

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Reproduzierbarkeit zweier klinischer Skalen zur Beurteilung der Tiefe von
periokulären Falten

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von

Tobias Hund

aus Weinheim/Bergstraße

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Rzany
2. Prof. Dr. med. G. Lemperle
3. Prof. Dr. med. T. Schäfer

Datum der Promotion: 23.03.2007

1 Inhaltsverzeichnis

1	INHALTSVERZEICHNIS	3
2	TABELLENVERZEICHNIS.....	5
3	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
4	EINLEITUNG	8
4.1	Mimische Falten	8
4.2	Therapiemöglichkeiten mimischer Falten	8
4.2.1	Botulinumtoxin.....	8
4.2.2	Injizierbare Füllmaterialien	9
4.3	Instrumente zur Evaluation des Schweregrades mimischer Falten	10
4.3.1	Klinische Skalen.....	10
4.4	Validität und Reproduzierbarkeit	11
4.4.1	Validität	11
4.4.2	Reproduzierbarkeit	11
4.4.2.1	Interindividuelle Variabilität.....	12
4.4.2.2	Intraindividuelle Variabilität.....	12
4.5	Ziel der Arbeit	12
5	MATERIAL UND METHODEN	13
5.1	Die SMILE Studie	13
5.1.1	Aufbau	13
5.1.2	Entwicklung des Schulungsatlas	13
5.1.3	Studie zur Reproduzierbarkeit unter den Prüffärzten	13
5.1.4	Studie zur Reproduzierbarkeit unter den Experten	14
5.2	Statistische Maße zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit kategorischer Variablen.....	14
5.2.1	Kappa-Koeffizient nach Cohen	14
5.2.2	Gewichteter Kappa-Koeffizient nach Cohen.....	16
5.2.3	Kappa-Koeffizient nach Fleiss	17
5.3	Datenmanagement / Statistik	17
6	ERGEBNISSE	18
6.1	Studie zur Reproduzierbarkeit der klinischen Skalen unter den Prüffärzten	18

6.1.1	In entspanntem Zustand.....	18
6.1.1.1	Interindividuelle Variabilität.....	18
6.1.1.2	Intraindividuelle Variabilität.....	19
6.1.2	In kontrahiertem Zustand	23
6.1.2.1	Interindividuelle Variabilität.....	23
6.1.2.2	Intraindividuelle Variabilität.....	24
6.2	Studie zur Reproduzierbarkeit der klinischen Skalen unter den Experten	28
6.2.1	In entspanntem Zustand.....	28
6.2.1.1	Interindividuelle Variabilität.....	28
6.2.1.2	Intraindividuelle Variabilität.....	28
6.2.2	In kontrahiertem Zustand	31
6.2.2.1	Interindividuelle Variabilität.....	31
6.2.2.2	Intraindividuelle Variabilität.....	31
7	DISKUSSION.....	34
7.1	Faltenmessung und Bedeutung der Reproduzierbarkeit	34
7.2	Instrumente zur Messung der Reproduzierbarkeit	34
7.3	Bedeutung der Wichtung.....	35
7.4	Reproduzierbarkeit der klinischen Skalen unter den Prüfern.....	36
7.5	Reproduzierbarkeit der klinischen Skalen unter den Experten.....	37
7.6	Vergleich der Ergebnisse von Prüfern und Experten.....	37
7.7	Vergleich mit anderen Studien.....	38
7.8	Möglichkeiten zur Steigerung der Reproduzierbarkeit	40
7.9	Zusammenfassung der Diskussion.....	41
8	ZUSAMMENFASSUNG	42
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	44
10	ANHANG.....	48
10.1	Anlage 1: Atlas zur Einteilung der Falttiefe der SMILE Studie.....	48
10.2	Anlage 2: Publikationen, in die Ergebnisse dieser Arbeit eingeflossen sind.....	58
11	DANKSAGUNG.....	59
12	LEBENS LAUF.....	60
13	ERKLÄRUNG AN EIDES STATT.....	61

