

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Tatagiba

**Tübinger Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität
bei Morbus Cushing
(Tübingen CD-25)**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades**

der Medizin

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Philipp Ulrich Teufel

aus

Balingen

2012

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Honegger

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Gallwitz

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	- 6 -
1.1 LEBENSQUALITÄT UND GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT	- 6 -
1.1.1 GESCHICHTLICHER HINTERGRUND	- 6 -
1.1.2 LEBENSQUALITÄT – VERSUCH EINER BEGRIFFSDEFINITION	- 7 -
1.1.3 GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT	- 8 -
1.2 DAS CUSHING-SYNDROM	- 10 -
1.2.1 KLINIK DES CUSHING-SYNDROMS	- 10 -
1.2.2 URSACHEN UND EPIDEMIOLOGIE	- 11 -
1.2.3 DIAGNOSTIK	- 13 -
1.2.4 THERAPIE UND PROGNOSE	- 15 -
1.3 DIE BEDEUTUNG DER LEBENSQUALITÄT IM KRANKHEITSVERLAUF DES MORBUS CUSHING	- 16 -
1.4 ZIELSETZUNG DER STUDIE	- 18 -
2. PATIENTENGUT UND METHODIK	- 19 -
2.1. ERSTELLUNG EINES PRÜFPLANS	- 19 -
2.2 STUDIENPOPULATION UND REKRUTIERUNG	- 19 -
2.2.1 STUDIENPOPULATION	- 19 -
2.2.2 EINSCHLUSSKRITERIEN UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	- 21 -
2.3 DESIGN DES VORLÄUFIGEN FRAGEBOGENS	- 22 -
2.3.1 ERSTELLUNG EINES NEUEN KRANKHEITSSPEZIFISCHEN FRAGEBOGENS	- 22 -
2.3.2 ANTWORTMÖGLICHKEITEN	- 24 -
2.3.3 KONTROLLE DER VALIDITÄT	- 25 -
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	- 25 -
2.4.1 STATISTIKSOFTWARE SPSS	- 25 -
2.4.2 ALLGEMEINE STATISTISCHE DATENVERARBEITUNG	- 25 -
2.4.3 DURCHFÜHRBARKEITSKRITERIEN UND ITEM-REDUKTION	- 26 -
2.4.4 BESONDERHEITEN BEI NICHT-NORMALVERTEILTEN DATEN DER KONTROLLGRUPPE	- 28 -
3. ERGEBNISSE	- 29 -
3.1 DEMOGRAPHISCHE ZUSAMMENSETZUNG DER STUDIENPOPULATION	- 29 -
3.1.1 PATIENTENKOLLEKTIV	- 29 -
3.1.2 KONTROLLGRUPPE	- 29 -
3.2 PSYCHOMETRISCHE AUSWERTUNG	- 30 -
3.2.1 ITEM-REDUKTION	- 30 -
3.2.2 KONFIRMATORISCHE FAKTORENANALYSE	- 31 -
3.2.3 INTERNE KONSISTENZ UND KORRELATION	- 32 -
3.2.4 AUSWERTUNG DES FRAGEBOGENS	- 37 -

3.3	VALIDITÄTSTESTUNG MITTELS WHOQOL-BREF	- 39 -
3.3.1	VALIDITÄT DES TÜBINGEN CD-25 IM PATIENTENKOLLEKTIV	- 39 -
3.3.2	VALIDITÄT DES TÜBINGEN CD-25 IN DER KONTROLLGRUPPE	- 40 -
3.4	EINFLUSS DER RETROSPEKTIVEN DATENERHEBUNG BEI TEILEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS	- 41 -
3.4.1	REKURRENZ DES MORBUS CUSHING IN DER POSTOPERATIVEN GRUPPE	- 42 -
3.5	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PRÄOPERATIV ERHOBENEN LABORWERTEN UND HRQOL	- 43 -
3.6	VERGLEICH DER ERGEBNISSE VON PATIENTENKOLLEKTIV UND KONTROLLGRUPPE	- 44 -
3.7	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ALTER UND GESUNDHEITSBEZOGENER LEBENSQUALITÄT	- 45 -
3.7.1	AUSWIRKUNG DES ALTERS AUF DIE HRQOL IM PATIENTENKOLLEKTIV	- 45 -
3.7.2	AUSWIRKUNG DES ALTERS AUF DIE HRQOL IN DER KONTROLLGRUPPE	- 47 -
3.8	ZUSAMMENHANG VON GESCHLECHT UND GESUNDHEITSBEZOGENER LEBENSQUALITÄT	- 48 -
3.8.1	GESCHLECHTERUNTERSCHIEDE IN DER GESUNDEN KONTROLLGRUPPE	- 48 -
3.8.2	VERGLEICH DER WEIBLICHEN KOHORTEN VON PATIENTENKOLLEKTIV UND KONTROLLGRUPPE	- 48 -
3.8.3	VERGLEICH DER MÄNNLICHEN KOHORTEN VON PATIENTENKOLLEKTIV UND KONTROLLGRUPPE	- 49 -
3.9	BESTIMMUNG DER SCHWELLENWERTE FÜR DIE KLASSIFIZIERUNG DER BEEINTRÄCHTIGUNG	- 50 -
3.9.1	GRAD DER BEEINTRÄCHTIGUNG IM PATIENTENKOLLEKTIV	- 51 -
4	<u>DISKUSSION</u>	- 53 -
4.1	STAND DER KLINISCHEN FORSCHUNG	- 53 -
4.2	METHODISCHES VORGEHEN	- 55 -
4.3	BEURTEILUNG UND VERGLEICH DER ERGEBNISSE DES PATIENTENKOLLEKTIVS	- 56 -
4.4	BEURTEILUNG DER ERGEBNISSE AUS DER GESUNDEN KONTROLLGRUPPE	- 59 -
4.5	VERGLEICH DES PATIENTENKOLLEKTIVS MIT DER GESUNDEN KONTROLLGRUPPE	- 61 -
4.6	BESTIMMUNG DER SCHWELLENWERTE	- 61 -
4.7	BEURTEILUNG DER ERGEBNISSE DES PATIENTENKOLLEKTIVS BEZOGEN AUF DIE SCHWELLENWERTE	- 62 -
4.8	GESCHLECHTERVERTEILUNG	- 62 -
4.9	GRENZEN DER DATENERHEBUNG	- 63 -
4.10	SCHLUSSFOLGERUNGEN DER ARBEIT	- 65 -
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	- 65 -
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	- 67 -
7	<u>VERÖFFENTLICHUNG</u>	- 70 -
ANHANG		- 71 -

1. Einleitung

1.1 **Lebensqualität und gesundheitsbezogene Lebensqualität**

1.1.1 **Geschichtlicher Hintergrund**

Der Begriff „Quality of life“ wurde erstmalig im Jahre 1920 von dem britischen Ökonomen Arthur Cecil Pigou in der Abhandlung „The Economics of welfare“ erwähnt [1].

Pigou stellte die Lebensqualität des Menschen in Zusammenhang mit grundlegenden Problemen der damaligen Zeit, wie beispielsweise der Umweltverschmutzung, der Überbevölkerung oder dem bevorstehenden Mangel an Rohstoffen.

Im Rahmen einer Regierungserklärung im Jahr 1967 stellte der damalige deutsche Bundeskanzler Willy Brandt die Lebensqualität als ein wesentliches Ziel des Sozialstaates heraus und brachte dadurch den Begriff erstmals in das Bewusstsein der deutschen Öffentlichkeit [2].

Campbell et al. definierten 1976 den Begriff der Lebensqualität bei der Erstellung des amerikanischen Gesundheitssurveys als maximal mögliche Annäherung zwischen dem Ist- und dem Sollzustand in verschiedenen Lebensbereichen [3]. Um dies zu veranschaulichen nutzten Sie sogenannte soziale Indikatoren wie zum Beispiel Gesundheit, materielle Sicherheit oder soziales Umfeld.

Der Begriff Lebensqualität gewann in der Folgezeit immer mehr an Aufmerksamkeit in allen Lebensbereichen. Außer der klassischen Fragestellungen betreffend Politik und Gesellschaft, wurde Lebensqualität besonders für Marketingzwecke verschiedenster Produkte zum Modebegriff und wird dort bis heute in starkem Umfang verwendet.

Mit den 1980er-Jahren begann das Konzept der Lebensqualität auch in der Medizin immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses klinischer Forschungen zu rücken.

Allen Fachdisziplinen voran hatte die Onkologie eine wichtige Pionierrolle inne. Gerade beim Progress von Tumorerkrankungen entsteht eine stark körperlich und seelisch belastende Situation für die Betroffenen, die immer wieder ein Abwägen zwischen dem qualitativen Nutzen und dem quantitativen Lebenszeitgewinn notwendig macht [4].

Inzwischen haben die meisten Fachdisziplinen der Medizin den Nutzen der Lebensqualitätsforschung für sich entdeckt. Sie bietet ein gutes Instrument um den durchschnittlichen Nutzwert einer therapeutischen Intervention einschätzen zu können und trägt entscheidend dazu bei, Therapieansätze und –konzepte zu evaluieren [5].

1.1.2 Lebensqualität – Versuch einer Begriffsdefinition

In den letzten Jahren hat sich im klinischen Alltag immer mehr die Erkenntnis durchgesetzt, dass „harte“ Parameter (wie z.B. Klinisches Bild, Laborergebnisse, Tumorstaging) nicht allein ausreichend sind um auf das subjektive Wohlbefinden des Patienten zu schließen.

Bei näherer Betrachtung offenbart sich, dass sich hinter dem zunächst so prägnant wirkenden Begriff Lebensqualität fast immer persönliche Einstellungen, Ziele und Wahrnehmungen verbergen. Diese sind stark eingebettet in die verschiedenen Kultur-, Werte- und Sozialsysteme, in denen Menschen leben [6]. Das breite Spektrum der Einflüsse, aus denen sich die Lebensqualität für ein Individuum zusammenfassen lässt ist also stark abhängig von der jeweiligen Ausgangslage und dem subjektiven Erleben.

Lebensqualität entzieht sich also einer einfachen Definition. Dennoch lässt sie sich operationalisiert umschreiben:

Nach der Definition der World Health Organization (WHO) der Begriff Lebensqualität „...die subjektive Wahrnehmung einer Person über Ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen Sie lebt und in Bezug auf Ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“ (WHO 1997).

Laut dem Gesundheitsbegriff der WHO (1948) beinhaltet Lebensqualität mindestens die folgenden vier Dimensionen: physische Verfassung, psychisches Befinden, soziale Interaktionen sowie funktionale Kompetenz [7].

Bezogen auf medizinische Fragestellungen spielt der Aspekt, „dass die Patienten selbst Auskunft über ihr Befinden und ihre Funktionsfähigkeit geben“ [8] eine elementare Rolle, da der Patient hierbei die Gelegenheit erhält, in Ruhe und ohne Zeitnot eine subjektive Einschätzung seiner Lebensqualität vorzunehmen.

Zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten gibt es heute diverse etablierte Fragebögen, z.B. den Short Form 36 (SF-36), das Nottingham Health Profile (NHP) oder den WHO Quality of Life-Bogen [9-12].

1.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheit ist ein elementarer Bestandteil der Lebensqualität. In Abgrenzung zum universellen Anspruch des Begriffes Lebensqualität wird heute der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related quality of life, kurz: HRQoL) verwendet. Auch hier besteht ein grundlegender Konsens über dessen Multidimensionalität. Ausgehend von der subjektiven Krankheitswahrnehmung des Patienten kann er jedoch starken Verzerrungen in der Wertung einzelner Dimensionen unterliegen.

Einen guten Überblick über die typischen Dimensionen der HRQoL geben die Abbildungen 1 und 2 [13, 14]:

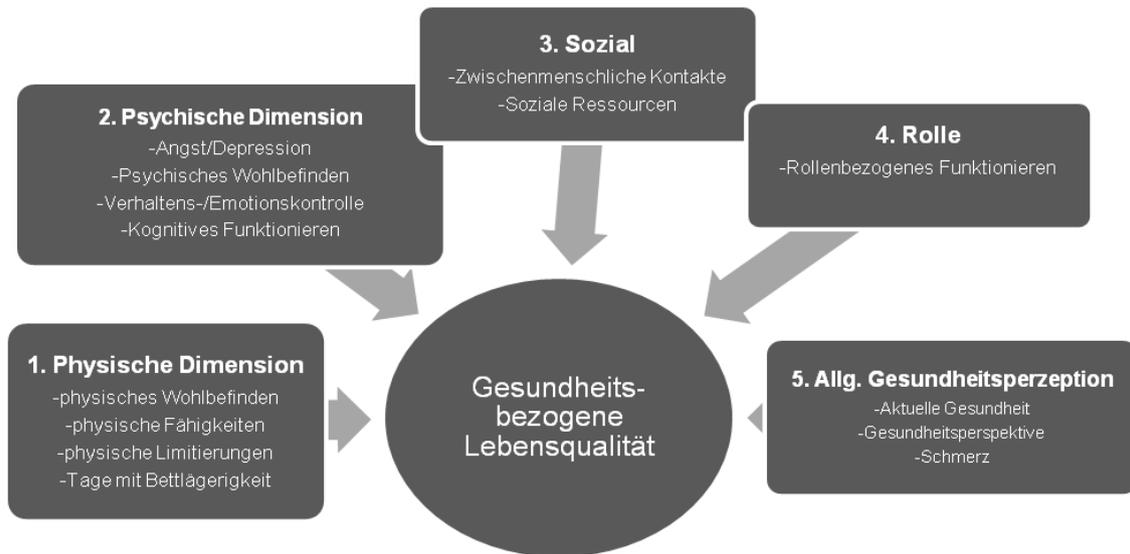


Abbildung 1 - Konzept der HRQoL (gesundheitsbezogenen Lebensqualität) nach Ware

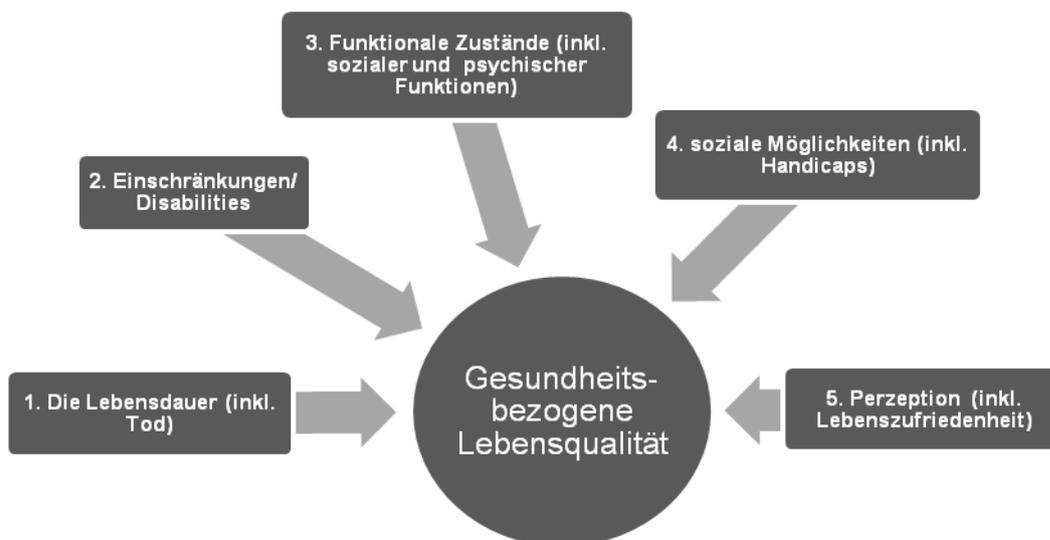


Abbildung 2 - Konzept der HRQoL (gesundheitsbezogenen Lebensqualität) nach Patrick und Deyo

1.2 Das Cushing-Syndrom

1.2.1 Klinik des Cushing-Syndroms

Das klinische Bild des Cushing-Syndroms wurde 1932 von Harvey Cushing anhand einer Fallsammlung erstmals ausführlich beschrieben [15].

Das Cushing-Syndrom ist von den Veränderungen durch die übermäßige Exposition des Körpers gegenüber Glukokortikoiden geprägt. Je nach Dauer und Intensität des Kortisolüberschusses können sich die Symptome des Krankheitsbildes dabei mehr oder weniger stark ausbilden.

Eine der häufigsten Folgen des Glukokortikoid-Überschusses ist eine starke Gewichtszunahme, die in der Regel zur Adipositas führt. Diese Gewichtszunahme geht zudem mit einer Störung der Fettverteilung einher. Dabei konzentriert sich das Fett in der Regel im Stammbereich (sog. Stammfettsucht) sowie im Gesichts- und Nackenbereich (Vollmondgesicht und Büffelnacken). Die Arme der Patienten imponieren besonders im Verhältnis zum Stamm recht dünn – die Muskulatur an den Extremitäten ist überdies oft verkümmert. Die Haut der Patienten kann ebenfalls stark atrophiert sein und am Stamm sogenannte Striae rubrae aufweisen [16].

In den Organsystemen kann die exzessive Stimulation durch Kortisol überdies zu einer diabetischen Stoffwechsellage, zu einem sekundärem Hypertonus und zur Osteoporose führen.

Außerdem greift das Kortisol in den Sexualhormonhaushalt ein. Über eine Vermehrung der Androgene kann es beim Cushing-Syndrom der Frau unter anderem zu einer Verteilungsstörung der Haare (Hirsutismus) und, neben vermehrter Akne, auch zu Störungen im Menstruationszyklus kommen.

In Folge der körperlichen Veränderungen und den hiermit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität kommt es auch zu psychischen

Komorbiditäten bei den Patienten. Am häufigsten lassen sich hier Adynamie, Angststörungen und Depressionen diagnostizieren [17].

