Tag 7, +30,5% zu Tag 14), gefolgt von einer Abnahme an Tag 28 (-17,2%).

In der Modafinilgruppe nimmt die Atemnot zu Tag 7 hin ab (-21,6%), dann steigt sie zu Tag 14 hin an (+44,9%), erneut zu Tag 28 (+15,5%).

In der Placebogruppe besteht ein konstanter Wert an Tag 0 und Tag 7, mit einem leichten Abfall an Tag 14 (-11,3%), gefolgt von einem Anstieg zu Tag 28 (31,4%).

Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der einzelnen Gruppen.

Im 2-Gruppenvergleich bestehen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (*Mann-Whitney-U Test*, Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,95$, Tag 7 $p = 0,51$, Tag 14 $p = 0,72$, Tag 28 $p = 0,79$. Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,72$, Tag 7 $p = 0,27$, Tag 14 $p = 0,78$, Tag 28 $p = 0,91$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,72$, Tag 7 $p = 0,7$, Tag 14 $p = 0,56$, Tag 28 $p = 0,73$). Ebenso gibt es keine signifikanten Unterschiede an den 4 Untersuchungszeitpunkten zwischen den Gruppen (*Kruskal-Wallis Test*, $p = 0,89$, $p = 0,48$, $p = 0,78$, $p = 0,85$).

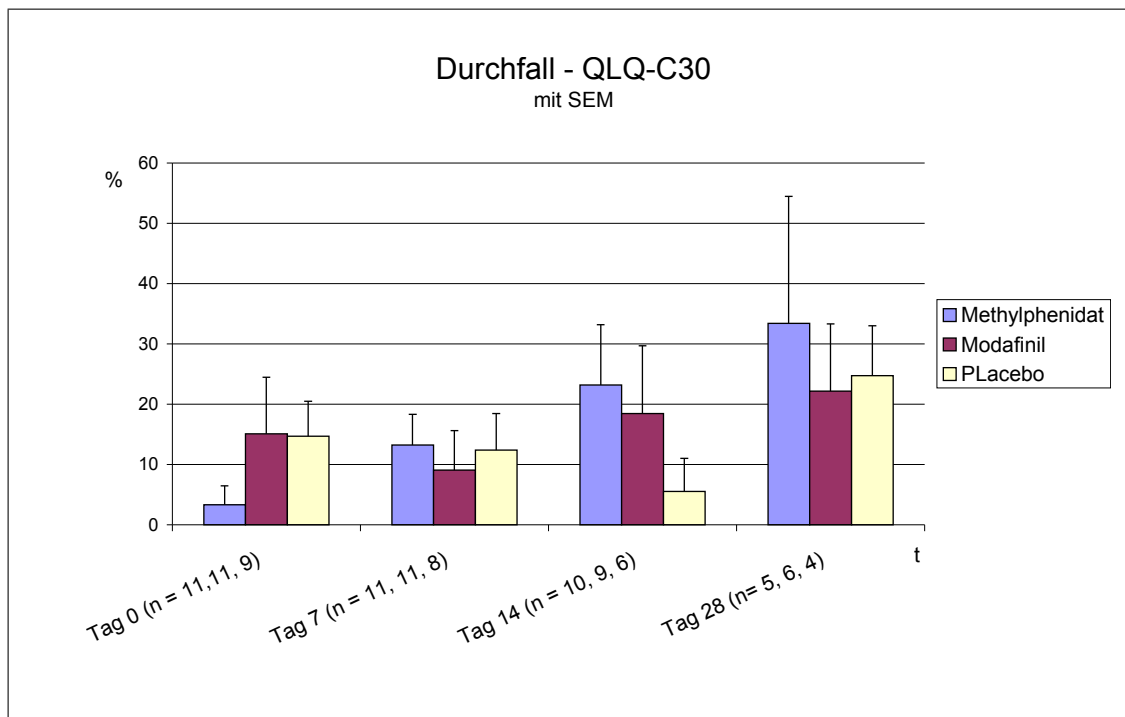


Abbildung 3.17: Durchfall

Es zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Diarrhoe von Tag 0 bis Tag 28 in der Methylphenidatgruppe (+300%, +75,8%, +44%). Der Wert an Tag 28 ist ca. neunmal so hoch wie der Ausgangswert.

In der Modafinilgruppe zeigt sich eine Abnahme der Diarrhoe an Tag 7 (−39,8%), gefolgt von einem Anstieg an Tag 14 und Tag 28 (+102,9% + 20,2%).

In der Placebogruppe besteht eine Abnahme der Werte bis zu Tag 14 (−15,6%, −55,6%), danach zeigt sich ein deutlicher Anstieg an Tag 28 (+350%).

In den 2-Gruppenvergleichen (*Mann-Whitney-U Test*) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,51$, Tag 7 $p = 0,51$, Tag 14 $p = 0,60$, Tag 28 $p = 0,93$. Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,66$, Tag 7 $p = 0,6$, Tag 14 $p = 0,61$, Tag 28 $p = 0,76$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,21$, Tag 7 $p = 0,97$, Tag 14 $p = 0,26$, Tag 28 $p = 0,91$).

Auch im 3-Gruppenvergleich (*Kruskal-Wallis Test*) sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen (Tag 0 $p = 0,27$, Tag 7 $p = 0,64$, Tag 14 $p = 0,41$, Tag 28 $p = 0,941$).

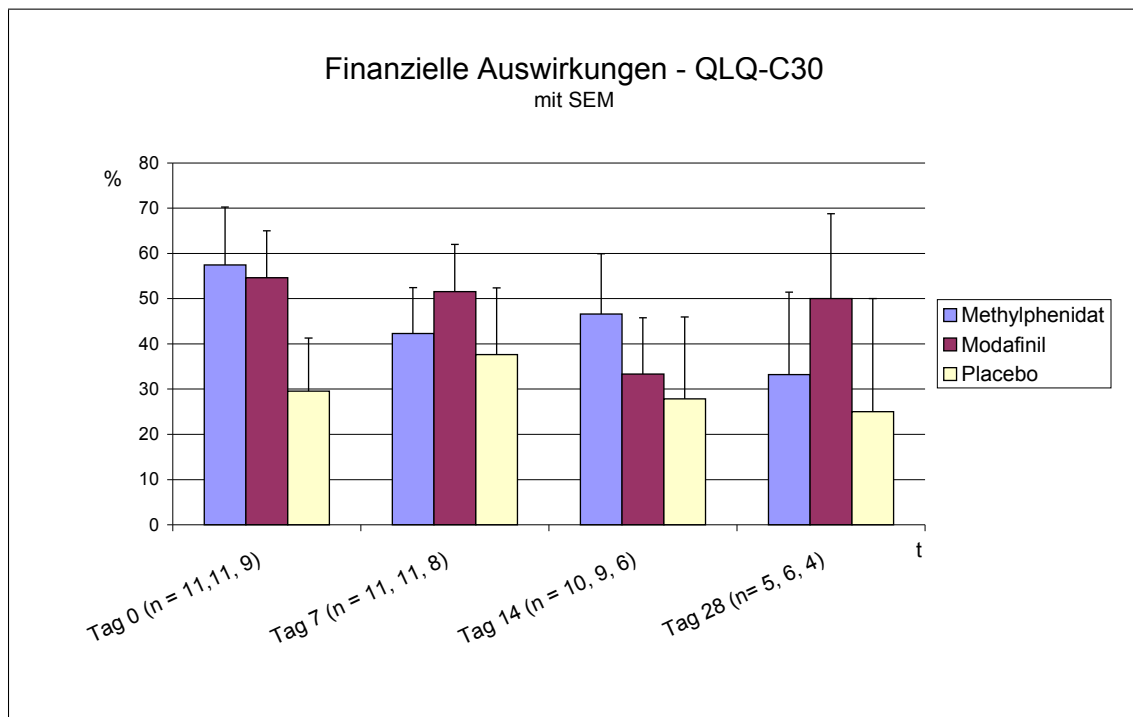


Abbildung 3.18: Finanzielle Auswirkungen

Trotz eines leichten Anstiegs an Tag 14 ist ein Trend des Absinkens in der Methylphenidatgruppe erkennbar ($-26,4\%$, $+10,2\%$, $-28,8\%$).

Ein Trend zur Abnahme der finanziellen Auswirkungen zeigt sich ebenfalls in der Modafinilgruppe ($-5,7\%$, $-35,3\%$), an Tag 28 folgt jedoch ein Anstieg ($+50\%$).

In der Placebogruppe wird nach einem Anstieg an Tag 7 ($+27,3\%$) und einem Abfall an Tag 14 und Tag 28 (-26% , $-10,2\%$) ein leichter Trend zur Abnahme sichtbar.

In den 2-Gruppenvergleichen (*Mann-Whitney-U Test*) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,85$, Tag 7 $p = 0,75$, Tag 14 $p = 1,0$, Tag 28 $p = 0,66$. Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,13$, Tag 7 $p = 0,49$, Tag 14 $p = 0,69$, Tag 28 $p = 0,48$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,15$, Tag 7 $p = 0,72$, Tag 14 $p = 0,37$, Tag 28 $p = 0,56$).

Ebenfalls zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im 3-Gruppenvergleich (*Kruskal-Wallis Test*, Tag 0 $p = 0,21$, Tag 7 $p = 0,66$, Tag 14 $p = 0,54$, Tag 28 $p = 0,59$).

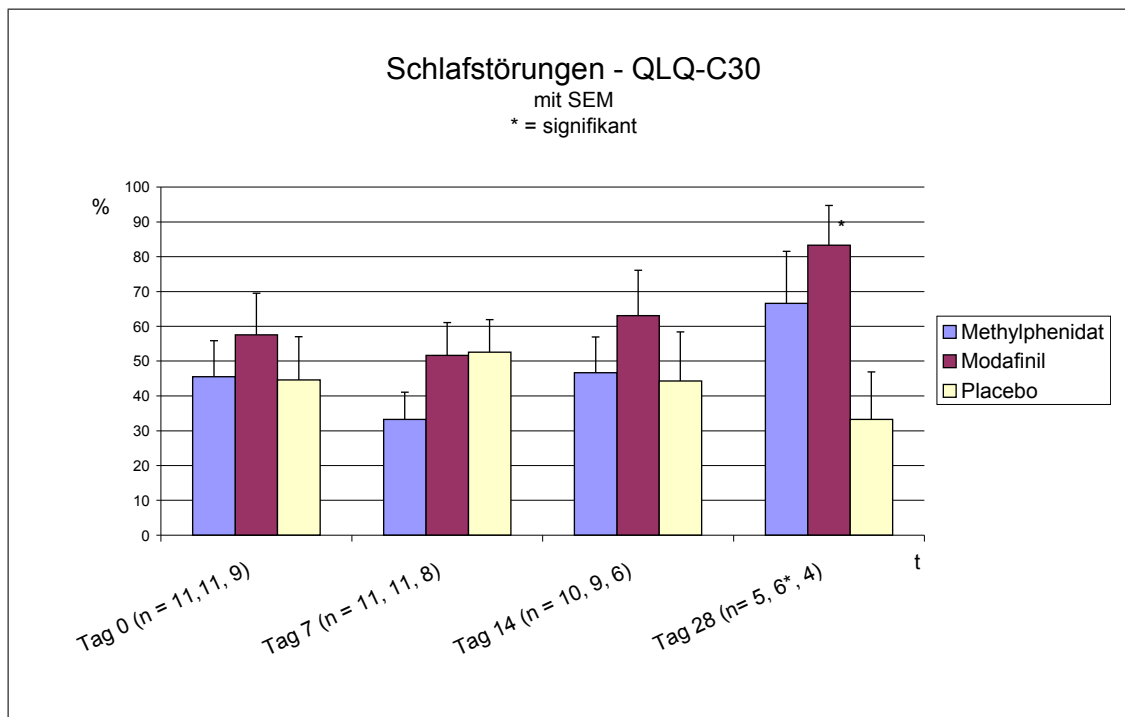


Abbildung 3.19: Schlafstörungen

In Abbildung 3.19 wird in der Methylphenidatgruppe eine Verringerung der Schlafstörungen an Tag 7 (−27%) ersichtlich, gefolgt von einem Anstieg über Tag 14 (+40%) bis Tag 28 (+42,6%). Der Unterschied zwischen den Werten an Tag 0 und Tag 28 ist deutlich, wenn auch nicht statistisch signifikant (+46,2%, $p = 1,0$, *Wilcoxon Test*).

In der Modafinilgruppe zeigt sich ein Trend zur Zunahme der Schlafstörungen. Zunächst zeigt sich eine Verringerung an Tag 7 (−10,3%), darauf folgt jedoch eine Zunahme an Tag 14 (+22,2%) und erneut an Tag 28 (+32%). An Tag 28 wird ein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe ($p = 0,038^*$, *Mann-Whitney-U Test*) ersichtlich.

In der Placebogruppe zeigt sich ein nahezu gegensätzlicher Verlauf. Zunächst besteht eine leichte Zunahme der Schlafstörungen an Tag 7 (+18%), dann ein Absinken an Tag 14 (−15,7%) und erneut an Tag 28 (−25%) bis auf unter den Ausgangswert (Tag 0 / Tag 28 = −25,4%).

Im 3-Gruppenvergleich (*Kruskal-Wallis Test*) zeigen sich zwar keine signifikanten Unterschiede (Tag 0 $p = 0,65$, Tag 7 $p = 0,19$, Tag 14 $p = 0,43$, Tag 28, $p = 0,08$), es deutet sich aber ein großer Unterschied an Tag 28 an.

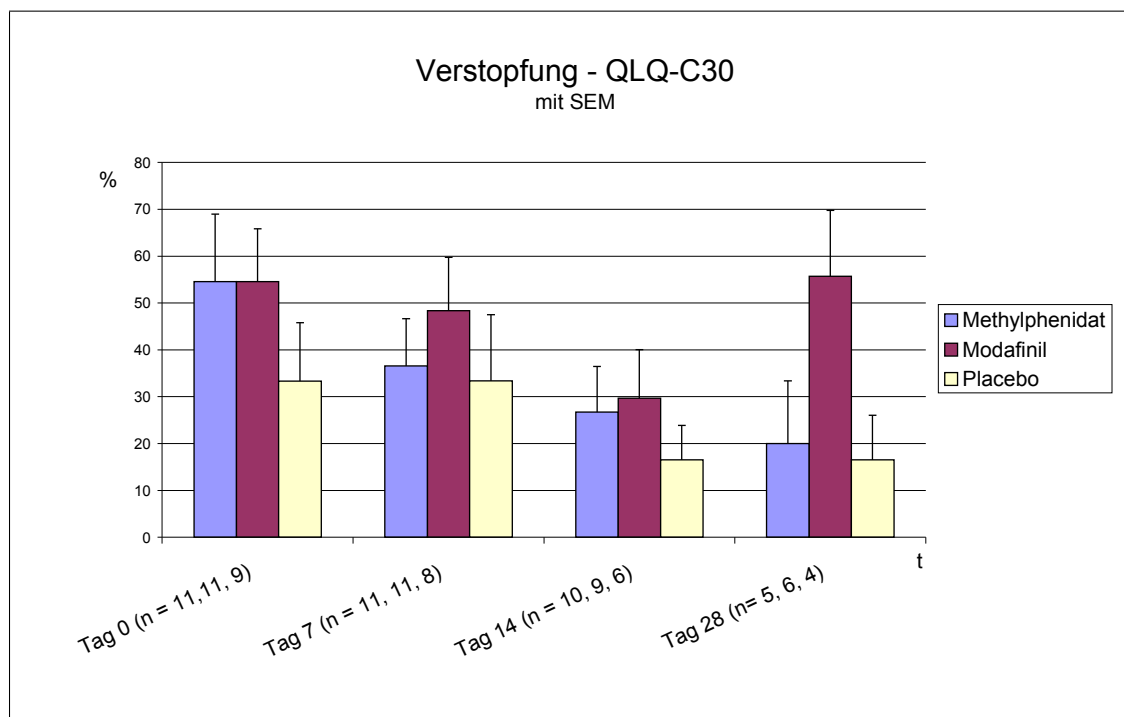


Abbildung 3.20: Verstopfung

In Abbildung 3.20 besteht eine Tendenz des Absinkens in der Methylphenidat- (Tag 7 –32,9%, Tag 14 –27,1%, Tag 28 –25,1%) und Placebogruppe (Tag 7 +0,2%, Tag 14 –50,6%, keine Veränderung an Tag 28) von Tag 0 zu Tag 28.