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Interindividuelle Variabilität unter den Prüfarzten für den entspannten Zustand.....	18
Tabelle 2: Interindividuelle Variabilität unter den weiblichen Prüfarzten.....	19
Tabelle 3: Interindividuelle Variabilität unter den männlichen Prüfarzten.....	19
Tabelle 4: Intraindividuelle Variabilität unter den Prüfarzten für den entspannten Zustand.....	20
Tabelle 5: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 1	20
Tabelle 6: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 2	20
Tabelle 7: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 3	21
Tabelle 8: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 4	21
Tabelle 9: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 5	21
Tabelle 10: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 6	22
Tabelle 11: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 8	22
Tabelle 12: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 9	22
Tabelle 13: Interindividuelle Variabilität unter den Prüfarzten für den kontrahierten Zustand....	23
Tabelle 14: Interindividuelle Variabilität unter den weiblichen Prüfarzten.....	23
Tabelle 15: Interindividuelle Variabilität unter den männlichen Prüfarzten.....	24
Tabelle 16: Intraindividuelle Variabilität unter den Prüfarzten für den kontrahierten Zustand....	24
Tabelle 17: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 1	25
Tabelle 18: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 2	25
Tabelle 19: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 3	25
Tabelle 20: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 4	26
Tabelle 21: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 5	26
Tabelle 22: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 6	26
Tabelle 23: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 8	27
Tabelle 24: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Prüfarzt 9	27
Tabelle 25: Interindividuelle Variabilität unter den Experten für den entspannten Zustand	28
Tabelle 26: Intraindividuelle Variabilität unter den Experten für den entspannten Zustand	29
Tabelle 27: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Experte 1	29
Tabelle 28: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Experte 2	29
Tabelle 29: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Experte 3	30
Tabelle 30: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Experte 4	30
Tabelle 31: Interindividuelle Variabilität unter den Experten für den kontrahierten Zustand.....	31

Tabelle 32: Intraindividuelle Variabilität unter den Experten für den kontrahierten Zustand.....	32
Tabelle 33: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Experte 1	32
Tabelle 34: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Experte 2	32
Tabelle 35: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Experte 3	33
Tabelle 36: Kreuztabelle der intraindividuellen Korrelationen für Experte 4	33
Tabelle 37: Reproduzierbarkeit klinischer Skalen zur Beurteilung mimischer Falten	39

3 Abkürzungsverzeichnis

M.	Musculus
kDa	Kilodalton
Zn	Zink
BoNT	Botulinumtoxin(e)
SNARE	soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor
SNAP-25	synaptosomal-associated protein of 25 KD
m	männlich
w	weiblich

8 Zusammenfassung

Verschiedene klinische Skalen finden Anwendung zur Beurteilung der Effektivität der Behandlung mimischer Falten mit Botulinumtoxin A. Bisher wurden jedoch nur sehr wenige dieser Skalen auf ihre Reproduzierbarkeit hin untersucht.

Ziel dieser Arbeit war es, die Reproduzierbarkeit zweier Vier-Punkte-Skalen mit den Ausprägungen 0 (keine Faltenbildung) bis 3 (starke Faltenbildung) zur Beurteilung periokulärer Lachfalten (Krähenfüße) zum einen bei entspannter und zum anderen bei angespannter Gesichtsmuskulatur zu untersuchen. Dazu wurde im Vorfeld einer klinisch kontrollierten Multicenter-Studie zur Überprüfung der Sicherheit und Effektivität der Anwendung von Botulinumtoxin A zur Therapie periokulärer Lachfalten (SMILE-Studie) aus standardisierten Fotografien periokulärer Falten verschiedener Schweregrade im Konsensus-Verfahren ein Atlas entwickelt. Anschließend wurden neun Prüfarzte anhand des Atlas in der Anwendung der Vier-Punkte-Skalen geschult. Nach der Schulung wurden denselben neun Prüfarzten (bzw. nur acht Prüfarzten am zweiten Tag) an zwei aufeinander folgenden Tagen 97 Fotografien periokulärer Falten unterschiedlicher Ausprägung in entspanntem (n=49) und in angespanntem (n=48) Zustand in zufälliger Reihenfolge zur Beurteilung vorgelegt. Der Atlas durfte zur Beurteilung benutzt werden.

Für die interindividuelle Variabilität ergab sich ein Kappa nach Fleiss von 0,60 für den entspannten und von 0,58 für den angespannten Zustand. Das ungewichtete intraindividuelle Kappa nach Cohen lag zwischen 0,47 und 0,86 für den entspannten Zustand und für den angespannten Zustand zwischen 0,63 und 0,81. Das gewichtete intraindividuelle Kappa nach Cohen erreichte Werte zwischen 0,63 und 0,91 für den entspannten Zustand und zwischen 0,71 und 0,86 für den angespannten Zustand. Die Werte der teilnehmenden Prüfarztinnen lagen tendenziell höher als die der teilnehmenden männlichen Prüfarzte.