1.2.2 Ursachen und Epidemiologie

Im Wesentlichen lassen sich drei wichtige Formen des Hyperkortisolismus voneinander trennen. Die häufigste Form ist das exogen induzierte (und meist im Rahmen einer längerfristigen und medizinisch notwendigen Medikation mit Steroiden verursachte) Cushing-Syndrom.

Beim endogenen Cushing Syndrom unterscheidet man zwei Ursachen: Die ACTH (Adrenokortikotropes Hormon) abhängige Cushing-Form und die ACTH unabhängige Cushing-Form (vgl. Abbildungen 3 und 4).

Die ACTH abhängige Form (M. Cushing) ist bei Erwachsenen in etwa 85 % die Ursache für das Cushing-Syndrom. Dabei handelt es sich in etwa 65 % der Fälle um eine vermehrte ACTH-Sekretion durch ein Hypophysenadenom. Mehr als 10 % des ACTH abhängigen Cushing-Syndroms werden durch eine ektope ACTH-Sekretion verursacht – in manchen Standardwerken der Endokrinologie ist von bis zu 20 % die Rede [18].

Die Inzidenz des endogenen Cushing Syndroms liegt bei etwa 2-3/1 Mio. Einwohner/Jahr. Davon macht der Morbus Cushing mit 1.2-1.7/1 Mio. Einwohner/Jahr ca. 2/3 aller Fälle aus [19, 20].

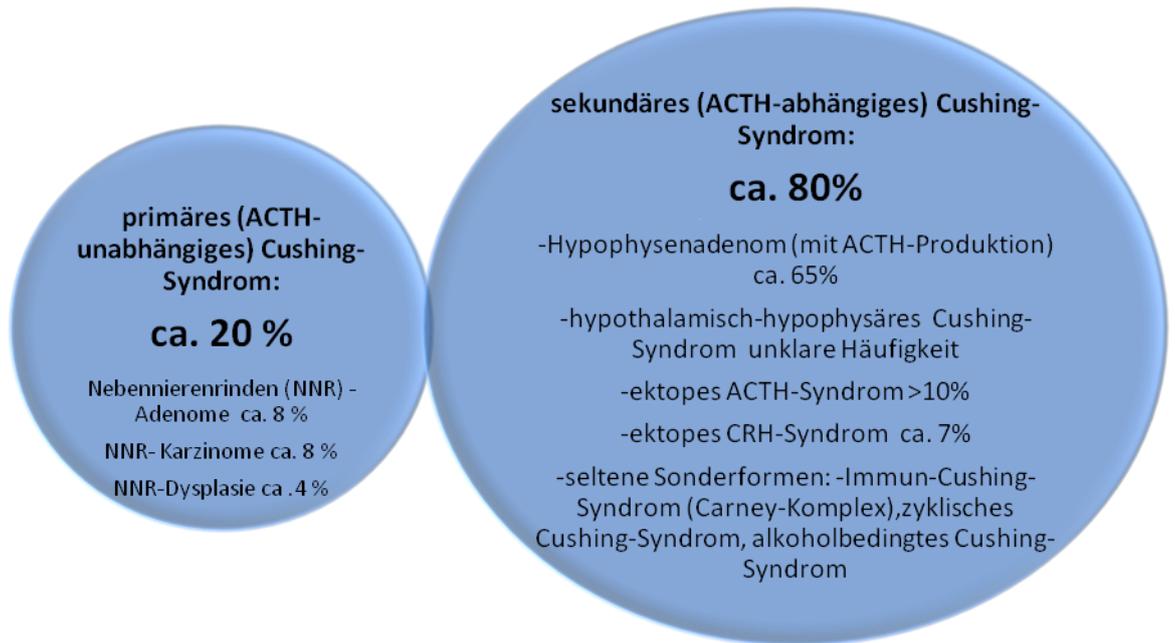


Abbildung 3 - Ätiologie und Häufigkeit des endogenen Cushing-Syndroms beim Erwachsenen. [21]

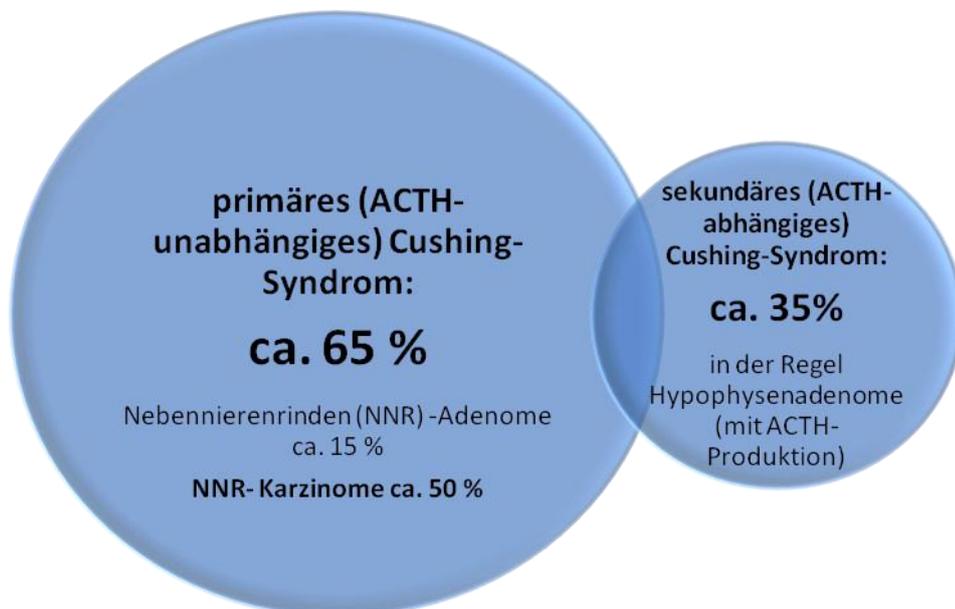


Abbildung 4 - Ätiologie und Häufigkeit des endogenen Cushing-Syndroms bei Kindern. [21]

1.2.3 Diagnostik

Während beim voll ausgeprägten Cushing-Syndrom die klinischen Merkmale eindeutig und gut feststellbar sind, ist die Diagnose in Fällen eines milder ausgeprägten Hyperkortisolismus oft nur sehr schwer zu stellen.

Insbesondere die Diagnostik der ACTH abhängigen Form bei Vorliegen eines zentralen Morbus Cushing ist eine Herausforderung, da die Patienten häufig einen schleichenden und nicht immer eindeutig richtungsweisenden Krankheitsverlauf bieten. Erschwerend hinzu kommt die Tatsache, dass Patienten mit einem zentralen Morbus Cushing häufig Mikroadenome in der Hypophyse haben, deren Nachweis mithilfe bildgebender Verfahren sehr schwer sein kann.

Gemäß der Clinical Guidelines des Journal of Endocrinology & Metabolism [22] sollte das diagnostische Prozedere bei Verdacht auf das Vorliegen eines ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms wie folgt ablaufen:

- (1) Zunächst sollte die exogene Zufuhr von Kortison oder kortisonhaltigen Medikamenten als Auslöser ausgeschlossen werden.
- (2) In der Folge sollte ein Speichel- bzw. Plasma-Kortisol-Tagesprofil angefertigt werden und eine 24-Stunden-Urin Sammlung zur Bestimmung des freien Urin-Kortisols. Darüber hinaus sollte mithilfe eines sogenannten low - dose - Dexamethason Hemmtests über 48 Stunden oder durch einen 1 mg Dexamethason-Kurztest überprüft werden ob das Serum-Kortisol supprimierbar ist.
- (3) Bei auffälligen Testergebnissen in (2) sollten ein hochdosierter (8 mg) Dexamethason Hemmtest und ein CRH-Test erfolgen, um weitere Hinweise auf den Ursprung des Hyperkortisolismus zu erhalten.
- (4) Zeigt sich in der endokrinologischen Diagnostik ein eindeutiger Hinweis auf das Vorliegen eines zentralen Morbus Cushing, ist in der Folge die Durchführung einer Kernspintomographie des Schädels indiziert. Hierbei

werden T1-gewichtete Sequenzen der Hypophyse mit und ohne Kontrastmittel und sogenannte dynamische Sequenzen angefertigt. Hierbei werden in kurzer zeitlicher Folge Sequenzen der Hypophyse angefertigt. Während das Kontrastmittel als erstes im Drüsenkörper anflutet, kommt es in einer etwas späteren Phase zu einer Anflutung des Gadoliniums in das Mikroadenom, so dass diese Sequenzen zur zusätzlichen Diagnostik des Adenoms eingesetzt werden können.

- (5) In Fällen, in denen vor der Behandlung kein eindeutiger bildmorphologischer Adenomnachweis gelingt, und die Frage einer ektopen bzw. hypophysären Ursache der Erkrankung geklärt werden muss, wird zusätzlich die Methode der Sinus petrosus Blutentnahme eingesetzt. Hierbei wird auf beiden Seiten der petrosen Segmente der Vv. Jugulares ein Katheter vorgeführt. Zusätzlich erfolgt das Einbringen einer Verweilkanüle in eine periphere Vene. Nach CRH-Stimulation werden die ACTH Spiegel in beiden Sinus gemessen und mit denen der Peripherie verglichen.

1.2.4 Therapie und Prognose

Bei Vorliegen eines zentralen Morbus Cushing besteht die Therapie der Wahl heute in der transsphenoidalen mikrochirurgischen Entfernung des Tumors. Bei erfolgreicher Operation findet sich postoperativ meist ein erniedrigter spontaner Cortisol-Spiegel, da die ACTH-Sekretion der Hypophyse supprimiert ist. Für eine Remission sind ein regelrechter niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest und eine normwertige oder erniedrigte Cortisolausscheidung im 24-Stunden Urin zu fordern. Medikamentöse und strahlentherapeutische Therapieansätze kommen ebenso wie die bilaterale Adrenalektomie nur als Therapiestrategien infrage, wenn die operativen neurochirurgischen Therapieoptionen ausgeschöpft sind.

Bei Remission der Erkrankung sinkt die Mortalität der Patienten auf ein mit der gleichaltrigen Normalbevölkerung vergleichbares Niveau [23]. Gelingt es durch die Operation nicht eine Remission zu erzielen, so ist die Mortalitätsrate insbesondere im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse bis zu 5-fach erhöht [19, 20].

Die klinisch sicht- und messbaren Veränderungen, die infolge des Hyperkortisolismus entstanden sein können (z.B. verminderte Knochendichte, Atrophie von Hirngewebe), bilden sich oft weitgehend zurück [24, 25].

Anders verhält es sich mit den psychopathologischen Veränderungen im Rahmen des Morbus Cushing. Eine neuere Studie weist darauf hin, dass diese trotz Langzeitremission der biochemisch messbaren Werte irreversibel sein können [26].

1.3 Die Bedeutung der Lebensqualität im Krankheitsverlauf des Morbus Cushing

Seit den 1980er Jahren wurde zunehmend erkannt, dass die exzessive Einwirkung von Kortisol nicht nur nachhaltige Effekte auf den menschlichen Körper, sondern auch auf die Lebensqualität der Betroffenen hat und die daraus resultierenden Spätfolgen der Erkrankung rückten zunehmend in den Fokus klinischer Forschung.

Aktuellen Studien zur Folge verbessert sich mit einer erfolgreichen Therapie und Normalisierung der Hormonwerte von Kortisol und ACTH zwar das Allgemeinbefinden der Patienten, im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung zeigen Cushing-Patienten aber oft noch nach Jahren eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität [27]. Besonders in körperlichen, psychischen und sozialen Bereichen besteht eine erhebliche Minderung der Lebensqualität [28]. Heald et. al. fanden heraus, dass Patienten mit ACTH-produzierenden Tumoren bei Umfragen zur allgemeinen Lebensqualität, zu psychischen Störungen und zur sozialen Anpassung signifikant schlechter abschnitten [29] als andere Patienten, die an Hypophysentumoren operiert worden waren.

Häufiger als bei allen anderen hypophysären Raumforderungen kommt es beim Morbus Cushing zu psychiatrischen Auffälligkeiten [17]. Sablowski et al. stellten bei Cushing-Patienten in ihrer Studie beispielsweise neben dem vermehrten Auftreten von Depressionen eine Tendenz zur Entwicklung von Angststörungen sowie verstärkte Einschränkungen im Sozialverhalten im Vergleich zu Akromegalie-Patienten fest [30]. Diese Komorbiditäten führen bei Morbus Cushing zu einem Antriebsmangel und schränken daraus resultierend das alltägliche Leben der betroffenen Patienten stark ein.

Dorn et. al. zeigten in ihrer Arbeit, dass es sich bei der häufigsten psychiatrischen Komorbidität des endogenen Hyperkortisolismus um die atypische Depression handelt [31]. Nach Intervention kommt es bei Remission der Kortisolwerte zwar insgesamt zu einer Verbesserung der Symptomatik,

dennoch haben Cushing-Patienten auch nach Remission noch deutlich häufiger psychiatrische Begleiterkrankungen in Form der oben genannten atypischen Depression, Angststörungen und Panikattacken [32]. Depressionen spielen unter anderem wegen der erhöhten Suizidgefahr in diesem Patientengut eine Rolle. Darüber hinaus wiesen Sonino et al. nach, dass Cushing-Patienten in Remission mit Depressiven Episoden gehäuft Rückfälle erleiden und somit eine schlechtere Prognose haben als psychiatrisch unauffällige Patienten [33].

Die Häufigkeit und Schwere der psychiatrischen Komorbiditäten macht es notwendig, im klinischen Alltag schnell zu reagieren und die Patienten auch von psychiatrischer bzw. psychologischer Seite mit zu betreuen.

Die Tatsache, dass der Prozess der biochemischen Normalisierung in der Regel abgeschlossen ist, bevor der Patient sich psychisch und körperlich von der Erkrankung erholt hat [34], macht es notwendig, die subjektive Sichtweise der Patienten besser zu erfassen.

Eine direkte Korrelation zwischen der Normalisierung des Hormonexzesses und der von den Betroffenen empfundenen Lebensqualität lässt sich nicht herstellen [28]. Daher muss die individuelle Lebensqualität als eigenständiger post-operativer Verlaufsparemeter neben den biochemischen Werten gesehen werden. Der Erfassung der subjektiv vom Patienten wahrgenommenen Einschränkungen und deren Einordnung kommt somit eine wesentliche Bedeutung für die Therapie und die Nachsorge zu.

1.4 Zielsetzung der Studie

Das Ziel der vorliegenden Studie war, einen auf die speziellen Bedürfnisse von Patienten mit Morbus Cushing zugeschnittenen Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität zu entwickeln.

In der Vergangenheit wurden diverse, jedoch nicht krankheitsspezifische Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität (z.B. General Health Questionnaire, GHQ-28; Visuelle Analogskala; Short Form 36, SF-36; Nottingham Health Profile, NHP) sowie spezielle psychologische (Hospital Anxiety and Depression Scale – kurz: HADS) und „soziale“ Tests (SAS 1/2) während des Krankheitsverlaufs genutzt [20, 27, 29, 35, 36].

Im Jahr 2008 erstellten Webb et al. den ersten krankheitsspezifischen Fragebogen zum Krankheitsbild des Morbus Cushing [37]. Der sogenannte CushingQoL umfasst zwölf Fragen zu Bereichen des täglichen Lebens, zu Emotionen und zur körperlichen Funktionsfähigkeit. Zwar korrelieren die Ergebnisse des Fragebogens signifikant mit den Resultaten des SF-36, jedoch fehlen dem CushingQoL eine Unterteilung in mehrere lebensqualitäts-spezifische Bereiche und eine Normierung an der gesunden Normalbevölkerung. Ein Vergleich der Patientenergebnisse mit Gesunden gleichen Alters und Geschlechts ist somit nicht möglich.

Deshalb sollte in dieser Studie ein krankheitsspezifischer Fragebogen entwickelt werden, welcher eine zuverlässige Beurteilung der Lebensqualität auch im Vergleich zur Normalbevölkerung zulässt. Der Bogen sollte zudem für den Patienten möglichst einfach auszufüllen sein und für den behandelnden Arzt oder Psychologen möglichst schnell und einfach auswertbar sein. In der Normierungsgruppe strebten wir an, ein möglichst großes Altersspektrum zu erfassen um die klinische Nutzbarkeit des Fragebogens zu optimieren.

2. Patientengut und Methodik

2.1. Erstellung eines Prüfplans

Zur Durchführung der vorliegenden Arbeit wurde ein Prüfplan (Nr. 545/2010BO1) entsprechend den Anforderungen der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen erstellt und von der gleichnamigen Kommission bewilligt. Dieser beinhaltet unter anderem Angaben zur Thematik der Studie, zu wissenschaftlichen Grundlagen des Forschungsgebietes sowie Informationen zu den Zielen der vorliegenden Studie.

Zudem gibt der Prüfplan Aufschluss über die Rahmenbedingungen der Studie, wie Ablauf und Dauer und die zu rekrutierende Studienpopulation (u.a. Ein- und Ausschlusskriterien). Ebenso wird im Prüfplan ausführlich auf die Bestimmungen des Datenschutzes und deren Umsetzung im Rahmen der Befragungen und der statistischen Datenverarbeitung eingegangen.

In der Folge begann die Befragung der Studienpopulation. Diese erfolgte in allen Gruppen (Patienten- oder gesunde Kontrollgruppe) mit dem neu konstruierten Fragebogen (vorläufige Version mit 64 Fragen) sowie dem WHOQoL-BREF. Auf den Inhalt und die Struktur der Fragebögen wird im Methodenteil noch näher eingegangen.

2.2 Studienpopulation und Rekrutierung

2.2.1 Studienpopulation

Patientenkollektiv:

An der vorliegenden Studie nahmen 63 Patienten mit der Diagnose Morbus Cushing teil. Dreizehn dieser Patienten (20.6 %) wurden im Rahmen ihres

stationären Aufenthalts zur Hypophysen-Operation in der Neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen zwischen Januar 2009 und Oktober 2010 befragt.