Ebenfalls sinkt der Wert von Tag 0 über Tag 7 (–11,4%) zu Tag 14 (–38,7%) in der Modafinilgruppe, danach steigt er jedoch deutlich an und erreicht an Tag 28 Ausgangsniveau (Tag 0 / Tag 28 = +2%).

Es wird ein ausgeprägter, aber nicht signifikanter Unterschied an Tag 28 zwischen der Modafinil- und der Methylphenidat / Placebogruppe sichtbar (*Kruskal - Wallis Test*, $p = 0,122$).

Im 2-Gruppenvergleich zeigen sich zwei deutliche (Modafinil / Methylphenidat Tag 28, Modafinil / Placebo Tag 28) Unterschiede, jedoch sind diese nicht signifikant (*Mann-Whitney-U-Test*, Modafinil / Methylphenidat, Tag 0 $p = 0,95$, Tag 7 $p = 0,51$, Tag 14 $p = 0,84$, Tag 28 $p = 0,13$. Modafinil / Placebo, Tag 0 $p = 0,23$, Tag 7 $p = 0,40$, Tag 14 $p = 0,53$, Tag 28 $p = 0,11$. Methylphenidat / Placebo, Tag 0 $p = 0,33$, Tag 7 $p = 0,76$, Tag 14 $p = 0,64$, Tag 28 $p = 1,0$).

3.3 Korrelationsanalysen

Mit Hilfe der Korrelationsanalysen wurde untersucht, ob zwei Variablen ursächlich miteinander zusammenhängen. Die Analysen wurden mit dem nicht parametrischen *Spearman's-Rho* Verfahren durchgeführt.

Signifikanzniveau

$p < 0,05^*$ = Zusammenhang ist signifikant

$p < 0,01^{**}$ = Zusammenhang ist hochsignifikant

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,575$	$r = -0,621$	$r = -0,519$	$r = -0,523$
Signifikanz	$p = 0,001^{**}$	$p = 0,0001^{**}$	$p = 0,008^{**}$	$0,045^*$

Tabelle 3.3: Lebensqualität / Allgemeine Müdigkeit

An allen Untersuchungszeitpunkten zeigt sich ein ausgeprägter, gegenläufiger Zusammenhang zwischen den Faktoren Lebensqualität und Allgemeiner Müdigkeit. Dies deutet darauf hin, dass das Ausmaß der Allgemeinen Müdigkeit umso geringer ist, je höher die Lebensqualität der Patienten ist.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,549$	$r = -0,605$	$r = -0,491$	$r = -0,481$
Signifikanz	$p = 0,001^{**}$	$p = 0,0001^{**}$	$p = 0,0013^*$	$0,07$

Tabelle 3.4: Lebensqualität / Körperliche Müdigkeit

Lebensqualität und Körperliche Müdigkeit weisen eine starke, entgegengesetzte Korrelation an den Tagen 0, 7 und 14 auf. An Tag 28 besteht eine Tendenz zur negativen Korrelation. Für den Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Körperlicher Müdigkeit der untersuchten Patienten zeigt sich, je geringer der Wert der Körperlichen Müdigkeit, umso größer ist das Ausmaß der Lebensqualität.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,52$	$r = -0,627$	$r = -0,54$	$r = -0,449$
Signifikanz	$p = 0,003^{**}$	$p = 0,0001^{**}$	$p = 0,005^{**}$	0,093

Tabelle 3.5: Lebensqualität / Erschöpfung - Fatigue

Bei den Kennziffern Lebensqualität und Fatigue besteht anscheinend ein ausgeprägter negativer Zusammenhang an den ersten drei Untersuchungszeitpunkten. An Tag 28 wird ein Trend zur negativen Korrelation erkennbar. Demnach gilt auch für den Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Fatigue, dass je höher die Lebensqualität der Patienten ist, umso niedriger das Ausmaß des Fatigue ist.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,412$	$r = -0,429$	$r = -0,354$	$r = -0,356$
Signifikanz	$p = 0,021^*$	$p = 0,018^*$	$p = 0,083$	0,193

Tabelle 3.6: Lebensqualität / Körperliche Funktion

Die Kennzahlen zur Lebensqualität und Körperlicher Funktion weisen einen positiven Zusammenhang an den Tagen 0 und 14 auf. Es zeigt sich eine Tendenz zur gleichläufigen Korrelation an Tag 28. Für die Korrelation von Lebensqualität und Körperlicher Funktion der Patienten deutet sich an, je höher also die Lebensqualität der untersuchten Patienten ist, desto größer ist ihre Körperliche Funktion.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,316$	$r = -0,487$	$r = -0,213$	$r = -0,649$
Signifikanz	$p = 0,083$	$p = 0,006^{**}$	$p = 0,308$	$0,009^{**}$

Tabelle 3.7: Lebensqualität / Mentale Müdigkeit

An Tag 7 und Tag 28 besteht eine negative Korrelation zwischen Lebensqualität und Mentaler Müdigkeit. An Tag 0 zeigt sich eine Tendenz zur negativen Korrelation. An Tag 14 ist kein eindeutiger Trend erkennbar. Für den Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Mentaler Müdigkeit deutet sich an, dass die Mentale Müdigkeit umso niedriger ist, je höher die Lebensqualität der untersuchten Patienten ist.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,036$	$r = 0,229$	$r = 0,195$	$r = 0,120$
Signifikanz	$p = 0,847$	$p = 0,233$	$p = 0,349$	0,669

Tabelle 3.8: Lebensqualität / Verstopfung

Zwischen den Faktoren Lebensqualität und Verstopfung wird kein eindeutiger, weder positiver, noch negativer Zusammenhang ersichtlich.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,354$	$r = -0,373$	$r = -0,069$	$r = -0,073$
Signifikanz	$p = 0,05$	$p = 0,042^*$	$p = 0,744$	0,796

Tabelle 3.9: Lebensqualität / Schmerzen

An den Tagen 0 und 7 besteht ein negativer Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Schmerzen. An den Tagen 14 und 28 ist hingegen keine Korrelation ersichtlich. Für die ersten beiden Untersuchungszeitpunkte gilt demnach, je höher das Ausmaß an Lebensqualität ist, umso niedriger sind die Schmerzen der untersuchten Patienten.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = 0,062$	$r = -0,043$	$r = -0,185$	$r = 0,053$
Signifikanz	$p = 0,0739$	$p = 0,827$	$p = 0,375$	0,85

Tabelle 3.10: Lebensqualität / Schlafstörungen

Für die gemessenen Dimensionen Lebensqualität und Schlafstörungen ist kein eindeutiger Zusammenhang erkennbar.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,416$	$r = -0,0502$	$r = -0,179$	$r = 0,324$
Signifikanz	$p = 0,025^*$	$p = 0,008^{**}$	$p = 0,403$	0,259

Tabelle 3.11: Lebensqualität / Appetitmangel

An den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten scheint eine gegenläufige Korrelation zwischen Lebensqualität und Appetitmangel zu bestehen, diese ist an Tag 14 und Tag 28

nicht mehr nachweisbar. Demnach könnte für die ersten vierzehn Tage der Studie gelten: je höher die Appetitlosigkeit der Patienten, desto niedriger ihre Lebensqualität.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,449$	$r = -0,444$	$r = -0,6$	$r = -0,458$
Signifikanz	$p = 0,011^*$	$p = 0,014^*$	$p = 0,002^{**}$	0,086

Tabelle 3.12: Körperliche Funktion / Erschöpfung - Fatigue

Ein deutlicher negativer Zusammenhang zwischen Körperlicher Funktion und Fatigue ist an den ersten drei Untersuchungszeitpunkten erkennbar, weiterhin besteht ein Trend zur negativen Korrelation an Tag 28. Anscheinend verhalten sich Körperliche Funktion und Ausmaß des Fatigue bei den untersuchten Patienten gegenläufig: je größer die Körperliche Funktion, umso kleiner der Grad des Fatigue.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,351$	$r = -0,471$	$r = -0,6$	$r = -0,378$
Signifikanz	$p = 0,053$	$p = 0,009^{**}$	$p = 0,002^*$	0,164

Tabelle 3.13: Körperliche Funktion / Körperliche Müdigkeit

An den Tagen 7 und 14 ist eine negative Korrelation erkennbar, eine Tendenz zur negativen Korrelation zeigt sich ebenfalls an Tag 0. An Tag 28 ist kein Zusammenhang ersichtlich. Zwischen Körperlicher Funktion und Körperlicher Müdigkeit scheint eine gegenläufige Korrelation vorzuliegen. Die Körperliche Müdigkeit ist umso geringer, je größer die Körperliche Leistungsfähigkeit ist.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,402$	$r = -0,46$	$r = -0,573$	$r = -0,352$
Signifikanz	$p = 0,025^*$	$p = 0,011^*$	$p = 0,003^{**}$	0,198

Tabelle 3.14: Körperliche Funktion / Verminderte Aktivität

Eine deutliche gegenläufige Korrelation zwischen der Körperlichen Funktion und der Verminderten Aktivität ist an den Tagen 0, 7 und 14 ersichtlich. An Tag 28 ist keine Tendenz erkennbar. Für die ersten drei Untersuchungszeitpunkte ist festzustellen: je leistungsfähiger die Patienten, desto geringer ist das Ausmaß ihrer Verminderten Aktivität.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,356$	$r = 0,442$	$r = 0,549$	$r = 0,52$
Signifikanz	$p = 0,049^*$	$p = 0,015^*$	$p = 0,004^{**}$	$0,047^*$

Tabelle 3.15: Kognitive Funktion / Körperliche Funktion

Es ist eine zum Teil deutliche, gleichläufige Korrelation an allen vier Zeitpunkten der Untersuchung zwischen der Körperlichen- und Kognitiven Funktion erkennbar. Dies bedeutet, dass sich Kognitive- und Körperliche Funktion der untersuchten Patienten übereinstimmend verändern: je stärker der Anstieg der Körperlichen Funktion, desto größer der Zugewinn an kognitivem Leistungsvermögen.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,45$	$r = -0,625$	$r = -0,684$	$r = -0,856$
Signifikanz	$p = 0,011^*$	$p = 0,0001^{**}$	$p = 0,0001^{**}$	$0,0001^{**}$

Tabelle 3.16: Kognitive Funktion / Mentale Müdigkeit

Eine starke negative Korrelation zwischen der Kognitiven Funktion und der Mentalen Müdigkeit ist an allen vier Untersuchungszeitpunkten erkennbar. Für die Patienten scheint dies zu bedeuten: je größer ihre Kognitive Funktion, umso geringer ist ihre Mentale Müdigkeit. Via versa gilt: je ausgeprägter die Mentale Müdigkeit ist, umso geringer ist die Kognitive Funktion.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,327$	$r = -0,264$	$r = -0,264$	$r = -0,082$
Signifikanz	$p = 0,073$	$p = 0,166$	$p = 0,203$	$0,772$

Tabelle 3.17: Kognitive Funktion / Schlafstörungen

An Tag 0 besteht eine Tendenz zum negativen Zusammenhang zwischen Kognitiver Funktion und Schlafstörungen, diese ist an den Tagen 7 und 14 ebenfalls in abgeschwächter Form erkennbar. An Tag 28 ist eine Korrelation nicht mehr feststellbar. Schlafstörungen der Patienten scheinen demnach die Kognitive Funktion negativ beeinflussen zu können: je ausgeprägter die Schlafstörungen sind, umso geringer ist die Kognitive Funktion der Patienten.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = 0,047$	$r = 0,344$	$r = 0,512$	$r = 0,412$
Signifikanz	$p = 0,023^*$	$p = 0,067$	$p = 0,009^{**}$	0,127

Tabelle 3.18: Schlafstörungen / Erschöpfung-Fatigue

An den Tagen 0 und 14 besteht eine ausgeprägte, übereinstimmende Korrelation zwischen Schlafstörungen und Fatigue, ebenfalls besteht ein Trend zum positiven Zusammenhang an den Tagen 7 und 28. Das Ausmaß an Schlafstörungen scheint einen Einfluss auf den Grad des Fatigue der Studienteilnehmer zu haben: je schlechter der Schlaf der Patienten ist, desto ausgeprägter ist ihr Fatigue.

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 28
Korrelationskoeffizient	$r = -0,132$	$r = -0,063$	$r = -0,319$	$r = 0,08$
Signifikanz	$p = 0,48$	$p = 0,746$	$p = 0,12$	0,776

Tabelle 3.19: Schlafstörungen / Körperliche Funktion

Zwischen den Faktoren Schlafstörungen und Körperlicher Funktion zeigt sich kein eindeutiger Zusammenhang, es besteht aber eine Tendenz zur gegenläufigen Korrelation an Tag 14. Demnach könnte am dritten Untersuchungszeitpunkt gelten: je größer das Ausmaß an Schlafstörungen der Patienten, umso niedriger ist ihre Körperliche Funktion.

4 Diskussion

4.1 Lebensqualitätserfassung bei Palliativpatienten

Zunächst stellt sich die Frage, was der Begriff „Lebensqualität“ beinhaltet, bzw. wie dieser definiert ist. Für den Begriff *Lebensqualität* wird in der Literatur in der Regel auf eine festgelegte, allgemein gültige Definition verzichtet, sodass sich verschiedene Ansätze finden. Lebensqualität umfasst die Hauptkomponenten *Physis*, *Psyche* und *Soziales* und wird durch Teilaspekte wie Fatigue, Spiritualität, Körpererfahrung und Sexualität ergänzt¹. Lebensqualität wird durch den Patienten selbst beurteilt: Gemessen und erhoben werden demnach das subjektive Befinden und die subjektiven Äußerungen des Patienten².

Um die Lebensqualität möglichst genau und valide messen zu können, wurden in den vergangenen Jahren einige Fragebogeninstrumente entwickelt, einer davon ist der QLQ - C30 Fragebogen der EORTC³. Lebensqualität ist gerade für Palliativpatienten von entscheidender Bedeutung, da es bei diesen Patienten nicht mehr darum geht, die in den meisten Fällen maligne Grunderkrankung zu heilen. Lebensqualitätsmessungen können unter anderem einen Beitrag zur Vorhersage von Überlebenszeiten in einigen Studiengruppen leisten und damit eine zum Teil prädiktive Aussagekraft besitzen⁴. Somit stellt sich die Frage, inwieweit eine eventuelle Therapie (z.B. palliative Chemotherapie, palliative Radiatio) mehr Schaden als Nutzen für die Patienten mit sich bringt und wie eine eventuell zu erreichende, temporäre Remission der Erkrankung zu bewerten ist⁵. Oftmals ist für Palliativpatienten eine Symptomkontrolle von größerer Bedeutung als eine weitere Behandlung der Grunderkrankung. Für diese Patienten ist es also wichtig, die für sie

¹ vgl. [Flechtner und Weis, 2007]

² vgl. [vanKnippenberg und deHaes, 1988]

³ European Organisation for Research and Treatment of Cancer

⁴ vgl. [Efficace u. a., 2006] und [Montazeri u. a., 2001]

⁵ vgl. [Edler und Flechtner, 1987]

sehr belastenden Symptome wie Schmerz, Fatigue, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Obstipation und Depressionen zu lindern und damit ihre Lebensqualität zu erhalten bzw. zu verbessern⁶.