Im Anschluss an die SMILE-Studie wurden in einer zweiten Reproduzierbarkeitsstudie vier Experten, deren Aufgabe die Beurteilung sämtlicher klinischer Fotos der Studie war, ebenfalls mit dem Atlas geschult und ihnen an zwei aufeinander folgenden Tagen 97 Fotografien periokulärer Falten unterschiedlicher Ausprägung in entspanntem (n=49) und in angespanntem (n=48) Zustand in zufälliger Reihenfolge zur Beurteilung vorgelegt. Auch sie durften dazu den Atlas benutzen.

Dabei ergab sich für die interindividuelle Variabilität ein Kappa nach Fleiss von 0,63 für den entspannten Zustand und 0,50 für den angespannten Zustand. Die intraindividuelle Variabilität erreichte ungewichtete Kappa-Werte nach Cohen zwischen 0,49 und 0,75 für den entspannten Zustand und zwischen 0,35 und 0,62 für den angespannten Zustand. Das gewichtete Kappa nach Cohen lag zwischen 0,64 und 0,83 für den entspannten Zustand und zwischen 0,49 und 0,74 für den angespannten Zustand.

Nach Altman sprechen Kappa-Werte zwischen 0,81 und 1,0 für eine sehr gute, Werte zwischen 0,61 und 0,8 für eine gute, Werte zwischen 0,41 und 0,6 für eine mäßige und Werte zwischen 0,21 und 0,40 für eine schlechte Variabilität.

Somit wurden für die interindividuelle Variabilität bei beiden Reproduktionsstudien "mäßige" bis "gute" Werte erzielt, sowohl für den entspannten als auch für den angespannten Zustand. Die Werte für die intraindividuelle Variabilität schwankten bei den Prüfarzten zwischen "gut" und "sehr gut" und bei den Experten zwischen "mäßig" und "gut". Auch hier zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen dem entspannten und dem angespannten Zustand. Lediglich ein einziger der Prüfarzte erreichte für den entspannten Zustand nur eine "mäßige" und eine einzige der Expertinnen für den angespannten Zustand nur eine "schlechte" intraindividuelle Variabilität.

Anhand der ausnahmslos höheren gewichteten Kappa-Werte zeigte sich, dass die Unterschiede in den Beurteilungen nur geringfügig waren. Dies verringerte bei den Experten die Schwankungsbreite der "mäßigen" bis "guten" intraindividuellen Variabilität ebenfalls auf "gute" bis "sehr gute" Werte. Hierbei bildete die nur "mäßige" Variabilität der einen Expertin für den angespannten Zustand die einzige Ausnahme.

Insgesamt zeigte sich somit für beide Vier-Punkte-Skalen - für den entspannten und für den angespannten Zustand - eine mäßige bis gute interindividuelle und eine gute intraindividuelle Reproduzierbarkeit.

Der weitere klinische Gebrauch der beiden Skalen für den entspannten und den angespannten Zustand kann folglich empfohlen werden. Es liegt daher nahe, diese Vier-Punkte-Skalen auch bei der Messung der Tiefe nicht periokulärer mimischer Falten einzusetzen. Jedoch sollte die Reproduzierbarkeit auch hier im Vorfeld durch adäquate Studien untersucht werden.

10 Anhang

10.1 Anlage 1: Atlas zur Einteilung der Faltentiefe der SMILE Studie

The Smile Study

PHOTONUMERIC ATLAS FOR THE ASSESSMENT OF CROW'S FEET SEVERITY

IPSEN LTD

FINAL VERSION: 15TH MARCH 2004

INTRODUCTION

This atlas was developed to standardize the grading of crow's feet severity. Photographs for the atlas were selected during a first meeting on January 10th 2004, by members of the 'Smile' Study Group participating in the 2004 IMCAS meeting*. Only photographs where all experts agreed unanimously on the scoring are included.