Fünfzehn neu diagnostizierte Patienten (23.8 %) mit ACTH-abhängigem Morbus Cushing, welche sich noch keiner therapeutischen Behandlung unterzogen hatten, konnten mithilfe der British Pituitary Foundation (<http://www.pituitary.org.uk>) als Studienteilnehmer gewonnen werden.

Die übrigen 35 Patienten (55.6 %) waren bereits zwischen Dezember 2001 und Dezember 2008 an der Neurochirurgischen Universitätsklinik in Freiburg und Tübingen operativ behandelt worden. Zur Teilnahme an der Studie wurden diese Patienten zu einer Folgeuntersuchung in die Neurochirurgische Ambulanz des UKT eingeladen. Die mittlere Zeitspanne seit dem operativen Eingriff in dieser Gruppe betrug 2.6 ± 2.0 Jahre (Minimum 3 Monate, Maximum 9 Jahre).

Bei dieser Patientengruppe (n = 35) erfolgte eine endokrinologische Testung, um eine Remission der Erkrankung nachzuweisen bzw. ein Rezidiv des Morbus Cushing auszuschließen. Ein Rezidiv des Morbus Cushing wurde dann angenommen, wenn keine ausreichende Suppression des Serum-Kortisolspiegels im Low-Dose-Dexamethason-Hemmtest (2 mg) möglich war und der Patient zudem einen erhöhten Wert an freiem Kortisol im 24h-Urin aufwies (gemäß den Clinical Guidelines des JCEM - <http://www.endo-society.org> [22]). Zusätzlich wurden alle Patienten klinisch auf typische körperliche Stigmata ihrer stattgehabten Erkrankung untersucht.

Die Patienten wurden aufgefordert, sich für das Ausfüllen des Fragebogens in die präoperative Situation hineinzusetzen, um ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität retrospektiv erfassen zu können.

Die Teilnehmer der Patientengruppe bekamen zugunsten der Validierung insgesamt zwei Fragebögen: 1. den vorläufigen, aus 64 Fragen bestehenden krankheitsspezifischen Cushing-Fragebogen und 2. den WHOQoL-BREF zur allgemeinen Lebensqualität als Validierungsinstrument.

Zusätzlich wurden bei allen Patienten der Cushing-Gruppe Ethnizität, Geschlecht, Alter sowie ihr Bildungsstand erhoben. Darüber hinaus wurden von allen in Tübingen bzw. Freiburg behandelten Patienten die Daten zum präoperativen Serum-Kortisol und ACTH-Levels dokumentiert. In der Gruppe der retrospektiv befragten Patienten wurden zu diesem Zweck die präoperativen ACTH- und Kortisolwerte nachrecherchiert.

Die Patienten, die mithilfe der Pituitary Foundation gewonnen werden konnten, wurden mit inhaltlich äquivalenten Fragebögen in englischer Sprache befragt.

Kontrollgruppe:

Die gesunde Kontrollgruppe dieser Studie umfasst 1784 Teilnehmer. Ein Großteil der Personen konnte dabei mithilfe einer Online-Version des Fragebogens über eine unabhängige Befragungsseite (<http://www.surveys-engine.com>) gewonnen werden. Daneben erklärten sich auch gesunde Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen im Universitätsklinikum Tübingen bereit, den Fragebogen auszufüllen.

Der Fragebogen für die Kontrollgruppe umfasste dabei eine einführende Erklärung über Ziele und Nutzen der Studie, sowie Kontaktangaben der Autoren. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe wurden aufgefordert die beiden beigefügten Fragebögen (vorläufiger Fragebogen mit 64 Items und WHOQoL-BREF) auszufüllen.

2.2.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv:

Die **Einschlusskriterien** für die Studie waren ein Alter über 18 Jahre sowie ein ausreichendes Verständnis der deutschen Sprache (im Kollektiv der Studienteilnehmer aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik). Für die Studienteilnehmer, welche über die Pituitary Foundation gewonnen werden konnten, lag eine Version des Fragebogens in englischer Fassung vor.

Daneben war die gesicherte Diagnose eines Morbus Cushing Voraussetzung zum Einschluss in die Studie.

Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde durch die Rücksendung des ausgefüllten Fragebogens bzw. des Online-Antwortbogens dokumentiert.

Zu den **Ausschlusskriterien** gehörten schwere Erkrankungen, welche die Lebensqualität massiv einschränken können, aber in der Regel nicht mit einem Morbus Cushing vergesellschaftet sind (z.B. COPD, chronische Niereninsuffizienz, schwere Störungen der Leberfunktion, andere schwere neurologische Grunderkrankungen).

Ein- und Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe:

Einschlusskriterien waren ein Alter ab 15 Jahren und Verständnis der deutschen Sprache.

Ausschlusskriterium waren der Verdacht bzw. der Nachweis auf das Vorliegen eines Morbus Cushing.

2.3 Design des vorläufigen Fragebogens

2.3.1 Erstellung eines neuen krankheitsspezifischen Fragebogens

Das Auswahlverfahren der Items für unseren neu generierten vorläufigen Fragebogen erfolgte in *drei Schritten*:

- (1) In einem ersten Schritt wurde die bisher vorhandene Literatur nach relevanten Veröffentlichungen zum Morbus Cushing und dessen Einflussgrößen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) durchsucht.
- (2) Anschließend befragten wir zehn Cushing-Patienten, welche sich bereits einer operativen Therapie unterzogen hatten, nach ihren persönlichen

Einbußen in der Lebensqualität, die sie aufgrund ihrer Grunderkrankung durchlebten. Den Patienten wurde eine Vielzahl an möglichen Dimensionen der HRQoL angegeben, mit der Bitte, deren Relevanz nach Ihrer persönlichen Gewichtung zu sortieren.

(3) In einem dritten und letzten Schritt wurde die Meinung von erfahrenen Experten aus der Tübinger Universitätsklinik für Endokrinologie & Metabolismus, Neurochirurgie und einer Neuropsychologin eingeholt. Diese wurden befragt, welche Aspekte und Teilbereiche der Lebensqualität durch das Krankheitsbild des Morbus Cushing ihrer Ansicht nach eingeschränkt sein könnten.

Auf dieser Grundlage wurden sieben Bereiche der Lebensqualität festgelegt, die mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit durch den Hyperkortisolismus beeinträchtigt sind. Diese a priori Bestimmung der Bereiche sollte die nachfolgende Itemgenerierung erleichtern. Sie sind im Folgenden aufgeführt:

- I. Körperliches Bewusstsein
- II. Essverhalten
- III. Körperliche Belastbarkeit / Einschränkungen körperlicher Funktionen
- IV. Depressivität (psychologische Belastung)
- V. Kognition (kognitive Funktionen)
- VI. Sexuelles Erleben (Sexualität und Fertilität)
- VII. Soziale Umwelt (Soziale Interaktion und Integration)

Anschließend wurde für jeden Bereich eine etwa gleich große Anzahl von Items generiert, welche inhaltlich mit dem „Oberbegriff“ übereinstimmen sollten (z. B. „Wegen meiner M. Cushing Erkrankung habe ich Angst hinzufallen, weil ich mir etwas brechen könnte“ entsprach inhaltlich dem Bereich „Körperliche Belastbarkeit“). Aus den initial generierten 90 Items verblieben nach gründlicher Überprüfung (d. h. Entfernung der redundanten und unverständlichen Items)

zunächst 64 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorläufigen Version des Fragebogens.

2.3.2 Antwortmöglichkeiten

Patientenkollektiv:

Bei der Entwicklung eines Fragebogens ist es üblich, mehrere Antwortkategorien zu verwenden um die Ausprägung eines Merkmals genau zu erfassen bzw. einstufen zu können. Bei einer ungeraden Anzahl von vorgegebenen Items (d. h. wenn eine Mitte der Skalierung vorhanden ist), empfiehlt es sich 5 bis 7 Antwortmöglichkeiten vorzugeben [38].

Der Fragebogen beginnt für die Gruppe der Patienten mit den Worten „Wegen meiner M. Cushing Erkrankung ...“. Darauf folgen in den einzelnen Items Aussagen über die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität, zu welchen die Patienten Stellung nehmen sollen (vgl. auch Anhang 2).

Die Antwortmöglichkeiten innerhalb des Fragebogens sind auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0-4 Punkten vorgegeben. Die einzelnen Antwortmöglichkeiten sind hierbei:

0 - Stimmt nie , 1 - Stimmt wenig , 2 - Stimmt manchmal ,

3 - Stimmt meistens , 4 - Stimmt immer

Kontrollgruppe:

Für die Teilnehmer der gesunden Kontrollgruppe wurde der einleitende Satz „Wegen meiner M. Cushing Erkrankung ...“, durch die Formulierung „In meinem Alltag...“ ersetzt. Der Wortlaut der Items und die Antwortmöglichkeiten gemäß der obenstehenden Likert-Skala blieben unverändert.

2.3.3 Kontrolle der Validität

Um die Validität des Fragebogens untersuchen zu können, verwendeten wir den bereits lange etablierten WHO Quality of Life-BREF (WHOQoL-BREF) Fragebogen [39].

Der WHOQoL-BREF ist die Kurzversion des WHOQoL-100 [40] der aus 100 Fragen besteht. Die Kurzfassung dieses Instruments umfasst 26 Fragen zu den folgenden vier Dimensionen der Lebensqualität:

1. Physisches Wohlbefinden, 2. Psychisches Wohlbefinden, 3. soziale Beziehungen und 4. Umwelt.

Der WHOQoL-BREF ist in 19 Sprachen verfügbar. Die Rohwerte des Gesamtergebnisses reichen dabei auf einer Skala von 0 (= schlechteste QoL) bis 100 (= bestmögliche QoL).

2.4 Statistische Auswertung

2.4.1 Statistiksoftware SPSS

Die erhobenen Daten wurden mithilfe des Statistiksoftware-Programmes SPSS (Statistical Package for Social Sciences) in der Version 16.0 für Microsoft Windows verarbeitet und analysiert.

2.4.2 Allgemeine Statistische Datenverarbeitung

Mithilfe deskriptiver Statistikverfahren wurden bei normalverteilten Daten (Alter, Bildung, Hormonwerte) die Maße für die zentrale Tendenz (Mittelwert, Standardabweichung), hingegen für kategoriale Variablen (z. B. Geschlecht) die Anzahl der Personen ermittelt und angegeben. Kategoriale bzw. dichotome Daten wurden mittels des χ^2 - Tests auf Signifikanz geprüft. Die Überprüfung

der Daten auf Normalverteilung erfolgte mittels des Kolmogorov-Smirnov Tests. Anhand der klassischen Testtheorie (KTT) wurden die Trennschärfe und die Itemschwierigkeit für jedes Item ermittelt. Nach der Itemreduktion (siehe Kapitel 2.4.3) wurde die Reliabilität bzw. interne Konsistenz des Fragebogens anhand Cronbach's Alpha [41] berechnet. Anschließend erfolgte eine konfirmatorische Faktorenanalyse [42-44] mit der Varimax Rotationsmethode um die verschiedenen Dimensionen zu spezifizieren [45]. Die Korrelationsbestimmung (d. h. Item - Subskala, Subskala - Subskala, Subskala - Gesamtskala) und die Validitätstestung erfolgten mittels des Pearson's Korrelationskoeffizienten in der Cushing Gruppe bzw. mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten in der gesunden Stichprobe. Die Subskalen entsprechen dabei den Dimensionen des späteren Fragebogens. Normalverteilte Daten wurden mittels des Student's t-Tests bzw. Nichtparametrische Daten anhand des Mann-Whitney U Tests miteinander verglichen. Als Signifikanzniveau (maximal zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit) wurde hierbei $\alpha = 0.05$ ($p < 0.05$) festgelegt.

2.4.3 Durchführbarkeitskriterien und Item-Reduktion

Durchführbarkeitskriterien:

Zur Berechnung der notwendigen Stichprobengröße wurde vorab eine Power-Analyse durchgeführt. Es wurden eine durchschnittliche *Effektstärke* (zwischen 0.3 und 0.4), ein *Signifikanzniveau* von $\alpha = 0.05$ und eine *Power* von 0.80 angenommen. Dabei ergab sich eine Anzahl von 59 Patienten als Mindestgröße der Stichprobe.

Item-Reduktion:

Bei der Reduktion der Items kam das Verfahren der Reliabilitätsanalyse zum Einsatz. Die Items wurden entsprechend ihrer Trennschärfe und Itemschwierigkeit aufgelistet. Ausgeschlossen wurden für die Konstruktion der

endgültigen Fragebogenversion alle Items mit unzureichender Trennschärfe $r_i < 0.3$ [46]. Zudem wurde ein möglichst moderater Itemschwierigkeits-Index, d. h. zwischen $p_i = 0.4$ und 0.6 angestrebt (dies entspricht im Fragebogen Werten zwischen 1.6 und 2.4). Dies erfolgte entsprechend der Vorgaben für Norm-Referenced Tests (vgl. auch http://www.proftesting.com/test_topics/steps_9.shtml) [47].

Anzahl der Subskalen und Itemzuordnung:

In der Folge konnte mittels der konfirmatorischen Faktorenanalyse (Varimax Rotationsmethode mit Kaiser-Guttman Kriterium) zunächst die Anzahl der Komponenten bestimmt werden, welche einen möglichst großen Anteil der Varianz erklärten. Anschließend wurden die Items auf die Komponenten verteilt. Die Anzahl der Komponenten ergab sich aus der Summe derer, welche einen Eigenwert > 1 erreichen konnten. Mithilfe der Varimax-Rotationsmethode konnten die Items entsprechend ihrer maximalen Faktorenladung auf die Komponenten verteilt werden. Die so gewonnenen Komponenten wurden folgerichtig als Subskalen des Fragebogens verwendet.

Interne Konsistenz in den Dimensionen:

Daraufhin wurden die Subskalen auf Ihre Konsistenz (Cronbach's α) hin geprüft. Zudem wurde eine Analyse der Korrelationsmuster (Item-Subskala, Subskala-Subskala, Subskala-Gesamtskala) durchgeführt.

Als angemessene interne Konsistenz wurden Werte von $\alpha > 0.70$ angesehen [48]. In Fällen, in welchen ein Item des Fragebogens nicht beantwortet wurde, wurden die fehlenden Daten durch die Mittelwerte der gegebenen Antworten aus der Stichprobe ersetzt [49].

2.4.4 Besonderheiten bei nicht-normalverteilten Daten der Kontrollgruppe

Da die Ergebnisse aus der Stichprobe der gesunden Kontrollgruppe im Tübingen CD-25 nicht normalverteilt waren, war es nicht möglich, z-Werte für die Cushing-Patienten zu berechnen. Um trotzdem die Schwere der Beeinträchtigung der HRQoL jedes Patienten einordnen zu können, berechneten wir aus den Datensätzen der Normstichprobe Cut-Off-Schwellenwerte auf 84 %- und 95 %-Level. Hierbei entspricht das 84 % - Niveau einer Standardabweichung in der Gauß'schen Normalverteilung, während das 95 % -Niveau üblicherweise in Testverfahren mit Deckeneffekten verwendet wird.

Um eine einfache und schnelle Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten zu ermöglichen, wurde der Grad der Beeinträchtigung wie folgt eingeteilt:

Milde Beeinträchtigung: Prozenträge > 84 %

Schwere Beeinträchtigung: Prozenträge > 95%

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Zusammensetzung der Studienpopulation

3.1.1 Patientenkollektiv

Die Patientengruppe umfasste ein Kollektiv von 63 Teilnehmern. Die demographischen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Angaben der ACTH- und Kortisolwerte beziehen sich auf die Patientengruppe aus Tübingen und Freiburg (n = 48).

(SD=Standardabweichung)	Männlich (n=11)	Weiblich (n=52)	Patienten gesamt (n=63)
<u>Ø-Alter [Jahre]</u>	57.9	46.2	48.2
SD	13.0	15.3	15.5
Ø-Ausbildungsdauer [Jahre]	14.5	13.0	13.2
SD	3.2	2.5	2.6
Ø ACTH [pmol/L] *	34.1	28.7	29.9
SD	18.2	18.5	18.4
Ø Kortisolspiegel [nmol/L] *	696.2	569.3	598.4
SD	294.9	253.9	266.0
Abstammung			
[K in %]	100.0	96.2	96.8
[T in %]	0.0	3.8	3.2

Tabelle 1: Demographische Daten und erhobene klinische Parameter (K: weiße Kaukasier, T: türkische Abstammung, SD: Standardabweichung; * diese Werte konnten bei den 48 Patienten des Universitätsklinikums Tübingen und Freiburg erhoben werden (= die übrigen 15 Patienten wurden mithilfe der Pituitary Foundation gewonnen)

3.1.2 Kontrollgruppe

Bei den Teilnehmern der Kontrollgruppe wurden Informationen zu Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand (in Jahren) erfasst. Insgesamt waren von

den 1784 Teilnehmern der Kontrollgruppe 1210 weiblichen und 574 männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei 28.9 Jahren (Minimum 15, Maximum 86 Jahre). Die durchschnittliche Ausbildungsdauer betrug 14.1 Jahre (Minimum 7, Maximum 23 Jahre). Die gesunde Kontrollgruppe wurde in sieben Altersgruppen aufgeteilt (15-20 Jahre, 21-30 Jahre, 31-40 Jahre, 41-50 Jahre, 51-60 Jahre, 61-70 Jahre und > 70 Jahre) um möglichst altersspezifische Normdaten zu erhalten.

Die große Mehrheit (90.0 %) der weiblichen bzw. 82.4 % der männlichen Kontrollpersonen waren jünger als 40 Jahre, in allen Altersgruppen war jedoch eine angemessen große Anzahl von teilnehmenden Personen vorhanden.

3.2 Psychometrische Auswertung

3.2.1 Item-Reduktion

Die vorläufige Version des Fragebogens mit seinen 64 Fragen erreichte in unserer Cushing-Studienpopulation von 63 Patienten einen Cronbach's $\alpha = 0.96$ und damit eine exzellente Reliabilität. In der Folge wurde die Anzahl der Items durch Testung auf Itemschwierigkeit und Trennschärfe reduziert.