4.2 Einfluss der Psychostimulantien auf Fatigue und Lebensqualität

In den letzten Jahren konnte bereits in verschiedenen Studien ein positiver Effekt von Methylphenidat auf das Fatiguesyndrom bei Tumorpatienten nachgewiesen werden. Patienten mit Hirntumoren berichteten nach Einnahme von Methylphenidat über eine Steigerung ihrer kognitiven Funktion⁷. Ebenfalls konnte eine Verbesserung der Lebensqualität von Tumorpatienten beobachtet werden, nachdem Methylphenidat als adjuvantes Analgetikum zu ihrer bestehenden Opiatmedikation gegeben wurde. Zudem zeigte sich bei diesen Patienten eine verminderte Angst vor dem Tod⁸.

Bei Brustkrebspatientinnen, die unter Tumor-bedingtem Fatigue (cancer-related fatigue) litten, konnte nach vier Wochen ebenfalls ein positiver Effekt von Methylphenidat auf das Fatiguesyndrom nachgewiesen werden. Diese Patientinnen erhielten zu Beginn der Studie jeweils zweimal täglich 5 mg Methylphenidat, bei Therapieversagen (keine Besserung des Fatigue erkennbar) wurde die Dosis erhöht⁹. In einer Patienten-kontrollierten Studie bekamen 31 Patienten mit Fatiguesyndrom 5 mg Methylphenidat dreimal oder mehrmals täglich, zu Beginn der Untersuchung, nach sieben und nach achtundzwanzig Tagen zeigte sich eine deutliche Verbesserung, nicht nur des Fatigue, sondern auch assoziierter Symptome wie Angst, Schmerzen, Übelkeit, Depression und Schläfrigkeit¹⁰. Dieselben Autoren konnten jedoch in einer darauf folgenden Placebo-kontrollierten Studie keinen signifikanten Vorteil für Methylphenidat im Vergleich zu einem Placebo zeigen. In beiden Patientengruppen, sowohl in der Methylphenidat-, als auch in der Placebogruppe, konn-

⁶ vgl. [Lübbe und Ahmedzai, 2004]

⁷ vgl. [Meyers u. a., 1998]

⁸ vgl. [Bruera u. a., 1989]

⁹ vgl. [Hanna u. a., 2006]

¹⁰ vgl. [Bruera u. a., 2003]

te das Fatiguesyndrom nach acht Tagen und Einnahme von 5mg Methylphenidat bzw. Placebo mehrmals täglich signifikant verbessert werden¹¹.

Auch Modafinil zeigte in verschiedenen Studien einen positiven Effekt auf das Fatigue-syndrom und verschiedene, dem Fatigue assoziierte Symptome (Schläfrigkeit und Depression). Bei Patientinnen mit Brustkrebs, die sich einer Chemotherapie unterzogen hatten und in der Folge unter Fatigue litten, konnte durch tägliche, morgendliche Einnahme von 200 mg Modafinil eine Besserung der Symptomatik erreicht werden¹². Patienten mit einem Hirntumor, die sich einer Operation und Strahlentherapie bzw. Chemotherapie unterzogen hatten und die ein erhöhtes Maß an Fatigue aufwiesen, erhielten entweder 200 mg oder 400 mg Modafinil pro Tag. Das Ausmaß des Fatigue wurde an mehreren Zeitpunkten (nach 1, 2, 3, 4, 8, und 12 Wochen) gemessen, es zeigten sich deutliche Verbesserungen in der kognitiven Funktion, der Stimmungslage und des Fatigue¹³. In einer weiteren retrospektiven Studie zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Opioid-induzierten Sedierung bei Patienten, die aufgrund nicht maligner chronischer Schmerzen mit Opioiden behandelt wurden. Modafinil wurde in dieser Studie als Wirkstoff mit hoher Sicherheit und geringem Missbrauchspotential beschrieben¹⁴.

Der bereits mehrfach nachgewiesene günstige Effekt von Modafinil und Methylphenidat auf die Lebensqualität bei Tumorpatienten konnte auch in der von uns durchgeführten Studie belegt werden. In der Modafinilgruppe zeigt sich ein über 28 Tage anhaltender, positiver Effekt, am Endpunkt der Untersuchung (Tag 28) wurde ein signifikanter Unterschied ($p = 0,038^*$) zur Kontrollgruppe sichtbar. Der gleiche positive Effekt deutet sich für Methylphenidat an, insbesondere am zweiten Zeitpunkt der Untersuchung (Tag 7) erkennt man einen deutlichen Anstieg in der Lebensqualität der untersuchten Patienten (+49,4%, $p = 0,005^{**}$), es zeigt sich eine große Differenz zur Placebogruppe (*Mann-Whitney-U Test*, $p = 0,051$). Dieser günstige Effekt bleibt, wenn auch in abgeschwächter Form, bis zum Endpunkt der Studie (Tag 28) erhalten, auch dann besteht ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter, Unterschied zur Kontrollgruppe.

Für das Fatiguesyndrom zeigen sich in unserer Untersuchung unterschiedliche Ergebnisse. Bei dem Item *Erschöpfung/Fatigue* des QLQ-C30 Fragebogens scheint Modafinil

¹¹ vgl. [Bruera u. a., 2006]

¹² vgl. [Morrow u. a., 2005b]

¹³ vgl. [Kaleita u. a., 2006]

¹⁴ vgl. [Webster u. a., 2003]

am zweiten Untersuchungszeitpunkt (Tag 7) einen Vorteil gegenüber Methylphenidat und Placebo zu besitzen, am Endpunkt der Studie (Tag 28) besteht dieser jedoch nicht mehr. Hier weist die Placebogruppe, wenn auch mit nur geringen Unterschied, den niedrigsten Wert der drei Studiengruppen auf. Ähnliches gilt für die Methylphenidatgruppe, einem Abfall an Tag 7 (-6,9%) folgt ein Anstieg an Tag 14 (+4,3%), an Tag 28 liegt der Endwert geringfügig über dem Ausgangswert (+1,2%).

Bezüglich der fünf verschiedenen Dimensionen des Fatiguesyndroms, gemessen mit dem MFI - 20 Fragebogen, zeigen sich Effekte für Modafinil und Methylphenidat in unterschiedliche Richtungen. Für alle drei Studiengruppen wird an Tag 7 eine leichte Verbesserung der Allgemeinen Müdigkeit erkennbar, Methylphenidat besitzt einen geringen Vorteil gegenüber Modafinil und Placebo. Bis Tag 14 zeigen Modafinil und Placebo eine Verringerung der *Allgemeinen Müdigkeit*, im Gegensatz dazu steigt diese in der Methylphenidatgruppe an Tag 14 leicht an. Am Endpunkt der Studie (Tag 28) zeigt sich jedoch eine Steigerung in allen Studiengruppen, der Ausgangswert wird überschritten. Demnach lässt sich ein günstiger Effekt auf die *Allgemeine Müdigkeit* für Modafinil nur bis Tag 14 nachweisen, allerdings ohne bedeutsamen und signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. Für die *Körperliche Müdigkeit* besteht an Tag 7 in der Methylphenidatgruppe ein ähnlicher, positiver Effekt wie für die *Allgemeine Müdigkeit*, dieser Effekt lässt sich aber an Tag 14 und Tag 28 nicht mehr nachweisen, vielmehr zeigt sich ein Anstieg an Tag 14 und Tag 28 bis über Ausgangsniveau (+1,4%). In der Modafinilgruppe ist an allen drei Untersuchungszeitpunkten (Tag 7, Tag 14 und Tag 28) ein Anstieg der *Körperlichen Müdigkeit*, mit einem Endwert über dem Ausgangsniveau (+17,3%) zu erkennen. In der Placebogruppe ist ein nahezu konstanter Verlauf über 28 Tage erkennbar. Dies bedeutet, dass sich ein Vorteil für Methylphenidat an Tag 7 im Gegensatz zu Modafinil und Placebo zeigt, an den anderen Untersuchungszeitpunkten hingegen scheint für die Psychostimulans jedoch kein Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe zu bestehen.

Entgegen unserer Erwartungen steigt die *Mentale Müdigkeit* in der Methylphenidatgruppe über 28 Tage kontinuierlich an, für Modafinil lässt sich ein leicht positiver Effekt im Gegensatz zu Placebo an Tag 28 erkennen, auch der Unterschied zur Methylphenidatgruppe ist deutlich, wenn auch nicht signifikant. Modafinil scheint demnach die *Mentale Müdigkeit* der Patienten am Ende der Studie (Tag 28) im Gegensatz zu Methylphenidat und Placebo konstant halten zu können. Der bereits in der Methylphenidatgruppe für die *Allgemeine-* und *Körperliche Müdigkeit* beobachtete positive Trend an Tag 7 zeigt sich auch

bei der *Verminderten Aktivität* ($-8,5\%$). Die Patienten der Methylphenidatgruppe scheinen einen Vorteil gegenüber der Modafinil- und der Kontrollgruppe zu haben (Abbildung 3.3), die Modafinil- und Placebogruppe ($+4,9\%$, $+3,4\%$) zeigen hier einen gegenläufigen Trend zur Zunahme der *Verminderten Aktivität*. Dieser positive Effekt lässt sich an Tag 14 und Tag 28 nicht mehr nachweisen, jedoch bleibt am Schlusspunkt der Untersuchung (Tag 28) der Wert der *Verminderten Aktivität* im Gegensatz zum Ausgangswert nahezu konstant ($+2,8\%$), wohingegen die Endwerte sowohl in der Modafinil-, als auch in der Kontrollgruppe deutlich über dem Ausgangsniveau liegen ($+11\%$ bzw. $+16,8\%$).

Bei der *Verminderten Motivation* fällt in der Modafinilgruppe ein positiver Trend an Tag 7 auf ($-14,9\%$), dieser Trend kehrt sich allerdings an Tag 14 ins Gegenteil um, es ist ein signifikanter Anstieg um $30,5\%$ zu beobachten ($p = 0,048^*$). Methylphenidat scheint die *Verminderte Motivation* der untersuchten Teilnehmer bis Tag 7 konstant halten zu können ($-1,1\%$), wohingegen ein deutlicher Anstieg in der Kontrollgruppe erkennbar ist ($+28,1\%$, $p = 0,075$). Die Endwerte aller drei Gruppen übersteigen jedoch deutlich die Ausgangswerte, der Wert der Kontrollgruppe liegt unter denen der Methylphenidat- und Modafinilgruppe. Methylphenidat scheint demnach einen zeitlich begrenzten (bis Tag 7), positiven Effekt auf die *Allgemeine Müdigkeit*, die *Körperliche Müdigkeit* und auf die *Verminderte Aktivität* zu haben. Die *Verminderte Aktivität* kann mit Methylphenidat über 28 Tage nahezu konstant gehalten werden, es zeigt sich ein leichter Vorteil gegenüber Placebo.

Für Modafinil lässt sich ein günstiger Effekt auf die *Verminderte Motivation* an Tag 7 erkennen, weiterhin lässt sich die *Mentale Müdigkeit* über 28 Tage nahezu konstant halten, an allen Untersuchungszeitpunkten weisen die Patienten der Modafinilgruppe das geringste Maß an *Mentaler Müdigkeit* auf. Für die *Verminderte Aktivität* zeigt Modafinil an den Zeitpunkten Tag Tag 14 und 28 leichte Vorteile gegenüber Methylphenidat und Placebo. Dieser positive Effekt wird durch die gegenläufige Korrelation von *Verminderter Aktivität* und *Körperlicher Funktion* (Tabelle 3.14) weiter belegt. Patienten unter Modafinileinnahme scheinen sich demnach leistungsfähiger zu fühlen.

Ob sich der positive Effekt der Psychostimulantien auf die verschiedenen Dimensionen des Fatiguesyndroms durch eine Dosissteigerung nach einer Woche auch über einen längeren Zeitraum beobachten ließe, bleibt im Rahmen dieser Studie ungeklärt.

Für die *Lebensqualität* und die *Allgemeine Müdigkeit* konnte an allen Untersuchungszeitpunkten eine zum Teil starke, gegenläufige Korrelation (Tabelle 3.3, $p = 0,0001^{**}$)

gezeigt werden, diese wird an den Tagen 7 und 14 durch die Ergebnisse der Modafinil- und Methylphenidatgruppe gestützt. Der positive Effekt der zunehmenden Lebensqualität scheint sich jedoch nicht an allen Untersuchungszeitpunkten auf die *Allgemeine Müdigkeit* auszuwirken, sodass keine direkte, kausale Beziehung zwischen den beiden Variablen hergestellt werden kann. Gleiches gilt für die Beziehung zwischen *Lebensqualität* und *Körperlicher Müdigkeit*. Methylphenidat, und auch in geringeren Maße Modafinil, unterstützen die gegenläufige Korrelation an Tag 7 (Tabelle 3.4), insgesamt besteht aber auch hier kein direkter, kausaler Zusammenhang. Des Weiteren unterstützen unsere Ergebnisse den negativen Zusammenhang zwischen *Lebensqualität* und *Erschöpfung/ Fatigue* an Tag 7 (Tabelle 3.5, $p = 0,0001^{**}$), an den übrigen Zeitpunkten wird jedoch der gegenläufige Trend nicht belegt.

Modafinil und Methylphenidat sind im Gegensatz zu einem Placebo anscheinend in der Lage, die Lebensqualität bei Tumorkranken zu erhöhen. Obwohl die ermittelte Lebensqualität der Studienpatienten unter Methylphenidat- und Modafinilgabe an allen Untersuchungszeitpunkten höhere Werte als die der Kontrollgruppe zeigt, lassen sich diese Unterschiede in so deutlicher Ausprägung nicht bei den verschiedenen Dimensionen des Fatiguesyndroms nachweisen. Dies könnte zum einen daran liegen, dass die Studienpatienten bereits nach einer Woche einen gewissen Gewöhnungseffekt gegenüber den Psychostimulantien zeigen und eine Dosiserhöhung erforderlich ist, zum anderen ist die zum Teil rasch voranschreitende Tumorerkrankung der Patienten mit ein Grund dafür, dass an den weiteren Untersuchungszeitpunkten kein Vorteil mehr gegenüber der Placebogruppe erkennbar ist. In vorangegangenen Studien konnte zwar regelmäßig eine Besserung von Fatigue durch Modafinil- und Methylphenidatgabe erreicht werden, allerdings blieben in diesen Studien die unterschiedlichen Dimensionen von Fatigue weitestgehend unberücksichtigt, es wurde nach dem globalen Parameter *CRF*¹⁵ gefragt¹⁶. In einer großen, aktuellen Metaanalyse von bisher durchgeführten Studien mit insgesamt 264 Patienten konnte der bereits mehrfach vermutete und nachgewiesene günstige Effekt von Methylphenidat auf *CRF* ebenfalls bestätigt werden¹⁷. Allerdings blieben auch hier die verschiedenen Dimensionen von Fatigue unberücksichtigt. Bis jetzt lassen sich nur wenige eindeutige Aussagen über die Wirksamkeit von Modafinil auf *CRF* in der Literatur finden, jedoch

¹⁵ cancer-related fatigue

¹⁶ vgl. [Reinecke-Bracke u. a., 2006]

¹⁷ vgl. [Minton u. a., 2008]

wird Modafinil zurzeit in mehreren Studien auf seine Wirksamkeit untersucht¹⁸.

Inwieweit sich die gezeigten positiven Effekte von Methylphenidat und Modafinil auf das Gesamtbefinden und eventuell sogar auf das Gesamtüberleben der Patienten auswirken, wird noch genauer in weiteren placebo - kontrollierten Doppelblindstudien an einer größeren Anzahl von Patienten zu untersuchen sein.

4.3 Funktionsskalen des QLQ - C30 Fragebogens

Die Funktionsskalen des QLQ - C30 Fragebogens werden durch fünfzehn Fragen repräsentiert und füllen damit die Hälfte des Fragebogens aus. Sie stellen somit einen wichtigen Anteil an den erhobenen Daten dar.

4.3.1 Körperliche Funktion

Das Item Körperliche Funktion wird aus den ersten fünf Fragen des Fragebogens gebildet. Zu Beginn der Studie zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Studiengruppen (*Kruskal-Wallis Test*, $p = 0,268$). An Tag 7 zeigen sich zwei bedeutsame Veränderungen, zum einen ein signifikanter Anstieg in der Modafinilgruppe ($p = 0,017^*$), zum anderen ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich zwischen der Placebo- und der Modafinilgruppe (*Mann-Whitney-U Test*, $p = 0,033^*$). In der Methylphenidatgruppe erkennt man ebenfalls einen größeren Anstieg als in der Placebogruppe. An Tag 14 unserer Studie besteht der positive Effekt von Modafinil nur noch in geringer Form, es zeigt sich ein signifikantes Absinken des Wertes von Tag 7 zu Tag 14 ($p = 0,02^*$), allerdings weist die Modafinilgruppe weiterhin den höchsten Wert der drei Studiengruppen auf. Für Methylphenidat zeigt sich ebenfalls ein Absinken des Wertes an Tag 14 und kein Vorteil zur Kontrollgruppe. Am Endpunkt der Untersuchung (Tag 28) weisen Modafinil und Methylphenidat einen erneuten Vorteil zur Placebogruppe auf, insbesondere der Unterschied von Modafinil zur Kontrollgruppe ist deutlich, wenn auch statistisch nicht signifikant (Abbildung 3.7).

Die Psychostimulantien, vor allem Modafinil, scheinen die Körperliche Funktion von Tumorpatienten nach 1 Woche Therapie günstig zu beeinflussen.

¹⁸ vgl.[Morrow u. a., 2005a]

Ob dieser Effekt weiter objektivierbar ist, müsste durch zusätzliche Tests, zum Beispiel in Form einer Fahrrad-Ergometrie oder einem Gehstest, geprüft werden. Damit könnte belegt werden, dass die Patienten sich nicht nur besser fühlen, sondern dass sie tatsächlich in der Lage sind, diese gefühlte subjektive Leistungssteigerung in einem objektiven Testverfahren zu bestätigen. Körperliche Aktivität bei Tumorpatienten kann mit verschiedenen Zielen und einer individuellen Planung in beinahe allen Phasen einer Krebserkrankung angewendet werden, jeder Patient der trainieren darf, sollte dies auch tun¹⁹. Ein Kriterium zur Abschätzung der körperlichen Belastbarkeit kann zum Beispiel schmerzfreies Gehen über 50 Meter sein. Diese Gehstrecke kann dann vom Patienten ein bis zweimal täglich absolviert werden, mit einer evtl. Steigerung in der folgenden Woche. Schon ein geringer Trainingserfolg kann dazu beitragen das häufig bei Patienten mit Fatiguesyndrom verspürte Gefühl von Nutz- und Hilflosigkeit zu mildern. Eine Ausnahme zur Aufnahme eines Trainingsprogrammes bilden Patienten, die sich in der präterminalen Phase ihrer Erkrankung befinden und eine voraussichtliche Lebenserwartung von weniger als vier Wochen haben²⁰. Inwieweit Palliativpatienten allerdings zu einem körperlichen Training in der Lage sind, muss individuell abgewogen werden. In verschiedenen Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, dass gerade auch Tumorpatienten von körperlicher Betätigung und körperlichem Training profitieren können²¹. Dieses wurde von H. Riesenberg und A. S. Lübke in einer aktuellen Untersuchung aus dem Jahr 2007 bestätigt²².

Modafinil und Methylphenidat beweisen an mehreren Untersuchungszeitpunkten (Tag 7, Tag 28) ihren Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe und scheinen auch über einen längeren Beobachtungszeitraum hinweg einen günstigen Effekt auf die gefühlte körperliche Leistungsfähigkeit von Tumorpatienten zu haben.

Interessant ist ein Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von D. Porock und L. J. Kristjanson²³. Sie untersuchten die Auswirkungen von körperlichem Training in Form von kurzen Spaziergängen (fünf Minuten Dauer, ein bis zweimal täglich), Armbewegungen in einem Lehnstuhl oder Tanzbewegungen, auf die verschiedenen Dimensionen von Fatigue bei Palliativpatienten. Wie in dieser Studie verwendeten sie zur Messung des Fatigue den MFI-20 Fragebogen, gleichzeitig wurde die Lebensqualität und verschiedene Teilaspekte des Fatigue erhoben. Ihre Ergebnisse zeigen ähnliche Veränderungen in den ermittelten

¹⁹ vgl. [Dimeo und Thiel, 2008]

²⁰ vgl. [Porock und Kristjanson, 2000]

²¹ vgl. [Dimeo, 2001] und [Adamsen u. a., 2006]

²² vgl. [Riesenberg und Lübke, 2007]

²³ vgl. [Porock und Kristjanson, 2000]

Dimensionen des Fatigue. In ihrer Untersuchung mit ebenfalls 28 Tagen Studiendauer konnte die *Verminderte Motivation* der untersuchten Patienten gebessert und die *Körperliche Müdigkeit* konstant gehalten werden. Bemerkenswerterweise zeigten sich diese positiven Effekte ebenfalls für die Dauer von nur einer Woche. Gleichzeitig stellten beide Autoren aber fest, dass mit Besserung eines Symptomes bzw. eines Teilaspektes von Fatigue eine deutliche Erhöhung der gemessenen Lebensqualität einhergeht.

Dies läßt folgende Schlußfolgerung zu: Wird Fatigue behandelt, sei es pharmakologisch in Form von Psychostimulantiengabe oder durch ein körperliches Trainingsprogramm, zeigen sich zum Teil geringe Verbesserungen in den unterschiedlichen Teilaspekten des Fatigue, gleichzeitig aber eine deutliche Erhöhung der Lebensqualität.

Diese Ergebnisse werden zudem durch die positive Korrelation zwischen der Zunahme der Körperlichen Funktion und der Zunahme der Lebensqualität (Tabelle 3.6), die gegensinnige Korrelation von Körperlicher Funktion und Verminderter Aktivität (Tabelle 3.14) sowie durch den gegenläufigen Zusammenhang von Körperlicher Funktion und Erschöpfung-Fatigue (Tabelle 3.12) unterstützt.

4.3.2 Kognitive Funktion

Die Kognitive Funktion der Studienpatienten wurde mit den Fragen 20 und 25 des QLQ-C30 Fragebogens erfasst. Gefragt wurde nach dem Konzentration- und Erinnerungsvermögen der Patienten. Zu Beginn der Studie zeigen die Patienten in der Modafinilgruppe den höchsten Ausgangswert, ohne signifikanten Unterschied zur Methylphenidat- bzw. Placebogruppe (*Kruskal-Wallis Test*, $p = 0,61$). Während die Werte in der Methylphenidatgruppe über die Studiendauer nahezu konstant bleiben, zeigen sich zum Teil deutliche Veränderungen in der Modafinil- und Placebogruppe. An Tag 7 erreicht der Wert der Kontrollgruppe den der Modafinilgruppe, es deutet sich demnach an, dass kein Vorteil für eine der Psychostimulantien gegenüber Placebo nach einer Woche Therapie besteht.

Das Gleiche gilt für Tag 14, auch hier besteht kein Vorteil für Modafinil gegenüber der Kontrollgruppe. Am Endpunkt der Untersuchung zeigt sich jedoch ein sprunghafter Anstieg der Kognitiven Funktion in der Modafinilgruppe (+18,3%), die Werte in der Methylphenidat- und Placebogruppe hingegen verbleiben konstant. Weiterhin lässt sich beobachten, dass im Gruppenverlauf ein signifikanter Unterschied zwischen Tag 0 und Tag 7 für Modafinil besteht (*Wilcoxon Test*, $p = 0,039^*$).

Für die Konzentrationsfähigkeit und das Erinnerungsvermögen von Patienten, die über 28 Tage lang mit Modafinil behandelt werden, deuten sich demnach Vorteile an. Diese Vorteile zeigen sich auch im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abbildung 3.10) und werden durch die gegenläufige Korrelation zwischen Kognitiver Funktion und Mentaler Müdigkeit an Tag 28 (Tabelle 3.16) weiter unterstützt. Dies scheint ein erster Hinweis dafür zu sein, dass Patienten, die unter dem Fatiguesyndrom leiden und mit Modafinil therapiert werden, eine Verbesserung ihrer *Kognitiven Funktion* erreichen können. Diese Tatsache wurde bis jetzt von einigen Autoren bestritten²⁴.

Hingegen wurde eine Zunahme der *Kognitiven Funktion* bei Tumorpatienten unter Methylphenidateinnahme beschrieben, allerdings bleibt zu bedenken, dass ein Großteil dieser Untersuchungen weder verblindet, noch placebo-kontrolliert waren²⁵. Für die von uns untersuchten Patienten der Methylphenidatgruppe läßt sich dieser vorbeschriebene positive Effekt auf die Kognitive Funktion nicht nachweisen.

4.3.3 Emotionale Funktion

Die Emotionale Funktion der Studienpatienten wird mit den Fragen 21 bis 24 des QLQ-C30 Fragebogens gemessen und umfasst die Dimensionen *Angespanntheit*, *Reizbarkeit*, *Niedergeschlagenheit* sowie die Sorgen der Patienten.

Zu Beginn der Untersuchung weisen die Patienten der Modafinilgruppe den höchsten Wert an *Emotionaler Funktion* auf, es besteht aber kein signifikanter Unterschied zu den beiden anderen Studiengruppen (*Kruskal-Wallis Test*, $p = 0,77$). An Tag 7 zeigt sich im Gegensatz zum Startpunkt der Studie eine deutliche Erhöhung der Emotionalen Funktion in der Methylphenidatgruppe, in der Modafinil- und Placebogruppe bleiben die Werte hingegen konstant. Insgesamt zeigt die Methylphenidatgruppe den höchsten Wert aller drei Studiengruppen (Abbildung 3.9).

Dieser positive Effekt für Methylphenidat besteht an Tag 14 nicht mehr, der Wert sinkt und die Modafinilgruppe zeigt wie auch zu Beginn der Untersuchung den höchsten Wert. Am Schlusspunkt ist ein Anstieg in der Placebogruppe zu beobachten, wohingegen die Werte für die Psychostimulantien konstant bleiben. Es lässt sich also ein deutlich positiver Effekt für Methylphenidat nach 7 Tagen Therapie erkennen. Niedergeschlagenheit

²⁴ vgl. [Prommer, 2006]

²⁵ vgl. [Morita u. a., 2000] und [Meyers u. a., 1998]

und Sorgen der Patienten, die einen Beitrag zu einer Depression und damit zu einem Teilaspekt des Fatiguesyndroms ausmachen können, scheinen mit Methylphenidat gemildert zu werden. Ähnliches scheint für die Therapie mit Modafinil zu gelten, hier zeigen sich positive Effekte für die Dauer von 14 Tagen.

Dies führt zu folgender Vermutung: Durch Methylphenidat und Modafinil scheint die Reizbarkeit und Angespanntheit der Patienten nicht zu steigen, im Gegenteil, Methylphenidat deutet nach einer Woche Therapie einen Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe an, ein ähnlicher Vorteil lässt sich nach zwei Wochen Studiendauer für Patienten unter Modafinileinnahme beobachten. Diese Vermutung wird durch eine Untersuchung von A.D. Macleod unterstützt, in dieser konnte ebenfalls ein positiver Effekt durch die Einnahme von Methylphenidat auf eine bestehende Depression gezeigt werden²⁶.

4.3.4 Soziale Funktion

Die Soziale Funktion umfasst die Fragen 26 und 27 des QLQ - C30 Fragebogens, es wird nach den Beeinträchtigungen der Patienten im Familienleben und im Zusammensein mit anderen Menschen gefragt. Zu Beginn der Studie bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen (*Kruskal-Wallis Test*, $p = 0,944$). Zu Tag 7 hin wird eine statistisch signifikante Veränderung in der Methylphenidatgruppe erkennbar (*Wilcoxon Test*, $4p = 0,011^*$), ebenfalls zeigt sich ein signifikanter Unterschied zur Modafinilgruppe (*Mann-Whitney-U Test*, $p = 0,016^*$). Zudem besteht ein signifikanter Unterschied im 3-Gruppenvergleich (*Kruskal-Wallis Test*, $p = 0,03^*$). Der große Unterschied zwischen den Studiengruppen besteht an Tag 14 nicht mehr, in der Modafinilgruppe wird ein deutlicher Anstieg mit einer Verdoppelung des Wertes erkennbar, auch wenn dieser nur knapp nicht signifikant ist (*Wilcoxon Test*, $p = 0,071$).

Methylphenidat scheint demnach in der Lage zu sein, das Empfinden der Patienten für Ihre Situation und ihren Umgang mit ihren Angehörigen zu verbessern, die momentane Situation und die medizinische Behandlung werden anscheinend als nicht mehr so belastend empfunden. Dieser günstige Effekt setzt sich bis zu Tag 14 fort (Abbildung 3.11), Methylphenidat zeigt auch hier den höchsten Wert der drei Studiengruppen und bestätigt den positiven Effekt des zweiten Untersuchungszeitpunktes (Tag 7). Demzufolge zeigen

²⁶ vgl. [Macleod, 1998]

die von uns untersuchten Patienten unter Einnahme von Methylphenidat offenbar eine zum Teil deutliche Steigerung ihrer *Sozialen Funktion*.

4.3.5 Neue Rollenfunktion

Werte für die *Neue Rollenfunktion* der von uns untersuchten Patienten werden aus den Fragen sechs und sieben des QLQ-C30 Fragebogens gewonnen. Gefragt wird nach Einschränkungen bei täglichen Beschäftigungen und Hobbys oder Freizeitbeschäftigungen. Die Patienten der Methylphenidatgruppe geben an den ersten drei Untersuchungszeitpunkten die jeweils höchsten Werte für ihre *Neue Rollenfunktion* an, mit einem kleinen Unterschied zu denen der Modafinilgruppe und einer deutlicheren Differenz zu denen der Kontrollgruppe.

Interessant ist die Veränderung an Tag 7 (Abbildung 3.8), sowohl in der Methylphenidat- als auch in Modafinilgruppe. Unter Psychostimulantieneinnahme fühlen sich die Patienten vermeintlich weniger stark eingeschränkt. Wie auch bereits für die *Körperliche Funktion*, die *Soziale Funktion* und die *Lebensqualität* beschrieben, deuten sich hier ebenfalls Vorteile für die Patienten unter Psychostimulantiengabe an, die mit dazu beitragen können, eine Therapie mit Methylphenidat bzw. Modafinil zu rechtfertigen. Ein Patient, der sich weniger stark in seinen Aktivitäten beeinflusst fühlt, kann vermutlich auch eher an einem individuellen Trainingsprogramm teilnehmen und so seine körperliche Leistungsfähigkeit verbessern.

4.3.6 Zusammenfassung der Funktionsskalen

Modafinil und Methylphenidat zeigen über 28 Tage einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität von Tumorpatienten, die stark wirksame Opiate gegen ihre Schmerzen erhalten. Des Weiteren lässt sich die gemessene *Körperliche Funktion* dieser Patienten durch Modafinil ebenfalls steigern, teilweise statistisch signifikant gegenüber der Kontrollgruppe ($p = 0,033^*$). Methylphenidat scheint gleichermaßen einen positiven Effekt zu besitzen, allerdings in weniger stark ausgeprägter Form als Modafinil. Diese subjektiv gefühlte körperliche Leistungssteigerung sollte wenn möglich anhand eines objektiven Testverfahrens (z.B. Gehstest, Fahrradergometrie) verifiziert werden.

Modafinil bestätigt den positiven Einfluss bei der *Kognitiven Funktion* der Patienten, über den Gesamtverlauf der Studie wird ein Vorteil, sowohl gegenüber der Kontrollgruppe, als auch gegenüber der Methylphenidatgruppe erkennbar (Unterschied in der Modafinilgruppe Tag 0 / 28 signifikant, $p = 0,039^*$).

Methylphenidat deutet zudem einen günstigen Effekt auf die *Emotionale Funktion* der Patienten nach 7 Tagen Studiendauer an, dieser Effekt lässt sich nach 14 bzw. 28 Tagen jedoch nicht weiter belegen. Für Modafinil bestehen leichte Vorteile gegenüber der Kontrollgruppe an den Tagen 7 und 14 unserer Untersuchung, insgesamt zeigt sich jedoch weder für Methylphenidat, noch für Modafinil eine deutliche Überlegenheit zur Placebogruppe.

Für die *Soziale Funktion* zeigt Methylphenidat Vorteile gegenüber der Kontrollgruppe und gegenüber Modafinil, dieser Vorteil wird an Tag 7 der Studie deutlich ($p = 0,03^*$). Die Patienten der Methylphenidatgruppe lassen eine ausgeprägte Steigerung erkennen ($p = 0,011^*$), dieser positive Effekt setzt sich bis Tag 14 fort.

In der *Neuen Rollenfunktion* der Patienten lässt sich anscheinend an Tag 7 ein Vorteil für die beiden Psychostimulantien gegenüber der Kontrollgruppe beobachten. Sowohl für Methylphenidat, als auch für Modafinil bestehen an verschiedenen Untersuchungszeitpunkten zum Teil statistisch signifikante Vorteile gegenüber der Placebogruppe, die fünf Funktionsskalen des QLQ - C30 Fragebogens zeigen, wenn auch nicht für die Gesamtdauer der Studie, Vorteile für Modafinil und Methylphenidat gegenüber der Kontrollgruppe.

Daher scheint ein Therapieversuch bei Palliativpatienten, primär mit Modafinil, bei Therapieversagen mit Methylphenidat, gerechtfertigt zu sein. Dieses wird durch die ermutigenden Ergebnisse von Modafinil in Bezug auf die *Körperliche Funktion* und *Kognitive Funktion* unterstützt.

Inwieweit diese Vorteile eine grundsätzliche, regelmäßige Gabe der Psychostimulantien bei Palliativ-/Tumorpatienten rechtfertigen könnten, sollte aber in weiteren, umfangreicheren Studien untersucht und bestätigt werden.

4.4 Symptomskalen des QLQ - C30 Fragebogens

4.4.1 Schmerzen

Schmerzen und Schmerztherapie stellen eine große Herausforderung bei Patienten mit malignen Tumoren dar. Schmerzen finden sich bei 60% bis 90% aller Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung²⁷. Starke Tumorschmerzen werden nach dem WHO-Stufenschema mit Opioiden (z.B. Morphin, Fentanyl) in Kombination mit Nichtopioiden (z.B. Paracetamol, Metamizol) behandelt. Mit ihrer Hilfe gelingt es in über 90% der Fälle die Schmerzen gut zu kontrollieren, allerdings tritt häufig (in bis zu 45%) eine opioidbedingte Sedierung auf²⁸. Diese Sedierung kann zur Entstehung von Fatigue beitragen. Sowohl für Methylphenidat²⁹, als auch für Modafinil³⁰, konnte in einigen Studien eine positive Wirkung auf die opioidbedingte Sedierung nachgewiesen werden. Gleichzeitig konnte unter Methylphenidateinnahme die schmerzlindernde Wirkung von Morphin verstärkt werden³¹.

Bei den von uns untersuchten Patienten konnte für Modafinil eine deutliche Schmerzreduktion nach einer Woche Therapie nachgewiesen werden (*Wilcoxon Test*, $p = 0,015^*$). Gleichzeitig zeigt sich in der Methylphenidat- und der Placebogruppe ein kontinuierlicher Trend zur Schmerzreduktion über 28 Tage hinweg (Abbildung 3.13). Allerdings steigt der Wert für Schmerzen an den Beobachtungszeitpunkten Tag 14 und 28 in der Modafinilgruppe an, an Tag 28 besteht zudem ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter Unterschied zu den beiden anderen Studiengruppen (*Kruskal-Wallis Test*, $p = 0,35$). Methylphenidat scheint demnach wider Erwarten nicht besser als ein Placebo zur weiteren Schmerzreduktion bei den von uns beobachteten Patienten geeignet zu sein.

Für Modafinil hingegen besteht anscheinend ein positiver Effekt nach einer Woche Therapie, der durch den positiven Zusammenhang an den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten (Tag 0, Tag 7) zwischen Schmerzen und Lebensqualität unterstützt wird (Tabelle 3.9). Diese positive Wirkung lässt sich jedoch nicht über einen längeren Beobachtungszeitraum verifizieren.

²⁷ vgl. [Foley, 1985]

²⁸ vgl. [Lawlor u. a., 2000]

²⁹ vgl. [Bruera u. a., 1992] und [Yee und Berde, 1994]

³⁰ vgl. [Webster u. a., 2003]

³¹ vgl. [Dalal und Melzack, 1998]

Defizite der Schmerztherapie in der Modafinilgruppe an den letzten beiden Beobachtungszeitpunkten (Tag 14, Tag 28) sind nicht auszuschließen. Möglicherweise wird dieses mit dadurch bedingt, dass viele der Studienpatienten bereits nach ca. einer Woche die Palliativstation verließen und eventuell danach das Studienmedikament nicht mehr regelmäßig einnahmen, wodurch sich zum Teil der Unterschied zu den anderen beiden Studiengruppen erklären könnte.

Zwar bestanden in der Art der Opioide zur Schmerztherapie innerhalb der drei Studiengruppen (Durogesic-Pflaster, orales MST) und deren Dosierungen keine entscheidenden Differenzen, womöglich hätte in der Modafinilgruppe nach 14 Tagen aber ein Wechsel auf ein anderes Opioid (Opioidswitch) zu einer suffizienteren Schmerztherapie beitragen können. Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass es möglicherweise in der Modafinilgruppe an den letzten beiden Untersuchungszeitpunkten vermehrt zu Tumordurchbruchschmerzen gekommen ist, so dass eine nicht mehr ausreichende Analgesie der Patienten gewährleistet werden konnte.

4.4.2 Übelkeit und Erbrechen

Zu Beginn der Untersuchung weisen die Patienten der Methylphenidatgruppe das höchste Maß an Übelkeit und Erbrechen auf, es besteht aber kein signifikanter Unterschied zu den anderen beiden Studiengruppen. Über den gesamten Studienverlauf hinweg zeigt sich eine deutliche Reduktion in allen drei Gruppen, am Endpunkt der Untersuchung unterschreitet der Wert der Methylphenidatgruppe sogar den der Kontrollgruppe (Abbildung 3.14). Die Reduktion innerhalb der Methylphenidatgruppe von Tag 0 zu Tag 28 ist erheblich, jedoch nicht statistisch signifikant (*Wilcoxon Test*, $p = 0,063$).

Wichtig ist, dass es durch Therapie mit Modafinil und Methylphenidat bei den von uns untersuchten Patienten zu keiner Zunahme der Übelkeit und des Erbrechens kommt, es zeigen sich keine schlechteren Werte als in der Placebogruppe. Übelkeit und Erbrechen sind in vorherigen Studien als eine mögliche Nebenwirkung bei der Therapie mit Methylphenidat bzw. Modafinil beschrieben worden³².

In allen drei Studiengruppen scheint daher eine adäquate antiemetische Therapie vorhanden zu sein. Weder Modafinil, noch Methylphenidat scheinen daher eine negative Auswir-

³² vgl. [Rosenberg u. a., 1991]

kung auf die von vielen Patienten als zum Teil sehr unangenehm empfundenen Symptome Übelkeit und Erbrechen zu haben.

4.4.3 Zusammenfassung der Symptomskalen

Für die Symptome Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen zeigen die beiden Psychostimulantien weder eindeutige Vor- noch Nachteile im Vergleich zu einem Placebo. Ein eindeutig positiver Effekt der vermehrten Schmerzreduktion zeigt sich für Modafinil lediglich an Tag 7, dieser günstige Effekt lässt sich im Verlauf der Untersuchung jedoch nicht weiter beobachten. Bemerkenswert ist zudem, dass die Patienten der Modafinil- und Methylphenidatgruppe keine höheren Werte für Übelkeit und Erbrechen aufweisen als die Patienten der Kontrollgruppe. Vielmehr zeigen die Patienten der Placebogruppe an den Untersuchungszeitpunkten Tag 7 und Tag 28 die höchsten Werte aller drei Studiengruppen.

Demnach lassen sich in unserer Untersuchung die häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen der beiden Psychostimulantien in Form von Übelkeit und Erbrechen nicht häufiger als in der Kontrollgruppe nachweisen. Dies könnte auch daran liegen, dass die Patienten Methylphenidat und Modafinil zu den Mahlzeiten eingenommen haben. In verschiedenen Quellen ist beschrieben worden, dass sich dadurch die möglichen Nebenwirkungen verringern bzw. verhindern lassen³³.

4.5 Einzelne Items des QLQ - C30 Fragebogens

Mit den Ergebnissen der Faktoren *Appetitmangel*, *Atemnot*, *Durchfall*, *Schlafstörungen*, *Verstopfung* und *finanzielle Auswirkungen* lässt sich ein Eindruck über das Ausmaß eventueller unerwünschter Arzneimittelwirkungen der beiden Psychostimulantien Methylphenidat und Modafinil gewinnen.

³³ vgl. [CephalonGmbH, 2006]und [Novartis, 2002]

4.5.1 Appetitmangel

Zu Beginn der Studie zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen (*Kruskal- Wallis Test*, $p = 0,69$). Die Patienten der Modafinilgruppe weisen das höchste Ausmaß an Appetitmangel auf.

Der Verlauf der Placebo- und Modafinilgruppe ist nahezu gleich, auf einen leichten Anstieg an Tag 7 folgen Abfälle an den Tagen 14 und 28 (Abbildung 3.15).

In der Methylphenidatgruppe hingegen zeigt sich an Tag 7 eine deutliche Reduktion des Appetitmangels und ein ebenso deutlicher Unterschied zur Placebogruppe. Nach einem Anstieg an Tag 14 weisen die Patienten der Methylphenidatgruppe zusammen mit denen der Kontrollgruppe an Tag 28 das geringste Maß an Appetitlosigkeit auf.

Entgegen unserer Erwartungen -Ritalin wurde ursprünglich als Appetitzügler entwickelt- zeigen die Patienten der Methylphenidatgruppe am zweiten Untersuchungszeitpunkt (Tag 14) den geringsten Wert an Appetitlosigkeit aller drei Studiengruppen.

Erstaunlicherweise scheint Methylphenidat, anders als teilweise in der Literatur beschrieben³⁴, bei den von uns untersuchten Patienten einen leicht positiven Einfluss auf deren Appetit zu zeigen. P. Masand et al. konnten in ihrer Studie mit Erwachsenen den bei Kindern häufig beobachteten negativen Effekt von Methylphenidat auf den Appetit ausschließen³⁵. Dementsprechend könnte sich diese Tatsache ebenfalls positiv auf die zum Teil bestehende Kachexie der Patienten auswirken. Ähnliche positive Auswirkungen von Methylphenidat auf den Appetit von Tumorpatienten konnten bereits Mitte der 80er Jahre von Fernandez et. al. in einer kleinen Studie gezeigt werden³⁶.

Gleichzeitig deutet sich ein günstiger Effekt auf die Lebensqualität der Patienten an, am zweiten Untersuchungszeitpunkt zeigt sich eine starke negative Korrelation zwischen Appetitmangel und Lebensqualität ($p = 0,008^{**}$, Tabelle 3.11).

Modafinil hingegen scheint keinerlei Vor- und Nachteil im Vergleich zur Kontrollgruppe in Bezug auf den Appetit der untersuchten Patienten zu haben.

³⁴ vgl. [Novartis, 2002]

³⁵ vgl. [Masand u. a., 1991]

³⁶ vgl. [Fernandez und Adams, 1986]

4.5.2 Atemnot

Zu Beginn der Studie weisen die Patienten der Placebogruppe das höchste Maß an Atemnot auf, es besteht aber kein signifikanter Unterschied zu den anderen Studiengruppen. In der Modafinilgruppe zeigt sich ein Absinken an Tag 7 ($-21,6\%$), während die Werte der anderen Gruppen konstant bleiben.

An Tag 14 sinkt die Atemnot in der Placebogruppe ($-11,3\%$), dagegen steigt sie in der Modafinil- und der Methylphenidatgruppe an. Am Endpunkt der Studie (Tag 28) wird der niedrigste Wert der Dyspnoe in der Methylphenidatgruppe gemessen (Abbildung 3.16), dieser überschreitet am wenigsten den Ausgangswert, während die Werte der Placebo- und Modafinilgruppe den Anfangswert deutlich überschreiten. Bis auf einen leicht positiven Verlauf an Tag 7 in der Modafinilgruppe zeigen sich insgesamt wenige Veränderungen innerhalb der drei Studiengruppen.

Aufgrund der malignen Grunderkrankungen der Patienten und deren Verteilung auf die einzelnen Studiengruppen hatten wir die höchsten Werte für Dyspnoe in der Modafinilgruppe erwartet, da in dieser Gruppe sechs Patienten mit Bronchialkarzinom vertreten sind.

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Studie von K. D. Graves et al. Sie zeigt, dass Patienten mit einem Bronchialkarzinom häufig von einem höheren Maß an Fatigue betroffen sind als Patienten mit anderen malignen Erkrankungen³⁷.

In der Methylphenidatgruppe gibt es zwei Patienten mit Bronchialkarzinom, in der Placebogruppe nur einen. Demzufolge hatten wir für die Patienten der Kontrollgruppe die niedrigsten Werte erwartet.

Allerdings besteht natürlich keine reine kausale Beziehung zwischen der Grunderkrankung und der Atemnot, zudem leiden auch die anderen Patienten der Studiengruppen, z.B. die mit Tumoren im Pharynxbereich, verstärkt unter Atemnot.

Zusammenfassend lässt sich also weder ein eindeutig negativer, noch ein eindeutig positiver Effekt für Modafinil bzw. Methylphenidat bei unseren Patienten nachweisen, was aber auch aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Modafinil und Methylphenidat nicht zu erwarten war.

³⁷ vgl. [Graves und Arnold, 2007]

4.5.3 Durchfall

Am Anfang der Studie weisen die Patienten der Methylphenidatgruppe den niedrigsten Wert der drei Studiengruppen auf. Aber auch hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zu den beiden anderen Studiengruppen (*Kruskal-Wallis Test*, $p = 0,272$).

Allerdings zeigt sich insbesondere bei diesen Patienten eine konstante und erhebliche Steigerung von Untersuchungszeitpunkt zu Untersuchungszeitpunkt (Abbildung 3.17).

In ähnlicher, wenn auch nicht so ausgeprägter Form nehmen die Werte der Patienten in der Modafinilgruppe, mit Ausnahme an Tag 7, zu. Dagegen zeigt sich ein Trend zur Abnahme der Diarrhoe in der Kontrollgruppe, mit Ausnahme an Tag 28. Von Tag 14 zu Tag 28 zeigt sich ein sprunghafter, nicht signifikanter ($p = 0,16$) Anstieg in der Placebogruppe.

Die unterschiedlichen Werte der drei Gruppen, insbesondere die hohen Werte in der Methylphenidat- sowie in der Modafinilgruppe, lassen sich daher am ehesten als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung interpretieren. Für beide Psychostimulantien wird sowohl seitens der Hersteller (Novartis bzw. Cephalon) als auch in bereits durchgeführten klinischen Studien³⁸ Diarrhoe als häufige (bei bis zu 10% der Patienten), mögliche Nebenwirkung beschrieben³⁹.

4.5.4 Schlafstörungen

Zu Beginn der Untersuchung zeigt sich der höchste Wert für Schlafstörungen in der Modafinilgruppe, allerdings ist dieser im Vergleich zu den anderen beiden Studiengruppen statistisch nicht signifikant (*Kruskal-Wallis Test*, $p = 0,65$). An Tag 7 zeigt sich eine leichte Abnahme in der Methylphenidat- und Modafinilgruppe, bei gleichzeitig leichtem Anstieg in der Kontrollgruppe (Abbildung 3.19). Zu den weiteren Untersuchungszeitpunkten hin (Tag 14 und Tag 28) nehmen die Werte in der Modafinil- und Methylphenidatgruppe kontinuierlich deutlich zu, während die der Kontrollgruppe abnehmen. Im Verlauf der Modafinilgruppe zeigt sich über die gesamte Studiendauer hinweg eine signifikante Zunahme der Schlafstörungen (von Tag 0 zu Tag 28, $p = 0,038^*$).

Die hohen Werte für die Schlafstörungen in der Methylphenidat- und Modafinilgruppe können am ehesten als unerwünschte Nebenwirkungen der beiden Medikamente inter-

³⁸ vgl. [Breitbart u. a., 2001]

³⁹ vgl. [CephalonGmbH, 2006]

pretiert werden. Sowohl für Methylphenidat, als auch für Modafinil, sind Schlafstörungen als sehr häufige (Methylphenidat größer 10%) bzw. häufige (Modafinil bis 10%) unerwünschte Arzneimittelreaktion bekannt^{40 41}. Diese Tatsache wurde in einer neueren Untersuchung von H. Reinecke-Bracke und L. Radbruch bestätigt⁴².

In folgenden Untersuchungen sollte daher verstärkt auf Schlafstörungen der Patienten geachtet werden, um diese dann entsprechend frühzeitig zu behandeln, da sich in unserer Studie eine zum Teil ausgeprägte positive Korrelation zwischen dem Fatiguesyndrom und dem Vorhandensein von Schlafstörungen zeigt (Tabelle 3.18). Ein direkter Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und den Schlafstörungen unserer Patienten scheint hingegen nicht zu bestehen (Tabelle 3.10). Entgegen unserer Erwartungen zeigen sich auch keine eindeutigen negativen Korrelationen zwischen Schlafstörungen und Körperlicher Funktion (Tabelle 3.19) bzw. Schlafstörungen und Kognitiver Funktion (Tabelle 3.17).

Die Schlafstörungen der Patienten können eventuell durch die alleinige Gabe der Psychostimulantien am Morgen, nicht mehr zusätzlich am Mittag, reduziert werden, so könnte dem negativen Effekt auf das Schlafvermögen der Patienten vorgebeugt werden. Außerdem sollte auf eine ausreichende Schlafhygiene der Patienten geachtet werden. Zusätzlich käme eine Dosisreduktion der Medikamente in Betracht, jedoch ist zu bedenken, dass sich dadurch vermutlich gleichzeitig die positiven Effekte der Psychostimulantien vermindern würden. Weiterhin könnte eine zusätzliche Gabe von Schlafmitteln, zum Beispiel in Form von Antihistaminika oder Benzodiazepinen sinnvoll sein.

4.5.5 Verstopfung

Die Ausgangswerte für Verstopfung sind in der Modafinil- und Methylphenidatgruppe gleich groß und zeigen einen deutlichen, nicht signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe (*Kruskal-Wallis Test*, $p = 0,42$, Abbildung 3.20). Über die gesamte Studiendauer hinweg wird jedoch eine gleichsinnige Abnahme der Werte an allen Untersuchungszeitpunkten und in allen Gruppen erkennbar. Eine Ausnahme zeigt sich lediglich in der Modafinilgruppe, in der ein deutlicher Anstieg von Tag 14 zu Tag 28 zu erkennen ist.

⁴⁰ vgl. [Challman und Lipsky, 2000]

⁴¹ Cephalon Study C1538a/303/AP/US (open-label period), clinical study report

⁴² vgl. [Reinecke-Bracke u. a., 2006]

Dort zeigt sich ein großer Unterschied im 3-Gruppenvergleich, auch wenn keine statistische Signifikanz gegeben ist (*Kruskal-Wallis-Test*, $p = 0,12$).

Die Bedeutung dieses Wertes kann jedoch dadurch relativiert werden, dass sich vermutlich bei den Patienten der Modafinilgruppe an Tag 28 durch forcierte Laxantientherapie Abhilfe schaffen ließe. Zudem liegt der Wert der Obstipation nur an diesem Zeitpunkt über den Werten der anderen beiden Studiengruppen. Dieses lässt auf eine im Wesentlichen ausreichende Therapie der Obstipation in allen drei Studiengruppen schließen.

Verstopfung kann zwar von Patienten als sehr unangenehm und lästig empfunden werden, ist aber häufig unweigerlich ein unerwünschter Bestandteil der dauerhaften Opiattherapie und scheint in unserer Untersuchung keinen negativen Einfluss auf das Gesamtbefinden bzw. die Lebensqualität der Patienten zu haben (Tabelle 3.8).

4.5.6 Finanzielle Auswirkungen

Zu Beginn der Untersuchung zeigt sich ein deutlicher Unterschied in den Ausgangswerten der Methylphenidat- und Modafinilgruppe auf der einen und der Placebogruppe auf der anderen Seite. Allerdings besteht kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (*Kruskal-Wallis Test*, $p = 0,21$).

Über den gesamten Studienverlauf gesehen zeigen sich nur zwei Besonderheiten, in allen drei Studiengruppen wird ansonsten ein Trend zur Abnahme erkennbar. Zum einen steigen die Werte an Tag 7 in der Methylphenidatgruppe und an Tag 14 in der Placebogruppe leicht an, zum anderen erkennt man einen Anstieg von Tag 14 zu Tag 28 in der Modafinilgruppe (Abbildung 3.18).

Die Finanziellen Auswirkungen scheinen von den Patienten mit zunehmender Studiedauer und gleichzeitig zunehmenden Krankheitsverlauf als immer weniger wichtig beurteilt zu werden. Trotz Anstieg an Tag 28 in der Modafinilgruppe unterschreiten alle Werte der drei Gruppen am Endpunkt der Studie die Ausgangswerte, ein besonderer Effekt durch Modafinil oder Methylphenidat lässt sich, wie auch von uns nicht anders erwartet, nicht nachweisen.

Im Rahmen dieser Studie können daher die Ergebnisse der *Finanziellen Auswirkungen* weitestgehend vernachlässigt werden.

4.5.7 Zusammenfassung der einzelnen Items

Für die einzelnen Items des QLQ - C30 Fragebogens zeigen sich in unserer Untersuchung einige wichtige Ergebnisse. Anders als erwartet führt die Gabe von Methylphenidat nicht zu einer Verstärkung des Appetitmangels der Patienten, im Gegenteil, an Tag 7 der Untersuchung zeigt sich eine deutliche, wenn auch statistisch nicht signifikante Erhöhung des Appetits. Dieser positive Effekt findet sich ebenfalls am Endpunkt unserer Studie (Tag 28).

Die Patienten der Modafinilgruppe weisen, obwohl sich die höchste Anzahl an Patienten mit Bronchialkarzinomen und Tumoren des Pharynxbereiches in dieser Studiengruppe befindet, keine höheren Werte für die Atemnot auf als in den anderen beiden Studiengruppen. An den meisten Untersuchungszeitpunkten zeigen die Patienten der Kontrollgruppe die höchsten Werte für Dyspnoe, obgleich sich in dieser Gruppe nur jeweils ein Patient mit Bronchialkarzinom sowie einem Pharynx tumor befindet. Insgesamt lässt sich aber weder ein positiver, noch ein negativer Effekt auf die Atemnot der untersuchten Patienten durch die beiden Psychostimulantien feststellen.

Die hohen Werte der Diarrhoe bei den Patienten der Methylphenidat- und Modafinilgruppe können als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung interpretiert werden, für beide Substanzen wird Diarrhoe als häufige Nebenwirkung von den Herstellerfirmen Novartis und Cephalon beschrieben. Methylphenidat und besonders Modafinil zeigen negative Auswirkungen auf das Schlafvermögen der Studienpatienten. Dieser negative Effekt lässt sich über die gesamte Studiendauer beobachten, gleichzeitig kann ein positiver Zusammenhang zwischen den Schlafstörungen und dem Fatiguesyndrom der Patienten nachgewiesen werden (Tabelle 3.18).

Die Schlafstörungen der Patienten scheinen demnach negative Auswirkungen auf das Gesamtfinden der Studienpatienten zu haben und sollten daher in zukünftigen Studien konsequenter, z.B. durch Erhöhung der Schlafhygiene, alleiniger Gabe der Psychostimulantien am Morgen, oder durch zusätzliche Gabe von schlafanstoßenden Arzneimitteln therapiert werden. In Bezug auf die Obstipation der untersuchten Patienten zeigen sich keine gravierenden Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen, in allen Gruppen wird ein kontinuierlicher Trend zur Abnahme über die gesamte Studiendauer erkennbar. Ebenfalls zeigen sich keine entscheidenden Gruppenunterschiede auf die Finanziellen Auswirkungen der Studienpatienten.

4.6 Schwierigkeiten bei der Patientenrekrutierung

Als ein Problem stellte sich während der Studie schnell die Patientenrekrutierung dar. Zwar gab es auf der Palliativstation der Karl-Hansen Klinik in Bad Lippspringe eine große Anzahl von Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten (siehe Material und Methodik) und demnach potentielle Studienteilnehmer waren, aber leider waren viele von ihnen nicht bereit, an unserer Untersuchung teilzunehmen. Dies geschah aus den unterschiedlichsten Gründen.

Einige Patienten waren nicht bereit ein zusätzliches Medikament einzunehmen. Andere begründeten ihre Ablehnung zum Teil damit, dass die Studie verblindet sei und sie daher nicht sicher eines der Studienmedikamente und damit die zu erwartenden Vorteile erhalten würden. Andere waren auch nach einem ausführlichen Informationsgespräch nicht von den möglichen positiven Auswirkungen der Studie überzeugt, weitere Patienten begründeten Ihre Ablehnung mit den möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Modafinil und Methylphenidat.

Andere Patienten nannten keinerlei Gründe für ihre Ablehnung. In einem Gespräch mit einer möglichen Studienteilnehmerin stellte sich heraus, dass diese in der Vergangenheit Ritalin-abhängig war, so dass wir sie nicht in die Studie einschließen konnten. Teilweise sahen sich Patienten zudem nicht in der Lage die beiden Fragebögen ausreichend korrekt auszufüllen, auch nach angebotener Unterstützung und Hilfe wurde die Studienteilnahme von diesen Patienten weiterhin abgelehnt. Weitere Patienten argumentierten, sie seien einfach zu krank für eine Studienteilnahme und nicht mehr an einer Untersuchung interessiert. Auch nachdem einige Patienten in unsere Untersuchung eingeschlossen werden konnten, zogen sie ihre Einwilligung nach ein oder zwei Tagen und bereits erfolgter Studienmedikamenteinnahme zurück.

Aus diesem Grund kamen im Endeffekt von den 39 eingeschlossenen Studienteilnehmern nur 31 in die Endauswertung. Ein weiteres Problem bestand darin, dass drei Studienpatienten während der Untersuchung verstarben und daher nicht mehr am letzten Untersuchungszeitpunkt teilnahmen, so dass die Patientenzahl am Endpunkt der Studie verringert wurde. Außerdem wollte ein Teil der Patienten von vornherein lediglich zwei Wochen an der Studie teilnehmen, was ein weiterer Grund für die geringe Studienteilnehmerzahl an

Tag 28 ist. Somit könnte es sinnvoll sein, die Studiendauer in einer möglichen folgenden Untersuchung auf 14 Tage zu begrenzen.

Ähnliche Probleme bei der Patientenrekrutierung zu einer vergleichenden klinischen Studie sind von Claire Sinnott und ihren Mitarbeitern beschrieben worden. Ihre klinische, randomisierte Multicenter-Studie im Bereich neuropathischer Schmerzen von Palliativpatienten musste aufgrund ähnlicher Probleme bei der Patientenrekrutierung und zu geringer Teilnehmerzahl abgebrochen werden. Ihre Schlussfolgerung war, dass es wichtig ist, diese Probleme bei der Planung von klinischen Studien zu berücksichtigen und dass es trotz sorgfältiger Planung passieren kann, dass sich einige Studien im Bereich der Palliativmedizin im Nachhinein als nicht durchführbar herausstellen⁴³.

4.7 Beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei den von uns untersuchten Patienten lassen sich einige bekannte Nebenwirkungen der Medikamente Modafinil und Methylphenidat beobachten. Ermittelt wurde ein erhöhtes Ausmaß an Schlafstörungen (im QLQ-C30 Fragebogen) der Studienpatienten in der Modafinilgruppe, gleichzeitig zeigen auch die Patienten der Methylphenidatgruppe erhöhte Werte gegenüber der Kontrollgruppe. Weiterhin weisen Patienten der Methylphenidatgruppe deutliche höhere Werte für Diarrhoe auf als die der Placebogruppe, das gleiche gilt in abgeschwächter Form für die Patienten der Modafinilgruppe.

Bei den Patienten der Modafinilgruppe lässt sich außerdem Obstipation, als mögliche Nebenwirkung bereits seitens des Herstellers Cephalon genannt, in ausgeprägterer Form als in den beiden anderen Studiengruppen am Endpunkt unserer Untersuchung beobachten. Weitere, schwerwiegendere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie z.B. in Form von Muskelschwäche, Atemstörungen, abnormen Erhöhungen der γ GT und Dyskinesien wurden bei den Patienten der Modafinilgruppe nicht beobachtet.

Ein Patient berichtete zwar über ein gesteigertes Bewegungsbedürfnis, das von uns als Hyperkinesie interpretiert und als mögliche Nebenwirkung von Modafinil angesehen wurde, gleichzeitig berichtete dieser Patient über eine Zunahme seiner Kreativität, beides wurde

⁴³ vgl.[Sinnott, 2002]

jedoch von ihm nicht als störend, sondern sogar als angenehm empfunden.

In der Methylphenidatgruppe wurden bei den Studienpatienten weder Arrhythmien, noch Veränderungen des Blutdruckes, noch gestörte Leberfunktionen oder Hyperaktivität beobachtet.

4.8 Schlussfolgerungen

Modafinil und Methylphenidat scheinen beide einen positiven Effekt auf die Lebensqualität bei Palliativpatienten, die Opioide zur Schmerztherapie erhalten, zu haben. Dieser Effekt lässt sich auch über einen längeren Zeitraum von vier Wochen Studiendauer beobachten. In dieser Untersuchung konnte ebenfalls bestätigt werden, dass mit Besserung eines fatiguerelevanten Symptomes eine deutliche Zunahme der Lebensqualität einhergeht⁴⁴.

Gleichzeitig zeigt sich bei Patienten, besonders unter Modafinileinnahme, eine Zunahme ihrer subjektiv gefühlten körperlichen und in geringeren Maße auch ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit sollte, wenn möglich, anhand eines objektiven Testverfahrens (z.B. durch einen Gehetest) bestätigt werden.

Methylphenidat bewirkt bei den von uns untersuchten Patienten eine Reduktion von verschiedenen Teilaspekten des Fatiguesyndroms (*Allgemeine Müdigkeit, Körperliche Müdigkeit, Verminderte Aktivität*), allerdings lassen sich diese günstigen Effekte nur für einen begrenzten Zeitraum von einer Woche nachweisen. Durch eine Dosiserhöhung von Methylphenidat und Modafinil nach einer Woche Therapie könnten die gezeigten positiven Effekte auf das Fatiguesyndrom der Tumorpatienten eventuell auch über einen längeren Zeitraum erhalten bleiben.

Außerdem könnte bei Auftreten von möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie zum Beispiel in Form von Schlafstörungen, ein Wechsel von Modafinil auf Methylphenidat sinnvoll sein⁴⁵.

Zudem scheinen bei Palliativpatienten, wie bereits von A. Glaus beschrieben⁴⁶, bestimmte *Symptomcluster* zu existieren, zum Beispiel Schmerzen, Müdigkeit/Erschöpfung und

⁴⁴ vgl. [Porock und Kristjanson, 2000]

⁴⁵ vgl. [Reinecke-Bracke u. a., 2006]

⁴⁶ vgl. [Glaus, 2008]

Schlafstörungen bzw. Schlaflosigkeit. Dieser Cluster läßt sich bei den von uns untersuchten Patienten bestätigen. Patienten der Modafinilgruppe zeigen am letzten Untersuchungszeitpunkt erhöhte Werte für Schmerzen, Fatigue und für Schlafstörungen. Diese Tatsache bestätigt die Interaktion von Symptomen und verdeutlicht die Wichtigkeit bei der Behandlung einzelner Symptome.

Entgegen unseren Erwartungen zeigt sich für Methylphenidat kein Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe auf den fatigueassoziierten Aspekt *Mentale Müdigkeit* bei den von uns untersuchten Patienten. Modafinil hingegen scheint die *Mentale Müdigkeit* über eine Dauer von vier Wochen nahezu konstant halten zu können. Weiterhin zeigt sich keine Zunahme des Appetitmangels bei den Patienten der Methylphenidatgruppe, im Gegenteil, nach einer Woche Therapie deuten sich sogar Vorteile für Methylphenidat im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen an.

Als negativen Effekt und wahrscheinlich unerwünschte Arzneimittelwirkung zeigen die Patienten der Modafinilgruppe eine deutliche, kontinuierliche Zunahme der Schlafstörungen über den gesamten Verlauf der Studie, was sich ebenfalls, wenn auch in schwächerer Form, bei den Patienten der Methylphenidatgruppe beobachten lässt.

Des Weiteren kann eine deutliche Zunahme der Diarrhoe bei Patienten unter Methylphenidattherapie beobachtet werden. Es zeigten sich aber im gesamten Studienverlauf keine schwerwiegenden Nebenwirkungen (Tachykardie, Arrhythmie, Hypertonie) von Methylphenidat und Modafinil bei den von uns untersuchten Patienten.

Schwierigkeiten hingegen bereitet die Rekrutierung der Palliativpatienten für klinische, insbesondere Doppelblind-Studien, es muss mit einer großen Anzahl an Patienten, die zwar potentiell an der Studie teilnehmen könnten, aber ihre Zustimmung verweigern, gerechnet werden (siehe 4.6). Dadurch kann es passieren, dass die eigentlich angestrebte Patientenzahl pro Studiengruppe nicht erreicht werden kann. Gegebenenfalls muss sogar damit gerechnet werden, dass die Studie aufgrund einer zu niedrigen Gesamtpatientenzahl abgebrochen werden muss.

Analog zu zwei großen Metaanalysen aus dem Jahr 2008⁴⁷ und unter Berücksichtigung der in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse lassen sich folgende Schlußfolgerungen tref-

⁴⁷ vgl.[Kangas u. a., 2008] und [Minton u. a., 2008]

fen: Zunächst sollte Fatigue von den behandelnden Ärzten als eigenständiges Problem des Patienten erkannt werden. Der Patient kann danach auf die Möglichkeit einer Therapie aufmerksam gemacht werden. Im Anschluss daran wird das Ausmaß des Fatigue mit einem geeigneten Messinstrument (z.B. MFI-20 Fragebogen) ermittelt.

Danach folgt eine multidisziplinäre Behandlung durch die behandelnden Ärzte, Physiotherapeuten und Psychoonkologen. Bei der pharmakologischen Therapie kann der Einsatz von Modafinil und Methylphenidat eine geeignete Therapieoption darstellen, aufgrund seiner besseren Verfügbarkeit sollte mit Modafinil begonnen werden (unterliegt nicht mehr dem Betäubungsmittelgesetz). Bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder bei Therapieversagen nach Dosiserhöhung kann auf Methylphenidat gewechselt werden.

Die von uns in dieser Untersuchung beschriebenen positiven Auswirkungen von Methylphenidat und Modafinil sollten daher, wenn möglich, in weiteren placebo-kontrollierten Doppelblind-Studien untersucht werden, so dass eine noch eindeutigere Aussage über ihren Effekt auf das Fatiguesyndrom und die Lebensqualität bei Palliativpatienten getroffen werden kann.

Insgesamt gesehen kann unserer Meinung nach der Einsatz von Modafinil und Methylphenidat eine Therapieoption bei der Behandlung des Fatiguesyndroms bei Tumorpatienten darstellen. Aus diesem Grund sollte überlegt werden, Modafinil und Methylphenidat als Baustein eines Gesamtkonzeptes bei der Therapie des Fatiguesyndroms einzusetzen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

In verschiedenen klinischen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Methylphenidat und Modafinil das Fatiguesyndrom bei Tumorpatienten positiv beeinflussen können. Allerdings war der überwiegende Anteil dieser Studien nicht verblindet und auch nicht placebo-kontrolliert, sodass die Aussagekraft dieser Ergebnisse als nicht ausreichend erscheint.

In dieser erstmalig durchgeführten prospektiven, randomisierten und doppelt-verblindeten Arbeit wurde an insgesamt 31 Studienpatienten untersucht, ob Methylphenidat bzw. Modafinil besser als ein Placebo geeignet sind, das Fatiguesyndrom bei Tumorpatienten, die eine palliative Behandlung ihrer Grunderkrankung und stark wirksame Opioide erhalten, zu vermindern, und ob sie einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität dieser Patienten zeigen.

Auf Fatigue zeigen Methylphenidat und Modafinil zwar einige kurzzeitige positive Effekte, allerdings besteht zumeist für beide Substanzen kein deutlicher und signifikanter Vorteil gegenüber der Placebogruppe. Wichtig erscheint aber, dass der bereits in verschiedenen Studien günstige Effekt von Modafinil und Methylphenidat bei Tumorpatienten in dieser Untersuchung ebenfalls an Palliativpatienten bestätigt werden konnte.

Methylphenidat deutet einen positiven Effekt auf verschiedene Teilaspekte des Fatigue an. Die *Verminderte Aktivität*, die *Allgemeine Müdigkeit* und die *Körperliche Müdigkeit* der Studienpatienten können nach einer Woche Therapie gebessert werden. Zudem könnte gegebenenfalls eine Dosiserhöhung der beiden Medikamente nach einer Woche Studiendauer die gezeigten positiven Auswirkungen verstärken. Daher scheinen weitere,

wenn möglich, Multicenterstudien mit einer größeren Anzahl an Patienten angebracht zu sein.

Modafinil zeigt eindeutige Vorteile für verschiedene Teilaspekte des QLQ-C30 Fragebogens. Die *Kognitive Funktion*, die *Körperliche Funktion*, sowie der wichtige Parameter *Lebensqualität* der untersuchten Patienten steigen unter der Einnahme von Modafinil an und zeigen zum Teil deutliche Vorteile im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darüber hinaus scheint Modafinil die *Mentale Müdigkeit* über eine Dauer von vier Wochen konstant halten zu können, es deuten sich ebenfalls Vorteile gegenüber der Placebogruppe an. Gleichzeitig konnten keine ernsthaften Nebenwirkungen beobachtet werden, allerdings zeigen die Patienten der Modafinilgruppe verstärkte Schlafstörungen und ein erhöhtes Maß an Obstipation, welche als unerwünschte Arzneimittelwirkungen interpretiert werden müssen.

Patienten der Methylphenidatgruppe weisen ebenfalls erhöhte Werte für die *Lebensqualität* im Vergleich zur Placebogruppe auf. Als mögliche Arzneimittelnebenwirkungen werden für Methylphenidat eine Zunahme der Diarrhoe sowie vermehrte Schlafstörungen beobachtet. Auch die Patienten der Methylphenidatgruppe zeigten keine ernsthaften unerwünschten Nebenwirkungen in Form von Tachykardien, Arrhythmien und Hypertonien.

Daher kann unter kontrollierten klinischen Bedingungen und unter Beobachtung von erfahrenen Palliativmediziner, der Einsatz von Methylphenidat und Modafinil ein Bestandteil der Therapie des Fatiguesyndroms sein und dazu beitragen die Lebensqualität von Palliativpatienten zu verbessern.

5.2 Ausblick

Bereits vor einigen Jahren, als die Palliativmedizin in Deutschland noch einen untergeordneten Stellenwert hatte, gingen einige Mediziner davon aus, dass sich dieses in den nächsten Jahren und kommenden Jahrzehnten zunehmend ändern wird¹. In der Behandlung von nicht mehr kurativ zu therapierenden Tumorpatienten stehen die Schmerztherapie und die Kontrolle weiterer unerwünschter Symptome im Vordergrund.

¹ vgl. [Lübbe, 2001]

Mittlerweile befindet sich die Palliativmedizin in Deutschland auf dem Weg zur Etablierung. Palliativmedizin wurde als eigenständiges, wenn auch bis jetzt freiwilliges Lehrfach in den Lehrplänen von Medizinstudenten aufgenommen. Weiterhin besteht die Möglichkeit nach bestandener Facharztprüfung die Zusatzbezeichnung *Palliativmedizin* zu erwerben. Dazu ist es notwendig, spezielle Basis- und Aufbaukurse zu belegen, bzw. ein volles Jahr unter Anleitung auf einer Palliativstation zu absolvieren.

In naher Zukunft wird es zudem wichtig sein, den in einigen Ländern wie den Niederlanden und der Schweiz aufkommenden Trend zur aktiven Sterbehilfe mit einer breiten palliativmedizinischen Versorgung der Bevölkerung zu begegnen. Mit einer ausreichenden Anzahl an stationären Betten und einer flächendeckenden ambulanten palliativmedizinischen Versorgung kann dem lauter werdenden Ruf nach einer Legalisierung der aktiven Sterbehilfe in Deutschland entgegengetreten werden.

Es wird von entscheidender Bedeutung sein, todkranken und sterbenden Patienten eine sinnvolle Alternative zur aktiven Sterbehilfe anbieten zu können. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Forschung in der Palliativmedizin in Deutschland weiter zu fördern und zu etablieren². Einen Beitrag dazu können Studien über eine medikamentöse Therapie mit Psychostimulantien leisten.

Daher erscheint es sinnvoll, die Problematik des Fatiguesyndroms bei Palliativpatienten weiter zu untersuchen und die hier erhobenen Daten in eine folgende Studie einfließen zu lassen.

² vgl. [Voltz, 2008]

A Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Stefan Schild
Anschrift: Poppelreuterstraße 19
33100 Paderborn
E-Mail: stefanschild80@aol.com
Geburtsdatum: 25.03.1980
Geburtsort: Paderborn
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

09/1986 - 06/1990 Grundschule St. Stephanus Paderborn
08/1990 - 06/1999 Reismann Gymnasium Paderborn , Allgemeine Hochschulreife
10/2000 - 09/2003 Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
10/2003 - 03/2006 Studium der Humanmedizin an der Universität Duisburg-Essen
04/2006 - 05/2007 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Beruflicher Werdegang

08/1999 - 06/2000 Zivildienst beim DRK Delbrück , Rettungsanitäter
07/2000 - 09/2000 Angestellter (Rettungsanitäter) beim Kreis Paderborn
02/2001 - 07/2007 Studentische Aushilfe (Rettungsanitäter) beim Malteser Hilfsdienst
seit 07/2007 Assistenzarzt der Anästhesiologie bei Prof. Dr. Paravicini, Städtisches Klinikum Gütersloh

B Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Aumüller, Basler, Baum, Becker, Christiansen, Daut, Eilers, Feuser, Geus, Hasilik, Jungclas, Klenk, Koolmann, Kretschmer, Lang, Lill, Löffler, Lübbe, Mandrek, Moll, Renz, Röhm, Seitz, Steiniger, Studer, Sundermeyer, Weihe, Westermann, Wilhelm in Marburg.

Bajanowski, Broelsch, Diener, Dobos, Dührsen, Erbel, Gastpar, Gerken, Gesenhues, Grabbe, Grosse-Wilde, Hermann, Horsthemke, Jahnke, Jakobs, Jöckel, Kimmig, Löer, Mann, Müller, Nast-Kolb, Peters, Rettenmeier, Rübber, Schmid, Senf, Siffert, Stuehl, Voit, Wassem in Essen.

Bartsch, Feldkamp, Görner, Hörster, Lauven, Raute-Kreinsen, Stellbrink in Münster / Bielefeld.

C Danksagung

Besonders herzlich bedanke ich mich für die Überlassung des Themas, das ständige Interesse und die stetige Förderung dieser Arbeit bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. (USA) A. S. Lübbe.

Meiner Verlobten Stefanie Tietz gilt mein ausdrücklicher Dank für die andauernde Unterstützung während meines Studiums und bei der Erstellung meiner Dissertation.

Weiterhin bedanke ich mich bei meiner Mutter Hiltrud, meinem Vater Wilfried und meinem Bruder Christian, sowie meinen Paten Marlene und Martin für den Rückhalt und die Hilfe in den letzten Jahren.

Für die freundliche Unterstützung dieser Arbeit gilt mein Dank dem Team der Palliativstation und den Mitarbeitern der Cecilienklinik in Bad Lippspringe.

Außerdem danke ich meinem Freund und langjährigen Studienkollegen Herrn Dr. med. Hendrik Riesenberg.

D Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel *Randomisierte, prospektive Doppelblindstudie über die Auswirkung von Ritalin und Vigil im Vergleich zu einem Placebo auf Fatigue und Lebensqualität bei Tumorpatienten, die stark wirksame Opioide gegen ihre Schmerzen erhalten* in der Klinik für Innere Medizin der Philipps-Universität Marburg unter Leitung von Prof. Dr. Neubauer ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt. Es ist geplant die vorliegende Arbeit zu veröffentlichen.

Paderborn, 30. April 2009

Literaturverzeichnis

- [Aaronson u. a. 1993] AARONSON, N. K. ; AHMEDZAI, S. ; BERGMANN, B.: A Quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. In: *Journal of the National Cancer Institute* 85 No. 5 (1993), S. 365–376
- [Adamsen u. a. 2006] ADAMSEN, L. ; QUIST, M. ; MIDTGAARD, J.: The effect of a multidimensional exercise intervention on physical capacity, well-being and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. In: *Support Care Cancer* 14 (2006), S. 116–127
- [Aistairs 1987] AISTAIRS, J.: Fatigue in the cancer patient: a conceptual approach to a clinical problem. In: *Oncology Nursing Forum* 14 (1987), S. 25–30
- [Boyle und Ferlay 2005] BOYLE, P. ; FERLAY, J.: Cancer incidence and mortality in Europe 2004. In: *Annals of oncology* 16 (2005), S. 481–488
- [Breitbart u. a. 2001] BREITBART, W. ; ROSENFELD, B. ; AL. et.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with Human Virus disease. In: *Archives of Internal Medicine* 161 (2001), S. 411–420
- [Bruera u. a. 1989] BRUERA, E. ; BRENNEIS, C. ; PATERSON, A. ; MACDONALD, RN.: Use of methylphenidate as an adjuvant to narcotic analgesics in patients with advanced cancer. In: *Journal of Pain and Symptom Management* 4 (1989), S. 3–6
- [Bruera u. a. 2003] BRUERA, E. ; DRIVER, L. ; BARNES, EA. ; WILLEY, J. ; SHEN, L. ; PALMER, JL: Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report. In: *Journal of Clinical Oncology* 21 (2003), S. 4439–4443

- [Bruera u. a. 1992] BRUERA, E. ; MILLER, M. J. ; MACMILLAN, K.: Neuropsychological effect of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. In: *Pain* 48 (1992), S. 163–166
- [Bruera u. a. 2006] BRUERA, E. ; VALERO, V. ; DRIVER, L. ; SHEN, L. ; WILLEY, J. ; ZHANG, T.: Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. In: *Journal of Clinical Oncology* 24 (2006), S. 2073–2078
- [Cella 2003] CELLA, D.: Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. In: *Seminars in Oncology* 25 (2003), S. 43–46
- [Cella u. a. 1998] CELLA, D. ; PETERMAN, A. ; PASSIK, S.: Progress toward guidelines for the management of fatigue. In: *Oncology* 12 (1998), S. 369–377
- [Cephalon 2003] CEPHALON: Vigil Produktmonographie. (2003)
- [CephalonGmbH 2006] CEPHALONGMBH: *Fachinformation Vigil*. 2006
- [Challman und Lipsky 2000] CHALLMAN, T. ; LIPSKY, J.J.: Methylphenidate-its pharmacology and uses. In: *Mayo Clinic Proceedings* 75 (2000), S. 711–721
- [Dalal und Melzack 1998] DALAL, S. ; MELZACK, R.: Psychostimulant drugs potentiate morphine analgesia in the formalin test. In: *Journal of Pain and Symptom Management* 16 (1998), S. 230–239
- [Deroche-Gamonet u. a. 2002] DEROCHE-GAMONET, V. ; DARNAUDERY, M. ; BRUINS-SLOT, L. ; PIAT, F. ; MOAL, M. L. ; PIAZZA, P.V.: The addictive potential of modafinil in naive and cocaine-experienced rats. In: *Psychopharmacology* 161 (2002), S. 387–395
- [DGP 2008] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PALLIATIVMEDIZIN (Hrsg.): *Bettenzahl in Palliativstationen und Stationären Hospizen auf 1 Mio Einwohner*. 2008. – URL {<http://www.dgpalliativmedizin.de>}. – eingesehen am 01.05.2008
- [Dimeo 2001] DIMEO, F.: Effects of exercise on cancer-related fatigue. In: *Cancer* 92 (2001), S. 1689–1693

- [Dimeo u. a. 1998] DIMEO, F. ; RUMBERGER, B. ; KEUL, J.: Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. In: *Medicine and Science in Sports and Exercise* 30 (1998), S. 475–478
- [Dimeo und Thiel 2008] DIMEO, F.C. ; THIEL, E.: Körperliche Aktivität und Sport bei Krebspatienten. In: *Onkologie* 14 (2008), S. 31–37
- [Edler und Flechtner 1987] EDLER, L. ; FLECHTNER, H.: Remission in Phase II - und III - Studien: Kriterien und Voraussetzungen. In: *Onkologie* 10 (1987), S. 330–339
- [Efficace u. a. 2006] EFFICACE, F. ; BOTTOMLEY, A. ; COENS, C.: Does a patient's self reported health - related quality of life predict survival beyond key biomedical data in advanced colorectal cancer? In: *European Journal of Cancer* 42 (2006), S. 42–49
- [Escalante 2003] ESCALANTE, C.P.: Treatment of cancer-related fatigue: an update. In: *Support Care Cancer* 11 (2003), S. 79–83
- [Fayers u. a. 2001] FAYERS, P.M. ; AARONSON, N.K. ; BJORDAL, K.: EORTC QLQ C30-Scoring Manual (3rd edition). (2001)
- [Fernandez und Adams 1986] FERNANDEZ, F. ; ADAMS, F.: Methylphenidate treatment of patients with head and neck cancer. In: *Head and Neck Surgery* 8 (1986), S. 296–300
- [Flechtner und Bottomley 2003] FLECHTNER, H. ; BOTTOMLEY, A.: Fatigue and quality of life: lessons from the real world. In: *Oncologist* 1 (2003), S. 5–9
- [Flechtner und Weis 2007] FLECHTNER, H. ; WEIS, J.: Lebensqualität in onkologischen Studien - sinnvolles Konstrukt oder nutzlose Chimäre? In: *Forum* 6 (2007), S. 39–42
- [Foley 1985] FOLEY, K.M.: The treatment of cancer pain. In: *New England Journal of Medicine* 313 (1985), S. 84–95
- [Gainetdinov u. a. 1999] GAINETDINOV, R.R. ; WESTEL, W.C. ; JONES, S.R. ; LEVIN, E.D. ; JABER, M. ; CARON, M.G.: Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. In: *Science* 283 (1999), S. 397–401
- [Glaus 2008] GLAUS, A.: Fatigue bei Krebspatienten: Symptomatik, Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten. In: *Schweizer Zeitschrift für Onkologie* (2008), S. 24–28

- [Graves und Arnold 2007] GRAVES, K. D. ; ARNOLD, S. M.: Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress. In: *Lung Cancer* 55 (2007), S. 215–224
- [Hanna u. a. 2006] HANNA, A. ; SLEDGE, G. ; MAYER, ML. ; HANNA, N. ; EINHORN, L. ; MONAHAN, P.: A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue. In: *Support Care in Cancer* 14 (2006), S. 210–215
- [Irvine u. a. 1994] IRVINE, D. ; GRAYDON, L. Vincent J. ; BUBELA, N. ; THOMPSON, L.: The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy: a comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. In: *Cancer Nursing* 17 (1994), S. 367–378
- [Jones u. a. 2004] JONES, M. ; SCHENKEL, B. ; JUST, J. ; FALLOWFIELD, L.: Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer: results of metaanalysis. In: *Cancer* 101 (2004), S. 1720–11732
- [Kaleita u. a. 2006] KALEITA, TA. ; WELLISH, DK. ; GRAHAM, CA. ; STEH, B. ; HGHIEMPHU, P.: Pilot study of modafinil for treatment of neurobehavioral dysfunction and fatigue in adult patients with brain tumor. (2006)
- [Kangas u. a. 2008] KANGAS, M. ; BOVBJERG, D. H. ; MONTGOMERY, G. H.: Cancer-related fatigue: A systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. In: *Psychological Bulletin* 134 (2008), S. 700–741
- [Küchler 2007] KÜCHLER, TH.: Lebensqualitätsforschung - Stand 2007. In: *Forum* 6 (2007), S. 33–36
- [Klaschik u. a. 2001] KLASCHIK, E. ; NAUCK, F. ; RADBRUCH, L. ; SABATOWSKI, R.: Palliativmedizin - Definitionen und Grundzüge. (2001), S. 222–227
- [Krause u. a. 2000] KRAUSE, K-H. ; DRESEL, S.H. ; KRAUSE, J. ; KUNG, H.F. ; TATSCH, K.: Increased dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. In: *Neuroscience Letters* 285 (2000), S. 107–110
- [Lawlor u. a. 2000] LAWLOR, P.G. ; GAGNON, B. ; MANCINI, L.: Occurrence, causes and outcome of delirium in patients with advanced cancer. In: *Archives of Internal Medicine* 160 (2000), S. 786–794

- [Lübbe 2001] LÜBBE, A.S.: Palliativmedizin in Deutschland - Hat sie eine Zukunft?
In: *Forum* 4 (2001), S. 10–12
- [Lübbe und Ahmedzai 2004] LÜBBE, A.S. ; AHMEDZAI, S.H.: A new approach for cancer pain management - the pyramid model. In: *Progress in palliative Care* 12 (2004), S. 287–292
- [Lin u. a. 1992] LIN, JS. ; ROUSSEL, B. ; AKAOKA, H.: Role of catecholamines in the Modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. In: *Brain Research* 591 (1992), S. 319–326
- [Macleod 1998] MACLEOD, A. D.: Methylphenidate in terminal depression. In: *Journal of Pain and Symptom Management* 16 (1998), S. 193–198
- [Masand u. a. 1991] MASAND, P. ; PICKETT, P. ; MURRAY, G. B.: Psychostimulants for secondary depression in medical illness. In: *Psychosomatics* 32 (1991), S. 203–208
- [Mast 1998] MAST, ME.: Correlations of Fatigue in survivors of breast cancer. In: *Cancer Nursing* 21 (1998), S. 136–142
- [Meyers u. a. 1998] MEYERS, CA. ; WEITZNER, MA. ; LEVIN, AD. Valentine V.: Methylphenidate improves cognition, mood, and function of brain tumor patients. In: *Journal of Clinical Oncology* 16 (1998), S. 2522–2527
- [Minton u. a. 2008] MINTON, O. ; RICHARDSON, A. ; SHARPE, M. ; HOTOPF, M. ; STONE, P.: A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. In: *Journal of the National Cancer Institute* 100 (2008), S. 1155–1166
- [Moachon u. a. 1996] MOACHON, G. ; KANMACHER, I. ; CLEMENT, M. ; MATINIER, D.: Pharmacokinetic profile of modafinil. In: *Drugs today* 32 (1996), S. 23–33
- [Montazeri u. a. 2001] MONTAZERI, A. ; MILROY, R. ; HOLE, D.: Quality of life in lung cancer patients as an important prognostic factor. In: *Lung Cancer* 31 (2001), S. 233–240
- [Morita u. a. 2000] MORITA, T. ; OTANI, H. ; TSUNODA, J.: Successful palliation of hypoactive delirium due to multi-organ failure by oral methylphenidate. In: *Support Care Cancer* 8 (2000), S. 134–137

- [Morrow u. a. 2005a] MORROW, G. R. ; SHELKE, A.R. ; ROSCOE, J.A. ; HICKOK, J.T. ; MUSTIAN, K.: Management of cancer-related fatigue. In: *Cancer Investigation* 23 (2005), S. 229–239
- [Morrow u. a. 2005b] MORROW, G.R. ; GILLIES, L.J. ; HICKOK, T. ; ROSCOE, JA. ; PADMANABAN, D. ; GRIGGS, J.J.: The positive effect of the psychostimulant Modafinil on fatigue from cancer that persists after treatment is completed. In: *Journal of Clinical Oncology* 23 (2005), S. Abstract 8012
- [NCCN 2008] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (Hrsg.): *Definition of Fatigue*. 2008. – URL {<http://www.nccn.org>}. – eingesehen am 04.10.2008
- [Novartis 2002] NOVARTIS: *Fachinformation Ritalin*. 2002
- [Onkodin 2008] FLECHTNER H. (Hrsg.): *Fatigue - Prophylaxe und Therapie: Definition, Konzept und Problembeschreibung*. 2008. – URL {<http://www.onkodin.de>}. – eingesehen am 04.10.2008
- [Pickard-Holley 1991] PICKARD-HOLLEY, S.: Fatigue in cancer patients: a descriptive study. In: *Cancer Nursing* 14 (1991), S. 13–19
- [Porock und Kristjanson 2000] POROCK, D. ; KRISTJANSON, L.J.: An exercise intervention for advanced cancer patients experiencing fatigue: a pilot study. In: *Journal of Palliative Care* 16 (2000), S. 30–36
- [Prommer 2006] PROMMER, E.: Modafinil: is it ready for prime time? In: *Journal of Opioid Management* 2 (2006), S. 130–136
- [Quinn u. a. 2003] QUINN, MJ. ; DONOFRIO, A. ; MOLLER, B.: Cancer mortality trends in EU and acceding countries. In: *Annals of Oncology* 14 (2003), S. 1148–1152
- [Reinecke-Bracke u. a. 2006] REINECKE-BRACKE, H. ; RADBRUCH, L. ; ELSNER, F.: Treatment of fatigue: Modafinil, Methylphenidate, and goals of care. In: *Journal of Palliative Medicine* 9 (2006), S. 1210–1214
- [Riesenberg und Lübbe 2007] RIESENBERG, H. ; LÜBBE, A. S.: Prädiktoren und Outcome stationärer Rehabilitation bei Patienten mit Bronchialkarzinom. In: *TumorDiagnostik und Therapie* 28 (2007), S. 279–284

- [Rosenberg u. a. 1991] ROSENBERG, P. B. ; AHMED, I. ; HURWITZ, S.: Methylphenidate in the depressed medically ill patients. In: *Journal of Clinical Psychiatry* 52 (1991), S. 263–267
- [Scholz 2007] SCHOLZ, J.: Selbstbestimmung am Lebensende. In: *AINS* 4 (2007), S. 272–273
- [Shirley u. a. 2003] SHIRLEY, S. ; HWANG, RN. ; CHANG, V.T. ; KASIMIS, B.: Multi-dimensional independent predictors of cancer-related fatigue. In: *Journal of Pain and Symptom Management* 26 (2003), S. 604–614
- [Simon u. a. 1995] SIMON, P. ; HEMET, C. ; RAMASSAMY, C. ; COSTENTIN, J.: Non-amphetaminic mechanism of stimulant locomotor effect of Modafinil in mice. In: *European Neuropsychopharmacology* 5 (1995), S. 509–514
- [Sinnott 2002] SINNOTT, C.: Problems recruiting cancer patients to a comparative clinical trail of drug treatments for neuropathic pain in palliative care. In: *Letters* 23 (2002), S. 270–272
- [Smets u. a. 1995] SMETS, E.M.A. ; GARSSSEN, B. ; BONKE, B.: The multidimensional fatigue inventory (MFI), psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. In: *Journal of Psychosomatic Research* 39 (1995), S. 315–325
- [Stone u. a. 2000] STONE, P. ; RICHARDS, M. ; AND, R. A.: A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. In: *Annals of Oncology* 11 (2000), S. 561–567
- [vanKnippenberg und deHaes 1988] VANKNIPPENBERG, F.C.E. ; DEHAES, J.C.J.M.: Measuring the quality of life of cancer patients: psychometric properties of instruments. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 41 (1988), S. 1043–1053
- [Voltz 2008] VOLTZ, R.: Palliativversorgung - ein Ausblick, Paradigmenwechsel in der Medizin. In: *Deutsches Ärzteblatt* 15 (2008), S. 678–679
- [Webster u. a. 2003] WEBSTER, L. ; ANDREWS, M. ; STODDARD, G.: Modafinil treatment of opioid-induced sedation. In: *Pain Medicine* 4 (2003)

- [WHO 2002] WHO: National Cancer Control Programmes - Policies and Managerial Guidelines. (2002)
- [Wong u. a. 1999] WONG, YN. ; SIMCOE, D. ; HARTMANN, LN. ; LAUGHTON, WB. ; KING, SP. ; MCGORMICK, GC. ; GREBOW, PE.: A double-blind, placebo-controlled, ascending dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of Modafinil in healthy male volunteers. In: *Journal of Clinical Pharmacology* 39 (1999), S. 30–40
- [Yee und Berde 1994] YEE, J. D. ; BERDE, C. B.: Dextroamphetamine or methylphenidate as adjuvants to opioid analgesia for adolescents with cancer. In: *Journal of Pain and Symptom Management* 9 (1994), S. 122–125