Crow's feet severity will be measured at rest and at maximum smile on a 4-point scale, in which:

- 0 = none
- 1 = mild
- 2 = moderate
- 3 = severe

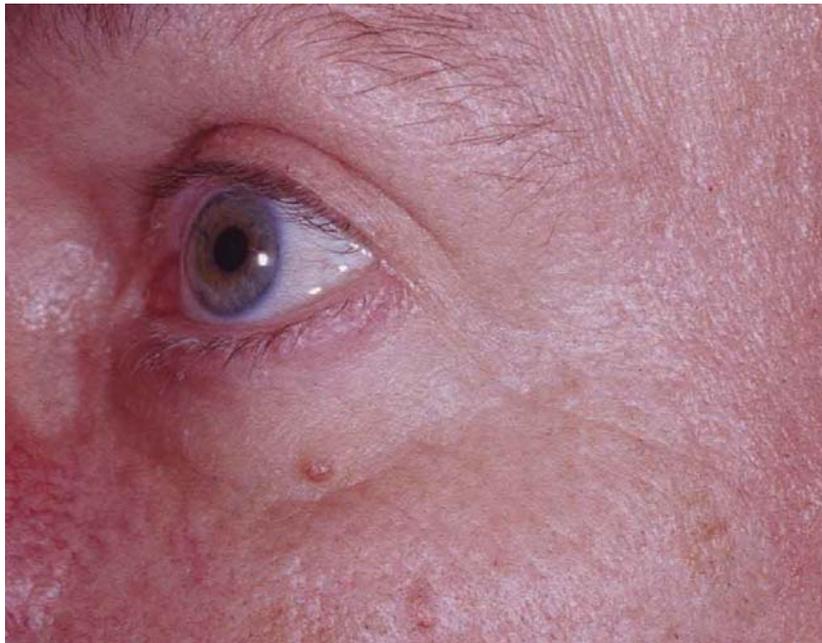
The photographic illustrations in this manual give examples of each severity grade. The first section gives examples of each severity grade at rest. The second section gives examples of each severity grade at maximum smile.

* Benjamin Asher (Paris, France), Anthony Erian (London, United Kingdom), Dorothee Dill-Müller (Homburg, Germany), Berthold Rzany (Berlin, Germany)