Itemschwierigkeit:

Hierbei wurde (wie bereits oben angeführt) ein Itemschwierigkeitsindex zwischen $p_i = 0.4$ und 0.6 (entsprechend den Antwortkategorien im Test zwischen 1.6 und 2.4) als Richtwert angenommen. Elf dieser 64 Items (17.2%) erzielten eine Itemschwierigkeit von $p_i < 0.4$ (bzw. 1.6). Achtundzwanzig von 64 Items (43.8 %) erzielten eine Itemschwierigkeit von $p_i > 0.6$ (bzw. 2.4). Diese wurden daraufhin aus dem endgültigen Fragebogen ausgeschlossen.

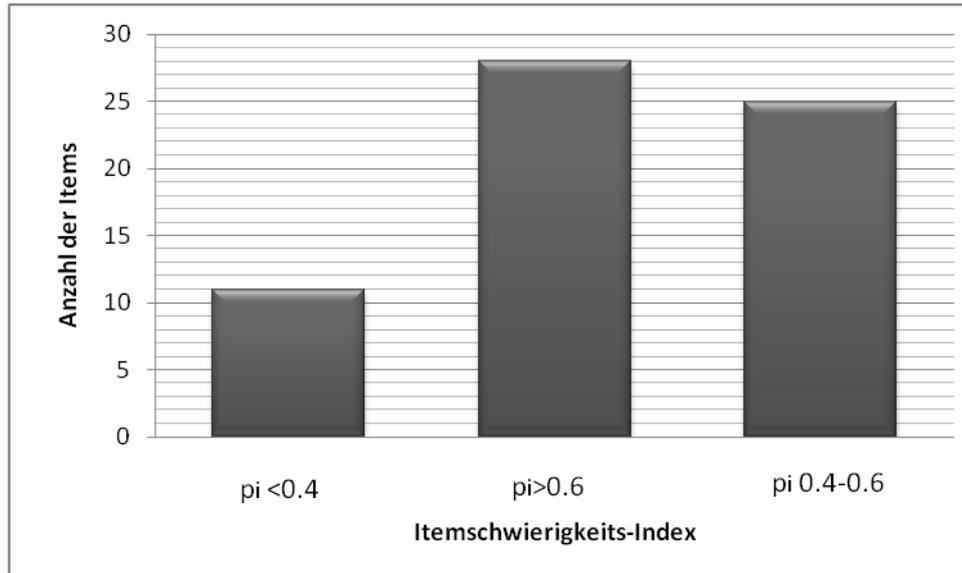


Abbildung 5 - Verteilung der Itemschwierigkeitsindices

Trennschärfe:

Nur bei fünf der 64 Items (entsprechend 7.8%) ergab sich eine Trennschärfe von $r_i < 0.30$. Die 39 Items (61 %), die entweder nicht der gewünschten Itemschwierigkeit und/oder der Trennschärfe entsprachen, wurden aus der endgültigen Version des Fragebogens entfernt. Für das Ausfüllen des Fragebogens benötigten die Patienten eine durchschnittliche Zeit von 20.7 Minuten (Minimum 9, Maximum 31 Minuten).

3.2.2 Konfirmatorische Faktorenanalyse

In der konfirmatorischen Faktorenanalyse (nach Varimax-Methode bei Kaiser-Normalisierung) ergaben sich wie a priori angenommen 7 Komponenten, welche einen Eigenwert > 1 erreichten. Der siebten Komponente (Körperliches Bewusstsein) war als einziges Item die Aussage zuzuordnen, „Wegen meiner Morbus Cushing Erkrankung nehme ich trotzdem zu, obwohl ich weniger esse als meine Angehörigen.“. Das Item zeigte allerdings auch eine starke Korrelation mit der Komponente Essverhalten ($r = 0.556$) und wurde daher in

der Folge dieser Dimension zugeordnet. Es resultierten im endgültigen Fragebogen die folgenden sechs Komponenten:

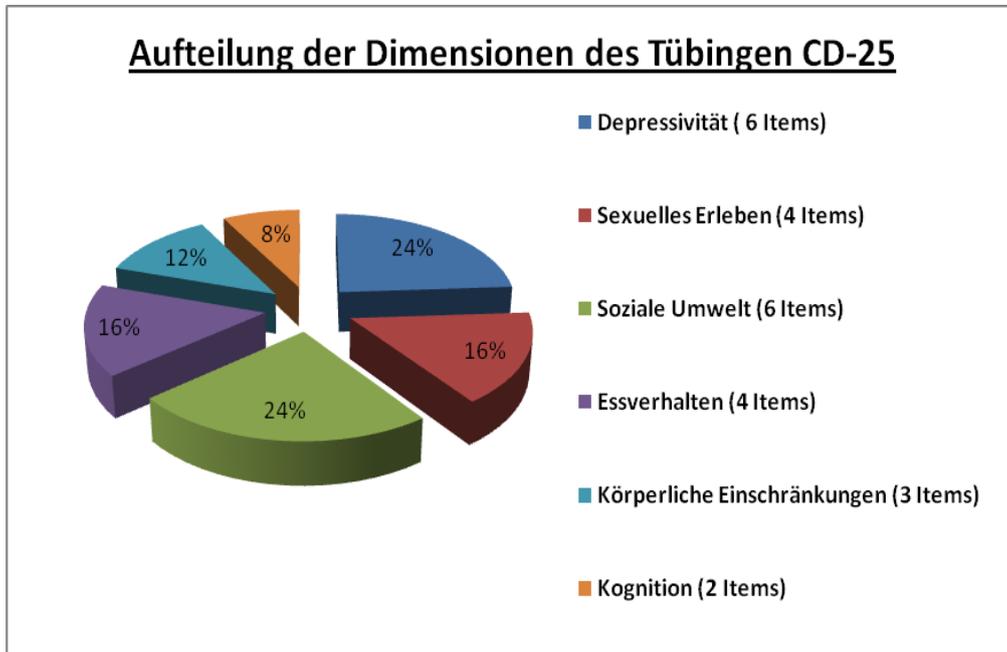


Abbildung 6 - Dimensionen und Anzahl der Items des Tübingen CD-25

3.2.3 Interne Konsistenz und Korrelation

Nach Durchführung der oben beschriebenen Itemreduktion verblieben 25 Items in der endgültigen Version des Fragebogens. Im Kolmogorov-Smirnov-Test ergab sich für die Ergebnisse der Cushing-Stichprobe eine Normalverteilung. Mit einem Cronbach's $\alpha = 0.94$ lag die Reliabilität bei endgültiger Itemzahl nur geringfügig unter der des vorläufigen 64-Item-Bogens.

Item-Subskala-Korrelationen:

Die Item-Subskala-Korrelationen, sowie die Schwierigkeitsindices jedes Items, sind in den Tabellen 2 bis 7 dargestellt:

	Item-Subskala Korrelation (nach Pearson)						Item-Schwierigkeit
	DE	SE	UM	EV	KB	KO	p_i
Subskala 1 – Depressivität							
<i>Wegen meiner M. Cushing Erkrankung...</i>							
bin ich unzufrieden mit meinem Leben	.803	.396	.588	.321	.387	.378	2.13
habe ich das Gefühl, meine Situation sei hoffnungslos.	.837	.503	.583	.402	.300	.410	1.82
habe ich das Gefühl, mein Leben sei unausgefüllt	.865	.442	.696	.452	.376	.558	1.70
habe ich das Gefühl, dass andere Leute mich beobachten oder schlecht über mich reden	.798	.693	.656	.420	.384	.298	1.81
habe ich keinen Antrieb etwas an meinem Leben zu ändern.	.764	.606	.587	.516	.529	.429	1.66
kann ich mich nicht mehr wie früher über Dinge freuen.	.846	.538	.626	.442	.311	.521	2.00

Tabelle 2 - Item-Subskala Korrelationen und Item-Schwierigkeiten (p_i); Subskala 1 - Depressivität (Legende: DE-Depressivität, SE-Sexuelles Erleben, UM-Soziale Umwelt, EV-Essverhalten, KB-Körperliche Belastbarkeit, KO-Kognition)

<i>Subskala 2 – Sexuelles Erleben</i>	Item-Subskala Korrelation (nach Pearson)						Item-Schwierigkeit
	DE	SE	UM	EV	KB	KO	p_i
<i>Wegen meiner M. Cushing Erkrankung</i>							
bin ich mit meinem sexuellen Erleben unzufrieden	.468	.697	.409	.347	.156	.371	2.23
habe ich durch mein Äußeres Angst mich nackt vor meinem Partner zu zeigen.	.581	.889	.530	.516	.314	.299	1.84
habe ich das Gefühl, öfters übersehen zu werden als andere Menschen	.763	.801	.660	.530	.404	.368	1.62
habe ich Angst meinen Partner/meine Partnerin sexuell zu enttäuschen.	.287	.799	.397	.315	.122	.211	2.13

Tabelle 3 - Item-Subskala Korrelationen und Item-Schwierigkeiten (p_i); Subskala 2 - Sexuelles Erleben (Legende: DE-Depressivität, SE-Sexuelles Erleben, UM-Soziale Umwelt, EV-Essverhalten, KB-Körperliche Belastbarkeit, KO-Kognition)

<i>Subskala 3 – Soziale Umwelt</i>	Item-Subskala Korrelation (nach Pearson)						Item-Schwierigkeit
	DE	SE	UM	EV	KB	KO	p_i
<i>Wegen meiner M. Cushing Erkrankung</i>							
bekomme ich selten Komplimente über mein Aussehen	.455	.527	.704	.485	.328	.394	2.40
fällt es mir schwer neue Kontakte zu knüpfen.	.561	.402	.743	.325	.390	.388	1.69
habe ich im Leben nicht die gleichen Möglichkeiten wie andere Menschen.	.714	.502	.849	.399	.520	.471	1.86
habe ich viele meiner Aktivitäten und Interessen aufgegeben.	.643	.503	.833	.397	.376	.495	2.24
fehlt mir Zum Spazieren gehen der Antrieb	.454	.404	.652	.339	.338	.233	2.05
habe ich das Gefühl, keine Ausstrahlung zu haben.	.698	.560	.860	.391	.349	.308	2.03

Tabelle 4 - Item-Subskala Korrelationen und Item-Schwierigkeiten (p_i); Subskala 3 - Soziale Umwelt (Legende: DE-Depressivität, SE-Sexuelles Erleben, UM-Soziale Umwelt, EV-Essverhalten, KB-Körperliche Belastbarkeit, KO-Kognition)

<i>Subskala 4 - Essverhalten</i>	Item-Subskala Korrelation (nach Pearson)						Item-Schwierigkeit
	DE	SE	UM	EV	KB	KO	p_i
<i>Wegen meiner M. Cushing Erkrankung</i>							
fühle ich mich Selbst nach einer ausreichenden Essens-portion noch nicht satt.	.385	.463	.306	.779	.181	.245	1.79
habe ich das Gefühl, keine Kontrolle über mein Essverhalten zu haben.	.464	.439	.426	.829	.276	.277	1.76
esse ich wenn ich alleine bin mehr als in Gesellschaft.	.445	.479	.500	.756	.152	.442	1.82
nehme ich trotzdem zu, obwohl ich weniger esse als meine Angehörigen.	.236	.196	.222	.556	.346	.067	2.34

Tabelle 5 -Item-Subskala Korrelationen und Item-Schwierigkeiten (p_i); Subskala 4 - Essverhalten (Legende: DE-Depressivität, SE-Sexuelles Erleben, UM-Soziale Umwelt, EV-Essverhalten, KB-Körperliche Belastbarkeit, KO-Kognition)

<i>Subskala 5 – Körperliche Belastbarkeit</i>	Item-Subskala Korrelation (nach Pearson)						Item-Schwierigkeit
	DE	SE	UM	EV	KB	KO	p_i
<i>Wegen meiner M.Cushing Erkrankung</i>							
habe ich Angst hinzufallen, weil ich mir etwas brechen könnte.	.270	.173	.385	.148	.797	.317	1.63
achte ich darauf, mich nirgendwo anzustossen, weil ich schnell blaue Flecken bekomme.	.225	.109	.214	.219	.812	.193	2.22
fühle ich mich im Ausüben meiner täglichen Aufgaben überfordert.	.623	.478	.582	.435	.736	.550	2.11

Tabelle 6 -Item-Subskala Korrelationen und Item-Schwierigkeiten (p_i); Subskala 5 - Körperliche Einschränkungen (Legende: DE-Depressivität ,SE-Sexuelles Erleben, UM-Soziale Umwelt, EV-Essverhalten, KB-Körperliche Belastbarkeit, KO-Kognition)

<i>Subskala 6 - Kognition</i>	Item-Subskala Korrelation (nach Pearson)						Item-Schwierigkeit
	DE	SE	UM	EV	KB	KO	p_i
<i>Wegen meiner M.Cushing Erkrankung</i>							
.....							
bin ich in meinen Bewegungen und im Denken verlangsamt.	.398	.294	.458	.322	.496	.883	2.32
leide ich unter Konzentrationsstörungen.	.536	.387	.410	.302	.293	.891	2.19

Tabelle 7 -Item-Subskala Korrelationen und Item-Schwierigkeiten (p_i); Subskala 6 - Kognition (Legende: DE-Depressivität, SE-Sexuelles Erleben, UM-Soziale Umwelt, EV-Essverhalten, KB-Körperliche Belastbarkeit, KO-Kognition)

Erwartungsgemäß korrelieren die Items jeweils am stärksten mit der ihnen zugeordneten Subskala. Die Stärke dieser Korrelationen schwankte hierbei zwischen $r = 0.56$ ($p < 0.01$) und $r = 0.89$ ($p < 0.001$).

Subskala-Subskala-Korrelationen und Interne Konsistenz:

Die Auswertung der Subskala-Subskala-Korrelationen und der Korrelationen zwischen den einzelnen Subskalen und dem Gesamtergebnis ergab in allen Bereichen aussagekräftige Ergebnisse:

Es konnte für alle Subskalen eine signifikante ($p < 0.05$) oder hoch signifikante ($p < 0.01$) Korrelation untereinander festgestellt werden. Somit konnten alle Subskalen in den endgültigen Fragebogen übernommen werden.

In den Subskalen Depression, Sexuelles Erleben und Soziale Umwelt ergaben sich jeweils exzellente Werte für die interne Konsistenz ($\alpha = 0.81 - 0.90$) der jeweiligen Subskala sowie starke Korrelationen untereinander ($r = 0.62 - 0.76$). Ebenso waren in diesen drei Subskalen starke Korrelationen zum Tübingen CD-25 Gesamtscore zu erkennen (Depression $r = 0.90$; Sexuelles Erleben $r = 0.79$; Soziale Umwelt $r = 0.88$).

Skala:	Subskala – Subskala Pearson's Korrelationskoeffizient					
	DE	SE	UM	EV	KB	KO
Subskala 1 -Depressivität	1.00	0.65**	0.76**	0.52**	0.46**	0.53**
Subskala 2 - Sexuelles Erleben	0.65**	1.00	0.62**	0.54**	0.31*	0.39**
Subskala 3 - Soziale Umwelt	0.76**	0.62**	1.00	0.50**	0.50**	0.49**
Subskala 4 - Essverhalten	0.52**	0.54**	0.54**	1.00	0.33**	0.35**
Subskala 5 - Körperliche Belastbarkeit	0.46**	0.31*	0.31*	0.33**	1.00	0.44**
Subskala 6 - Kognition	0.53**	0.39**	0.39**	0.35**	0.44**	1.00
Gesamtwert	0.90**	0.79**	0.88**	0.70**	0.63**	0.63**

Tabelle 8 - Subskala-Subskala-Korrelation und Subskala-Gesamtwert-Korrelation (Legende: DE-Depressivität, SE-Sexuelles Erleben, UM-Soziale Umwelt, EV-Essverhalten, KB-Körperliche Belastbarkeit, KO-Kognition), ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$.

Die interne Konsistenz der Subskalen Essverhalten und Körperliche Belastbarkeit erwies sich als etwas niedriger ($\alpha = 0.68 - 0.69$). Die Subskala Kognition erreichte einen akzeptablen Cronbach's α von 0.73.

3.2.4 Auswertung des Fragebogens

Die Einleitung des Fragebogens beginnt mit den Worten „Wegen meiner Morbus Cushing Erkrankung...“, darauf folgen in den einzelnen Items Aussagen über die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität. Die Antwortmöglichkeiten innerhalb des Fragebogens sind innerhalb einer Likert-Skala von 0-4 Punkten vorgegeben. Die einzelnen Antwortmöglichkeiten sind hierbei: **0 - Stimmt nie** , **1 - Stimmt wenig** , **2 - Stimmt manchmal** , **3 - Stimmt meistens** , **4 - Stimmt immer**

Zur Auswertung des Bogens wurde vorgesehen, dass jede Dimension wie auch die Gesamtpunktzahl ein Minimum von 0 Punkten und ein Maximum von 100 Punkten haben sollten.

Höhere Punktzahlen sind hierbei gleichbedeutend mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die zusammengezählten Rohwerte jedes Items (von 0-4) aus einer Dimension, ergeben einen Subskala-Rohwert, welcher mittels einer linearen Gleichung in das Subskala-Ergebnis umgerechnet werden kann.

Für die sechs Dimensionen ergeben sich dementsprechend folgende mögliche Rohwerte:

Dimension	Anzahl der Items	Rohwerte
Depressivität	6	0-24 Pkt.
Sexuelles Erleben	4	0-16 Pkt.
Soziale Umwelt	6	0-24 Pkt.
Essverhalten	4	0-16 Pkt.
Körperliche Belastbarkeit	3	0-12 Pkt.
Kognition	2	0-8 Pkt.