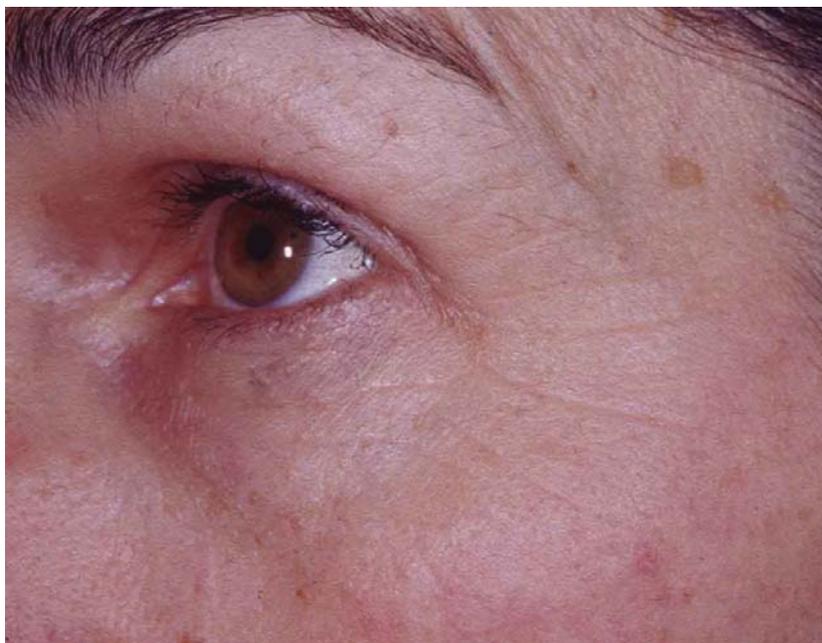
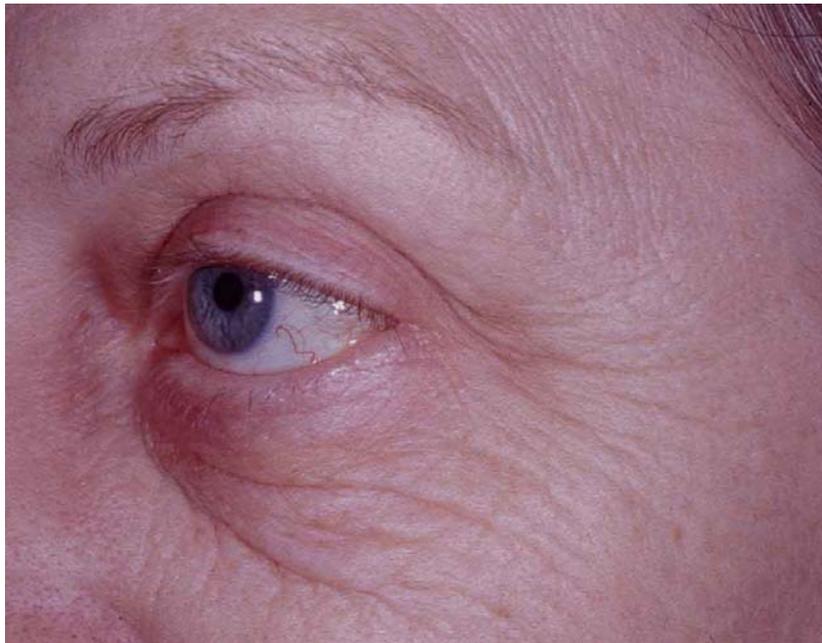
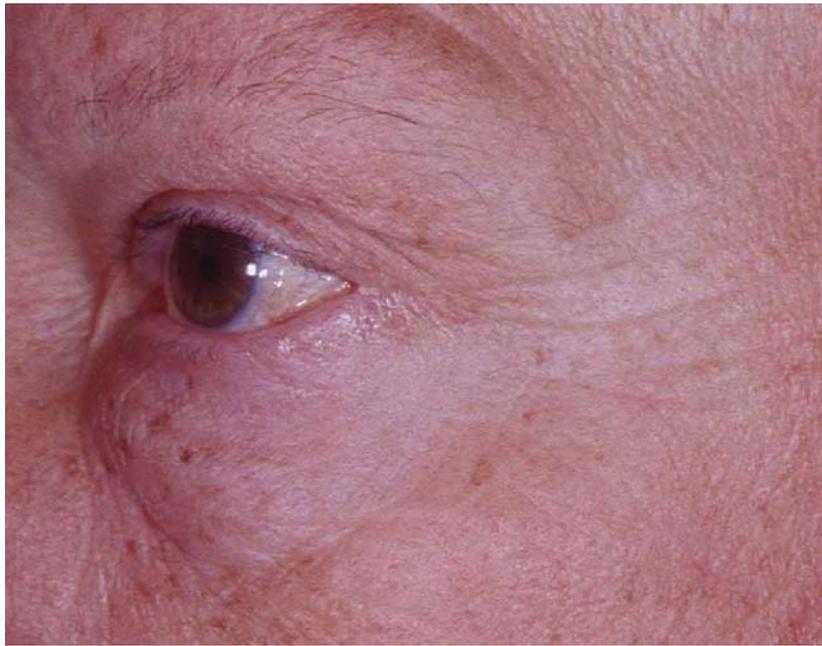
NONE (0) AT REST



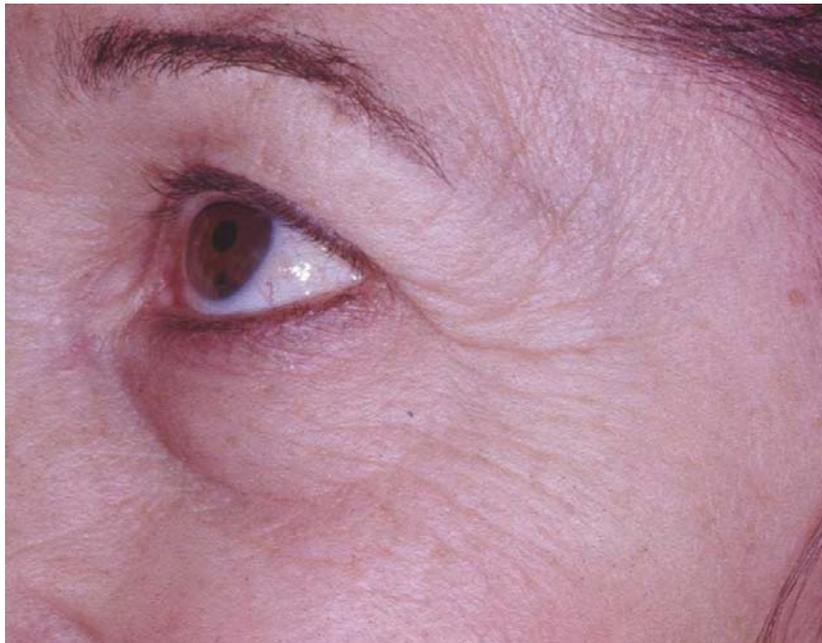
MILD (1) AT REST



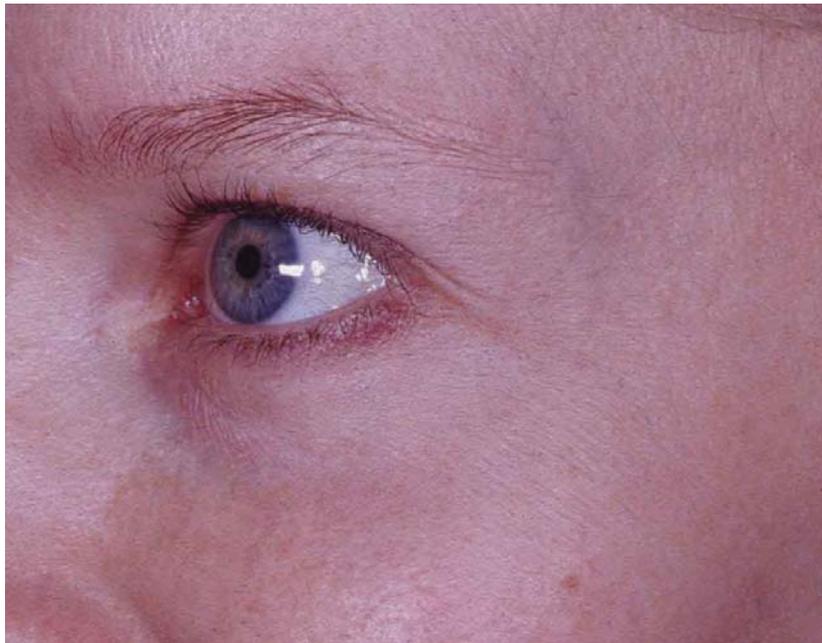
MODERATE (2) AT REST



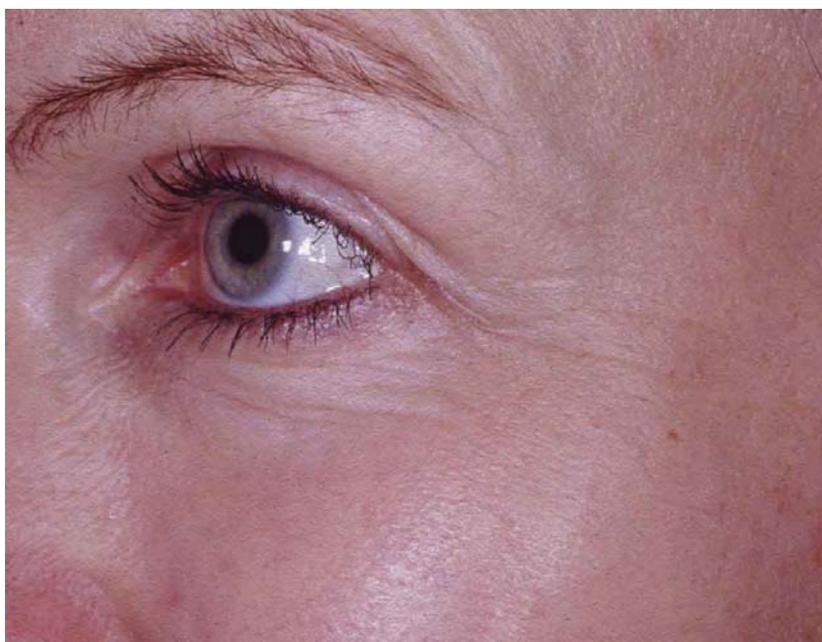
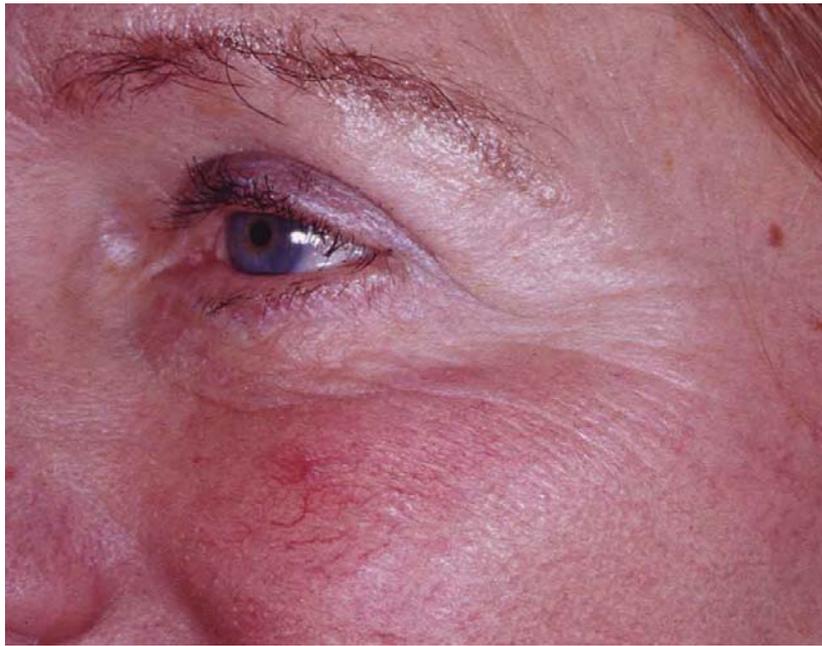
SEVERE (3) AT REST