Tabelle 9 - Dimensionen mit zugehöriger Itemanzahl und erreichbaren Rohwerten

Zur Umrechnung in einen vergleichbaren Dimensions-Gesamtwert dient die folgende Formel:

$$\text{Gesamtpunkte}_{\text{Dimension}} = \frac{\text{erreichter Rohwert}}{\text{maximaler Rohwert}} \times 100$$

Die Gesamtpunktzahl lässt sich aus der äquivalenten Formel errechnen. Diese lautet:

$$\text{Gesamtpunkte}_{\text{Total}} = \frac{\text{erreichter Rohwert}}{\text{maximaler Rohwert}} \times 100$$

Die auf diese Weise errechneten Werte erlauben mithilfe der aus der Normstichprobe gewonnenen Schwellenwerte (vgl. 3.9 / Anhang 1), die Einteilung des Schweregrades der Beeinträchtigung der Lebensqualität (siehe hierzu Kapitel 3.9.1 Grad der Beeinträchtigung).

3.3 Validitätstestung mittels WHOQoL-BREF

3.3.1 Validität des Tübingen CD-25 im Patientenkollektiv

Die Testung der Validität erfolgte durch den gleichzeitig erhobenen WHOQoL-BREF-Fragebogen. Der Teilbereich Depressivität des Tübingen-CD 25 korrelierte hierbei signifikant mit allen Dimensionen des WHOQoL-BREF ($r = -0.43$ bis -0.81 , $p < 0.01$). Die stärksten Korrelationen konnten zwischen Depressivität und den WHOQoL-BREF - Dimensionen Psychisches Wohlbefinden ($r = -0.81$, $p < 0.01$), Soziale Beziehungen ($r = -0.64$, $p < 0.01$) und Umwelt ($r = -0.62$, $p < 0.01$) beobachtet werden. In der Subskala Sexuelles Erleben (Tübingen CD-25) konnten ebenfalls in allen Dimensionen des WHOQoL-BREF signifikante Korrelationen gemessen werden (hierbei lagen die Werte zwischen $r = -0.30$ und $r = -0.60$). Außerdem bestanden hochsignifikante Korrelationen zwischen den Dimensionen Psychisches Wohlbefinden ($r = -0.60$, $p < 0.01$) und Soziale Beziehungen ($r = -0.55$, $p < 0.01$).

Ähnliches ergab sich für die Subskala Soziale Umwelt des Tübingen CD-25. Dieser zeigte neben signifikanten Korrelationen zu allen Subskalen des WHOQoL-BREF (zwischen $r = -0.50$ und $r = -0.71$) besonders hohe Werte in den Subskalen Psychisches Wohlbefinden ($r = -0.71$, $p < 0.01$) und Soziale Beziehungen ($r = -0.62$, $p < 0.01$).

In der Subskala Essverhalten des Tübingen CD-25 war die Verknüpfung mit der Dimension Psychisches Wohlbefinden am stärksten ausgeprägt ($r = -0.45$, $p < 0.01$). Erwartungsgemäß war die Korrelation der Subskala Körperliche Belastbarkeit besonders mit der WHOQoL-BREF-Dimension Physisches Wohlbefinden korreliert ($r = -0.48$, $p < 0.01$).

Schließlich konnten in der Subskala Kognition ebenfalls signifikante Korrelationen zu allen WHOQoL-BREF-Subskalen ($r = -0.34$ bis $r = -0.61$) gemessen werden. Dabei ist besonders die deutliche Beziehung der Kognitions-Subskala zur Dimension Psychisches Wohlbefinden ($r = -0.61$, $p < 0.01$) hervorzuheben.

Insgesamt ergab sich für die Gesamtergebnisse des Tübingen CD-25 –Bogens eine signifikante Korrelation zum Gesamtergebnis des WHOQoL-BREF von $r = -0.65$ ($p < 0.01$), was auf eine zufriedenstellend hohe Korrelation hindeutet.

3.3.2 Validität des Tübingen CD-25 in der Kontrollgruppe

Zur Überprüfung der Validität für die gesunde Kontrollgruppe wurden die Ergebnisse der Teilbereiche sowie die Gesamtwerte mit den entsprechenden Subskalen und dem Gesamtwert des WHOQoL-BREF korreliert. Hierbei zeigten sich in allen Teilbereichen signifikante Korrelationen ($p < 0.001$).

Die Subskala Depressivität aus dem Tübingen CD-25 korrelierte dabei am stärksten mit der Dimension Psychisches Wohlbefinden ($r_s = -0.74$, $p < 0.001$) aus dem WHOQoL-BREF. Für die Subskala Sexuelles Erleben (Tübingen CD-25) ergaben sich die stärksten Beziehungen mit den WHOQoL-Dimensionen

Psychisches Wohlbefinden ($r_s = -0.54, p < 0.001$) und Soziale Beziehungen ($r_s = -0.56, p < 0.001$). Ebenso konnten wir für die Subskalen Soziale Umwelt und Essverhalten unseres Tübingen CD-25-Bogens deutliche Korrelationen mit der Dimension Psychisches Wohlbefinden im WHOQoL-Bref feststellen ($r_s = -0.57, p < 0.001$ bzw. $r_s = -0.33, p < 0.001$). Im Falle der Subskala Körperliche Belastbarkeit (Tübingen CD-25), war erwartungsgemäß eine signifikante Beziehung zur Skala Physisches Wohlbefinden aus dem WHOQoL-BREF zu messen ($r_s = -0.45, p < 0.001$). Für die Kognition (Tübingen CD-25) waren die stärksten Korrelationen in den Dimensionen Psychologisches Wohlbefinden ($r_s = -0.39, p < 0.001$) bzw. Physisches Wohlbefinden ($r_s = -0.45, p < 0.001$) des WHOQoL-BREF zu finden. Auch das Gesamtergebnis des Tübingen CD-25 und des WHOQoL- BREF zeigte dementsprechend eine statistisch signifikante Korrelation von $r_s = -0.50 (p < 0.001)$.

3.4 Einfluss der retrospektiven Datenerhebung bei Teilen des Patientenkollektivs

Wie bereits beschrieben, erfolgte die Datengewinnung aus zwei unterschiedlichen Gruppen von Cushing-Patienten. Dabei stand ein Teil der Patienten zum Befragungszeitpunkt noch vor einer Hypophysen-Operation, wohingegen der zweite Teil der Patienten postoperativ gebeten wurde, sich in die präoperative Situation hineinzusetzen. Um Unterschiede im Antwortverhalten der Gruppen zu eruieren, führten wir t-Tests für zwei unabhängige Stichproben durch (siehe Tabelle 10). Hierbei ergab sich **kein signifikanter Unterschied** zwischen den präoperativ und den retrospektiv beantworteten Fragebögen, weder in den einzelnen Dimensionen der Lebensqualität noch beim Gesamtergebnis (jeweils $p > 0.05$).

Dimension	Präoperative Ergebnisse (N = 28)	Retrospektive Ergebnisse (N = 35)	t-Wert (df= 61)	p-Wert
<i>Depressivität</i>	46.13 (26.86)	46.51 (26.25)	-0.056	0.956
<i>Sexuelles Erleben</i>	49.33 (29.08)	49.20 (28.31)	0.017	0.986
<i>Soziale Umwelt</i>	52.38 (27.58)	50.13 (24.41)	0.343	0.733
<i>Essverhalten</i>	52.46 (22.13)	45.00 (27.02)	1.177	0.244
<i>Körperliche Belastbarkeit</i>	53.27 (30.54)	46.90 (27.20)	0.874	0.385
<i>Kognition</i>	56.25 (28.36)	56.43 (27.01)	-0.026	0.980
<i>Tübingen CD-25</i>	50.82 (20.77)	48.41 (21.47)	0.450	0.655

Note: df = degree of freedom/Freiheitsgrad

Tabelle 10 - Vergleich der Tübingen CD-25 Ergebnisse zwischen prä- und postoperativer Patientengruppe (Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern).

3.4.1 Rekurrenz des Morbus Cushing in der postoperativen Gruppe

In der initial kurativ behandelten Patientengruppe (n= 35) konnte bei 10 Patienten (28.6 %) ein Rezidiv (vgl. 2.2.1) des Morbus Cushing festgestellt werden.

3.5 Zusammenhang zwischen präoperativ erhobenen Laborwerten und HRQoL

Es konnte keine signifikante Beziehung zwischen dem Tübingen CD-25 Gesamtscore und dem präoperativen ACTH-Wert ($r = 0.04$, $p = 0.795$) bzw. Serumkortisolspiegel ($r = -0.235$, $p = 0.108$) festgestellt werden.

Die Ergebnisse der freien Kortisolwerte im 24h-Urin korrelierten dagegen signifikant mit der Subskala Kognition ($r = 0.481$, $p < 0.05$) und erreichte ein beinahe signifikantes Niveau in der Subskala Essverhalten ($r = 0.368$, $p = 0.064$). Das Gesamtergebnis des Fragebogens korrelierte, analog zum präoperativen ACTH-Wert und dem Serum-Kortisolspiegel, nicht signifikant mit dem freien Kortisol im 24h-Urin ($r = 0.138$, $p = 0.501$).

3.6 Vergleich der Ergebnisse von Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

Vergleicht man die Ergebnisse des Tübingen CD-25 von Cushing-Patienten mit denen der gesunden Kontrollgruppe (n = 1784), so finden sich hoch signifikante Unterschiede in allen Teilbereichen des Fragebogens. Ebenso spiegelte sich im Gesamtergebnis ein hoch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen wieder.

Dimension	Z-Wert	p
Depressivität	- 7.47	< 0.001
Sexuelles Erleben	-7.68	< 0.001
Umwelt	-8.38	< 0.001
Essverhalten	- 8.86	< 0.001
Körperliche Belastbarkeit	-11.44	< 0.001
Kognition	-13.14	< 0.001
Gesamtergebnis	-10.54	<0.001

Tabelle 11 - Unterschiede in den Ergebnissen Kontrollgruppe vs. Patientengruppe nach Dimensionen und im Gesamtergebnis

3.7 Zusammenhang zwischen Alter und gesundheitsbezogener Lebensqualität

3.7.1 Auswirkung des Alters auf die HRQoL im Patientenkollektiv

Die Patientenpopulation wurde in sechs Alterskohorten unterteilt – einen Überblick über die Gesamtergebnisse gibt Abbildung 7. Bei jüngeren Patienten zwischen 21 und 30 Jahren fanden wir besonders in den Bereichen Sexuelles Erleben ($t [10] = 2.50, p < 0.05$), Kognition ($t [10] = -2.51, p < 0.05$), Soziale Umwelt ($t [10] = 2.52, p < 0.05$) und Essverhalten ($t [10] = 2.47, p < 0.05$) starke Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, während die körperlichen Einschränkungen eine weniger große Rolle spielten.

Entgegengesetztes war bei Patienten zwischen 51 und 70 Jahren zu beobachten. In diesen Altersgruppen spielten Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit und der Kognition eine wichtigere Rolle (beide $p < 0.05$) als Depressionen und sexuelle Probleme.

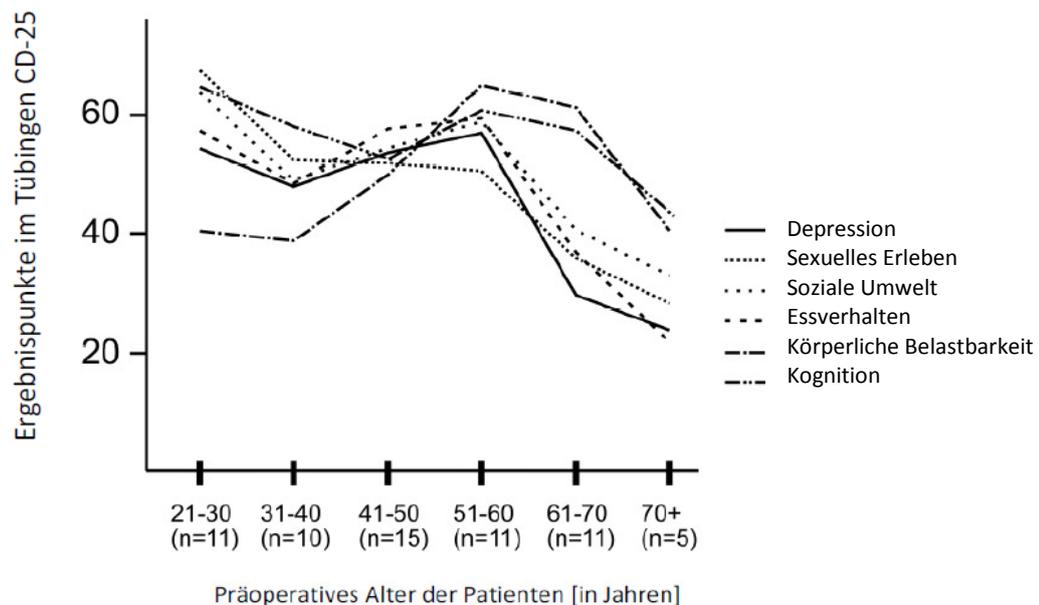


Abbildung 7 - Tübingen CD-25-Ergebnisse nach Alterskohorten und Dimensionen im Patientenkollektiv

Im Allgemeinen zeigten Patienten aus der Gruppe der 21-30-Jährigen deutlich vermehrt depressive Symptome ($t [20] = 2.45, p < 0.05$), während ältere Patienten zwischen 61 und 70 Jahren eher angaben, unter Einschränkungen der Körperlichen Belastbarkeit ($t [20] = -2.15, p < 0.05$) zu leiden.

Abbildung 8 zeigt die non-lineare Beziehung zwischen dem Tübingen CD-25 Gesamtergebnis und dem präoperativen Alter der Patienten. Wir konnten einen kubischen Trend feststellen, zudem weisen die Ergebnisse in einigen Alterskohorten auf auffällig erniedrigte HRQoL-Werte hin.

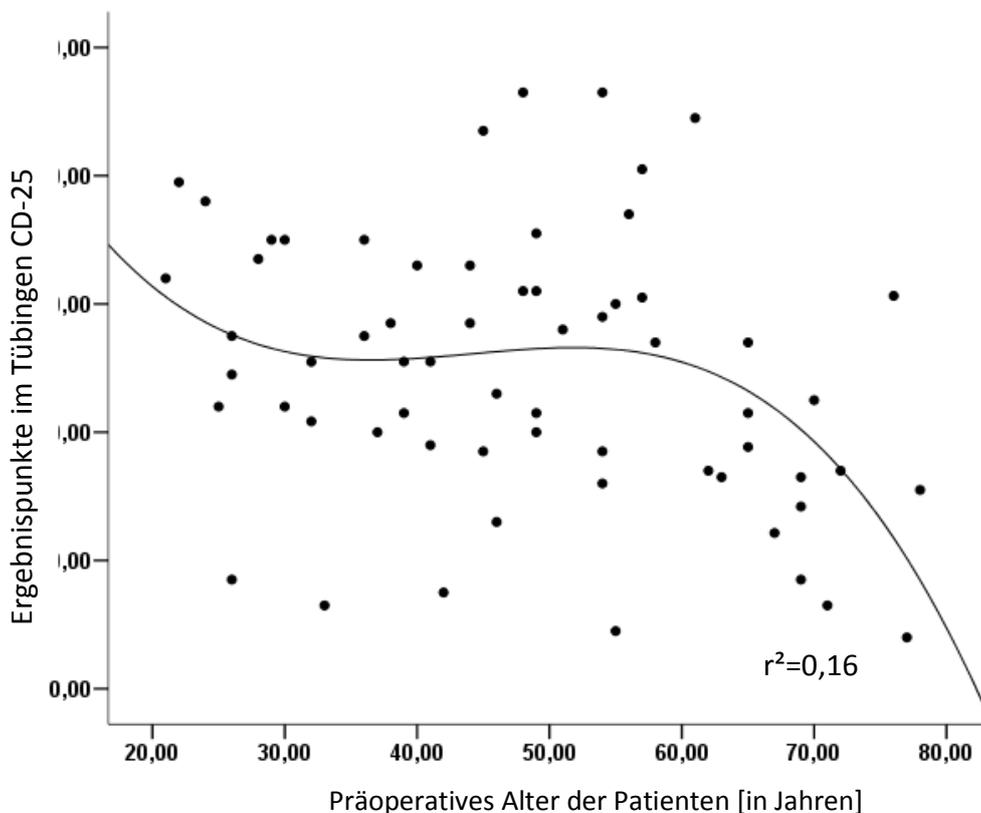


Abbildung 8 - Kubische Beziehung zwischen den Gesamtpunktzahlen des Tübingen CD-25 und dem präoperativen Patientenalter ($r^2 = 0.16, p < 0.05$).

Die kubische Beziehung beläuft sich auf $r^2 = 0.16$ ($p < 0.05$). Offenbar ergeben sich hier zwei Höhepunkte, welche die Beeinträchtigung der HRQoL beschreiben. Der erste Höhepunkt liegt in der Altersgruppe zwischen 21-30 Jahren, der zweite Höhepunkt zwischen 51 und 60 Jahren.