NONE (0) AT MAXIMUM SMILE



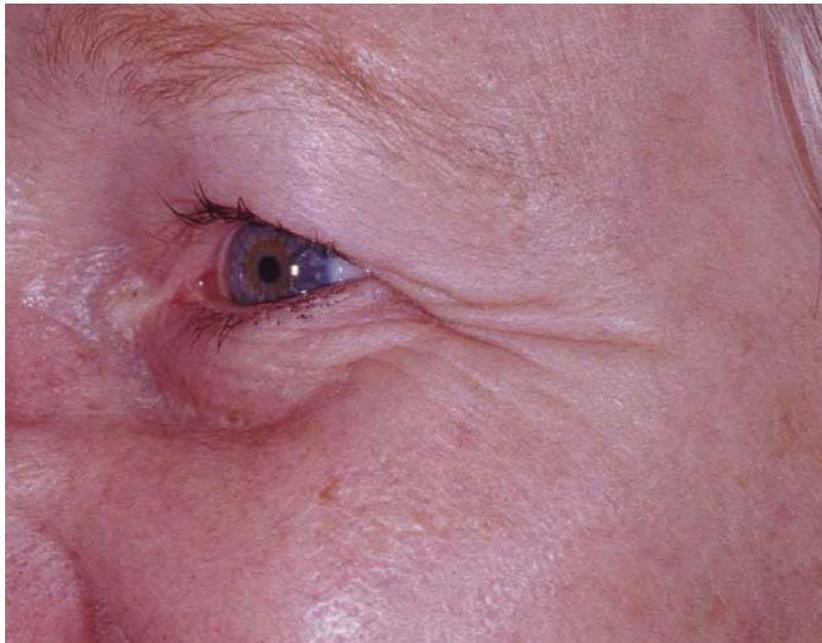
MILD (1) AT MAXIMUM SMILE



MODERATE (2) AT MAXIMUM SMILE



SEVERE (3) AT MAXIMUM SMILE



10.2 Anlage 2: Publikationen, in die Ergebnisse dieser Arbeit eingeflossen sind

Hund T, Ascher B, Rzany B. Reproducibility of two four-point clinical severity scores for lateral canthal lines (crow's feet). *Dermatol Surg.* 2006;32:1256-60.

11 Danksagung

Allen voran möchte ich ganz herzlich Prof. Dr. Rzany danken für das Angebot und die nachdrücklichen Ermunterungen, diese Arbeit zu verfassen sowie für seine immerwährende ebenso fürsorgliche wie geduldige Betreuung.

Außerdem danke ich allen Mitgliedern der SMILE-Studiengruppe, die sich bereit erklärt haben, an diesen beiden Reproduzierbarkeitsstudien teilzunehmen.

Schließlich möchte ich den Mitarbeitern der Division of Evidence Based Medicine (dEBM) der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte für Ihre Unterstützung namentlich bei der Datenauswertung Dank sagen.

12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mitveröffentlicht.

13 Erklärung an Eides Statt

„ Ich, Tobias Hund, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Reproduzierbarkeit zweier klinischer Skalen zur Beurteilung der Tiefe von periokulären Falten selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den

(Tobias Hund)