3.7.2 Auswirkung des Alters auf die HRQoL in der Kontrollgruppe

Obwohl sich in der gesunden Kontrollgruppe signifikante Zusammenhänge zwischen Alter und der gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität herstellen ließen, waren diese doch sehr schwach ausgeprägt und nur signifikant, weil es sich um eine sehr große Stichprobe handelte:

Dimension	r	p
Depressivität	-0.052	<0.05
Sexuelles Erleben	-0.081	<0.01
Essverhalten	-0.145	<0.01
Körperliche Belastbarkeit	-0.054	<0.05
Kognition	0.087	<0.01
Gesamtwert CD-25	-0.065	<0.01

Tabelle 12 - Korrelationen zwischen Alter und gesundheitsbezogener Lebensqualität in der Kontrollgruppe

3.8 Zusammenhang von Geschlecht und gesundheitsbezogener Lebensqualität

3.8.1 Geschlechterunterschiede in der gesunden Kontrollgruppe

Weibliche Studienteilnehmer aus der gesunden Kontrollgruppe zeigten in einigen Skalen unseres Fragebogens signifikant höhere Ergebniswerte und damit eine schlechtere HRQoL als männliche Studienteilnehmer:

Dimension	Z-Wert	p
Sexuelles Erleben	-2.02	<0.05
Soziale Umwelt	-2.65	<0.01
Essverhalten	-6.84	<0.001
Körperliche Belastbarkeit	-8.23	<0.001
Gesamtwert CD-25	-2.80	<0.01

Tabelle 13 - signifikant höhere Punktzahlen (entsprechend schlechtere HRQoL) bei Frauen im Vgl. zu Männern

3.8.2 Vergleich der weiblichen Kohorten von Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

Vergleicht man die weiblichen Studienteilnehmer aus der Cushing-Gruppe mit den weiblichen Studienteilnehmern aus der Kontrollgruppe finden sich hochsignifikante Unterschiede in allen Teilbereichen des Tübingen CD-25 und im Gesamtergebnis.

Teilbereich	Z-Wert	p
Depressivität	-8.32	<0.001
Sexuelles Erleben	-7.60	<0.001
Soziale Umwelt	-9.00	<0.001
Essverhalten	-8.86	<0.001
Körperliche Belastbarkeit	-10.74	<0.001
Kognition	-12.39	<0.001
Gesamtwert CD-25	-10.68	<0.001

Tabelle 14 - hoch signifikante Vergleichswerte - Cushing vs. Kontrollgruppe - weibliche Studienteilnehmer

3.8.3 Vergleich der männlichen Kohorten von Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

Da die Krankheit eine deutlich erhöhte Prävalenz unter Frauen hat, war wie erwartet die Anzahl der männlichen Studienteilnehmer in der Cushing-Stichprobe wesentlich kleiner ($n = 11$). Dennoch zeigten sich auch in dieser relativ kleinen Stichprobe signifikante Unterschiede in den Teilbereichen „Körperliche Belastbarkeit“ und „Kognition“ verglichen mit der gesunden männlichen Kontrollgruppe. Allerdings verfehlten die Unterschiede im Gesamtscore in dieser Gruppe knapp das Signifikanzniveau ($Z = -1.92$, $p < 0.055$).

Teilbereich	Z-Wert	p
Körperliche Belastbarkeit	-3.85	<0.001
Kognition	-4.45	<0.001

Tabelle 15 - hoch signifikante Unterschiede - Cushing vs. Kontrollgruppe - männliche Studienteilnehmer

3.9 Bestimmung der Schwellenwerte für die Klassifizierung der Beeinträchtigung

Im Anhang (Seite 71-74) findet sich ein Überblick über die Ergebnisse des Tübingen CD-25 Fragebogens (Mittelwerte, Standardabweichungen) aus der Kontrollgruppe. Zusätzlich zu diesen Daten wurden die 95 % - und 84 % - Schwellenwerte berechnet. Die Tabellen geben für jede Geschlechts- und Alterskohorte Aufschluss über die jeweiligen Schwellenwerte für jede einzelne Dimension des Fragebogens, sowie auch für das Gesamtergebnis.

Dem klinischen Anwender ist es möglich, anhand des Punkteergebnisses den Schweregrad in der Beeinträchtigung der Lebensqualität zu erfassen. Punktwerte über dem 84%-Schwellenwert sind hierbei als milde Beeinträchtigungen anzusehen. Überschreitet der Punktwert den 95%-Schwellenwert, so ist von einer schweren Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auszugehen.

3.9.1 Grad der Beeinträchtigung im Patientenkollektiv

Mit Hilfe der Schwellenwerte ist es möglich, die Ergebnisse der Cushing-Gruppe hinsichtlich milder und schwerwiegender Einschränkungen der HRQoL - im Vergleich zu geschlechtsgleichen Kontrollen ihrer jeweiligen Altersgruppe - einzuordnen.

Im Teilbereich Depressivität ergab sich bei 33 % der Patienten eine milde Einschränkung, 24 % litten jedoch unter einer schwerwiegenden Einschränkung.

Bezogen auf den Teilbereich Sexuelles Erleben, ergaben unsere Cut-Off-Werte 25.4 % milde und 28.6 % schwerwiegende Einschränkungen.

Einschränkungen der sozialen Umwelt spielten bei 28.6 % in milder Form eine Rolle. 33.3 % der Cushing-Patienten waren der schwerwiegenden Symptomatik zuzuordnen.

Im Essverhalten waren 30.2 % der Patienten leicht beeinträchtigt, 28.6 % schwerwiegend. Der Teilbereich Körperliche Belastbarkeit ergab für 28.6 % der Teilnehmer milde Beeinträchtigungen und für 38.1 % der Teilnehmer schwerwiegende Beeinträchtigungen.

Eine leicht eingeschränkte Kognition ergab sich bei 31.7% der Patienten. Eine größere Anzahl von Patienten (38.1 %) empfand eine schwere Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Schwere Beeinträchtigung	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
Kohorte:							
Gesamt	23.8	28.6	33.3	28.6	38.1	38.1	41.3
Frauen	28.8	26.9	36.5	28.8	42.3	40.4	42.3
Männer	0.0	36.4	18.2	27.3	18.2	27.3	36.4

Tabelle 16 - Ergebnisse des Patientenkollektivs: Patienten mit schwerer Beeinträchtigung / Punktwerte über den entsprechenden 95%-Schwellenwerten [Angaben in Prozent]

Milde Beeinträchtigung	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Ess-verhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
Kohorte:							
Gesamt	33.3	25.4	28.6	30.2	28.6	31.7	28.6
Frauen	38.5	30.8	32.7	34.6	28.8	34.6	32.7
Männer	9.1	0.0	9.1	9.1	27.3	18.2	9.1

Tabelle 17 - Ergebnisse des Patientenkollektivs: Patienten mit milder Beeinträchtigung / Punktwerte über den entsprechenden 84%-Schwellenwerten [Angaben in Prozent]

Ohne Beeinträchtigung	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Ess-verhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
Kohorte:							
Gesamt	42.9	46.0	38.1	41.3	33.3	30.2	30.2
Frauen	32.7	42.3	30.8	36.5	28.8	25.0	25.0
Männer	90.0	63.6	72.7	63.6	54.5	54.5	54.5

Tabelle 18 - Ergebnisse des Patientenkollektivs: Patienten ohne Beeinträchtigung [Angaben in Prozent]

Die Gesamtergebnisse aus der Cushing-Gruppe ergaben im Blick auf die Gesamtergebnis-Schwellenwerte für den Tübingen-CD 25 bei 28.6 % der Studienteilnehmer milde Einschränkungen und bei 41 % schwerwiegende Einschränkungen.

Überdies durchlebten lediglich 30.2 % der Cushing-Patienten eine Lebensqualität, die mit der gesunden Normalbevölkerung vergleichbar war.

Beeinträchtigungen konnten durchgängig in allen Teilbereichen des Tübingen CD-25 gefunden werden ($\chi^2 [5] = 4.8, p = 0.444$). Dies weist darauf hin, dass alle HRQoL-Bereiche in vergleichbarer Weise betroffen sind.

4 Diskussion

4.1 Stand der klinischen Forschung

In den vergangenen Jahren wurde die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Morbus Cushing bzw. beim Cushing-Syndrom zunehmend als wichtiger Aspekt in der klinischen Forschung wahrgenommen.

Diverse Arbeitsgruppen befassten sich bereits intensiv mit der Erfassung von Lebensqualitätsveränderungen bei diesem Krankheitsbild [27, 29, 50].

Dabei wurden in der Mehrzahl der Studien krankheitsübergreifende Instrumente (z.B. SF-36, VAS, HADS) genutzt, um die Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Cushing-Patienten einschätzen und quantifizieren zu können. Die spezifischen Bedürfnisse der Patienten und bedeutende krankheitsspezifische Probleme bei Morbus Cushing, erwiesen sich hierbei jedoch als nur unzulänglich erfassbar.

Der erste Fragebogen, welcher spezifisch für dieses Patientengut konstruiert wurde, war der CushingQoL aus dem Jahr 2008 [37]. Die Forschergruppe um Susan Webb untersuchte im Rahmen Ihrer Studie 125 Patienten mit Cushing-Syndrom aus verschiedenen großen europäischen Zentren. 107 der untersuchten Patienten litten an einem hypophysär bedingten Morbus Cushing, die übrigen 18 an einer ACTH-unabhängigen Form. Der Fragebogen umfasst 12 Items und ist unidimensional konstruiert. Er weist gute psychometrische Eigenschaften auf und hat zudem durch seine einfache Gesamtpunkteberechnung den Vorteil, im klinischen Alltag gut einsetzbar zu sein. Für die bis dato nur eingeschränkt krankheitsspezifische Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Cushing-Patienten bot dieser Fragebogen somit eine deutliche Verbesserung der bisher bestehenden Möglichkeiten.

Dennoch bestehen beim CushingQoL zwei entscheidende Einschränkungen: Es bietet keine Referenzwerte aus einer Normstichprobe, mit deren Hilfe die Patientendaten mit der gesunden Bevölkerung verglichen werden können. Des Weiteren kann der Fragebogen aufgrund seines unidimensionalen Aufbaus nicht zwischen den unterschiedlichen HRQoL-Bereichen differenzieren.

Ein Fragebogen, welcher die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Patienten mit hypophysären Störungen untersucht, ist der QLS-H (Questions on Life Satisfaction Hypopituitarism Module). Dieser wurde 2001 von Herschbach et al. entwickelt [51]. Der Fragebogen untersucht die Folgen von Achseninsuffizienzen der Hypophyse. Eine gezielte Erfassung oder Schwerpunktsetzung auf Cushing-spezifische Beeinträchtigungen ist mit diesem Bogen nicht möglich.

In einem zweiten Schritt wurden von Blum et al. Referenzbereiche für den QLS-H – Fragebogen entwickelt [52]. Diese wurden nach Alter, Geschlecht und Herkunftsland aufgeschlüsselt und umfassten Daten von 8000 gesunden Probanden aus verschiedenen Ländern. Die Autoren konnten zeigen, dass die Referenzbereiche im Wesentlichen durch den Einfluss von Alter und Geschlecht beeinflusst werden. Die Tatsache, dass die Autoren einen krankheitsspezifischen Fragebogen einer großen gesunden Kontrollpopulation vorlegten, rechtfertigt also unser methodisches Vorgehen, gesunde Teilnehmer für die Normierung eines eigentlich krankheitsspezifischen Bogens heranzuziehen.

4.2 Methodisches Vorgehen

Die vorliegende Arbeit wurde methodisch in zwei Teilschritten durchgeführt. *Im ersten Teilschritt* verfolgten wir das Ziel, einen reliablen, validen und gut für die Patienten zu handhabenden krankheitsspezifischen Fragebogen für Morbus Cushing zu entwickeln.

Der zweite Teilschritt der Arbeit bestand aus der Rekrutierung einer Normstichprobe aus der gesunden Normalbevölkerung zur Erstellung von geschlechts- und altersabhängigen Referenzwerten.

Aus einer Sammlung von zunächst 90 krankheitsspezifischen Items entstand zunächst ein vorläufiger 64-Item Fragebogen, der von 63 Morbus Cushing - Patienten ausgefüllt wurde.

In der Formulierung der Fragen legten wir besonderes Gewicht darauf, den Patienten die Möglichkeit zu geben die subjektive Stärke der von Ihnen empfundenen Beschwerden gewichten zu können. Dadurch sollte eine reine Auflistung von Symptomen, welche typisch für die vorliegende Krankheit sind, zugunsten der Setzung von persönlichen Schwerpunkten vermieden werden.

Die dabei gewonnenen Ergebnisse konnten nachfolgend in die Item-Reduktion einfließen. Die Itemanalyse, Reliabilitätsanalyse und Erstellung des endgültigen Fragebogens erfolgte mittels der Klassischen Test Theorie. Darüber hinaus wurden Korrelationen zwischen den Items bzw. Skalen und anderen Skalen ermittelt. Mithilfe einer konfirmatorischen Faktorenanalyse wurden die von uns initial als signifikant vermuteten Bereiche der Lebensqualität bestätigt. Im endgültigen Fragebogen verblieben dabei 25 Items, welche 6 unterschiedliche Skalen bilden.

Die interne Konsistenz des Fragebogens ergab bei unseren Auswertungen mit einem Cronbach's $\alpha = 0.94$ ein exzellentes Ergebnis für den Tübingen CD-25. Gleichmaßen konnten wir durch eine Korrelation zwischen den Tübingen CD-25 –Gesamtergebnissen mit den Resultaten des WHOQoL-BREF eine hohe Validität des Bogens messen ($r = - 0.65$). Anhand der konfirmatorischen

Faktorenanalyse des Tübingen CD-25 ergaben sich zunächst die sieben initial als signifikant vermuteten Bereiche der Lebensqualität. Da auf dem siebten Faktor nur ein Item eine signifikante Ladung gezeigt hatte, wurde dieses Item aufgrund der hohen Korrelation einem anderen Bereich zugeteilt. Die sechs übriggebliebenen Dimensionen erklärten 72 % der Varianz der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei unseren Patienten.

Die Dimensionen wurden wie folgt benannt: 1. Depressivität, 2. Sexuelles Erleben, 3. Soziale Umwelt, 4. Essverhalten, 5. Körperliche Belastbarkeit und 6. Kognition (vgl. Tübingen-CD 25 Fragebogen im Anhang Seite 76-77).

Die Antwortmöglichkeiten werden auf einer Fünf-Punkte Likert-Skala (0-4 Punkte) vorgegeben. Der erreichte Rohwert ist mittels einer einfachen Formel in einen Skalenwert von 0 bis 100 umzuwandeln. Höhere Punktzahlen sind dabei gleichbedeutend mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der Tübingen CD-25 kann in der Regel selbstständig vom Patienten ausgefüllt werden und deckt viele unterschiedliche Dimensionen zur Erfassung der Lebensqualität ab. Das Ausfüllen des Bogens dauert durchschnittlich 10 Minuten, was ihn sowohl für die Anwendung in der Forschung als auch für den klinischen Alltag attraktiv macht.

4.3 Beurteilung und Vergleich der Ergebnisse des Patientenkollektivs

In unserer Studie konnten wir keinerlei Zusammenhang zwischen den Gesamtergebnissen der Cushing-Patienten in unserem Fragebogen und Ihren jeweiligen präoperativen ATCH- und Serumkortisol-Werten feststellen. Die Messungen des freien Kortisols im 24-h Urin ergaben hingegen bei der Dimension Kognition ($r = 0.481$, $p < 0.05$) signifikante Korrelationen und erreichte bei der Dimension Essverhalten nahezu statistische Signifikanz ($r = 0.368$, $p = 0.064$). Die hier gemessenen Ergebnisse könnten ein Hinweis darauf sein, dass sich die Beschwerden mit erhöhten Werten des freien Kortisols im

24-h Urin häufen. Einschränkend muss dabei bemerkt werden, dass zwischen dem Gesamtergebnis im Tübingen-CD 25 und dem freien Kortisol im 24h-Urin keine signifikante Korrelation gemessen werden konnte ($r = 0.138$, $p = 0.501$).

Ein Einfluss des Hyperkortisolismus auf die kognitive Leistungsfähigkeit (insbesondere Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen) wurde bereits von Starkman et al., oftmals assoziiert mit weiteren psychiatrischen Auffälligkeiten beschrieben [53, 54].

Daneben wurde der Zusammenhang von Hyperkortisolismus und kognitiver Funktionsstörung bereits durch Bourdeau et al. beschrieben [24]. Dabei geht ein längerdauernder Hyperkortisolismus oftmals auch mit einer Atrophie von Hirnarealen einher, welcher infolge der Therapie zumindest teilweise irreversibel ist [29].

Unsere Ergebnisse decken sich ausserdem sehr gut mit den Resultaten aus einer Studie von van Aken et al. [28], welche Ihrerseits feststellten, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität einer Kohorte von Cushing-Patienten unabhängig vom Schweregrad des Hyperkortisolismus verhielt. Trotzdem konnten wir in allen sechs Dimensionen des Fragebogens hochsignifikante Unterschiede in der gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich von gesunder Normalbevölkerung mit unserem Patientenkollektiv feststellen, welche auf die Wirkung des Hyperkortisolismus hinweisen. Dies stützt die Thesen anderer Arbeitsgruppen, welche bereits über die besondere Bedeutung der gesundheitsbezogenen Lebensqualitäts-Beeinträchtigung von Morbus-Cushing Patienten verglichen mit anderen Kollektiven (andere Hypophysen-Tumore, gesunde Normalbevölkerung) berichtet haben [29, 34, 50].

Vergleichbar mit den Ergebnissen der Gruppe um Susan Webb [37], konnten wir keine eindeutige lineare Beziehung zwischen dem Patientenalter bei Diagnosestellung und der gemessenen Lebensqualität feststellen. In unserer Patientenkohorte zeigten jüngere Patienten (21-30 Jahre) und Patienten

mittleren Alters (51-60 Jahre) höhere Tübingen CD-25 – Ergebnisse und somit eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In der Gruppe der jüngeren Patienten konnten wir die Beeinträchtigungen im Wesentlichen in den Dimensionen Sexuelles Erleben, Kognition und Soziale Umwelt feststellen. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte sein, dass gerade jüngere Menschen in größerem Ausmaße unter den pathognomonischen Veränderungen des Körpers bei Morbus Cushing leiden. Die damit verbundene starke psychische Belastung macht es offensichtlich den Patienten oft sehr schwer im Alltag zu bestehen. Zudem werden jüngere Patienten durch die Anforderungen und Belastungen im alltäglichen Berufs- und Privatleben verhältnismäßig stärker gefordert als Ältere.

Die Dimension Körperliche Belastbarkeit hingegen scheint in der Gruppe von jüngeren Patienten keine entscheidende Rolle zu spielen. Möglicherweise sind jüngere Patienten besser in der Lage körperliche Einschränkungen zu verkraften, da sie im Verhältnis zu den älteren Betroffenen in der Regel einen besseren physischen Allgemeinzustand aufweisen.

Entgegengesetzt verhält sich die Gruppe der Patienten zwischen 51 und 70 Jahren. Hier konnten wir die deutlichsten Beeinträchtigungen gerade in der Dimension Körperliche Belastbarkeit beobachten. Der oben angeführten Hypothese folgend, wäre dies unter Umständen der ohnehin schlechter werdenden physischen Verfassung im Alter geschuldet und käme sozusagen zu dieser erschwerend hinzu.

In der Gruppe der Patienten über 61 Jahren wurden Einschränkungen in den Bereichen Sexuelles Erleben und Depressivität nicht mehr so stark ausgeprägt gemessen. Dies könnte dadurch erklärbar sein, dass das sexuelle Erleben im höheren Lebensalter nicht mehr den gleichen Stellenwert wie in jüngeren Jahren hat. Die nachlassende Bedeutung der Dimension Depressivität in dieser Altersgruppe könnte verschiedene Gründe haben. Hier ist zum Beispiel die veränderte Wichtigkeit der krankheitsbedingten körperlichen Veränderungen sowie die damit verbundene Eigenwahrnehmung zu nennen.

Eine Limitierung der Studie ist die Tatsache, dass 35 Teilnehmer aus der Patientengruppe den Fragebogen retrospektiv, also bereits nach erfolgter Operation ausfüllten. Dies hatte allerdings – wie statistisch nachgewiesen – keinen relevanten Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse. Außerdem muß man natürlich berücksichtigen, dass die Rekrutierung einer homogenen Stichprobe in einem angemessenen Zeitraum bei einer Single-Center-Studie aufgrund der Seltenheit der Erkrankung durchaus mit Schwierigkeiten verbunden ist.

Wir betrachten die im Durchschnitt betragenden 2.6 Jahre seit Therapiebeginn bei diesen Patienten daher als einen vertretbaren zeitlichen Rahmen. Da es sich bei Morbus Cushing um eine lebensbedrohliche und schwere Krankheit handelt, ist davon auszugehen, dass der Patient bzw. die Patientin in der Lage ist, sich in Ihre Situation und Gefühlslage vor Beginn der Behandlung zurückzusetzen.

4.4 Beurteilung der Ergebnisse aus der gesunden Kontrollgruppe

Es folgte die Befragung einer großen Normstichprobe von 1784 Teilnehmern aus der Normalbevölkerung. Neben einer ausgeglichen Geschlechterverteilung und einer großen Altersspanne von 18 Jahren bis über 70 Jahren, gelang es uns, eine sehr heterogene Kontrollgruppe rekrutieren. Dies unterstreicht die sehr weit gefächerte Varianz im Bildungsniveau (gemessen in Ausbildungsjahren) der Teilnehmer.

In der gesunden Kontrollgruppe konnten wir zwar aufgrund der großen Fallzahl statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem Alter der Probanden feststellen, allerdings war der Effekt sehr schwach ausgeprägt. Dies ist aller Wahrscheinlichkeit nach auf die Konzeption des Fragebogens zurückzuführen, welche sich sowohl mit Problemen jüngerer wie auch älterer Probanden auseinandersetzt.

Die statistische Auswertung der Tübingen CD-25 Gesamtergebnisse zeigte für weibliche Teilnehmer der Kontrollgruppe in einigen Dimensionen höhere Punktzahlen und somit eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität als bei männlichen Teilnehmern trotz der Tatsache, dass der Tübingen CD-25 nicht a priori geschlechtsspezifisch angelegt ist. Dies betraf die Dimensionen Soziale Umwelt, Sexuelles Erleben, Körperliche Belastbarkeit ebenso wie den Bereich Essverhalten. Über vergleichbare Resultate zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bereits in vorangegangenen Studien berichtet. In einer Arbeit zur Lebensqualität bei hypophysär bedingtem Wachstumshormonmangel, stellten beispielsweise Wiren et al. anhand der Ergebnisse des QoL-AGHDA (Quality of Life-Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults) in ihrer Kontrollgruppe aus der schwedischen Bevölkerung (n=1618) erhöhte Werte - entsprechend einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität - von Frauen im Vergleich zu Männern fest [55].

Noch umfangreicher waren die Daten der Kontrollgruppe von Blum et al. [52]. In ihrer Kontrollgruppe (n=8177) konnten sie insgesamt niedrigere Werte, entsprechend einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei Frauen im Vergleich zu Männern feststellen. Zudem war anhand der sieben Nationen umfassenden Stichprobe zu erkennen, dass dieser Trend anhängig von der Nationalität unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Die Validierung des Tübingen CD-25 - Fragebogens mithilfe des etablierten WHO - Quality of Life - BREF (WHOQoL-BREF) innerhalb der Kontrollgruppe ergab signifikante Korrelationen in allen Subskalen und im Gesamtergebnis beider Instrumente. Diese lassen den berechtigten Schluss zu, dass der Tübingen CD-25 ein geeignetes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist.

4.5 Vergleich des Patientenkollektivs mit der gesunden Kontrollgruppe

Im Vergleich der Ergebnisse von weiblichen Morbus-Cushing Patienten mit der weiblichen Kontrollgruppe, konnten wir bemerkenswerte Unterschiede in allen Dimensionen feststellen. Es zeigt sich eine deutlich schlechtere Lebensqualität (deutlich erhöhte Punktzahlen) bei Cushing-Patientinnen. Auch in der Studie von Webb et al. [37] wird das weibliche Geschlecht zusammen mit erhöhten Kortisolwerten als ein Hauptprädiktor für eine eingeschränkte Lebensqualität angesehen.

Bei der männlichen Patientengruppe konnten verglichen mit der gesunden männlichen Studienpopulation zumindest deutliche Beeinträchtigungen in den Bereichen Körperliche Belastbarkeit und Kognition festgestellt werden. Insgesamt schien die Erkrankung die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich zu verschlechtern, das Signifikanzniveau wurde hierbei allerdings knapp verfehlt.

4.6 Bestimmung der Schwellenwerte

Für die vorliegende Arbeit wurden nach Alter und Geschlecht sortierte Daten aus einer Normstichprobe erhoben. Aufgrund der Tatsache, dass sich für diese Daten aus der gesunden Kontrollgruppe keine Normalverteilung ergab und somit eine z-Wert Berechnung mittels Standardabweichung nicht adäquat gewesen wäre, bestimmten wir Cut-Off-Punktwerte entsprechend der 84 %- und 95 %-Schwelle. Diese Schwellenwerte entsprechen den 5 % und 16 % Schwellen welche in der Statistik als allgemeingültige Konvention gelten. Diese Schwellenwerte konnten für die einzelnen Dimensionen, wie auch für den Gesamtwert aus dem Tübingen CD-25 bestimmt werden.

Um die Handhabung zu erleichtern wurden die Schwellenwerte wie folgt definiert: **> 84 % milde Beeinträchtigung** und **> 95 % schwere Beeinträchtigung**.

4.7 Beurteilung der Ergebnisse des Patientenkollektivs bezogen auf die Schwellenwerte

Angewandt auf unsere Population an Morbus-Cushing Patienten ergaben sich milde Beeinträchtigungen bei 28.6 % der Patienten, sowie 41.3 % schwere Beeinträchtigungen bezogen auf den Tübingen CD-25 Gesamtwert im Vergleich zur gesunden Normstichprobe. Dementsprechend waren lediglich weniger als ein Drittel unserer Patientenstichprobe nicht bedeutsam in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeschränkt. Der Anteil der Patienten, welche eine Beeinträchtigung Ihrer Lebensqualität zeigten, war in allen Dimensionen gleichbleibend. Dies kann als Hinweis darauf gedeutet werden, dass alle Teilbereiche der HRQoL bei Morbus Cushing gleichermaßen betroffen sind.

Die Arbeitsgruppe um Starkman & Scheingart berichtete in ihrem Patientenkollektiv von 35 Cushing-Patienten von einem Anteil von 66 %, der an depressiven Symptomen litt [53]. Auf ähnlichem Niveau bewegen sich weitere Studien [17, 32]. Dies ist vergleichbar mit dem Ergebnis unserer Stichprobe von 57.1 %, die an relevanten Stimmungsverschlechterungen im Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen gesunden Normstichprobe litten.

4.8 Geschlechterverteilung

Bezüglich der Geschlechterverteilung unseres Patientenguts stellten wir erwartungsgemäß eine klare Dominanz des weiblichen Geschlechts feststellen. Diese liegt bei einem Verhältnis von 5:1 (weiblich : männlich) [56].

4.9 Grenzen der Datenerhebung

Die Datenerhebung der gesunden Normstichprobe erfolgte bewusst nicht mit dem krankheitsspezifischen Einleitungssatz „Wegen meiner M. Cushing Erkrankung...“. Stattdessen wurde der Fragebogen durch die Einleitung „In meinem Alltag...“ ersetzt und somit zu einem unspezifischen Fragewerkzeug verändert. Diese Veränderung der Einleitung erlaubt uns den Vergleich von Morbus Cushing-Patienten und dem gesunden Teilnehmerkollektiv hinsichtlich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Trotzdem ergaben sich natürlich Limitationen bei der Datenerhebung. Da die Teilnehmer der gesunden Kontrollgruppe mittels eines Internet-Fragebogens gewonnen wurden, hatten wir hierbei eine relativ hohe Quote an jüngeren Teilnehmern und Teilnehmerinnen. Dies ist vermutlich dadurch bedingt, dass ältere Menschen im Durchschnitt wesentlich seltener das Internet bzw. den Computer nutzen und daher auch seltener an einer Online-Umfrage teilnehmen. Hinzu kam, dass wir in den Online-Fragebögen eine deutlich größere Anzahl an weiblichen Teilnehmern im Vergleich zu männlichen Teilnehmern hatten. Dennoch war die Anzahl an männlichen Teilnehmern sowie die Gesamtzahl der gesunden Kontrollgruppe groß genug um robuste und stabile Referenzwerte gewinnen zu können.

4.10 Schlussfolgerung der Arbeit

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen deutlich den Bedarf an einem spezifischen, zuverlässigen und einfachen Instrument, mit dem die Möglichkeit besteht die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Morbus Cushing zu erfassen. Die Normierung an der gesunden Normalbevölkerung erlaubt es, die Ergebnisse der Patienten nach Alter und Geschlecht mit der Normalbevölkerung zu vergleichen. Somit können alters- und geschlechtsspezifische Veränderungen

der Lebensqualität besser von krankheitsbedingten Veränderungen differenziert werden. Die einfache Anwendbarkeit des Fragebogens durch den Patienten und die gleichermaßen schnelle und übersichtliche Auswertung und Einordnung der Resultate, erlaubt den routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag. Im Krankheitsverlauf kann somit gezielt eine regelmäßige Kontrolle der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgen. Für die Anwender des Fragebogens entsteht somit die Möglichkeit dem Patienten, entsprechend der gemessenen Defizite in einzelnen Bereichen, gezielte Unterstützung anzubieten.

5 Zusammenfassung

Die Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat in den vergangenen Jahren im klinischen Alltag stetig an Bedeutung gewonnen. Das Krankheitsbild des Morbus Cushing ist ein sehr gutes Beispiel um die Wichtigkeit dieses subjektiven Parameters aufzuzeigen, da sowohl physische als auch psychische Veränderungen im Krankheitsverlauf auftreten. Darüber hinaus ist die laborchemische und klinische Remission zeitlich oft völlig unabhängig von der subjektiven Wahrnehmung psychischer Beschwerden und Einschränkungen der Patienten.

Die klinische Forschung hat bereits für diverse Krankheitsbilder Instrumente hervorgebracht, welche krankheitsspezifisch die Lebensqualität der Betroffenen messen und Referenzwerte zum Vergleich mit der gesunden Population bieten. Mit der vorliegenden Arbeit sollte ein Instrument erschaffen werden, welches es erlaubt, die Lebensqualität bei Patienten mit M. Cushing zuverlässig zu erheben und mit denen der gesunden Normalbevölkerung zu vergleichen.

Über eine dreiteilige Entwicklungsphase (Literaturrecherche, Patientenbefragung und dem Einholen von ausgewählten Expertenmeinungen) gelang es, 90 krankheitsspezifische Items in sieben Dimensionen zu erstellen, welche in der Folge durch eingehende Prüfung auf Redundanz und Verständlichkeit auf einen vorläufigen 64-Item Fragebogen reduziert werden konnten. Insgesamt nahmen 63 Patienten mit Morbus Cushing an der Studie teil. Mittels der Klassischen Testtheorie erfolgte die Reduktion der Items auf 25, welche sechs Dimensionen der Lebensqualität erfassen. Mit dem sogenannten Tübingen CD-25 entstand somit ein valider, reliabler und gut anwendbarer Fragebogen. Zudem ist der Tübingen CD-25 ein praktisches Instrument für die Anwendung in der klinischen Forschung (z.B. bei der Evaluation therapeutischer Verfahren oder Gruppenvergleichen in klinischen Versuchen) und im klinischen Alltag für den Einzelnen Patienten.

Um Referenzwerte aus der Normalbevölkerung zu unserem Fragebogen zu erhalten, befragten wir insgesamt 1784 freiwillige Teilnehmer. Die hierbei erhobenen Daten wurden nach Alter und Geschlecht sortiert und statistisch verarbeitet. Als Ergebnis entstanden die 84 %- und 95 %- Schwellenwerte. Diese lassen nach Alterskohorte und Geschlecht eine Einordnung und Gewichtung der erhobenen Daten für die einzelnen Dimensionen und das Gesamtergebnis des Tübingen CD-25 zu.

Die Patientenergebnisse zeigten für weibliche Patienten deutlich stärkere Beeinträchtigungen in ihrer sozialen Umwelt. Überdies wiesen sie stärker ausgeprägte Tendenzen zur Depressivität im Vergleich zu männlichen Patienten auf. Betrachtet man die Gesamtwerte des Tübingen CD-25, so waren 28.6 % der Cushing-Patienten milde und sogar 41.3 % schwerwiegend beeinträchtigt. Dies bedeutet, dass nahezu $\frac{3}{4}$ unserer Patienten zum Zeitpunkt der Befragung unter einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität litten. Dabei zeigten alle Dimensionen des Instruments gleichermaßen verschlechterte HRQoL-Werte an. Innerhalb der Patientenstichprobe ergaben sich für jüngere und Patienten mittleren Alters stärkere Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die oben genannten Ergebnisse unterstreichen die Relevanz der wiederholten Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Morbus Cushing. Diese kann helfen Defizite in einzelnen Bereichen früher zu erkennen und diesen gezielt entgegenzuwirken.

6 Literaturverzeichnis

1. Pigou, A.C., *The economics of welfare*. 1st ed. 1920, London: Macmillan. xxxi,876p.
2. Bullinger, M., *Lebensqualität – ein Ziel- und Bewertungskriterium medizinischen Handelns?* Befunderhebung in der Psychiatrie: Lebensqualität, Negativsymptomatik und andere aktuelle Entwicklungen. 1996, Wien:Springer: H.-J. Möller, R. R. Engel & P. Hoff (Hrsg.).
3. Campbell, A., W.L. Rodgers, and P.E. Converse, *The quality of American life : perceptions, evaluations, and satisfactions*. 1976, New York: Russell Sage Foundation. xi, 583 p.
4. Spitzer, W.O., et al., *Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians*. J Chronic Dis, 1981. **34**(12): p. 585-97.
5. Loomes, G. and L. McKenzie, *The use of QALYs in health care decision making*. Soc Sci Med, 1989. **28**(4): p. 299-308.
6. Radoschewski, M., *Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2000. **43**(3): p. 165-189.
7. Wenger, N.K., et al., *Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies*. Am J Cardiol, 1984. **54**(7): p. 908-13.
8. Bullinger, M. and I. Kirchberger, *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisung*. 1998.
9. Hunt, S.M., et al., *The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations*. Soc Sci Med A, 1981. **15**(3 Pt 1): p. 221-9.
10. Bullinger, M. and I. Kirchberger, *Fragebogen zum Gesundheitszustand : SF-36*. 1998, Göttingen {[u.a.]}: Hogrefe. Testmappe enth.
11. *The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization*. Soc Sci Med, 1995. **41**(10): p. 1403-9.
12. Power, M., A. Harper, and M. Bullinger, *The World Health Organization WHOQOL-100: tests of the universality of Quality of Life in 15 different cultural groups worldwide*. Health Psychol, 1999. **18**(5): p. 495-505.
13. Ware, J.E., Jr., *Standards for validating health measures: definition and content*. J Chronic Dis, 1987. **40**(6): p. 473-80.
14. Patrick, D.L. and R.A. Deyo, *Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life*. Med Care, 1989. **27**(3 Suppl): p. S217-32.
15. Cushing, H., *The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)*. 1932. Vol. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, v. 50. . 1932: Johns Hopkins Press.
16. Ross, E.J., P. Marshall-Jones, and M. Friedman, *CUSHING'S SYNDROME: DIAGNOSTIC CRITERIA*. 1966, Oxford University Press.
17. Kelly, W.F., M.J. Kelly, and B. Faragher, *A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **45**(6): p. 715-20.
18. Allolio, B. and H.M. Schulte, *Praktische Endokrinologie*: Urban & Fischer bei Elsev.
19. Etxabe, J. and J.A. Vazquez, *Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. **40**(4): p. 479-84.
20. Lindholm, J., et al., *Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(1): p. 117-23.

21. Kaiser, H. and H.K. Kley, *Cortisontherapie: Corticoide in Klinik und Praxis*. 2002: Thieme.
22. Nieman, L.K., et al., *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(5): p. 1526-40.
23. Swearingen, B., et al., *Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease*. Ann Intern Med, 1999. **130**(10): p. 821-4.
24. Bourdeau, I., et al., *Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(5): p. 1949-54.
25. Hermus, A.R., et al., *Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(10): p. 2859-65.
26. Tiemensma, J., et al., *Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits after long-term cure of Cushing's disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(10): p. E129-41.
27. Lindsay, J.R., et al., *Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(2): p. 447-53.
28. van Aken, M.O., et al., *Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(6): p. 3279-86.
29. Heald, A.H., et al., *Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **61**(4): p. 458-65.
30. Sablowski, N., et al., *Aspects of personality in patients with pituitary adenomas*. Acta Neurochir (Wien), 1986. **83**(1-2): p. 8-11.
31. Dorn, L.D., et al., *Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: 'atypical' or melancholic features*. Clinical Endocrinology, 1995. **43**(4): p. 433-442.
32. Dorn, L.D., et al., *The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(3): p. 912-9.
33. Sonino, N. and G.A. Fava, *Psychosomatic aspects of Cushing's disease*. Psychother Psychosom, 1998. **67**(3): p. 140-6.
34. Pikkarainen, L., T. Sane, and A. Reunanen, *The survival and well-being of patients treated for Cushing's syndrome*. J Intern Med, 1999. **245**(5): p. 463-8.
35. Hawn, M.T., et al., *Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease*. Surgery, 2002. **132**(6): p. 1064-8; discussion 1068-9.
36. Johnson, M.D., C.J. Woodburn, and M.L. Vance, *Quality of life in patients with a pituitary adenoma*. Pituitary, 2003. **6**(2): p. 81-7.
37. Webb, S.M., et al., *Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire*. Eur J Endocrinol, 2008. **158**(5): p. 623-30.
38. Mummendey, H.D. and I. Grau, *Die Fragebogen-Methode*. 5., überarb. und erw. Aufl. ed. 2008, Göttingen Bern Wien [u.a.]: Hogrefe. 222 S.
39. Angermeyer, M.C., R. Kilian, and H. Matschinger, *WHOQOL-100 und WHOQOL-BREF Handbuch für die deutschsprachige Version der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität*. 2000, Göttingen [u.a.]: Hogrefe. 118 S.
40. *Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL)*. Qual Life Res, 1993. **2**(2): p. 153-9.
41. Cronbach, L.J. and W.G. Warrington, *Time-limit tests: estimating their reliability and degree of speeding*. Psychometrika, 1951. **16**(2): p. 167-88.
42. Bortz, J. and N. Döring, *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler mit ... 87 Tabellen*. 4., überarb. Aufl. ed. Springer-Lehrbuch. 2006, Heidelberg: Springer Medizin Verl. XIX, 897 S.

43. Reinecke, J., *Strukturgleichungsmodelle in den Sozialwissenschaften*. 2005, München Wien: Oldenbourg. X, 408 S.
44. Backhaus, K., *Multivariate Analysemethoden eine anwendungsorientierte Einführung; mit 6 Tabellen*. 11., überarb. Aufl. ed. Springer-Lehrbuch. 2006, Berlin Heidelberg [u.a.]: Springer. VII, 830 S.
45. Crocker, L. and J. Algina, *Introduction to Classical and Modern Test Theory*. 1986: Holt, Rinehart and Winston, 6277 Sea Harbor Drive, Orlando, FL 32887 (\$44.75).
46. Bühner, M., *Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion*. ps : Psychologie. 2004, München [u.a.]: Pearson Studium. 298 S.
47. Thorndike, R.M. and T. Thorndike-Christ, *Measurement and Evaluation in Psychology and Education*. 2009: Pearson College Div.
48. Nunnally, J.C. and I.H. Bernstein, *Psychometric theory*. 1994: McGraw-Hill.
49. Chavance, M., *Handling missing items in quality of life studies. Communications in Statistics. Theory and Methods*. 2004: p. 33, 1371-1383.
50. Sonino, N., et al., *Personality characteristics and quality of life in patients treated for Cushing's syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. **64**(3): p. 314-8.
51. Herschbach, P., et al., *Development and psychometric properties of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with growth hormone deficiency*. Eur J Endocrinol, 2001. **145**(3): p. 255-65.
52. Blum, W.F., et al., *Decreased quality of life in adult patients with growth hormone deficiency compared with general populations using the new, validated, self-weighted questionnaire, questions on life satisfaction hypopituitarism module*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(9): p. 4158-67.
53. Starkman, M.N. and D.E. Scheingart, *Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. Relationship to cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels*. Arch Intern Med, 1981. **141**(2): p. 215-9.
54. Starkman, M.N., et al., *Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements*. Psychosom Med, 2001. **63**(6): p. 985-93.
55. Wiren, L., et al., *Application of a disease-specific, quality-of-life measure (QoL-AGHDA) in growth hormone-deficient adults and a random population sample in Sweden: validation of the measure by rasch analysis*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. **52**(2): p. 143-52.
56. Orth, D.N., *Cushing's syndrome*. N Engl J Med, 1995. **332**(12): p. 791-803.

7 Veröffentlichung

Die vorliegende Arbeit ist ein Teil folgender wissenschaftlichen Publikationen:

Milian M, Teufel P, Honegger J, Gallwitz B, Schnauder G, Psaras T. (2012).

“The development of the Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25). Part I: construction and psychometric properties.”

Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Jun; 76(6):851-60.

Milian M, Teufel P, Honegger J, Gallwitz B, Schnauder G, Psaras T. (2012).

“The development of the Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25). Part II: normative data from 1784 healthy people.”

Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Jun; 76(6):861-7.

Anhang

Ergebnisse der Normgruppe und Schwellenwerte:

Schwellenwerte für Frauen (Tabellen 22-28):

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
weiblich 15-20 J. (n=124)	22.0	22.2	23.4	26.0	10.1	6.9	20.7
(SD)	(15.1)	(20.5)	(17.1)	(20.9)	(12.0)	(12.5)	(13.2)
84 % level	37.5	43.8	37.5	50.0	16.7	12.5	34.0
95 % level	53.1	68.8	57.3	67.2	33.3	37.5	49.3

Tabelle 19 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte weibliche Kohorte im Alter von 15-20 Jahren.

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
weiblich 21-30 J. (n = 863)	22.9	23.1	23.6	22.2	11.1	9.0	20.5
(SD)	(15.5)	(17.9)	(15.9)	(17.0)	(12.6)	(14.5)	(12.2)
84 % level	37.5	37.5	37.5	37.5	25.0	25.0	32.0
95 % level	54.2	56.3	54.2	56.3	33.3	37.5	43.8

Tabelle 20 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte weibliche Kohorte im Alter von 21-30 Jahren.

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
weiblich 31-40 J. (n=103)	24.4	22.7	25.1	22.1	15.7	15.2	22.2
(SD)	(16.7)	(17.8)	(15.8)	(19.4)	(16.1)	(20.1)	(14.1)
84 % level	44.7	37.5	37.5	43.8	33.3	12.5	35.4
95 % level	57.5	56.3	62.5	56.3	50.0	37.5	51.0

Tabelle 21 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte weibliche Kohorte im Alter von 31-40 Jahren.

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
weiblich 41-50 J. (n=65)	25.7	27.1	27.2	25.7	19.0	18.5	24.9
(SD)	(22.8)	(24.3)	(22.4)	(24.1)	(22.4)	(24.6)	(20.4)
84 % level	50.0	59.0	45.8	50.0	33.3	43.0	41.3
95 % level	77.9	79.4	82.1	75.0	80.8	75.0	69.5

Tabelle 22 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte weibliche Kohorte im Alter von 41-50 Jahren.

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
weiblich 51-60 J. (n=47)	28.6	27.5	29.9	22.6	25.2	19.1	26.6
(SD)	(22.9)	(24.2)	(22.4)	(22.7)	(26.8)	(28.3)	(21.2)
84 % level	54.2	50.0	51.3	45.8	52.7	50.0	48.5
95 % level	82.5	85.0	85.0	73.8	93.3	95.0	78.2

Tabelle 23 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte weibliche Kohorte im Alter von 51-60 Jahren.

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
weiblich 61-70 J. (n=48)	21.1	22.8	26.7	20.6	25.5	21.6	23.1
(SD)	(15.4)	(20.5)	(21.8)	(22.0)	(25.9)	(24.6)	(16.2)
84 % level	34.7	43.8	50.7	43.8	50.0	50.0	36.3
95 % level	50.0	56.3	72.1	63.8	99.0	75.0	50.0

Tabelle 24 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte weibliche Kohorte im Alter von 61-70 Jahren.

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
weiblich 70 + J. (n=12)	23.3	19.4	34.0	20.8	34.7	22.9	26.2
(SD)	(21.5)	(18.9)	(22.5)	(20.5)	(27.9)	(16.7)	(19.0)
84 % level	61.2	48.0	50.0	49.0	66.0	49.0	58.7
95 % level	62.5	64.2	91.7	62.5	99.0	50.0	61.3

Tabelle 25 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte weibliche Kohorte im Alter von 70+ X Jahren.

Schwellenwerte für Männer (Tabellen 29-35):

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
männlich 15-20 J. (n=77)	22.6	22.9	27.4	17.0	6.9	9.3	20.0
(SD)	(16.7)	(17.5)	(15.4)	(14.2)	(11.1)	(13.2)	(11.5)
84 % level	37.5	40.8	45.8	28.3	12.7	19.0	30.6
95 % level	54.2	56.3	54.6	50.0	33.3	38.8	43.3

Tabelle 26 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte männliche Kohorte im Alter von 15-20 Jahren.

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
männlich 21-30 J. (n=322)	20.6	18.6	24.6	16.2	6.0	7.5	17.7
(SD)	(14.9)	(13.5)	(14.6)	(14.0)	(8.7)	(11.4)	(10.1)
84 % level	33.3	31.3	37.5	31.3	16.7	12.5	26.0
95 % level	45.8	43.8	50.0	43.8	25.0	37.5	38.0

Tabelle 27 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte männliche Kohorte im Alter von 21-30 Jahren.

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
männlich 31-40 J. (n=74)	21.1	20.0	22.6	14.4	6.6	13.2	17.9
(SD)	(14.5)	(14.6)	(14.5)	(13.8)	(8.6)	(19.3)	(10.8)
84 % level	37.5	31.3	37.5	25.0	16.7	25.0	29.0
95 % level	50.0	45.3	50.0	40.6	16.7	53.1	38.5

Tabelle 28 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte männliche Kohorte im Alter von 31-40 Jahren.

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
männlich 41-50 J. (n=28)	25.5	23.4	29.9	20.3	9.8	10.3	22.3
(SD)	(12.8)	(16.2)	(16.7)	(19.7)	(16.4)	(14.9)	(12.8)
84 % level	39.0	43.8	45.8	33.5	16.7	17.0	31.7
95 % level	50.0	60.9	61.0	69.4	57.1	51.3	53.9

Tabelle 29 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte männliche Kohorte im Alter von 41-50 Jahren.

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
männlich 51-60 J. (n=30)	21.8	21.9	27.9	15.4	10.5	8.0	19.8
(SD)	(15.6)	(18.1)	(19.4)	(15.7)	(17.1)	(16.0)	(13.5)
84 % level	45.8	50.0	58.3	31.5	25.0	13.0	37.0
95 % level	49.6	52.8	62.5	55.6	57.5	54.4	45.8

Tabelle 30 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte männliche Kohorte im Alter von 51-60 Jahren.

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
männlich 61-70 J. (n=32)	16.3	22.3	20.8	11.7	10.7	16.8	17.0
(SD)	(13.9)	(17.8)	(13.8)	(15.8)	(16.2)	(18.4)	(11.7)
84 % level	32.2	35.8	33.3	29.5	25.0	37.5	28.4
95 % level	47.3	68.8	52.9	50.3	50.0	54.4	48.9

Tabelle 31 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte männliche Kohorte im Alter von 61-70 Jahre.

Kohorte	Depressivität	Sexuelles Erleben	Soziale Umwelt	Essverhalten	Körperliche Belastbarkeit	Kognition	TÜBINGEN CD-25 Gesamt
männlich 70+ J. (n=22)	15.2	21.3	22.0	10.8	22.0	23.9	18.6
(SD)	(10.6)	(15.3)	(13.6)	(12.1)	(16.4)	(18.9)	(9.0)
84 % level	30.5	31.3	37.5	20.8	36.0	41.5	29.6
95 % level	33.3	60.6	48.8	37.5	64.2	71.3	33.7

Tabelle 32 - Ergebnisse (Kontrollgruppe) und Schwellenwerte männliche Kohorte im Alter von 70+ X Jahren.

Tübinger Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Morbus Cushing (Tübingen CD-25)

Dieser Fragebogen enthält 25 Fragen mit jeweils 5 Antwortmöglichkeiten (0 = stimmt nie bis 4 = stimmt immer). Bitte lesen Sie jeweils alle Aussagen sorgfältig durch. Suchen Sie dann diejenige Antwortmöglichkeit aus, die am besten beschreibt, **wie es Ihnen in Ihrer jetzigen Lebenssituation geht** und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer rechts an.

Wegen meiner M. Cushing Erkrankung	0 Stimmt nie	1 Stimmt wenig	2 Stimmt manchmal	3 Stimmt meistens	4 Stimmt immer
Depression					
...bin ich mit meinem Leben unzufrieden.	<input type="radio"/>				
...habe ich das Gefühl, dass meine Situation hoffnungslos ist.	<input type="radio"/>				
...habe ich das Gefühl, dass mein Leben nicht erfüllt ist.	<input type="radio"/>				
...habe ich das Gefühl, dass andere Leute mich beobachten oder schlecht über mich reden.	<input type="radio"/>				
...habe ich keinen Antrieb etwas an meinem Leben zu ändern.	<input type="radio"/>				
...kann ich mich nicht mehr wie früher über Dinge freuen.	<input type="radio"/>				
Sexuelle Aktivität					
...bin ich mit meinem sexuellen Erleben unzufrieden.	<input type="radio"/>				
...und meinem Äusseren habe ich Angst mich vor meinem Partner nackt zu zeigen.	<input type="radio"/>				
...habe ich das Gefühl, öfters übersehen zu werden als andere Menschen	<input type="radio"/>				
...habe ich Angst, meine Partnerin bzw. meinen Partner sexuell zu enttäuschen.	<input type="radio"/>				
Umwelt					
...bekomme ich selten Komplimente über mein Aussehen.	<input type="radio"/>				
...fällt es mir schwer, neue Kontakte zu knüpfen.	<input type="radio"/>				
...habe ich im Leben nicht die gleichen Möglichkeiten wie andere Menschen.	<input type="radio"/>				
...habe ich viele meiner Aktivitäten und Interessen aufgegeben.	<input type="radio"/>				
...fehlt mir der Antrieb zum Spazieren gehen.	<input type="radio"/>				
...und meinem Äusseren wirke ich auf andere Menschen unsympathisch.	<input type="radio"/>				

Essverhalten					
...fühle ich mich selbst nach einer ausreichenden Essensportion noch nicht satt.	<input type="radio"/>				
...habe ich das Gefühl, keine Kontrolle über mein Essverhalten zu haben.	<input type="radio"/>				
...esse ich, wenn ich alleine bin, mehr als in Gesellschaft.	<input type="radio"/>				
...nehme ich trotzdem zu, obwohl ich weniger esse als meine Angehörigen.	<input type="radio"/>				
Körperliche Belastbarkeit					
...habe ich Angst hinzufallen, weil ich mir etwas brechen könnte.	<input type="radio"/>				
...achte ich darauf, mich nirgendwo anzustoßen, weil ich schnell blaue Flecken bekomme.	<input type="radio"/>				
...fühle ich mich beim Ausüben meiner täglichen Aufgaben überfordert.	<input type="radio"/>				
Kognitive Leistungsfähigkeit					
...bin ich in meinen Bewegungen und im Denken verlangsamt.	<input type="radio"/>				
...leide ich unter Konzentrationsstörungen.	<input type="radio"/>				

Haben Sie alle Fragen beantwortet?

	Rohwerte	Transformierte Werte
Score Skala Depression (max. 24)		
Score Skala Sexuelle Aktivität (max. 16)		
Score Skala Umwelt (max. 24)		
Score Skala Essverhalten (max. 16)		
Score Skala Körperliche Belastbarkeit (max. 12)		
Score Skala Kognitive Leistungsfähigkeit (max. 8)		
Tübingen CD-25 Gesamtergebnis (max. 100)		

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jürgen Honegger für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit und die engagierte und kompetente Unterstützung während der Durchführung, Auswertung und Erstellung dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich insbesondere bei meinen ständigen Betreuerinnen Frau Dr. med. Tsambika Psaras sowie Frau Dr. rer. nat. Dipl. Psych. Monika Milian. Die sehr angenehme Zusammenarbeit in allen Phasen der Promotion und ihre Hilfestellung in fachlichen Fragestellungen waren mir eine wichtige Unterstützung und trugen damit wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ausserdem gilt mein Dank der Pituitary Foundation (www.pituitary.org.uk) für die unkomplizierte und sehr erfolgreiche Hilfe bei der Suche nach Teilnehmern an dieser Studie.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Philipp Ulrich Teufel
Geburtstag / -ort: 27. Dezember 1983 in Balingen
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

9/90 – 7/94 Grundschule Balingen-Frommern
9/94 – 6/03 Gymnasium in Balingen mit Abitur

Ersatzdienst

10/03 – 10/04 Freiwilliges Soziales Jahr beim DRK Zollernalb im
Rettungsdienst und Krankentransport

Studium

10/05 – 3/06 Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
10/06 – 7/08 Studium der Humanmedizin an der Georg-August
Universität in Göttingen
9/08 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/08 – 7/11 Klinischer Studienabschnitt der Humanmedizin an
der Eberhard-Karls Universität in Tübingen
8/11 – 7/12 Praktisches Jahr im Klinikum am Steinenberg,
Reutlingen
09.11.2012 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung