

Aus der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

***Validierung der deutschen Fassung des „Scleroderma Health
Assessment Questionnaire“ zur Erfassung der funktionalen
Gesundheit bei Patienten mit Systemischer Sklerose***

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae

(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl. Heilpäd. (FH) Corinna Becker

aus Magdeburg

Gutachter/in:

Prof. Dr. med. G. Riemekasten

Prof. Dr. med. U. Müller-Ladner

Prof. Dr. med. M. Aringer

Datum der Promotion: 01.02.2013

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Riemekasten bedanken, die mich bei der Wahl und Umsetzung dieses wissenschaftlichen Promotionsthemas jederzeit unterstützt hat. Die mir entgegen gebrachten Angebote, an wissenschaftlichen Kongressen und Posterpräsentationen teilzunehmen sowie Bestandteil wissenschaftlicher Publikationen zu werden, haben nicht nur mein Interesse für das klinische Fach Rheumatologie wachsen lassen, sondern mich auch in meiner persönlichen Entwicklung vorangetrieben.

Auch den anderen Mitarbeitern des Zentrums für Sklerodermie am Campus Mitte der Charité - Universitätsmedizin Berlin, insbesondere Frau Dr. Katharina Weinert und Herr Dr. Mike Becker, gilt mein Dank für die Unterstützung und Motivation bei meiner Forschungsarbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dörte Huscher vom Deutschen Rheuma Forschungszentrum Berlin bedanken, die mir wertvolle Tipps für die statistische Auswertung meiner Daten liefern konnte.

Nicht zuletzt danke ich meiner gesamten Familie und meinem Mann Jens, die mir es ermöglicht haben, ein zweites Mal zu studieren und meinen Traum von einer medizinischen Laufbahn Wirklichkeit werden zu lassen. Herzlichen Dank für die vielen, manchmal auch harten und anstrengenden Wochen und Monate, in denen ihr zu mir gehalten, mir Mut gemacht und immer an mich geglaubt habt. Ich liebe Euch.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	7
TABELLENVERZEICHNIS.....	8
1 EINLEITUNG	9
1.1 SYSTEMISCHE SKLEROSE.....	9
1.1.1 Historischer Begriff und Definition.....	9
1.1.2 Klassifikation und Klinik.....	9
1.1.3 Epidemiologie.....	11
1.1.4 Pathogenese	12
1.1.4.1 Fibrose	12
1.1.4.2 Vaskulopathie.....	13
1.1.4.3 Immunaktivierung und Inflammation.....	14
1.1.5 Manifestation an der Haut	16
1.1.6 Organmanifestationen.....	17
1.1.6.1 Gastrointestinale Beteiligung	17
1.1.6.2 Pulmonale Beteiligung	17
1.1.6.3 Nierenbeteiligung	18
1.1.6.4 Beteiligung des Herzens und des muskuloskelettalen Systems.....	18
1.1.7 Risikofaktoren und Mortalität	19
1.2 BEHINDERUNG UND BEEINTRÄCHTIGUNG.....	20
1.2.1 Begriff Behinderung	20
1.2.2 Einschränkungen der Aktivität und Teilhabe bei Patienten mit Systemischer Sklerose	21
1.2.3 „Patient-reported Outcomes“.....	22
1.2.3.1 Health Assessment Questionnaire (HAQ)	23
1.2.3.2 Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ).....	23
1.2.3.3 Scleroderma Assessment Questionnaire (SAQ)	24
1.2.3.4 Self-administered Systemic Sclerosis Questionnaire (SySQ)	24
2 HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT	25

3	MATERIAL UND METHODEN	26
3.1	AUFBAU UND AUSWERTUNG DER DEUTSCHEN FASSUNG DES SCLERODERMA HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE.....	26
3.2	PATIENTENKOHORTE UND DATENGEWINNUNG	32
3.3	ERHEBUNG KLINISCHER PARAMETER	34
3.3.1	Hautbeteiligung	35
3.3.2	Beteiligung des Gastrointestinaltrakts	35
3.3.3	Lungenbeteiligung	35
3.3.4	Herzbeteiligung	36
3.3.5	Nierenbeteiligung	37
3.3.6	Muskuloskelettale Beteiligung	37
3.4	STATISTISCHE METHODEN UND AUSWERTUNG	38
3.4.1	Lage- und Streumaße	38
3.4.2	Lagetests	38
3.4.2.1	Unverbundene Stichproben	38
3.4.2.1.1	T-Test	38
3.4.2.1.2	Exakter Test nach Fisher.....	39
3.4.2.2	Verbundene Stichproben.....	40
3.4.2.2.1	T-Test	40
3.4.2.2.2	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.....	40
3.4.3	Zusammenhangsmaße	41
3.4.4	Teststatistik	42
3.5	GÜTEKRITERIEN KLINISCHER SCORES.....	43
3.5.1	Objektivität	43
3.5.2	Reliabilität	44
3.5.3	Validität.....	45
3.5.3.1	Kriteriumsvalidität.....	45
3.5.3.2	Konstruktvalidität	48
3.5.3.3	Diskriminante Validität.....	49
3.5.3.4	Prognostische Validität (Änderungssensitivität).....	49
4	ERGEBNISSE.....	51
4.1	KOHORTE.....	51
4.2	VALIDIERUNG	55

4.2.1	Objektivität	55
4.2.2	Reliabilität	55
4.2.2.1	Testhalbierung.....	56
4.2.2.2	Innere Konsistenz	57
4.2.3	Validität.....	59
4.2.3.1	Kriteriumsvalidität	59
4.2.3.2	Konstruktvalidität	62
4.2.3.3	Diskriminante Validität.....	64
4.2.4	Änderungssensitivität	66
4.2.5	Risikoabschätzung	70
5	DISKUSSION	72
5.1	LITERATURVERGLEICH DER EPIDEMIOLOGISCHEN DATEN	72
5.2	BEWERTUNG DER FRAGEBOGEN-SCORES.....	75
5.3	BEURTEILUNG DER TESTGÜTE	76
5.3.1	Reliabilität	76
5.3.2	Validität.....	76
5.3.2.1	Kriteriumsvalidität.....	76
5.3.2.2	Konstruktvalidität	77
5.3.2.3	Diskriminate Validität.....	79
5.3.3	Änderungssensitivität	80
5.3.4	Risikoabschätzung	80
5.4	SCHWÄCHEN DER UNTERSUCHUNG	83
5.5	FAZIT UND NUTZEN FÜR DEN KLINIKER.....	84
	ZUSAMMENFASSUNG	85
	ABSTRACT	87
	BIBLIOGRAPHIE.....	89
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	96
	PUBLIKATIONEN	97
	CURRICULUM VITAE	98

Abkürzungsverzeichnis

ACA	anti-Centromer-Antikörper	II	Interleukin
ACR	American College of Rheumatology	ILD	Interstitial Lung Disease
AECA	anti-Endothelzell-Antikörper	IQR	Interquartilsabstand
AK	Antikörper	J.	Jahre
ANA	antinukleäre Antikörper	ISSc	limitierte systemische Sklerose
Anti-AT1-R	anti-Angiotensin 1-Rezeptor-Antikörper	LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Anti-CENP-B	anti-Centromerprotein B-Antikörper	MCP	Monocyte Chemoattractant Proteine
Anti-ETA-R	anti-Endothelin A-Rezeptor-Antikörper	MCTD	Mixed Connective Tissue Disease
Anti-Pm/Scl	anti-Pm/Scl-Antikörper	MMP	Matrixmetalloproteinasen
Anti-RNPIII	anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper	mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
Anti-Th/To	anti-Th/To-Antikörper	n. s.	nicht signifikant
Anti-topo 1	anti-Topoisomerase 1-Antikörper	NTproBNP	N-terminales pro-natriuretisches Peptid B
Anti-U1-RNP	anti-Ribonukleoprotein-Antikörper	NYHA	New York Heart Association
AUC	area under the curve	PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit	PDGF	Platelet Derived Growth Factor
CI	Konfidenzintervall	RHK	Rechtsherzkatheter
CRP	C-reaktives Protein	ROC	Register Operating Curve
CT	Computertomographie	RP	Raynaudphänomen
CTGF	Bindegewebswachstumsfaktor	SDAI	Scleroderma Disease Activity Index
DLCO	Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität	SHAQ	Scleroderma Health Assessment Questionnaire
DNSS	Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie	SHAQ-DI	Scleroderma Health Assessment Questionnaire-Disability Index
dSSc	diffuse systemische Sklerose	sPAP	systolischer pulmonal-arterieller Druck
DU	digitale Ulzeration	SSc	Systemische Sklerose
Echo	Echokardiographie	TGF- β	Transforming Growth Factor β
ECM	Extrazellulärmatrix	TIMP	Tissue inhibitor of MMP
ED	Erstdiagnose	UCTD	Unclassified Connective Tissue Disease
EKG	Elektrokardiogramm	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
FVC	forcierte Vitalkapazität	6MWT	Sechs-Minuten-Gehstrecken-Test
GFR	glomeruläre Filtrationsrate		
GI	Gastrointestinal		
HAQ	Health Assessment Questionnaire		

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Erhebung klinischer von Patienten mit SSc mit Angabe pathologischer Werte
Tabelle 2	Kontingenztafel
Tabelle 3	Scleroderma Disease Activity Index
Tabelle 4	Kontingenztafel
Tabelle 5	Relatives Risiko: Kontingenztafel
Tabelle 6	Demographische und klinische Charakteristika der Patientenkohorte
Tabelle 7	Mediane SHAQ-Scores ausgewählter klinischer und paraklinischer Parameter
Tabelle 8	Testhalbierung nach geraden und ungeraden Kategorien
Tabelle 9	Innere Konsistenz: Item-Korrelationskoeffizienten
Tabelle 10	Grenzwerte des SHAQ-Score
Tabelle 11	Grenzwerte des SHAQ-DI
Tabelle 12	Grenzwerte des mittleren VAS-Score
Tabelle 13	Korrelationen von SHAQ-Score, SHAQ-DI und mittlerem VAS mit dem SDAI
Tabelle 14	Spearman-Rang- bzw. punktbiserial Korrelationskoeffizienten zwischen SHAQ-DI, Organskalen sowie SHAQ-Score und individuellen Organsymptomen bei Patienten mit SSc
Tabelle 15	Diskriminante Validität
Tabelle 16	Demographische und klinische Charakteristika der Patienten mit Verlaufsbeurteilung
Tabelle 17	Zeitliche Änderung der SHAQ-Scores
Tabelle 18	Relatives Risiko für funktionelle Beeinträchtigung

1 EINLEITUNG

1.1 SYSTEMISCHE SKLEROSE

1.1.1 HISTORISCHER BEGRIFF UND DEFINITION

Erste Erwähnungen der Sklerodermie finden sich bereits in der Antike bei Hippokrates (460-370 v. Chr.) und Galen (131-201 n. Chr.), auch wenn nicht schlüssig belegt werden kann, ob es sich bei diesen geschilderten Fällen eindeutig um diese Erkrankung handelte. Als eigenständige klinische Entität wurde die Sklerodermie erstmals Mitte des 19. Jahrhunderts durch Berichte von Thirial (1845), Forget (1847) und Grisolle (1847) eingeführt. Der Terminus „sclérodemie“ wurde 1847 von Gintrac und im deutschsprachigen Raum 1865 noch einmal von Koebner („Sclerodermie“) geprägt und bedeutet auf Griechisch „harte Haut“ [1, 2].

Die systemische Sklerose (SSc, Synonyme: Sklerodermie, progressive Systemsklerose) ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die in die Gruppe der Kollagenosen einzuordnen ist. Sie ist durch chronisch entzündliche Prozesse an Bindegewebe und Blutgefäßen gekennzeichnet und demnach abzugrenzen von einem lokalen Hautbefall (Sklerodermie, Morphea). Pathognomonisch für die SSc ist eine Aktivierung des Immunsystems sowie eine verstärkte Synthese und Ablagerung von Kollagenen. Eine daraus folgende Fibrosierung von Haut und Gefäßen resultiert in einem Multiorganbefall. Die Heterogenität dieser Autoimmunerkrankung zeigt sich einerseits in der Ätiopathologie, der klinischen Ausprägung, dem Ausmaß und der Schwere der Organbeteiligung sowie immunologischen Veränderungen, andererseits aber auch im Krankheitsverlauf, der Prognose und der funktionellen Beeinträchtigungen. Mit derzeit noch fehlender kausaler Therapie verläuft die systemische Sklerose potentiell letal [3-5].

1.1.2 KLASSIFIKATION UND KLINIK

Grundsätzlich lassen sich bei dieser Autoimmunerkrankung zwei Formen unterscheiden: eine systemische Sklerose sowie eine ausschließlich kutane Form, letztere manifestiert sich als so genannte Morphea. Sie ist Gegenstand dermatologischer Forschung und Therapie und soll hier keine Berücksichtigung finden.

In Studien wird die systemische Sklerose anhand der 1980 von der American Rheumatism Association (heute American College of Rheumatology, ACR) vorgestellten Kriterien klassifiziert. Danach müssen entweder das Hauptkriterium bzw. zwei der drei Nebenkriterien erfüllt sein, um von einer systemischen Sklerose zu sprechen (siehe Abbildung 1) [6].

Hauptkriterium	Sklerodermie der Haut proximal der Fingergrundgelenke
Nebenkriterien	Sklerodaktylie, grübchenförmige Narben bzw. Substanzverlust der distalen Finger- und/oder Zehenweichteile, beidseitige basale Lungenfibrose

Abbildung 1. Haupt- und Nebenkriterien der systemischen Sklerose

Die weitere Differenzierung der SSc selbst in eine diffuse systemische (dSSc) und eine limitierte systemische Sklerose (lSSc) basiert auf klinische Charakteristika nach LeRoy et al. [7]. Für die Einordnung werden dabei Unterschiede in der Organbeteiligung, des Antikörperprofils und des Krankheitsverlaufs herangezogen. Demnach handelt es sich um eine diffuse systemische Sklerose, wenn sich eine stammbetonte Hautsklerose manifestiert und erste Symptome einer Organbeteiligung bereits innerhalb des ersten Jahres nach Erscheinen des Raynaudphänomens auftreten. Typisch für den diffusen Typ sind auch der Nachweis von Sehnenabrieb, Kapillardestruktionen im Bereich der Nagelfalze sowie eine Lungen-, Nieren-, diffuse gastrointestinale sowie kardiale Beteiligung. Häufig lassen sich anti-Topoisomerase1- und anti-RNA-Polymerase III-Antikörper, nicht jedoch anti-Centromer-Antikörper nachweisen [4, 5, 7].

Von der limitierten systemischen Sklerose spricht man, wenn das Raynaudphänomen schon viele Jahre vor den Hautveränderungen präsent war und sich die Hautsklerose nur distal der Knie bzw. Ellenbogen (akrales Verteilungsmuster) sowie im Gesicht manifestiert. Andere Veränderungen wie pulmonal-arterielle Hypertonie, Kalzifikationen der Haut oder Teleangiektasien treten im Krankheitsverlauf zumeist erst spät in Erscheinung. Häufig sind anti-Centromer-, nicht jedoch anti-Topoisomerase1-Antikörper nachweisbar [4, 5, 7].

Einige weitere Subtypen der systemischen Sklerose wurden eingeführt, weil typische Symptome fehlten bzw. zusätzlich Symptome anderer Autoimmunerkrankungen anzutreffen waren: Bei „Systemischer Sklerose sine scleroderma“ finden sich keine Hautverdickungen, andere sklerose-typische Manifestationen wie Raynaudphänomen, pulmonale Hypertension und anti-Centromer-Antikörper (ACA) sind dagegen häufig nachweisbar. Ob es sich bei dieser Subform um eine eigene Krankheitsentität oder eine Frühform von limitierter bzw. diffuser SSc handelt („early systemic sclerosis“), wird in Fachkreisen kontrovers diskutiert [8, 9].

Patienten mit sowohl Symptomen einer systemischen Sklerose als auch Symptomen anderer Kollagenosen mit ihren charakteristischen Autoantikörpern (insbesondere anti-U1-RNP- oder anti-PmScl-Antikörper) leiden am so genannten „Overlap-Syndrom“. Häufig finden sich Überlappungen von SSc mit Polymyositis, Sjögren-Syndrom oder Polyarthritits [10-12].

Sonderformen des Overlap-Syndroms sind so genannte „Mixed connective tissue diseases“ (MCTD, Synonym: Sharp-Syndrome). Sharp und Kollegen wiesen 1972 erstmals auf Patienten mit Symptomen des systemischen Lupus erythematodes (SLE), der Sklerodermie, Myositis und der rheumatoiden Arthritis bei gleichzeitig hohem anti-U1-RNP-Antikörpertiter hin [13]. MCTD liegt bei folgenden klinischen und laborchemischen Merkmalen gesichert vor: Raynaudphänomen, geschwollene Hände, nicht destruierende Arthritis, Ösophagusdysmotilität, Myositis, pulmonale Hypertension, Nachweis des Rheumafaktors sowie hohe anti-U1-RNP-Antikörpertiter (Synonym RNP70) [14-16].

Patienten mit Symptomen einer Kollagenose (z.B. Raynaudphänomen, antinukleäre Autoantikörper), die jedoch (noch) nicht die Kriterien einer Subform der systemischen Sklerose erfüllen, werden als „Undifferentiated connective tissue disease“ (UCTD) klassifiziert [7].

1.1.3 EPIDEMIOLOGIE

Wie andere Autoimmunerkrankungen auch, zählt die systemische Sklerose zu den seltenen Erkrankungen. In der Literatur werden abhängig von der zugrunde gelegten Krankheitsdefinition sowie Untersuchungsort und -zeitraum unterschiedliche Angaben zu Krankheitshäufigkeit und Erkrankungsalter gemacht. So evaluierten Silman et al. für den Zeitraum 1963-1968 mit 28 pro 1 Million Einwohner in Tennessee (USA) eine sehr niedrige Prävalenz, wogegen Bernatsky et al. 2003 für die Region Quebec (Kanada) eine vergleichsweise hohe Prävalenz (443 pro 1 Million Einwohner) fanden. Im weltweit größten nationalen Patientenregister des Deutschen Netzwerks für Systemische Sklerodermie (DNSS) sind derzeit mehr als 1800 SSc-Patienten erfasst, was einer Prävalenz von etwa 22,5 pro 1 Million Einwohner für den deutschsprachigen Raum entspräche [10, 17, 18].

Auch die Zahl der Neuerkrankungen variiert über einen Zeitraum von ca. 60 Jahren breit: die Inzidenzen schwanken dabei zwischen 0,6 in Tennessee, USA (1947) und 22 pro 1 Million und Jahr (1999) in Süd-Australien [19, 20].

An der systemischen Sklerose erkranken 3 (Sydney, Australien) bis 14-mal (Japan) mehr Frauen als Männer. Im deutschsprachigen Raum liegt das Verhältnis etwa bei 5:1. Im Mittel manifestiert

sich die Erkrankung zwischen dem 42. und 70. Lebensjahr, wobei Männer häufig früher als Frauen an der systemischen Sklerose erkranken [12, 20, 21].

Epidemiologische Studien zeigen auch Differenzen zwischen geografischen Regionen und ethnischer Abstammung. So sind Dunkelhäutige häufiger an systemischer Sklerose erkrankt als Kaukasier. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die afroamerikanische Bevölkerung der USA im Vergleich zur weißen Bevölkerung früher an systemischer Sklerose erkrankt, häufiger unter der diffusen Form leidet und mit anderem Antikörper-Status ausgestattet ist. Demnach sind anti-Centromerprotein B-Antikörper (anti-CENP-B) häufiger mit der kaukasischen Rasse assoziiert, wogegen anti-Topoisomerase I-Antikörper (Synonym: anti-Scl-70-Antikörper) häufiger bei der dunkelhäutigen Bevölkerung nachzuweisen sind [20].

1.1.4 PATHOGENESE

Bisher ist die Pathogenese der systemischen Sklerose noch nicht hinreichend aufgeklärt. Obwohl in der Vergangenheit zahlreiche Erklärungsansätze diskutiert wurden, konnte bislang kein vollständiges pathogenetisches Modell vorgelegt werden. Die SSc ist zum einen durch Bindegewebsfibrose, Vaskulopathie, Entzündung sowie immunologischen Veränderungen gekennzeichnet, zum anderen spielen offenbar auch genetische Faktoren und Umwelteinflüsse eine Rolle [22-26].

1.1.4.1 FIBROSE

Die durch aktivierte Fibroblasten und Myofibroblasten sowie durch exzessive Ablagerung von Extrazellulärmatrix ausgelöste Fibrose ist pathologisches Kennzeichen der systemischen Sklerose [23, 27]. Auf welchem Wege die Fibroblasten stimuliert werden und warum diese Aktivierung nicht gehemmt wird, konnte bislang noch nicht geklärt werden. Bekannt ist, dass von Entzündungs- und Endothelzellen sowie Thrombozyten freigesetzte Mediatoren wie PDGF, TGF- β , CTGF, Endothelin-1, Interleukine-1, -4 und -13 sowie chemotaktische Moleküle wie MCP-1 und MCP-3 stimulierend auf Fibroblasten wirken [28].

Extrazellulärmatrix (ECM) besteht im großen Maße aus Kollagenen. Eine bedeutende Rolle für die Überproduktion von Kollagen I und anderer ECM-Bestandteile sowie deren verminderten Abbau durch Matrixmetalloproteinasen (MMP) scheint der Wachstumsfaktor TGF- β zu spielen. DNA-Analysen konnten zeigen, dass bei Sklerodermiepatienten eine Reihe TGF- β -abhängiger Gene überexprimiert sind. Neben der chemotaktischen Wirkung auf Fibroblasten erhöht TGF- β

auch die Transkription von Kollagen I und des MMP-Gegenspielers TIMP-1 und verringert die Transkription von MMP-1 [23, 27, 29, 30].

1.1.4.2 VASKULOPATHIE

Nach aktuellen Erkenntnissen beruhen die bei der systemischen Sklerose zu beobachtenden Veränderungen im Gefäßsystem im Sinne einer Mikroangiopathie auf strukturellen Veränderungen der Gefäßwände und der perivaskulären Umgebung, auf einer Hemmung der Gefäßneubildung sowie auf einer gestörten Regulation der Gefäßerweiterung. Das für die SSc typische Raynaudphänomen (RP) findet sich bei der Mehrzahl der Patienten und geht der Krankheit oft Jahre voraus. RP ist dennoch kein sklerodermiespezifisches Symptom, es zeigt sich bei 3-4 Prozent der Gesamtbevölkerung, ohne dass sich stets eine systemische Sklerose oder eine andere Kollagenose entwickelt (primäres RP). Ausgelöst wird es durch pathologische Veränderungen des Gefäßsystems insbesondere kleiner Gefäße. Typisch ist zunächst eine – oft durch Kälte oder Stress induzierbare – Weißverfärbung der Akren, hervorgerufen durch Vasospasmen der Digitalarterien. In der anschließenden ischämischen Phase dilatieren die Gefäße und die Finger verfärben sich aufgrund einer hypoxiebedingten Zyanose des Blutes blau. Bei Wiedererwärmung lösen sich die Spasmen und die Gefäße werden stark durchblutet (rote Finger), was oftmals sehr schmerzhaft ist. Die Weiß-Blau-Rot-Verfärbung findet sich typischerweise an Fingern und Zehen, kann aber ebenso Nase und Zunge betreffen. Als Folgen dieses RP können so genannte Rattenbissnekrosen entstehen, also Ulzerationen insbesondere an Fingerendgliedern, die in einer (Auto-)Amputation enden können [31].

Erster histologischer Nachweis einer Gefäßwandschädigung sind normal ausgebildete Lamina elastica interna und Tunica Media, bei gleichzeitig auftretender mukoider und ödematöser Proliferation der angrenzenden Intima. An Kapillaren und Arteriolen entstehen Lücken zwischen Endothelzellen und Vakuolen innerhalb des Endothelzytoplasmas. Resultat ist ein Verlust der Integrität des Endothelverbundes. Ursache dieser Veränderungen ist vermutlich ein durch Apoptose ausgelöster Endothelschaden. Zu klären bleibt, was die Apoptose induziert – in der Diskussion stehen Anti-Endothelzell-Antikörper [24, 29, 32].

Ferner sind perivaskuläre Infiltrate aktivierter T-Lymphozyten nachweisbar, welche mittels TGF- β und Il-4 weitere fibrinogene Faktoren induzieren und somit die Synthese endothelialer Wachstumsfaktoren und folglich eine Neovaskularisierung hemmen. Experimentell konnte gezeigt werden, dass für die Ausbildung einer Fibrose auch die Hypoxie von Bedeutung ist. Dafür wichtige Gene werden unter Sauerstoffmangel vermehrt exprimiert. Die beim

Raynaudphänomen gestörte Gefäßweitenregulation lässt sich unter anderem mit einer bei SSc-Patienten erhöhten Konzentration des Vasokonstriktors Endothelin 1 erklären [33, 34]. An der gestörten Neovaskularisierung scheint eine Überexpression des pro-angiogenen Faktors VEGF beteiligt zu sein. VEGF induziert einerseits die Proliferation und Migration von Endothelzellen, andererseits steigert es auch die Gefäßpermeabilität und reguliert die Lumenbildung zum Abschluss der Angiogenese. Hypoxiebedingt erhöhte VEGF-Serumspiegel, wie sie bei SSc-Patienten im frühen Krankheitsstadium gefunden werden, steigern zwar zunächst eine Neovaskularisierung, allerdings werden keine dauerhaft stabilen Gefäße gebildet. So lässt sich die Bildung von Riesenkapillaren mit nachfolgender Reduktion der Kapillardichte erklären [32].

1.1.4.3 IMMUNAKTIVIERUNG UND INFLAMMATION

Bei der systemischen Sklerose handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, die mit der Bildung von Antikörpern gegen körpereigene Strukturen einhergeht. Diese Antikörper richten sich vornehmlich gegen Strukturen des Zellkerns und werden daher als antinukleäre Antikörper (ANA) bezeichnet. Bislang haben sich vier Hauptantikörper in Verbindung mit SSc herauskristallisiert: anti-Centromer- (ACA), Anti-Topoisomerase 1- (Anti-topo 1), Anti-Th/To- sowie anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper (Anti-RNPIII). In Summe machen sie 75-80% aller ANAs aus [35]. Anti-Centromer-Antikörper wurden erstmals 1980 beschrieben und sind in 20-30% aller Patienten mit systemischer Sklerose nachweisbar [36]. Deutlich häufiger sind sie mit der limitierten Form, einem eher milderen Krankheitsverlauf und einer geringeren Mortalitätsrate assoziiert [37]. ACA-positive Patienten haben ein erhöhtes Risiko eine pulmonal-arterielle Hypertonie, nicht jedoch eine Lungenfibrose zu entwickeln [38].

1979 erstmals identifiziert, lassen sich in etwa 28-70% der SSc-Patienten anti-Topoisomerase 1-Antikörper nachweisen, abhängig von Lokalisation und Ethnizität [36]. Sie korrelieren im Gegensatz zu ACA mit einem schwereren progredienten Verlauf und sind vorwiegend bei der diffusen Form vorzufinden. Assoziiert mit Anti-topo1-AK sind frühzeitige Entwicklung einer Lungenfibrose, schwere Hautverdickung, digitale Ulzerationen, renale Krisen, Beteiligung des Herzens sowie eine insgesamt verminderte Lebenserwartung [35, 36].

Schwere Haut- und Nierenbeteiligungen mit erhöhter Mortalität werden auch bei Vorhandensein von Anti-RNA-Polymerase III-Antikörpern gefunden. Sie sind bei Patienten mit dSSc häufiger nachweisbar [35, 39].

Anti-Th/To-Antikörper sind, wenn auch in weit aus geringerem Maße, mit der limitierten systemischen Sklerose assoziiert. Patienten mit diesem Antikörperprofil entwickeln häufiger eine

pulmonal-arterielle Hypertonie sowie eine Lungenfibrose und haben eine schlechtere Prognose als solche mit ACA [35, 36].

Neuere Untersuchungen weisen auf die Bedeutung weiterer Autoantikörper für die Pathogenese der SSc hin. So wurden beispielsweise bei Patienten mit SSc hohe Titer von Anti-Angiotensin II Typ 1-Rezeptor- (Anti-AT₁R) und Anti-Endothelin Typ A-Rezeptor-Antikörpern (Anti-ET_AR) gefunden. Sie scheinen via Induktion von TGFβ Einfluss auf fibrotische und gefäßschädigende Prozesse zu nehmen [40].

Andere Antikörper sind mit Overlap-Syndromen assoziiert: anti-PM-Scl-AK, anti-U3RNP-AK (anti-Fibrillarin-Antikörper) und anti-U1RNP-AK. Bei Patienten mit diesen Autoantikörpern dominieren Symptome anderer Kollagenosen wie beispielsweise Myositis [35].

Ausdruck der zellulären Immunantwort ist ein Entzündungsprozess, der durch perivaskuläre Hautinfiltrate aus überwiegend CD3- und CD4-positiven Lymphozyten beschrieben ist. CD8⁺-T-Lymphozyten im Lungeninfiltrat von Patienten mit Alveolitis sezernieren wahrscheinlich fibrogene Faktoren wie Il-4 und -6 oder TGF-β. Ebenso konnten im Lungensekret Leukotriene nachgewiesen werden, die profibrotische und proinflammatorische Eigenschaften aufweisen [41].

1.1.5 MANIFESTATION AN DER HAUT

Erste Krankheitsanzeichen offenbaren sich häufig durch geschwollene Hände (engl.: puffy hands) und Füße. Später stellt sich dann eine Fibrosierung und Sklerosierung mit anschließender Schrumpfung des Bindegewebes ein, die die Finger schmalgliedrig erscheinen lassen (Sklerodaktylie, so genannte Madonnenfinger). An Fingerkuppen und Zehen lassen sich zudem oftmals „rattenbissartige“ Ulzerationen und gangränöse Nekrosen sowie Calcium-Phosphatablagerungen in der Haut (Calcinosis cutis) identifizieren. Hyperkeratosen an den Akren, einhergehend mit zunehmender Unbeweglichkeit der Gelenke (Kontrakturen), erschweren das Bild [42].

Im Gesicht offenbart sich die Fibrose in Form von straffer, gespannter und glänzender Haut, einer verkleinerten Mundöffnung (Mikrostomie) mit perioraler Fältelung (so genannter Tabaksbeutelmund) sowie verkürztem Zungenbändchen. Eine Mimik fehlt häufig [41].

1.1.6 ORGANMANIFESTATIONEN

1.1.6.1 GASTROINTESTINALE BETEILIGUNG

Die Beteiligung des Gastrointestinaltrakts (GI-Trakt) und hier insbesondere des Ösophagus ist die häufigste systemische Manifestation und findet sich bei 80-90% aller Patienten mit SSc. Die Symptome Dysphagie und Reflux werden durch Hypomotilität und fibrotische Strikturen einerseits sowie einen erniedrigten Tonus des unteren Ösophagussphinkters andererseits verursacht. Ein chronischer Säurereflux mündet schließlich in einer Refluxösophagitis, die durch Narbenbildungen zur Stenosierung des Lumens führen kann. In letzter Konsequenz kann sich ein Barrett-Ösophagus ausbilden, welcher als obligate Präkanzerose angesehen wird [41-43].

Eine Hypomotilität lässt sich aber auch in anderen Anteilen des GI-Trakts finden. Die Symptome reichen dann je nach Lokalisation von Appetitlosigkeit über Emesis und Nausea bis hin zu abdominellen Schmerzen und Steatorrhoe. Im oberen und unteren GI-Trakt werden auch multiple Teleangiektasien gefunden, welche sich häufiger als schwere GI-Blutungen äußern. Patienten mit SSc leiden auch oftmals unter einem Malabsorptionssyndrom mit reduziertem Ernährungszustand sowie Stuhlinkontinenz resultierend aus einem verminderten Analsphinktertonus [41-43].

1.1.6.2 PULMONALE BETEILIGUNG

Eine Lungenbeteiligung kann bei dreiviertel aller Patienten mit SSc diagnostiziert werden und ist somit nach den gastrointestinalen Manifestationen die zweithäufigste Organbeteiligung. Es lassen sich vier Formen der pulmonalen Manifestation ausmachen: interstitielle Lungenerkrankung (ILD), pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), Aspirationspneumonie als Folge schwerer ösophagealer Dysmotilität sowie Lungenkarzinom [5, 44].

Sowohl ILD als auch PAH zeigen ähnliche klinische Symptome: Dyspnoe, verminderte Leistungsfähigkeit, Tachykardien und Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Ödeme, gestaute Halsvenen, Leberdruckschmerz, etc.). Eine primäre PAH ist Resultat einer intrinsischen Lungengefäßveränderung, ausgelöst durch Endothelin-1-Vasokonstriktion, Endothelzellproliferation und Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur. Vor allem Patienten mit limitierter Systemsklerose sind von dieser Komplikation betroffen [5, 45].

Der ILD geht eine Fibrosierung des interstitiellen Bindegewebes der Lunge mit konsekutiver Verminderung der Lungendehnbarkeit (Compliance) voraus. In der Bodyplethysmographie ist

eine restriktive Ventilationsstörung mit Verminderung der Vitalkapazität und des totalen Lungenvolumens nachzuweisen. Sekundär kann durch Ummauerung und Einengung der Lungengefäße eine PAH mit pathologisch erhöhtem Pulmonalarteriendruck resultieren. Patienten mit dSSc sind häufiger von ILD mit sekundärer PAH betroffen [41, 44, 45].

Die sklerodermiebedingte abnorme Ösophagusfunktion kann eine Aspiration des Mageninhalts hervorrufen und so zu Aspirationspneumonien führen. Die Lungenfibrose wird auch für das erhöhte Risiko verantwortlich gemacht an Lungenkarzinom zu erkranken. So wiesen in einer Studie mit 680 Sklerodermiepatienten 62% der an Lungenkrebs Erkrankten eine Fibrosierung des Lungenparenchyms auf [44].

1.1.6.3 NIERENBETEILIGUNG

Die Nierenbeteiligung wird durch eher unspezifische Veränderungen (erhöhtes Serumkreatinin, Proteinurie, renale arterielle Hypertonie) und als renale Krise manifest. Als eine der schwersten Komplikationen war sie noch vor 40 Jahren eine der häufigsten Todesursachen der SSc. Die sklerodermieassoziierte renale Krise ist durch das Neuauftreten einer malignen arteriellen Hypertonie und/oder eines schnell progressiven Nierenversagens definiert. Sie findet sich bei etwa 10% aller Patienten mit SSc, insbesondere bei Anti-RNA-Polymerase III-AK-positiven Patienten und schnell voranschreitender Hautfibrose. Durch die konsequente Therapie mit Inhibitoren des Angiotensin Converting Enzyme (ACE) anstelle des nicht unumstrittenen Einsatzes von Glukokortikoiden ist diese Komplikation heute seltener anzutreffen, so dass ein längeres Überleben sowie ein geringerer Dialysebedarf gesehen werden [41, 46-48].

1.1.6.4 BETEILIGUNG DES HERZENS UND DES MUSKULOSKELETTALEN SYSTEMS

Kardiale Manifestationen betreffen sowohl Patienten mit limitierter als auch Patienten mit diffuser systemischer Sklerose mit einer Häufigkeit von mehr als 50% [49]. Oftmals zeigt sich ein subklinischer Verlauf. Wird die Herzbeteiligung jedoch klinisch evident, ist sie mit erhöhter Mortalität assoziiert. Die kardiale Manifestation äußert sich in Schädigungen des Myokards, in Überleitungsstörungen, Arrhythmien und Perikardschädigung. Sekundär führen auch renale Krisen und PAH zu kardialer Dysfunktion [50, 51].

Eine muskuloskelettale Beteiligung ist bei Sklerodermiepatienten häufig und ein Hauptgrund für Behinderung, wenn auch die Erkrankungsprognose weniger durch die eingeschränkte Bewegung limitiert ist. Klinisch äußern sich Beteiligungen des muskuloskelettalen Systems vorwiegend in

Arthralgien. Seltener finden sich Arthritis, Beugekontrakturen, Gelenksteifigkeit, proximale Muskelschwäche und Sehnenscheidenbeteiligung [52].

1.1.7 RISIKOFAKTOREN UND MORTALITÄT

Trotz verbesserter Therapiemethoden ist eine systemische Sklerose noch immer mit merklich gesteigerter Mortalität assoziiert. In älteren Studien (1960-1991) lebten nach 5 Jahren noch 44-73%, nach 10-Jahren nur noch 32-59% der Betroffenen [53]. In aktuellen Studien verbesserten sich die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten auf 69-91%, respektive 74-91% [54, 55].

Einfluss auf die Prognose nehmen ethnische Herkunft, Geschlecht und Alter zu Beginn der Erkrankung, Laborparameter sowie Vorhandensein und Schwere der Organbeteiligung. Am Bedeutungsvollsten für das Überleben der Patienten ist dabei die Organbeteiligung und hier insbesondere die der Lungen. Pulmonale Hypertension und Lungenfibrose machen mehr als 50% der SSc-assoziierten Todesfälle aus. Als Prädiktoren für Mortalität wurden in diversen Studien folgende Faktoren identifiziert [12, 46, 56-59]:

- ◆ Alter des Patienten bei Erstmanifestation des Raynaudphänomens
- ◆ Hautfibrosierung
- ◆ kardiale Manifestation
- ◆ Beteiligung des Gastrointestinaltrags
- ◆ Proteinurie und renale Krise
- ◆ Lungenfibrose und PAH
- ◆ Dyspnoe > NYHA II. Behinderung und Beeinträchtigung

1.2 BEHINDERUNG UND BEEINTRÄCHTIGUNG

1.2.1 BEGRIFF BEHINDERUNG

In ihrer 1980 veröffentlichten „International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps“ (ICIDH) versteht die World Health Organization (WHO) unter „Behinderung“ die Subsumtion der Begriffe „impairment“, „disability“ sowie „handicap“. Als „impairment“ (Schädigung) werden Mängel oder Abnormitäten anatomischer, psychischer oder physiologischer Körperfunktionen und -strukturen des bezeichnet. „Disability“ (Beeinträchtigung) meint eine Funktionsbeeinträchtigung oder einen Mangel aufgrund von Schädigungen, wodurch typische Alltagssituationen nur eingeschränkt oder unmöglich zu bewältigen sind. Nachteile einer Person aus einer Schädigung oder Beeinträchtigung werden als „handicap“ (Behinderung) verstanden [60].

Mit der Veröffentlichung der International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) im Jahr 1999 wurden die Begriffe „disabilities“ und „handicaps“ durch die neutralen Begriffe „activities“ (Aktivitäten) und „participation“ (Teilhabe) ersetzt. Unter Aktivität und Teilhabe werden unter anderem folgende Bereiche zusammengefasst:

- ◆ Lernen und Wissensanwendung,
- ◆ Kommunikation,
- ◆ Mobilität, Selbstversorgung,
- ◆ Häusliches Leben,
- ◆ Interpersonelle Interaktionen und Beziehungen sowie
- ◆ Gemeinschafts-, soziales und staatsbürgerliches Leben.

Mit dieser Revision des ICIDH wurde nun statt des defizitorientierten ein ressourcenorientierter Ansatz verfolgt. In ihrer Aktivität eingeschränkt sind Menschen definitionsgemäß, wenn sie Schwierigkeiten bei der Durchführung einer Aktivität haben. Die Teilhabe ist beeinträchtigt, wenn Menschen an der Einbeziehung in die Lebensgestaltung gehindert sind [61].

1.2.2 EINSCHRÄNKUNGEN DER AKTIVITÄT UND TEILHABE BEI PATIENTEN MIT SYSTEMISCHER SKLEROSE

Aufgrund des chronisch progredienten Verlaufs der Erkrankung können Patienten mit systemischer Sklerose zunehmend in ihrer Selbständigkeit und aktiven Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft eingeschränkt sein. Neben geschädigten Körperfunktionen und -strukturen (kardiopulmonales System, Gastrointestinaltrakt, Bewegungssystem und Neuropsychie) können ebenso Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkt sein (siehe Abbildung 2). So erschweren z.B. Gesichtssklerosen mit Mikrostomie und Verlust der Mimik die Mundhygiene, Nahrungsaufnahme und Kommunikation [47].

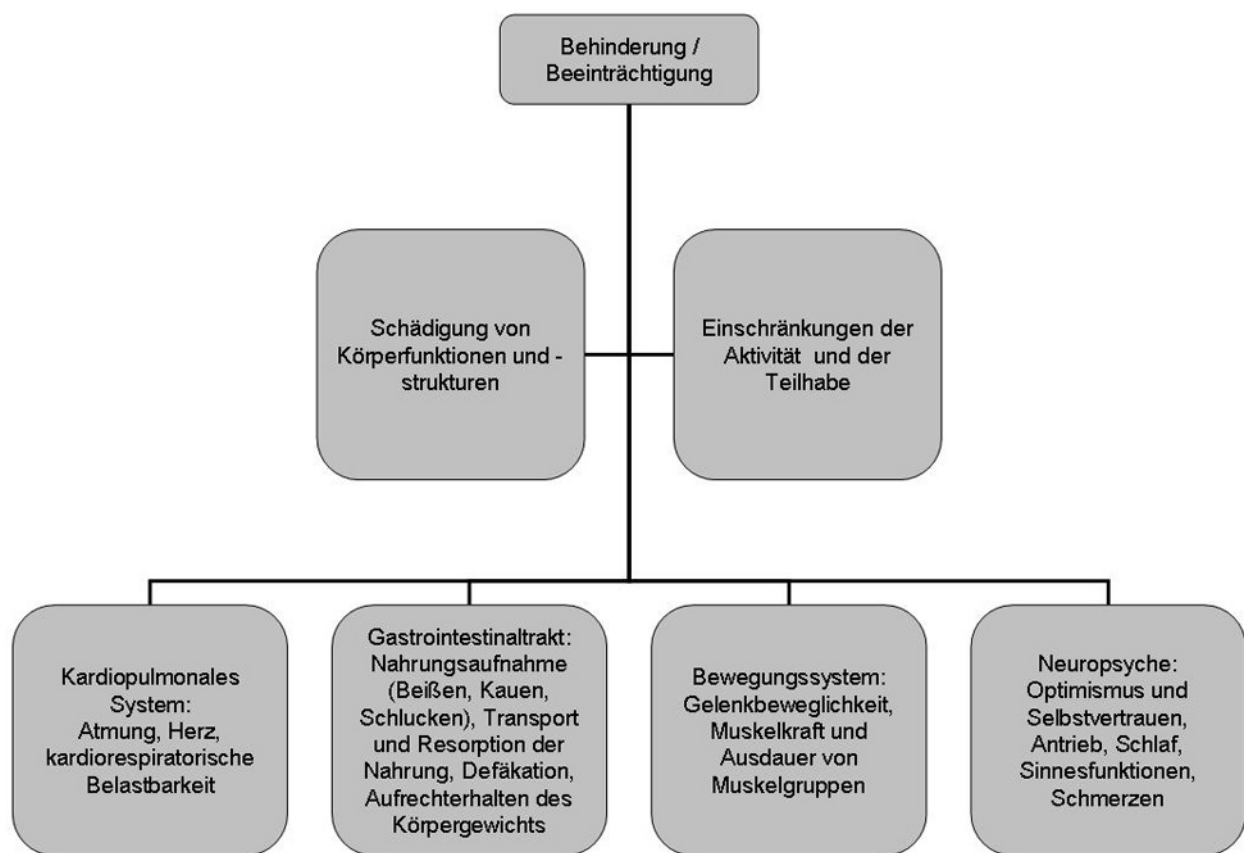


Abbildung 2. Behinderung und Beeinträchtigung bei Patienten mit systemischer Sklerose nach [62]

Auch Schluckstörungen können den Genuss von bestimmten Nahrungsmitteln erheblich einschränken oder gar unmöglich machen. Beweglichkeit und Leistungsfähigkeit sind möglicherweise durch schmerzhafte und entzündete Gelenke oder durch Beeinträchtigung des kardiorespiratorischen Systems stark herabgesetzt. Bereits einfache Funktionen wie das Knöpfen eines Hemdes oder das Schnüren der Schuhe können durch eine eingeschränkte Greiffunktion und Handbeweglichkeit erheblich erschwert sein. Besonders stark eingeschränkt in ihrer

Autonomie sind Patienten mit Gelenkkontrakturen, digitale Ulzerationen oder Raynaudphänomen. Auch das Treppensteigen oder das Tragen der Einkäufe ist insbesondere Patienten mit Arthralgien und/oder vorhandener Dyspnoe oftmals nur mit großer Mühe möglich [62, 63].

Neben den körperlichen Einschränkungen und ihren Folgen erleben Sklerodermiepatienten zudem oft auch psychosoziale Belastungen. So stören häufige Arztbesuche und Klinikaufenthalte das Sozialleben und die Eigenwertschätzung und können in sozialem Rückzug und Depression münden. Auch an einem chronischen Erschöpfungssyndrom (Fatigue) und sexueller Dysfunktion in Form von Erektionsstörungen und Infertilität leiden zahlreiche Patienten [63-65].

1.2.3 „PATIENT-REPORTED OUTCOMES“

Der Einsatz von „Patient-reported Outcomes“ (PROs) hat in den vergangenen 30 Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. In einer standardisierten Form beurteilen Patienten selbst Auswirkungen von Krankheit oder Therapie. PROs liefern dabei intrinsisches Wissen über die Gesundheit des Patienten, seinen funktionellen Status, die Symptome, seine bevorzugte Therapien, Zufriedenheit und Lebensqualität. Anhand von patientenzentrierten Fragebögen ist es möglich, Therapievorteile zu belegen, weil die durch eine therapeutische Intervention erwünschte Verbesserung der Lebensqualität der Patienten als eine zentrale Variable erfasst werden kann [66].

Für die systemische Sklerose sind in den vergangenen Jahren zahlreiche patientenzentrierte Fragebögen vorgestellt und validiert worden, die verschiedene physische Einschränkungen evaluieren. Gefragt wird beispielsweise nach Handmobilität („Hand Mobility in Scleroderma test“, „Cochin Hand Function Scale“, „Manual ability questionnaire“ [67-69]), gastrointestinales Beschwerden („Gastrointestinal Tract Instrument“ [70]) sowie orale Beeinträchtigung („Mouth handicap in SSc Scale“ [71])

Eine globale Erfassung der funktionellen Gesundheit bei Patienten mit systemischer Sklerose zum Ziel haben der „Health Assessment Questionnaire“ (HAQ), der für die systemische Sklerose modifizierte HAQ „Scleroderma Health Assessment Questionnaire“ (SHAQ), der „Scleroderma Assessment Questionnaire“ (SAQ) sowie der „Self-administered Systemic Sclerosis Questionnaire“ (SySQ) [66, 72-75]. Im Folgenden sollen die Eigenschaften dieser Fragebögen näher beleuchtet werden.

1.2.3.1 HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)

Der HAQ ist der erste Fragebogen, der zur patientenzentrierten Evaluierung von Krankheitsverlauf und -ausgang von Fries und Kollegen 1980 entwickelt wurde. Ursprünglich erstellt und validiert wurde er für die Beurteilung der rheumatoiden Arthritis (RA), gilt inzwischen aber auch als geeignetes Instrument bei der Evaluierung anderer Bindegewebserkrankungen wie systemischer Lupus erythematoses (SLE), Fibromyalgie und Polymyositis. Selbst für die systemische Sklerose konnte die Validität dieses Fragebogens belegt werden. Es existieren mittlerweile mehr als 60 validierte Sprachversionen und kulturelle Adaptationen, unter anderem auch in Deutsch [66, 72, 75-79].

Der HAQ erfragt die Aktivitäten des täglichen Lebens und kann vom Patienten in maximal 5 Minuten ausgefüllt werden. 20 Fragen sind in 8 Kategorien zusammengefasst: „Ankleiden und Körperpflege“, „Aufstehen“, „Gehen“, „Essen“, „Hygiene“, „Greifen“, „Fassen“ sowie „Aktivitäten“ [75, 77-80]. Hohe Scores des HAQ-Disability Index (HAQ-DI) gelten als wertvolle Prädiktoren für Morbidität und Mortalität, niedrige Werte sprechen für eine bessere Prognose [81, 82]. Neben den Fragen der 8 Tätigkeitskategorien wird auch nach benötigten Hilfsmitteln und zur Hilfe durch andere Personen gefragt. Zusätzlich enthält der HAQ eine 15cm lange visuelle Analogskala (VAS), auf welcher die Schmerzintensität markiert wird. Die Schmerzskala reicht von 0 (keine Schmerzen) bis 100 (maximale Schmerzen) [75].

1.2.3.2 SCLERODERMA HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (SHAQ)

Weil der HAQ die für die systemische Sklerose typischen Allgemein- und Organsymptome sowie funktionellen Einschränkungen nicht oder nur unzureichend erfasst, erweiterten Steen und Medsger 1997 den Standardfragebogen um 5 visuelle Analogskalen von jeweils 15cm Länge (nicht beeinträchtigt bis sehr beeinträchtigt). In diesen Skalen werden nun Raynaudphänomen (RP), digitale Ulzerationen, gastrointestinale und pulmonale Beteiligung sowie der globale Krankheitszustand erfragt. Mit dieser Erweiterung ist der Fragebogen in etwa 8 Minuten zu beantworten [75]. Die Einteilung der funktionellen Beeinträchtigung bei systemischer Sklerose gemessen anhand des SHAQs erfolgt üblicherweise in drei Schweregraden: keine bis milde Beeinträchtigung (SHAQ-DI < 1,0), moderate Beeinträchtigung (SHAQ-DI 1,0 bis < 2,0) sowie schwere Beeinträchtigung (SHAQ-DI 2,0 bis 3,0) [72, 79, 83].

Steen und Medsger zeigten, dass die VAS sowohl mit subjektiven als auch objektivierbaren Befunden für die beteiligten Organsysteme (Haut, Lunge, Gastrointestinaltrakt) korrelierten, so

dass die Validität dieses Fragebogens bewiesen ist [72]. Bislang wurde nur eine weitere Validierung für die französische Sprachversion präsentiert [84].

1.2.3.3 SCLERODERMA ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (SAQ)

Dieser erst kürzlich präsentierte Fragebogen in serbischer Sprache beinhaltet vier Gruppen mit insgesamt 23 Fragen zu Symptomen verschiedener betroffener Organe. Die Antworten werden ähnlich dem HAQ mit 0 bis 3 Punkten bewertet. Zusätzliche Information liefern so genannte Indices des Gefäß-, respiratorischen, gastrointestinalen, muskuloskelettalen sowie des Krankheitsstatus. Der SAQ ist ein valides Werkzeug, um funktionelle Gesundheit und Änderungen im Gesundheitszustand abzubilden [73]. Ein Vorteil gegenüber dem SHAQ konnte bislang nicht gezeigt werden, ebenso fehlt bislang eine internationale Anwendung.

1.2.3.4 SELF-ADMINISTERED SYSTEMIC SCLEROSIS QUESTIONNAIRE (SYSQ)

Ein weiterer sklerodermiespezifischer und vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen wurde von Ruof und Kollegen in deutscher Sprache entwickelt und validiert [74]. In den 32 Fragen des SysQ werden allgemeine und organspezifische Krankheitssymptome (z.B. kardiopulmonale oder gastrointestinale) sowie muskuloskelettale Beeinträchtigungen der Extremitäten erfasst. Andere SSc-typische Symptome (Raynaudphänomen oder Nierenfunktion) sind in diesem Fragebogen jedoch nicht präsent, auch fehlen bislang longitudinale Daten und eine kulturübergreifende Validierung [75].

2 HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Der Scleroderma Health Assessment Questionnaire ist ein anerkannter und validierter Fragebogen zur Erfassung und Verlaufsbeurteilung funktioneller Gesundheit bei Patienten mit systemischer Sklerose. Obwohl mit dem Deutschen Netzwerk für Systemische Sklerodermie eine Organisation existiert, die sich zum Ziel gesetzt hat, diese Patienten kontinuierlich zu erfassen und deren Krankheitsverlauf zu evaluieren, lag bislang keine Validierung der deutschen Fassung des SHAQ vor.

Anhand einer vergleichsweise großen Patientenkohorte sowie einer großen Stichprobe an zu untersuchenden Fragebögen hat die vorliegende Arbeit zum Ziel, die Gültigkeit und Anwendbarkeit der deutschen Version des Scleroderma Health Assessment Questionnaires bei Patienten mit systemischer Sklerose zu überprüfen. Die Analyse wird anhand der Hauptgütekriterien von Messinstrumenten Objektivität (Prüferunabhängigkeit), Reliabilität (Zuverlässigkeit) sowie Validität (Gültigkeit) erfolgen. Mit dieser Arbeit soll gezeigt werden, dass die deutsche Sprachversion des SHAQ als zuverlässig und gültig angesehen werden kann. Auch wird der Frage nachgegangen, inwiefern der Fragebogen Veränderungen des Gesundheitszustands im zeitlichen Verlauf sensitiv abbildet und ob mittels SHAQ Aussagen zur Prognose eines Patienten möglich sind.

Neben der Güte des Fragebogens soll in dieser Arbeit auch die Nützlichkeit des SHAQ diskutiert werden. Es wird der Frage nachgegangen, inwiefern der in dieser Untersuchung erstmals evaluierte „SHAQ-Score“ ein geeignetes Instrument zur objektiven Beurteilung des funktionellen Gesundheitszustands eines Patienten mit systemischer Sklerose darstellt und in welchem Maße er wertvoller als der bisher verwendete SHAQ-Disability Index (SHAQ-DI) ist.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 AUFBAU UND AUSWERTUNG DER DEUTSCHEN FASSUNG DES SCLERODERMA HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE

Die für diese Arbeit verwendete Fassung des deutschen SHAQ wurde vom Deutschen Netzwerk für systemische Sklerodermie bereitgestellt und ist nachfolgend abgebildet. Wie im englischen Original besteht der Standardfragebogen aus 20 Fragen der Kategorien „Ankleiden und Körperpflege“, „Aufstehen“, „Gehen“, „Essen“, „Hygiene“, „Greifen“, „Fassen“ sowie „Aktivitäten“. Jede Kategorie enthält zwei bis drei Fragen, die vom Patienten mit 0 (ohne jede Schwierigkeit) bis 3 Punkten (unmöglich) bewertet werden.

Die vom Patienten für die jeweilige Kategorie höchst markierte Schwierigkeitsstufe geht in die Berechnung des so genannten Disability Index (SHAQ-DI) ein. Dieser entspricht dem arithmetischen Mittel der Kategorienantworten und kann Werte zwischen 0 und 3 Punkten mit einer Abstufung von je 0,125 Punkten erreichen (vergleiche Formel 1). Voraussetzung für die Analyse ist die Beantwortung von mindestens 6 der 8 Kategorien [76].

$$(1) \text{SHAQ} - \text{DI} = \frac{\sum \text{Kategorienpunkte}}{8}$$

Der Fragebogen ist wie im englischen Original um 5 visuelle Analogskalen (VAS) von jeweils 15 cm Länge erweitert. In diesen Skalen wird nach Raynaudphänomen (RP), digitalen Ulzerationen, gastrointestinaler und pulmonaler Beteiligung sowie nach dem globalen Krankheitszustand gefragt. Der Patient hat die Aufgabe, seine aktuelle Stärke der Beschwerden auf der jeweiligen VAS zu markieren. Die Skalen reichen von nicht beeinträchtigt (linke Begrenzung) bis sehr beeinträchtigt (rechte Begrenzung). Zusätzlich zum Standardfragebogen und sklerodermiespezifischen VAS findet sich im Fragebogen noch eine Schmerz-VAS, die ebenfalls 15 cm lang ist und von 0 (keine Schmerzen) bis 100 (maximale Schmerzen) reicht.

Um die Analogskalen auszuwerten, wird jede Gerade in eine Skala konvertiert, wobei 1cm 0,2 Punkten entspricht. Maximal sind somit 3 Punkte pro VAS zu erreichen [72]. Theoretisch haben die Skalen eine Länge von 15 cm. In der Praxis zeigte sich jedoch eine gewisse Varianz (14,8cm bis 16,8cm). Um eine Vergleichbarkeit der Markierungen herstellen zu können, wurde deshalb zunächst jede vom Patienten markierte Stelle der VAS als prozentualer Anteil dargestellt:

$$(2) \text{VAS} - \text{Score}\% = \frac{\text{Markierungslänge}}{\text{Gesamtlänge}} \cdot 100$$

Der so ermittelte Prozentwert wurde anschließend in einen dimensionslosen Punktwert nach Formel 3 umgewandelt:

$$(3) \text{ VAS - Score} = \text{VAS - Score\%} \cdot 0,2 \cdot 0,15$$

Es ergeben sich demnach 5 VAS-Scores, die zu einem mittleren VAS-Score ($\overline{\text{VAS}}$) zusammengefasst werden können:

$$(4) \overline{\text{VAS}} = \frac{\sum_1^5 \text{VAS}}{5}$$

Der neu definierte SHAQ-Score entspricht dem arithmetischen Mittel von SHAQ-DI und mittlerem VAS-Score und wird folgendermaßen rechnerisch ermittelt:

$$(5) \text{ SHAQ - Score} = \frac{(\text{SHAQ} - \text{DI}) + \overline{\text{VAS}}}{2}$$

Auf den folgenden vier Seiten ist der Fragebogen abgebildet.

II. Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ)

Zentrumsnummer DNSS

Patientennummer DNSS

Datum der Vorstellung: -- -- ----
 (TT) (MM) (JJJJ)

**SCLERODERMA HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE
 (SHAQ)
 (SKLERODERMIE-FRAGEBOGEN ZUM GESUNDHEITSZUSTAND)**

Im Folgenden möchten wir erfahren, inwieweit Ihre Krankheit Sie bei der Bewältigung Ihres Alltags beeinträchtigt. Sie können an jeder Stelle des Fragebogens Anmerkungen einfügen.

Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die Ihre normalen Fähigkeiten IN DEN LETZTEN SIEBEN TAGEN am besten beschreibt:	Ohne JEGLICHE Schwierigkeit	Mit EINIGER Schwierigkeit	Mit GROSSER Schwierigkeit	UNMÖGLICH
ANKLEIDEN UND KÖRPERPFLEGE				
Ist es Ihnen möglich:				
- sich selbst anzukleiden, inklusive Schuhe binden und Knöpfe schließen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sich die Haare zu waschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AUFSTEHEN				
Ist es Ihnen möglich:				
- sich selbständig von einem Stuhl ohne Armlehnen zu erheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sich allein ins Bett zu legen und wieder aufzustehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ESSEN				
Ist es Ihnen möglich:				
- Ihre Fleischmahlzeit selbst zurecht zu schneiden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ein gefülltes Glas bis an den Mund zu führen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- einen neuen Milchkarton mit den Händen zu öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II. Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ)

Zentrumsnummer DNSS

Patientennummer DNSS

Datum der Vorstellung: -- -- ----
(TT) (MM) (JJJJ)

GEHEN				
Ist es Ihnen möglich:				
- beim Spaziergehen auf ebenem Grund zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- fünf Stufen zu steigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte kreuzen Sie die **HILFSMITTEL** oder **GERÄTE** an, die Sie bei den vorgenannten Aktivitäten für gewöhnlich benutzen:

- | | | | |
|--------------|--------------------------|--|--------------------------|
| Spazierstock | <input type="checkbox"/> | Anziehhilfen (langer Schuhlöffel, Knöpfgeräte, o.a.) | <input type="checkbox"/> |
| Gehwagen | <input type="checkbox"/> | Spezialanfertigungen (allg.) | <input type="checkbox"/> |
| Krücken | <input type="checkbox"/> | Spezialstühle | <input type="checkbox"/> |
| Rollstuhl | <input type="checkbox"/> | Andere (bitte genauer beschreiben) | <input type="checkbox"/> |

Bitte kreuzen Sie die Rubriken an, für welche Sie üblicherweise **HILFE VON ANDEREN PERSONEN** benötigen:

- | | | | |
|---------------------------|--------------------------|-------|--------------------------|
| Anziehen und Körperpflege | <input type="checkbox"/> | Essen | <input type="checkbox"/> |
| Aufstehen | <input type="checkbox"/> | Gehen | <input type="checkbox"/> |

Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die Ihre normalen Fähigkeiten IN DEN LETZTEN SIEBEN TAGEN am besten beschreibt:	Ohne JEGLICHE Schwierigkeit	Mit EINIGER Schwierigkeit	Mit GROßER Schwierigkeit	UNMÖGLICH
HYGIENE				
Ist es Ihnen möglich:				
- Ihren Körper überall zu reinigen und abzutrocknen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ein Vollbad zu nehmen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- allein zur Toilette zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GREIFEN				
Ist es Ihnen möglich:				
- ein ca. 2,5 kg schweres Objekt, das oberhalb Ihres Kopfes steht, zu erreichen und herunter zu heben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sich zu bücken und Kleidung vom Boden aufzuheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II. Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ)

Zentrumsnummer DNSS

Patientennummer DNSS

Datum der Vorstellung: -- -- ----
(TT) (MM) (JJJ)

FASSEN				
Ist es Ihnen möglich:				
- Wagentüren zu öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Drehverschlüsse von Gläsern zu öffnen, nachdem diese schon einmal geöffnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Wasserhähne auf- und abzudrehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AKTIVITÄTEN				
Ist es Ihnen möglich:				
- Besorgungen zu erledigen / einkaufen zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- in einen Wagen ein- und wieder auszusteigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Garten- oder Hausarbeiten (wie z.B. Staubsaugen) zu erledigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte kreuzen Sie die **HILFSMITTEL** oder **GERÄTE** an, die Sie bei den oben genannten Aktivitäten für gewöhnlich benutzen:

- Toilettensitzerhöhung Griffe in / an der Badewanne Badewannensitz
 Greifhilfen Schraubverschlussöffner (für bereits einmal geöffnete Gläser)
 Körperpflegehilfen Andere (bitte genauer beschreiben)

Bitte kreuzen Sie die Rubriken an, für welche Sie üblicherweise **HILFE VON ANDEREN PERSONEN** benötigen:

- Hygiene Greifen und Öffnen von Gegenständen
 Heranholen von Gegenständen Besorgungen und Hausarbeiten

VISUELLE ANALOG-SKALEN

Uns interessiert des Weiteren, ob Sie aufgrund Ihrer Krankheit unter Schmerzen leiden.

Wie stark waren die Schmerzen, die Sie aufgrund Ihrer Erkrankung **IN DER VERGANGENEN WOCH** hatten?

BITTE MARKIEREN SIE DIE STÄRKE IHRER SCHMERZEN AUF DER LINIE.



II. Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ)

Zentrumsnummer DNSS

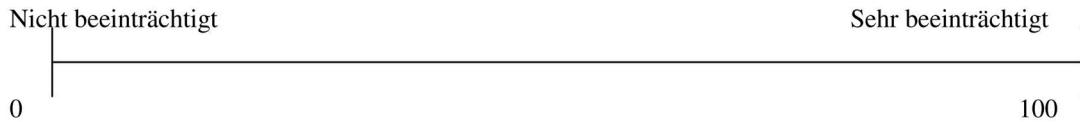
Patientennummer DNSS

Datum der Vorstellung: -- -- ----
(TT) (MM) (JJJ)

Inwieweit haben Ihre Schluck-, Verdauungs- oder anderen Magen-Darm-Probleme Sie in Ihren Aktivitäten **IM LAUFE DER LETZTEN WOCH**e beeinträchtigt?

BITTE MARKIEREN SIE DAS MASS DER BEEINTRÄCHTIGUNG AUF DER LINIE.

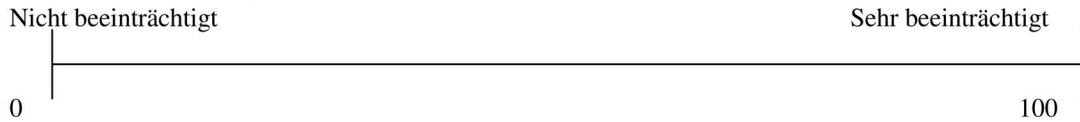
Verdauungsbeschwerden haben mich



Inwieweit haben Ihre Atembeschwerden Sie in Ihren Aktivitäten **IM LAUFE DER LETZTEN WOCH**e beeinträchtigt?

BITTE MARKIEREN SIE DAS MASS DER BEEINTRÄCHTIGUNG AUF DER LINIE.

Atembeschwerden haben mich



Inwieweit hat Ihr Raynaud Symptom Sie in Ihren Aktivitäten **IM LAUFE DER LETZTEN WOCH**e beeinträchtigt?

BITTE MARKIEREN SIE DAS MASS DER BEEINTRÄCHTIGUNG AUF DER LINIE.

Raynaud's hat mich



Inwieweit hat/haben Ihr/e Geschwür(e) an den Fingerspitzen Sie in Ihren Aktivitäten **IM LAUFE DER LETZTEN WOCH**e beeinträchtigt?

BITTE MARKIEREN SIE DAS MASS DER BEEINTRÄCHTIGUNG AUF DER LINIE.

Geschwüre haben mich



Insgesamt, in Anbetracht der Schmerzintensität, der Beschwerden und Beeinträchtigungen in Ihrem Alltag sowie anderer körperlicher Veränderungen und Umstellungen in Ihrem Leben, wie schwerwiegend schätzen Sie Ihre Erkrankung heute ein?

BITTE MARKIEREN SIE DAS MASS DER BEEINTRÄCHTIGUNG AUF DER LINIE.



3.2 PATIENTENKOHORTE UND DATENGEWINNUNG

Für die vorliegende Arbeit werden die zu validierenden Fragebögen (SHAQ) sowie klinische und paraklinische Daten von 435 Patienten mit systemischer Sklerose herangezogen, die bis einschließlich 31. März 2010 vorlagen.

Die klinische Differenzierung der Subtypen (dSSc, ISSc, Overlap, UCTD, Systemische Sklerose sine Scleroderma bzw. Sonderformen) erfolgt entsprechend der LeRoy- bzw. DNSS-Kriterien [7, 10, 12]. Dazu werden sowohl Anamnese, körperliche und gegebenenfalls apparative Untersuchung als auch das immunologische Profil (Antikörpernachweis) herangezogen.

Die diffuse systemische Sklerose ist demnach evident, wenn es sich um eine progressive Form mit frühzeitigem Beginn eines Raynaud-Phänomens handelt. Gleichzeitig sind rapide Hautveränderungen an Stamm, proximalen und distalen Extremitäten sowie im Gesicht zu finden. Der Nachweis von Anti-topo1 gelingt häufig [7].

Patienten mit limitierter systemischer Sklerose haben eine Hautbeteiligung distal von Ellenbogen- oder Kniegelenken sowie der Gesichtshaut. Gleichzeitig sind ein langjähriges Raynaudphänomen und das Vorhandensein von ACA typisch [7].

Als Overlap-Syndrom ist eine Krankheitsform definiert, die parallel klinische Aspekte der SSc und einer anderen Kollagenose oder Autoimmunerkrankung zeigt. Häufig gelingt der Nachweis von U1-RNP- oder anti-PmScl-Antikörpern [10, 12].

Patienten mit Sclerosis sine scleroderma sind positiv für Raynaudphänomen, pulmonale Hypertension oder andere pulmonale Beteiligung sowie kardiale und gastrointestinale Affektion. Eine Hautfibrose ist nicht oder nur in sehr geringem Maße zu finden [10, 12].

Zur Gruppe der undifferenzierten systemischen Sklerose (UCTD) werden Patienten gerechnet, die ein positives RP und mindestens ein weiteres SSc-typisches Charakteristikum (z.B. pathologische Nagelfalzkapillaren oder PAH) aufweisen und bei denen sklerodermiespezifische Autoantikörper detektierbar sind [10, 12].

Patienten mit klinischen Symptome einer SSc, die paraneoplastischen Ursprungs sind, werden der Gruppe der Sonderformen zugeordnet [10].

In die Evaluation des deutschen SHAQ werden volljährige Patienten mit systemischer Sklerose eingeschlossen, die mindestens einen Bogen vollständig ausgefüllt und der Teilnahme an dieser Studie schriftlich zugestimmt haben (informed consent). Diejenigen Patienten, von denen für die Auswertung kein ausgefüllter Fragebogen vorliegt, wurden ausgeschlossen. Nicht berücksichtigt

werden aufgrund des zu geringen Anteils an der Gesamtkohorte zudem Patienten mit den Subformen Systemische Sklerose sine scleroderma und Sonderformen. Ebenso werden Patienten ausgeschlossen, die ursprünglich eine SSc-Diagnose erhielten, nun aber einer anderen rheumatologischen Erkrankung zuzuordnen sind. Für die Evaluation auf prognostische Validität werden diejenigen Patienten berücksichtigt, von denen mindestens zwei vollständig ausgefüllte Fragebögen in einem zeitlichen Mindestabstand von 9 Monaten vorliegen.

Als ausgefüllt gelten Fragebögen, in denen mindestens 6 der 8 Kategorien beantwortet und mindestens eine Bewertung auf einer der 5 Analogskalen vorgenommen ist. Haben Patienten innerhalb eines SHAQ bei einer oder mehreren visuellen Analogskalen keine Angabe gemacht, so wird der entsprechende VAS-Score mit 0 bewertet.

3.3 ERHEBUNG KLINISCHER PARAMETER

Zur Verlaufskontrolle werden die Patienten mindestens einmal jährlich klinisch untersucht sowie einer laborchemischen und bildgebenden Diagnostik zugeführt. Parallel werden sowohl Scleroderma Health Assessment Questionnaire als auch Scleroderma Disease Activity Index erhoben. Mit Ausnahme der metrisch skalierten Daten werden sämtliche Parameter in einer Tabelle als pathologisch (1) bzw. nicht pathologisch (0) dargestellt. In nachfolgender Tabelle 1 sind die erfassten Daten zusammengestellt.

Tabelle 1: Erhebung klinischer von Patienten mit SSc mit Angabe pathologischer Werte

Allgemeine Patientendaten	Geburtsdatum, Geschlecht, Unterform der SSc, Datum der Vorstellung und der Erstdiagnose
Hautbeteiligung	mRSS \geq 4
Gefäßbeteiligung	Raynaudphänomen mit Angabe des Beginns digitale Ulzera mit Angabe des Beginns und des Aktivitätsgrads
Lungenbeteiligung	Bildgebung: interstitielle Fibrose Lungenfunktion: FVC < 85%, DLCO < 80% Echo: sPAP \geq 40mmHg RHK: mPAP \geq 25mmHg Labor: NT-proBNP \geq 180pg/ml
Herzbeteiligung	EKG: Rhythmus- und Überleitungsstörungen Echo: diastolische Dysfunktion, LVEF < 60% Klinik: Palpitationen, Dyspnoe (> NYHA I) Labor: NT-proBNP \geq 125pg/ml
Beteiligung des Gastrointestinaltrakts	Sonographie: Stenosen Ösophagusszinti: Dysmotilität Klinik: Dysphagie, Reflux, Völlegefühl, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Meteorismus
Nierenbeteiligung	Labor: Proteinurie (\geq 300mg/24h oder \geq 200mg/l), Kreatinin (> 0,9/1,0 mg/dl), Kreatinin-Clearance (GFR < 80ml/min) Klinik: renale Krisen
Beteiligung des Bewegungssystems	Klinik: Gelenkkontrakturen, Synovitis, Muskelschwäche und -atrophie Labor: dreifache Kreatinkinase-Erhöhung
Entzündungszeichen	Labor: BSG > 30mm/1.Std., CRP > 0,05mg/dl, erniedrigte Komplementfaktoren C3 oder C4

3.3.1 HAUTBETEILIGUNG

Das Ausmaß der Hautbeteiligung wurde anhand des modifizierten Rodnan Skin Score (mRSS) evaluiert. Dabei wurde bei jeder klinischen Untersuchung die Hautdicke in 17 festgelegten Körperregionen auf einer Skala von 0 (normale Dicke) bis 3 (schwerste Verdickung) bestimmt. Maximal erreichbar sind somit 51 Punkte. Als pathologisch wird ein mRSS von mindestens 4 gewertet [85, 86].

3.3.2 BETEILIGUNG DES GASTROINTESTINALTRAKTS

Der Gastrointestinaltrakt ist betroffen, wenn mindestens eines der folgenden Symptome evaluiert werden: Störung der Ösophagusmotilität oder Ösophagusstenosen (nachgewiesen durch Ösophagusszintigraphie oder Endosonographie), Dysphagie, gastroösophagealer Reflux, Übelkeit oder Erbrechen, Malabsorption, intestinale Pseudoobstruktion oder Diarrhö (anhand subjektiven Empfindens und/oder Endoskopie evaluiert).

3.3.3 LUNGENBETEILIGUNG

Eine pulmonale Beteiligung ist gegeben, wenn sich erstens eine SSc-assoziierte pulmonale interstitielle Fibrose mittels Röntgen-Thorax, Computertomographie und/oder Lungenfunktionsuntersuchung bestätigt, und/oder zweitens eine isolierte pulmonale Hypertension (PAH) mittels Echokardiographie oder Rechtsherzkatheter diagnostiziert werden kann [5].

Die Lungenfunktionsdiagnostik erfolgt im Rahmen der ambulanten oder stationären Behandlung im Pneumologischen Funktionsbereich der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Statische und dynamische Lungenvolumina werden eine mittels Spirometrie, der Atemwegswiderstand sowie die Diffusionskapazität für das Testgas Kohlenstoffmonoxid (DLCO) werden mittels Bodyplethysmographie ermittelt. Alle Messwerte der Lungenfunktionsdiagnostik sind anhand von Normwerten größen-, geschlechts- und alterskorrigiert.

Restriktive Lungenerkrankungen wie die Lungenfibrose gehen typischerweise mit einer verminderten forcierten Vitalkapazität (FVC) einher. Eine FVC < 85% vom Sollwert wird hier als Zeichen einer Lungenbeteiligung bei systemischer Sklerose und somit als pathologisch gewertet.

Die Bestimmung der DLCO dient der sensiblen Erkennung von Störungen der pulmonalen Diffusionsstrecke. Die Diffusionskapazität der Lunge, die sich aus der Kohlenstoffmonoxid-(CO-) Differenz zwischen ein- und ausgeatmetem Gasgemisch errechnet, ist beispielsweise bei Verdickung des Interstitiums durch eine Lungenfibrose oder bei eingeschränkter Lungenstrombahn bei PAH erniedrigt [87]. Für diese Arbeit wird eine Abnahme der DLCO unter 80% des Sollwerts als pathologisch angesehen.

Nach den Kriterien des Deutschen Netzwerks für Systemische Sklerodermie gilt eine pulmonale Hypertension als evident, wenn entweder durch Echokardiographie ein systolischer Pulmonalarteriendruck von mindestens 40mmHg ($sPAP \geq 40\text{mmHg}$) ermittelt bzw. durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung ein erhöhter mittlerer Pulmonalarteriendruck von mindestens 25mmHg ($mPAP \geq 25\text{mmHg}$) gemessen wurde [12]. Zusätzlich zu den DNSS-Kriterien wird analog zu Allanore et al. in dieser Arbeit auch eine PAH als gesichert angesehen, wenn sich im Serum des Patienten eine Konzentration des NT-proBNP von mindestens 180pg/ml nachweisen lässt [88].

3.3.4 HERZBETEILIGUNG

Die kardiale Diagnostik erfolgt mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) und Elektrokardiogramm (EKG) sowie der Bestimmung des Serumspiegels von NT-proBNP. Eine Beteiligung des Herzens liegt definitionsgemäß vor, wenn mindestens zwei der folgenden Symptome nachweisbar sind:

- ◆ diastolische Dysfunktion,
- ◆ EKG-Veränderungen (SSc-assoziierte Überleitungsstörungen und/oder Zeichen der atrialen und ventrikulären Hypertrophie),
- ◆ Kardiomyopathie,
- ◆ reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($LVEF < 60\%$),
- ◆ Perikarditis,
- ◆ Herzinsuffizienz: Dyspnoe \geq NYHA II und/oder NT-proBNP $\geq 125\text{pg/ml}$ [88] oder
- ◆ nicht durch andere Erkrankungen als SSc erklärbare Klappenveränderungen, wie z.B. Trikuspidalinsuffizienz.

3.3.5 NIERENBETEILIGUNG

Eine Nierenbeteiligung ist bei Vorhandensein eines oder mehrerer der folgenden klinischen Erscheinungsbilder evident: arterielle Hypertonie (definiert als Blutdruck nach Riva-Rocci \geq 140/90mmHg), Proteinurie (\geq 300mg/24h oder \geq 200mg/l), der Nachweis einer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate \leq 80ml/min) sowie eine bereits stattgehabte oder akute renale Krise.

Da ein renaler Funktionsverlust anhand eines Kreatininanstiegs erst bei Fehlen von etwa 50% der Nierenfunktion offensichtlich wird, ist die Kreatinin-Clearance der besser geeignete Parameter zur Evaluierung der Nierenfunktion. Sie entspricht näherungsweise der renalen glomerulären Filtrationsrate (GFR) und zeigt frühzeitig Funktionseinschränkungen der Niere an. Die GFR wird mittels „GFR-Rechner“ nach der Formel einer Arbeitsgruppe der Mayo-Klinik ermittelt [89]. Vorteil dieser Methode gegenüber anderen üblichen Verfahren zur Abschätzung der GFR (z.B. nach Cockcroft & Gault) ist die Anwendbarkeit auch bei Nierengesunden [90]. Als pathologisch gilt für diese Arbeit eine Kreatinin-Clearance \leq 80ml/min.

3.3.6 MUSKULOSKELETTALE BETEILIGUNG

Als muskuloskelettale Beteiligung wird das Vorhandensein muskulärer Beeinträchtigung und/oder Gelenkeinschränkungen zusammengefasst. Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein, um eine muskuloskelettale Beteiligung zu bestätigen: Synovitis, Gelenkkontrakturen, Sehnenreiben, eine mindestens dreifache Erhöhung der Kreatinkinase (CK), vom Patienten selbst angegebene Muskelschwäche oder objektivierbare Muskelatrophie.

3.4 STATISTISCHE METHODEN UND AUSWERTUNG

3.4.1 LAGE- UND STREUMABE

Die Wahl des geeigneten Lagemaßes ist abhängig von dem jeweils zugrunde liegendem Skalen- oder Messniveau. Bei den vorliegenden Fragebogen-Scores handelt es sich um ordinal skalierte Daten, die aus einer Multi-Item-Skala ermittelt werden. Dem folgend werden in dieser Arbeit die Daten mittels Median sowie Interquartilsabstand dargestellt. Der Median (μ) trennt die der Größe nach geordneten Stichprobenwerte in zwei Hälften, so dass die Hälfte aller Werte unterhalb, die andere Hälfte der Werte oberhalb liegen (Q50). Im Gegensatz zum arithmetischen Mittel ist er robuster gegenüber Ausreißern und eignet sich auch für nicht-symmetrische Häufigkeitsverteilungen. Der Interquartilsabstand (interquartils range, IQR) gibt den Bereich an, in dem die Hälfte aller beobachteten Werte liegt (Q75-Q25) [91].

3.4.2 LAGETESTS

3.4.2.1 UNVERBUNDENE STICHPROBEN

Unverbundene Stichproben sind solche, die voneinander unabhängig sind und auf einen statistischen Unterschied überprüft werden sollen. Für diese Arbeit werden der „t-Test“ sowie der „Exakte Test nach Fisher“ angewandt.

3.4.2.1.1 T-TEST

Der t-Test beruht auf dem Vergleich der Mittelwertsunterschieden beider Stichproben, wobei die Alternativhypothese angenommen werden kann, wenn der ermittelte Wert t größer ist als die Prüfgröße für den entsprechenden Stichprobenumfang. Voraussetzung für die Nutzung dieses parametrischen Verfahrens sind mindestens intervallskalierte Daten, Normalverteilung der Grundgesamtheiten sowie eine Varianzhomogenität der Stichproben. Die Voraussetzungen können als erfüllt angesehen werden, wenn eine hinreichend große Stichprobengröße von mindestens 100 gegeben ist [91].

Folgende Formel findet Anwendung:

$$(6) t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{s \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

Es gelte: \bar{x} sei das arithmetische Mittel der Stichprobe 1, \bar{y} sei das arithmetische Mittel der Stichprobe 2, n_1 und n_2 seien die Stichprobenumfänge 1 und 2.

Die Standardabweichung s ermittelt sich aus Formel (7) [91]:

$$(7) s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

3.4.2.1.2 EXAKTER TEST NACH FISHER

Ist die Grundgesamtheit nicht normal verteilt bzw. ist die Stichprobe kleiner als 100, dann lässt sich für ordinal skalierte Daten der Fisher-Exakt-Test anwenden, weil er keine bestimmte Häufigkeitsverteilung der Daten voraussetzt. Zunächst wird der gemeinsame Median (μ) aller Werte ermittelt. Anschließend werden die Häufigkeiten entsprechend der Kontingenztafel verteilt:

Tabelle 2. Kontingenztafel

	$\leq \mu$	$> \mu$	Summe
Stichprobe 1	a	b	$n_1 = a + b$
Stichprobe 2	c	d	$n_2 = c + d$
Summe	$a + c$	$b + d$	$n = a + b + c + d$

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wird wie folgt berechnet [91]:

$$(8) p = \frac{\frac{(a+c) \cdot (b+d)}{n}}{(a+b)}$$

3.4.2.2 VERBUNDENE STICHPROBEN

Stichproben sind miteinander verbunden (voneinander abhängig), wenn beispielsweise Variable der gleichen Patienten zu unterschiedlichen Testzeitpunkten miteinander verglichen werden. Solche Fragestellungen werden üblicherweise in Verlaufsbeurteilungen von Krankheiten oder bei therapeutischen Interventionsstudien untersucht. In dieser Arbeit finden der t-Test sowie der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test Anwendung.

3.4.2.2.1 T-TEST

Der t-Test für verbundene Stichproben (Synonym: gepaarter t-Test) beruht auf dem Vergleich von Mittelwertsdifferenzen. Voraussetzung für die Anwendung des t-Tests sind normalverteilte Stichproben, die bereits bei mindestens 30 Differenzpaaren angenommen werden können [92]. Hier wird bei einer Stichprobengröße von mindestens 50 Differenzpaaren der gepaarte t-Test angewandt.

Die Prüfgröße t für den gepaarten t-Test wird nach Formel (9) ermittelt:

$$(9) \quad t = \frac{d}{\frac{s}{\sqrt{n}}}$$

Es gelte: d sei der Mittelwert der Differenzen von Stichprobe 1 und 2 und n sei die Stichprobenzahl [93]; s sei die Standardabweichung der Differenzen, die sich wie folgt berechnen lässt [91]:

$$(10) \quad s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Es gelte: $(x_i - \bar{x})$ sei die Differenz des Merkmals mit dem Mittelwert und n sei die Stichprobengröße [93].

3.4.2.2.2 WILCOXON-VORZEICHEN-RANG-TEST

Alternativ zum t-Test kann der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Synonym: Wilcoxon-Rangsummentest) angewandt werden, falls die zugrunde liegende Population nicht der Normalverteilung unterliegt oder weniger als 50 Differenzpaare verglichen werden. Zunächst wird jeder absoluten Differenz ein Rang zugeordnet. Anschließend erfolgen die Verteilung der

Rangwerte und die Rangsummenbildung entsprechend des Vorzeichens der Differenzen. Der Testwert z wird mittels W folgendermaßen berechnet:

$$(11) W = \min(W_1; W_2)$$

$$(12) z = \frac{W - \frac{n \cdot (n+1)}{4} - 0,5}{\sqrt{\frac{n \cdot (n+1) \cdot (2 \cdot n + 1)}{24}}}$$

Es gelte: n sei der Stichprobenumfang, W_1 die Rangsumme der positiven Differenzen und W_2 die Rangsumme der negativen Differenzen. Als Prüfwert W wird der niedrigere beider Rangsummen genutzt. Für den Vergleich mit der Prüfgröße des Quantils wird der ermittelte z -Wert herangezogen. Die Alternativhypothese kann angenommen werden, wenn $-1,96 \leq z \leq 1,96$ [93].

3.4.3 ZUSAMMENHANGSMAßE

Korrelationskoeffizienten sind dimensionslose Maße für den Grad des linearen Zusammenhangs (Zusammenhangsmaße) zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen. Theoretisch kann jeder Korrelationskoeffizient (r) einen Wert zwischen -1 und $+1$ annehmen. Ergibt sich für r der Wert 0 , so findet sich kein Zusammenhang zwischen den untersuchten Merkmalen. Dagegen weisen die Werte -1 und $+1$ eine vollständige Übereinstimmung nach [91].

Als Zusammenhangsmaß ordinal skalierten Daten eignet sich der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman. Zunächst werden dazu die Merkmalspaare der Größe nach geordnet und anschließend jedem Merkmalspaar ein Rangplatz zugewiesen. Gleichgroße Merkmalswerte erhalten einen gemeinsamen Rangmittelwert. Der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet sich nach folgender Formel:

$$(13) r_s = \frac{\sum_{i=1}^n (\text{Rang}(x_i) - \overline{\text{Rang}(x)}) \cdot (\text{Rang}(y_i) - \overline{\text{Rang}(y)})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (\text{Rang}(x_i) - \overline{\text{Rang}(x)})^2 \cdot \sum_{i=1}^n (\text{Rang}(y_i) - \overline{\text{Rang}(y)})^2}}$$

Es gelte: $(\text{Rang}(x_i) - \overline{\text{Rang}(x)})$ bzw. $(\text{Rang}(y_i) - \overline{\text{Rang}(y)})$ seien die Differenzen der Rangzahlen von Variable x bzw. y und den dazugehörigen Mittelwerten der Ränge, n sei die Stichprobengröße. Diese Formel berücksichtigt auch die Verwendung eines Rangdurchschnitts bei gleichgroßen Variablen [94].

Für dichotome Merkmalspaare, dargestellt als 0 (nicht pathologisch) und 1 (pathologisch) wird die punktbiseriale Korrelation (r_{pb}) genutzt. Diese lässt sich wie folgt berechnen:

$$(14) r_{pb} = \frac{\bar{y}_1 - \bar{y}_0}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_0}{(n_1 + n_0)^2}}$$

Es gelte: \bar{y}_0 und \bar{y}_1 seien die arithmetische Mittel der Variablen der Kategorien 0 und 1, n_1 und n_0 seien die Stichproben der Kategorien 0 und 1. Die Standardabweichung aller Variablen (berechnet nach Formel (7)) sei s [93].

3.4.4 TESTSTATISTIK

Zum Nachweis eines statistisch signifikanten Testergebnisses wird üblicherweise die Irrtumswahrscheinlichkeit p (probability) ermittelt. Sie quantifiziert die Wahrscheinlichkeit, dass das gefundene Testergebnis ein Zufallsbefund ist. Ist p kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau von $\alpha = 5\% = 0,05$, kann ein durch Zufall gefundener Unterschied nahezu ausgeschlossen und somit die Alternativhypothese angenommen werden. Es besteht demnach ein statistischer Unterschied zwischen zwei untersuchten Stichproben [91].

Das Konfidenzintervall (confidence interval, CI) gibt den Vertrauensbereich eines Schätzverfahrens an und sagt etwas über die Präzision der Lageschätzung eines Parameters aus. Mit einer festgelegten Wahrscheinlichkeit von 95% erhält man ein Intervall, in dem der getestete Parameter enthalten ist. Die Differenz zweier Werte ist dann statistisch signifikant, wenn das zugehörige Konfidenzintervall den Wert 0 nicht mit einschließt [91].

3.5 GÜTEKRITERIEN KLINISCHER SCORES

Bei einem Fragebogen handelt es sich in der Regel um eine Multi-Item-Skala, deren Eignung als Messinstrument ebenso wie jeder andere Test anhand der drei Hauptgütekriterien Objektivität, Validität und Reliabilität überprüft werden kann. Insbesondere für klinische Scores wurde das Konzept der Änderungssensitivität zu den drei primären Gütekriterien eines Tests hinzugefügt, welches Aussagen über Verlauf und Prognose einer Erkrankung liefern kann [95].

Die internationale Expertengruppe „Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials“ (OMERACT) hat drei Eigenschaften identifiziert, die von Messinstrumenten bei der Beurteilung des klinischen Verlaufs rheumatischer Erkrankungen erfüllt sein sollten. Diese drei Eigenschaften sind „truth“ (Genauigkeit), „discrimination“ (Unterscheidungsvermögen) und „feasibility“ (Durchführbarkeit). Unter Genauigkeit werden „face validity“ (Augenscheinvalidität), „content validity“ (Inhaltsvalidität), „criterion validity“ (Kriteriumsvalidität) sowie „construct validity“ (Konstruktvalidität) subsumiert. Als Unterscheidungsvermögen werden die Konzepte der Reliabilität und Änderungssensitivität verstanden. Die Durchführbarkeit fragt nach den Kosten eines Test bzw. ob ein Messinstrument einfach anwendbar ist, ob zeitliche Einschränkungen gegeben sind und ob Interpretationen möglich sind [96].

3.5.1 OBJEKTIVITÄT

Die Objektivität bezeichnet das Maß an Unabhängigkeit der Messergebnisse von äußeren Einflüssen. Sie ist gegeben, wenn die Messergebnisse ausschließlich von dem zu messenden Merkmal und nicht vom Untersucher oder Situationsvariablen abhängen. In dieser Arbeit werden Durchführungs-, Auswertungs- sowie Interpretationsobjektivität untersucht. Die Durchführungsobjektivität beleuchtet die Konstanz der Untersuchungsbedingungen. Eine Auswertungsobjektivität kann bescheinigt werden, wenn möglichst keine Fehler bei der Beurteilung der gegebenen Antworten gefunden werden. Unter Interpretationsobjektivität wird die Übereinstimmung der aus den numerischen Untersuchungsergebnissen gezogenen Schlüsse durch verschiedene Interpreten verstanden. Eine hohe Interpretationsobjektivität lässt sich durch die Angabe von Vergleichswerten erreichen. Die in dieser Arbeit genutzten Vergleichswerte sind: Median, IQR, p-Wert mit dem festgelegten Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (zweiseitiges Testen) bzw. $\alpha = 0,025$ (einseitiges Testen) sowie das 95prozentige Konfidenzintervall (95% CI). Sowohl p-Wert als auch CI werden mittels geeigneter Software berechnet [97-99].

3.5.2 RELIABILITÄT

Die Reliabilität ist ein Maß für die Zuverlässigkeit bzw. Replizierbarkeit von wissenschaftlichen Untersuchungen. Das Ausmaß der Reliabilität eines Fragebogens wird anhand von Korrelationskoeffizienten angegeben. Ein guter Fragebogen gilt als zuverlässig, wenn eine Testwiederholung unter denselben Bedingungen auch das gleiche Ergebnis liefert, also der Korrelationskoeffizient mindestens 0,80 beträgt [100-102].

Grundsätzlich lassen sich zwei Methoden der Testung auf Reliabilität unterscheiden: die Test-Retest-Methode, bei welcher der zu untersuchende Fragebogen einer Person zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten vorgelegt wird, sowie die Paralleltestmethode, bei welcher der zu testende Fragebogen gleichzeitig mit dem Ergebnis eines weiteren Fragebogens verglichen wird. Ähnlichkeit mit der Paralleltestmethode hat im Ansatz die Testhalbierungsmethode (Split-Half-Korrelation). Hier wird kein zweiter Test benötigt. Stattdessen wird der Fragebogen in zwei gleich große Teile zerlegt, welche dann miteinander verglichen werden [101].

Die Replizierbarkeit der deutschen Version des SHAQ wird anhand der Testhalbierungsmethode sowie deren Erweiterung der inneren Konsistenz beurteilt. Bei dem Testhalbierungsverfahren wird der Fragebogen in zwei gleichwertige Teile zerlegt und anschließend für jede Testhälfte separat ein Score-Mittelwert ermittelt. Die Zerlegung des Fragebogens in zwei Hälften erfolgt nach der Odd-Even-Methode, bei der jedes Test-Item abwechselnd der einen bzw. der anderen Testhälfte zugewiesen wird. Die Mittelwerte jeder Testhälfte werden miteinander korreliert und anschließend der Spearman-Korrelationskoeffizient (Reliabilitätskoeffizient) ermittelt. Später wird das Ergebnis noch mit Hilfe der Spearman-Brown-Korrektur an die neue Testlänge angepasst [101]:

$$(15) r_{korr} = \frac{2 \cdot r_s}{1 + r_s}$$

Es gelte: r_s sei der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient.

Für die Evaluierung der inneren Konsistenz wird der Fragebogen nicht nur in zwei, sondern in so viele Teile zerlegt, wie es Testitems gibt. Das arithmetische Mittel aller Item-Reliabilitätskoeffizienten fließt dann in die Bestimmung des Konsistenzkoeffizienten ein. Als Maß für die innere Konsistenz und damit der Homogenität des Fragebogens wird Cronbachs Alpha bestimmt [100]:

$$(16) \alpha = \frac{n \cdot \bar{r}}{(1 + (n - 1) \cdot \bar{r})}$$

Es gelte: n sei die Anzahl der Items und \bar{r} der mittlere Korrelationskoeffizient der Testitems.

3.5.3 VALIDITÄT

Die Validität (Synonym: Gültigkeit, Unverzerrtheit, Plausibilität) zeigt den Grad der Genauigkeit an, mit der ein Test tatsächlich misst, was er messen soll. Grundsätzlich lassen sich verschiedene Konzepte der Validität unterscheiden: die Kriteriums- und Konstruktvalidität sowie die diskriminante und die prognostische Validität (Änderungssensitivität).

3.5.3.1 KRITERIUMSVVALIDITÄT

Für die Kriteriumsvalidität (criterion validity) muss eine Referenzmethode bzw. ein Referenzkriterium vorliegen. Es kann sich dabei um ein etabliertes Messinstrument (so genannter Goldstandard) oder ein Expertenrating handeln. Die Kriteriumsvalidität hat vorrangige Bedeutung bei der Überprüfung auf Testgüte eines klinischen Scores, welcher in der individuellen Diagnostik bzw. Prognostik eingesetzt werden soll [95].

Bei der Überprüfung auf Kriteriumsvalidität wird die deutsche Version des SHAQs mit dem als valide anerkannten „Scleroderma Disease Activity Index“ (SDAI) verglichen. Der SDAI lässt sich aus der klinischen und paraklinischen Beurteilung von 10 sklerodermiespezifischen Befunden ermitteln (vergleiche Tabelle 3). Maximal erreichbar sind 10 Punkte, die Krankheit gilt aktiv, wenn die Summe der Scores ≥ 3 ist [103, 104].

Konkret untersucht wird, ob ein hoher Aktivitätsindex (≥ 3 Punkte) als Ausdruck einer starken Krankheitsaktivität mit einem hohen SHAQ-Score als Maß für eine starke Beeinträchtigung und verringerte Lebensqualität korreliert. Beide Erhebungen wurden bei den Patienten am gleichen Untersuchungstag durchgeführt und sind somit unter gleichen Voraussetzungen entstanden.

Tabelle 3. Scleroderma Disease Activity Index

Parameter	Score	Assessment
Modified Rodnan Skin Score > 14	1	Beurteilung der Hautdicke auf einer Scala zwischen 0 (normal) bis 3 (erhebliche Verdickung) in 17 anatomischen Arealen (Werte von 0–51)
Sklerödem	0,5	Schwellung und Bindegewebsvermehrung (v. a. an den Fingern) mit nicht mehr vorhandenen Hautkonturen und -falten.
Haut	2	Auf die Frage des Arztes: „Haben sich ihre Hautmanifestationen im letzten Monat verändert?“ erklärt der Patient, dass sie sich verschlechtert haben.
Digitale Nekrosen	0,5	Aktive digitale Ulzera von kleinen Infarkten an den Fingerkuppen bis hin zur Gangrän
Vaskulär	0,5	Auf die Frage des Arztes: „Haben sich ihre Durchblutungsmanifestationen im letzten Monat verändert?“ erklärt der Patient, dass sie sich verschlechtert haben.
Arthritis*	0,5	Symmetrische Schwellung und Empfindlichkeit (Druckempfindlichkeit?) peripherer Gelenke
DLCO	0,5	DLCO kleiner als 80% der Vorhersagewerte beim Atemstoßtest
Herz/Lunge	2	Auf die Frage des Arztes: „Haben sich ihre Herz-Lungenmanifestationen im letzten Monat verändert?“ erklärt der Patient, dass sie sich verschlechtert haben.
BSG > 30	1,5	BSG der ersten Stunde nach der Westergren Methode
Hypokomplementämie	1	Erniedrigtes C3 oder C4 (beliebige Messmethode)

Bei der Validierung klinischer Scores liegen häufig dichotome Kriterien vor, es erfolgt also eine Unterscheidung zwischen „erkrankt“ und „nicht erkrankt“ bzw. „Merkmal vorhanden“ und „Merkmal nicht vorhanden“. Die Kriteriumsvalidität des SHAQ wird deshalb mit den etablierten Testgüteparametern Sensitivität und Spezifität anhand einer Kontingenztafel (Tabelle 4) untersucht. Jede dieser Wahrscheinlichkeiten nimmt im Idealfall den Wert 1 (100%) an.

Die Sensitivität (SE) zeigt dabei denjenigen Prozentsatz erkrankter Patienten an, bei denen die jeweilige Krankheit durch die Anwendung des Fragebogens tatsächlich erkannt wird, also ein richtig positives Testresultat erhältlich ist. Mit Spezifität (SP) wird die Wahrscheinlichkeit angegeben, wieviel tatsächlich Gesunde mittels Fragebogen auch als gesund, also als richtig negativ identifiziert werden.

Tabelle 4. Kontingenztafel

		Grenzwert größer		
		ja	nein	Summe
Testergebnis	positiv	richtig positiv (RP)	falsch positiv (FP)	RP+FP
	negativ	falsch negativ (FN)	richtig negativ (RN)	FN+RN
	Summe	RP+FN	FP+RN	RP+FP+FN+RN

Die Sensitivität (SE) und Spezifität (SP) berechnen sich wie folgt [91]:

$$(17) SE = \frac{RP}{RP + FN}$$

$$(18) SP = \frac{RN}{FP + RN}$$

Der als Grenzwert („cut off“) eines Tests geeignete Score lässt sich mittels ROC-Analyse („Receiver Operating Characteristic“) ermitteln. Dabei werden für jeden theoretisch erreichbaren Fragebogenscore (separat für SHAQ-Score, SHAQ-DI und mittlerem VAS-Score) die entsprechende Sensitivität und Falsch-Positiv-Rate (entspricht 1-Spezifität) bestimmt und in einem Koordinatensystem mit der Spezifität entlang der Abszisse und der Sensitivität entlang der Ordinate aufgetragen. Der zu untersuchende Fragebogen weist eine hohe Testgüte auf, wenn er in der Lage ist, korrekt zwischen „erkrankt“ (richtig positiv) und „nicht erkrankt“ (falsch positiv) zu diskriminieren.

Zur Grenzwertermittlung werden bei SHAQ-Score und mittlerem VAS-Score Abstände von 0,03 Punkten und bei SHAQ-DI Scoreabstände von 0,125 gewählt. Die „area under the curve“ (AUC) ist die Summe aller Teilflächen, die sich durch jeden Score ergeben. Sie kann Werte zwischen 0,5 und 1,0 annehmen, wobei 0,5 keinerlei und 1,0 maximale Trennschärfe bedeuten. Ermittelt wird die gesuchte Fläche mittels der Software IBM SPSS Statistics, Version 19[®].

Ein richtig positives Testergebnis liegt bei einem SDAI von mindestens 3,0 Punkten und dem für SHAQ-Score, SHAQ-DI und mittlerem VAS-Score ermitteltem Grenzwert vor. Entsprechend handelt es sich um ein richtig negatives Testergebnis bei einem Aktivitätsindex kleiner als 3,0 Punkten und einem SHAQ-Score, SHAQ-DI oder mittlerem VAS-Score unterhalb des cut offs.

Die Stärke des Zusammenhangs zwischen den SDAI-Werten und den dazugehörigen SHAQ-DIs, mittleren VAS- bzw. SHAQ-Scores wird mittels Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten dargestellt.

3.5.3.2 KONSTRUKTVALIDITÄT

Die Konstruktvalidität (construct validity) dient der Überprüfung der Testergebnisse des Fragebogens (SHAQ-DI, mittlerer VAS-Score bzw. SHAQ-Score) hinsichtlich des theoretisch zu erwartenden Zusammenhangs mit anderen Messergebnissen. Sie ist gegeben, wenn gleiche Konstrukte in hohem Maße (so genannte Konvergenzvalidität) bzw. von einander unabhängige Konstrukte nicht oder nur sehr schwach miteinander korrelieren (so genannte Divergenzvalidität). Untersucht werden die Konstrukt- bzw. Divergenzvalidität anhand folgender klinisch-objektivierbarer Befunde:

- ◆ Vorhandensein von Raynaudphänomen,
- ◆ Auftreten digitaler Ulzerationen,
- ◆ Fibrosierungsgrad der Haut,
- ◆ gastrointestinale Beteiligung,
- ◆ Manifestationen der Lunge (Vorhandensein von Dyspnoe, Sechs-Minuten-Gehtest und Lungenfunktionsparameter),
- ◆ Beteiligung des Bewegungssystems,
- ◆ Nierenbeteiligung (Niereninsuffizienz, Auftreten einer renalen Krise) sowie
- ◆ Anzahl betroffener Organe

Im Sinne der Konvergenzvalidität werden mittlere bis hohe Korrelationskoeffizienten (mittlere Validität $0,40 \geq r < 0,60$, hohe Validität: $r \geq 0,60$ [105]) zwischen den gewählten Konstrukten und den entsprechenden Organ-VAS, SHAQ-DI und SHAQ-Scores erwartet. Zusammenhangsmaße nahe 0 werden für Konstrukte mit nicht dazugehörigen Organ-VAS prognostiziert, womit die Divergenzvalidität nachgewiesen wäre.

Die Analyse der Konstruktvalidität erfolgt bei quantitativen Kriterien mittels Rangkorrelationskoeffizienten, dichotome Merkmale werden anhand der punktbiserialen Korrelation verglichen. Auch Lagetests für unverbundene Stichproben sind geeignet, diskriminante Fähigkeit eines klinischen Scores nachzuweisen. Sie werden ebenso für die Analyse eingesetzt.

3.5.3.3 DISKRIMINANTE VALIDITÄT

Bei diskriminanter Validität handelt sich um eine Evaluierung des zu untersuchenden Tests anhand parallel erhobener diagnostischer Kriterien. Die diskriminante Fähigkeit des Scleroderma Health Assessment Questionnaires wird anhand des Vergleichs etablierten SHAQ-DI mit dem erstmals von Georges et al. [84] vorgestellten SHAQ-Score erfolgen. Konkret untersucht werden beide Funktionswerte im Zusammenhang mit klinischen Ausprägungen der SSc. Die statistische Auswertung der Mediane von SHAQ-DI und SHAQ-Score bezüglich der Anzahl betroffener Organe erfolgt anhand einer Varianzanalyse (Analysis of variance, ANOVA) [99].

3.5.3.4 PROGNOTISCHE VALIDITÄT (ÄNDERUNGSENSITIVITÄT)

Ein weiteres Konzept der Validität ist die prognostische Validität. Mit dem Gütekriterium der Änderungssensitivität (sensitivity to change) wird die Fähigkeit eines klinischen Scores bezeichnet, Änderungen des Gesundheitszustandes zu erfassen. Dieses Konstrukt lässt sich konzeptionell der Kriteriumsvalidität zuordnen. Der Unterschied besteht jedoch darin, dass im Gegensatz zur Validität Änderungen der Scorewerte im zeitlichen Verlauf evaluiert werden.

Für die Änderungssensitivität des SHAQ werden Änderungen der Organ-VAS und des SHAQ-Scores in Zusammenhang mit Änderungen entsprechender klinischer Verlaufsparemeter gebracht. Ausgewertet werden die Scores derjenigen Patienten, die mindestens zwei Fragebögen im einen Mindestabstand von 9 Monaten ausfüllten und für die zeitnah (± 3 Monate) klinische Parameter erhoben wurden.

Für die zu untersuchende Frage, ob der SHAQ ein geeignetes Mittel ist, den Krankheitsverlauf und den Grad der Beeinträchtigung durch die Erkrankung abzubilden, werden der t-Test für gepaarte Stichproben bzw. der Wilcoxon-Rangsummentest angewandt. Unter der Annahme einer progredienten Verschlechterung des Gesundheitszustandes über die Zeit erfolgt die einseitige Testung mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,025$.

Für die prognostische Validität lassen sich ebenso Verhältnisse von Ereignisraten nutzen. Es können auf diese Weise Wahrscheinlichkeiten für den Eintritt eines Ereignisses bzw. das Auftreten einer Erkrankung angegeben und somit potentielle Risiko- oder Präventivfaktoren identifiziert werden. Die Wahrscheinlichkeit, aufgrund eines bestimmten Risikofaktors (z. B. einer Organmanifestation, eines Antikörperprofils, etc.) höhere SHAQ-Scores als Ausdruck stärkerer funktioneller Beeinträchtigung und damit eine geringere Lebensqualität zu haben, wird

in dieser Untersuchung mittels Relativem Risiko (RR) angegeben. Es lässt sich anhand der Kontingenztafel (Tabelle 5) berechnen [91]:

Tabelle 5. Relatives Risiko: Kontingenztafel

	mit Risikofaktor	ohne Risikofaktor	Summe
beeinträchtigt	a	b	a+b
nicht beeinträchtigt	c	d	c+d
Summe	a+c	b+d	a+b+c+d

$$(19) \quad RR = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}}$$

Einem Risikofaktor gegenüber exponiert sind Patienten mit einem SHAQ-Score oberhalb des durch die ROC-Analyse ermittelten cut-off-Werts. Dem Risikofaktor nicht ausgesetzt sind Patienten mit einem SHAQ-Score unterhalb des Grenzwertes. Potentielle Risikofaktoren für eine Beeinträchtigung der funktionellen Gesundheit sind folgende Parameter:

- ◆ Krankheitsaktivität (SDAI ≥ 3)
- ◆ lange Erkrankungsdauer
- ◆ Erkrankungsalter
- ◆ Positive Autoantikörper
- ◆ langes Bestehen des Raynaud-Phänomens
- ◆ vorhandene Ulzerationen
- ◆ Hautsklerose
- ◆ Verschiedene Organmanifestationen
- ◆ Anzahl betroffener Organe

Ist das Relative Risiko kleiner als 1, so wirkt die Exposition eines Faktors eher präventiv auf das Behinderungsrisiko. Ein Relatives Risiko größer als 1 kann bei vorhandener Exposition ein verstärktes Risiko für funktionelle Beeinträchtigung durch die systemische Sklerose anzeigen. Ist das Relative Risiko gleich 1, bestehen zwischen den Gruppen mit und ohne Exposition keine Unterschiede, sie haben also das gleiche Beeinträchtigungsrisiko [91].

4 ERGEBNISSE

4.1 KOHORTE

Mit dem Stichtag 31.03.2010 konnten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien von ursprünglich 590 insgesamt 435 konsekutive Patienten der Medizinischen Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, in die Validierung der deutschen Version des Scleroderma Health Assessment Questionnaire einbezogen werden. In Summe wurden 155 Patienten aufgrund fehlender Fragebögen bzw. falscher (Sub-)Diagnose ausgeschlossen. Von 238 der 435 berücksichtigten Patienten (entspricht einem Anteil von 54,7%) standen mindestens zwei Fragebögen zur Auswertung der prognostischen Validität zur Verfügung. Insgesamt lagen 1085 Fragebögen zur Auswertung vor.

Von den eingeschlossenen 435 Patienten zeigten rund 40% eine limitierte Form, 32% die diffuse Form der SSc. Rund 16% der eingeschlossenen Patienten waren männlichen Geschlechts, wobei die Mehrzahl der männlichen Patienten in der Subgruppe dSSc zu finden waren (35 von 68). Das mediane Alter aller Patienten lag bei 57 Jahren und die mittlere Erkrankungsdauer betrug 9 Jahre. Patienten mit dSSc waren im Vergleich zu denen mit limitierter systemischer Sklerose sowohl bei Auftritt des ersten Krankheitssymptoms als auch bei Erstdiagnose jünger.

Organmanifestationen konnten bei diffuser und limitierter SSc etwa gleich häufig beobachtet werden. Ausnahmen bildeten eine starke Hautsklerose, vorhandene digitale Ulzera sowie Lungenfibrose. Von letzterer waren fast zwei Drittel aller dSSc-Patienten, aber nur 22,5% der lSSc-Patienten betroffen. Auch der Anteil verstorbener Patienten war bei diffuser Sklerose im Vergleich zur limitierten Sklerose deutlich häufiger vorzufinden, fast zwei Drittel aller Verstorbenen wiesen eine dSSc auf. Tabelle 6 liefert eine Übersicht über die demographischen und klinischen Basisdaten der Patientenkohorte.

Tabelle 6. Demographische und klinische Charakteristika der Patientenkohorte

	Gesamt	Diffuse SSc	Limitierte SSc	Overlap	UCTD
Patienten, n (%)	435 (100,0)	138 (31,7)	173 (39,8)	86 (19,8)	38 (8,7)
Männlich, n (%)	68 (15,6)	35 (25,4)	11 (6,4)	18 (20,9)	4 (10,5)
Alter bei Erstsymptom, J. (IQR)	44 (31-55)	44 (34-54)	47 (30-57)	39 (27-45)	48 (38-62)
Alter bei Erstdiagnose, J. (IQR)	51 (39-62)	48 (39-58)	56 (43,5-64)	45 (36-55)	58 (46,5-65)
Krankheitsdauer, J. (IQR)	9 (5-17,25)	6,5 (3-13)	11 (6-22)	10 (5-17)	10 (5-22)
ausgefüllte SHAQ, n (%)	1085 (100,0)	338 (31,2)	463 (42,7)	187 (17,2)	97 (8,9)
Alter bei SHAQ-Ausfüllen, J. (IQR)	57 (46-66)	53 (44-64)	61 (52-68)	49 (40-59)	62 (50,5-67)
SHAQ-Score, μ (IQR)	0,672 (0,282-1,127)	0,83 (0,396-1,186)	0,627 (0,205-1,126)	0,672 (0,305-1,072)	0,501 (0,305-0,977)
ANA, n (%)	412 (94,7)	130 (94,2)	170 (98,3)	80 (93,0)	32 (84,2)
Anti-topo 1-AK, n (%)	108 (24,8)	87 (63,0)	14 (8,1)	5 (5,8)	2 (5,3)
ACA, n (%)	159 (36,6)	14 (10,1)	123 (71,1)	10 (11,6)	12 (31,6)
Patienten mit RP, n (%)	421 (97,0)	138 (100,0)	169 (97,7)	81 (94,2)	33 (86,8)
Dauer des RP, J. (IQR)	11 (6-19)	8 (5-15)	14 (9-25)	10 (6-17,5)	8 (6-14)
Digitale Ulzera, n (%)	156 (35,5)	69 (50,0)	55 (31,8)	25 (29,1)	7 (18,4)
Haut: mRSS < 4, n (%)	155 (35,6)	9 (6,5)	68 (39,3)	43 (50,0)	35 (92,1)
mRSS \geq 4, n (%)	278 (63,9)	129 (93,5)	104 (60,1)	43 (50,0)	2 (5,3)
Pulmonale Beteiligung, n (%)	367 (84,4)	132 (95,7)	138 (79,8)	69 (80,2)	28 (73,7)
Lungenfibrose, n (%)	163 (37,6)	88 (63,8)	39 (22,5)	31 (36,0)	5 (13,2)
PAH, n (%)	90 (20,7)	34 (24,6)	35 (20,2)	17 (19,8)	4 (10,5)
GI-Beteiligung, n (%)	344 (79,3)	106 (76,8)	141 (81,5)	66 (76,7)	31 (81,6)
Kardiale Beteiligung, n (%)	217 (49,9)	81 (58,7)	82 (47,4)	42 (48,8)	15 (39,5)
Renale Beteiligung, n (%)	92 (21,2)	31 (22,5)	43 (24,9)	15 (17,4)	3 (7,9)
< 3 betroffene Organe, n (%)	80 (18,4)	9 (6,5)	38 (22,0)	20 (23,3)	13 (34,2)
\geq 3 betroffene Organe, n (%)	355 (81,6)	129 (93,5)	135 (78,0)	20 (23,3)	25 (65,8)
Tod, n (%)	36 (8,3)	23 (16,7)	7 (4,0)	5 (5,8)	1 (2,6)

Angaben als Anzahl (n), prozentualen Anteil an der Subgruppe (%), Median (μ) bzw. Interquartilsabstand (IQR). Sofern vorhanden, wurden für die Anzahl der betroffenen Organe, gastrointestinale, pulmonale, kardiale, renale muskuloskeletale sowie vaskuläre Dysfunktionen addiert.

Aus nachfolgender Tabelle 7 lassen sich mediane SHAQ-Scores der Gesamtkohorte sowie von den Subgruppen mit diffuser bzw. limitierter Hautsklerose entnehmen. Patienten mit positivem klinischen oder serologischen Merkmal haben signifikant höhere Werte als ihre Negativ-Vergleichsgruppe. Beispielsweise ergibt sich für Patienten mit gastrointestinaler Beteiligung ein mehr als doppelt so hoher SHAQ-Score als für nicht betroffene Patienten. Ähnlich große Unterschiede der SHAQ-Scores sind für vorhandene „digitale Ulzerationen“, „pulmonal-arterielle Hypertonie“, „kardiale Beteiligung“, „Beteiligung des Bewegungssystem“ sowie „hohe Anzahl betroffener Organe“ zu finden. Bei den Parametern „antinukleäre Antikörper“ respektive „Anti-Centromer-Antikörper“ zeigte sich der gleiche Trend, dieser war jedoch statistisch nicht zu untermauern ($p > 0,05$).

Der mediane SHAQ-DI aller untersuchten Patienten liegt bei 0,625, insgesamt fallen SHAQ-Scores höher als die korrespondierenden SHAQ-DIs aus (Daten nicht gezeigt). Mit einem medianen SHAQ-Score von 0,672 weist die Gesamtkohorte eine milde Beeinträchtigung (SHAQ-Scores $< 1,0$) auf, allerdings sind bei Patienten mit diffuser SSc im Allgemeinen höhere Scores als bei denen mit limitierter Sklerose festzustellen. Männliche Patienten haben im Gegensatz zu weiblichen Betroffenen geringere SHAQ-Scores (0,453 vs. 0,700).

Tabelle 7. Mediane SHAQ-Scores ausgewählter klinischer und paraklinischer Parameter

	Medianer SHAQ-Score	p [95% CI]
Diffuse SSc (n=338) Limitierte SSc (n=463)	0,830 0,627	0,0191 [0,016; 0,176]
Männlich (n=142) Weiblich (n=943)	0,453 0,700	< 0,0001 [0,101; 0,301]
Krankheitsdauer > 3 Jahre (n=890) Krankheitsdauer ≤ 3 Jahre (n=180)	0,695 0,561	0,0079 [0,033; 0,214]
Alter bei ED ≤ 30 Jahre (n=124) Alter bei ED > 30 Jahre (n=955)	0,839 0,663	0,0282 [0,013; 0,226]
ANA positiv (n=894) ANA negativ (n=185)	0,868 0,613	0,1046
Anti-topo 1-AK positiv (n=262) Anti-topo 1-AK negativ (n=816)	0,830 0,632	0,0022 [0,045; 0,203]
ACA positiv (n=432) ACA negativ (n=643)	0,624 0,692	0,1385
RP vorhanden (n=1050) RP nicht vorhanden (n=35)	0,686 0,537	0,0016 [0,724; 0,792]*
ISSc: RP ≥ 10 Jahre (n=119) ISSc: RP < 10 Jahre (n=49)	0,775 0,488	0,0085 [0,068; 0,465]
Aktive digitale Ulzera (n=126) Keine aktiven digitale Ulzera (n=461)	0,997 0,634	< 0,0001 [0,218; 0,447]
GI-Trakt betroffen (n=921) GI-Trakt nicht betroffen (n=163)	0,736 0,324	< 0,0001 [0,27; 0,456]
Lungenfibrose vorhanden (n=392) Lungenfibrose nicht vorhanden (n=563)	0,785 0,608	0,0001 [0,073; 0,222]
PAH vorhanden (n=241) PAH nicht vorhanden (n=284)	0,906 0,610	< 0,0001 [0,116; 0,313]
mRSS ≥ 4 (n=353) mRSS < 4 (n=163)	0,766 0,509	0,0006 [0,076; 0,278]
Kardiale Beteiligung (n=520) Keine kardiale Beteiligung (n=565)	0,753 0,595	0,0016 [0,042; 0,177]
Renale Beteiligung (n=282) Keine renale Beteiligung (n=256)	0,726 0,642	0,0227 [0,016; 0,213]
Bewegungssystem betroffen (n=361) Bewegungssystem nicht betroffen (n=124)	0,749 0,417	< 0,0001 [0,212; 0,436]
≥ 3 betroffene Organsysteme (n=346) < 3 betroffene Organsysteme (n=739)	0,862 0,604	< 0,0001 [0,127; 0,271]

* getestet mittels Fisher-Exakt-Test

Sofern vorhanden, wurden für die Anzahl der betroffenen Organe, gastrointestinale, pulmonale, kardiale, renale muskuloskeletale sowie vaskuläre Dysfunktionen addiert.

4.2 VALIDIERUNG

Die deutsche Fassung des Scleroderma Health Assessment Questionnaire wurde anhand der etablierten Gütekriterien klinischer Scores sowie entsprechend der Empfehlungen des OMERACT-Filters validiert [95, 96]. Untersucht wurde der Fragebogen hinsichtlich seiner Objektivität, Reliabilität und Validität. Zusätzlich wurde die Änderungssensitivität des SHAQs und seine Fähigkeit potentielle Risikofaktoren für Behinderung zu identifizieren ermittelt.

4.2.1 OBJEKTIVITÄT

Der untersuchte Fragebogen kann als objektiv bezeichnet werden. Eine möglichst hohe Durchführungsobjektivität wird bei dem Scleroderma Health Assessment Questionnaire durch die Nutzung eines standardisierten Fragebogens erreicht, der von jedem Patienten persönlich ausgefüllt wird. Die Beantwortung der 20 Fragen sowie der Markierungen auf den visuellen Analogskalen dauert maximal 8 Minuten, so dass eine Unterbrechung der Fragebogenbearbeitung sowie ein Stimmungseinfluss unwahrscheinlich sind. Um die Auswertungsobjektivität bestmöglich zu gewährleisten, wurden in der vorliegenden Untersuchung sämtliche Fragebögen zweimal ausgewertet, die Ergebnisse auf diese Weise überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Das Fehlerpotential in der Auswertung bleibt auch deswegen gering, weil die Antworten des Patienten selbst schon in Form eines Punktwertes (0 = keinerlei Schwierigkeiten bis 3 = unmöglich) angegeben und demzufolge nicht mehr umgewandelt werden müssen. Die hohe Interpretationsobjektivität wurde durch die Angabe der Vergleichswerten Median, IQR, Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ (zweiseitiges Testen) bzw. $p < 0,025$ (einseitiges Testen) sowie des 95prozentigen Konfidenzintervall (95% CI) erreicht.

4.2.2 RELIABILITÄT

Das Gütekriterium der Reliabilität wurde mittels Testhalbierung (Split-Half-Korrelation) sowie anhand der inneren Konsistenz beurteilt. Auf diese Verfahren wurde zurückgegriffen, weil eine Testwiederholung (Test-Retest-Reliabilität) aus organisatorischen Gründen nicht durchführbar war.

4.2.2.1 TESTHALBIERUNG

Für die Testhalbierungsanalyse wurden 223 Fragebögen herangezogen und der Zusammenhang zwischen geraden und ungeraden Kategorien (Items) mittels Spearman-Korrelationskoeffizient sowie der Spearman-Brown-Korrektur überprüft (vergleiche Tabelle 8).

Tabelle 8. Testhalbierung nach geraden und ungeraden Kategorien

Testhälfte 1	Testhälfte 2
Ankleiden und Körperpflege	Aufstehen
Essen	Gehen
Hygiene	Greifen
Fassen	Aktivitäten
VAS RP	VAS DU
VAS GI	VAS Pulmo
VAS Global	VAS Schmerz

Für die bessere Vergleichbarkeit wurde die Schmerz-VAS ebenfalls in einen Punktwert (0-3) nach Formel (3) umgewandelt.

Beide Testhälften bestehen jeweils aus 7 Kategorien, insgesamt also aus 14 Kategorien. Für jede Testhälfte wurde ein mittlerer Score ermittelt und anschließend eine Rangordnung vorgenommen. Der Rangkorrelationskoeffizient beider Testhälften beträgt $r_s = 0,8684$. Für den korrigierten Korrelationskoeffizienten erhält man nach Einsetzen in Formel (16):

$$r_{korr} = \frac{2 \cdot 0,8684}{1 + 0,8684} = 0,9296 \quad (p < 0,0001, 95\% \text{ CI } 0,797; 1,063)$$

Da der Reliabilitätskoeffizient deutlich größer als 0,80 ist, kann die Split-Half-Reliabilität als sehr hoch eingeschätzt werden [102]. In Abbildung 3 sind die Zusammenhangswerte beider Testhälften dargestellt.

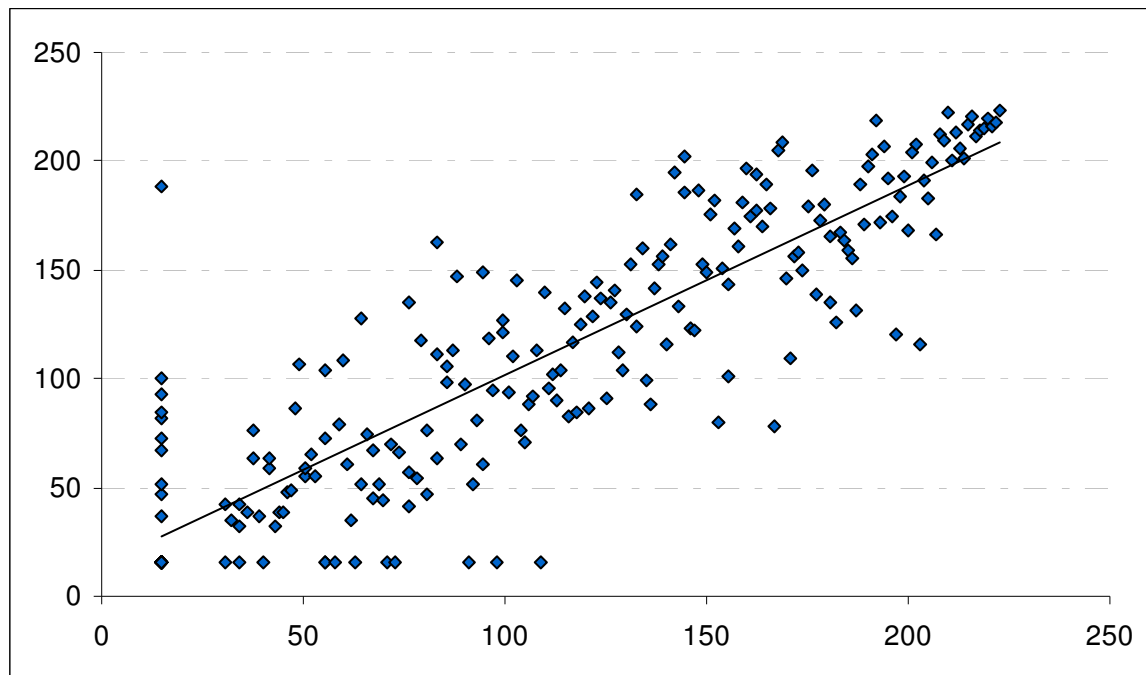


Abbildung 3. Testhalbierung: Korrelationen der Rangmittelwerte beider Testhälften

4.2.2.2 INNERE KONSISTENZ

Für die Analyse der inneren Konsistenz wurden die Korrelationen jeder Kategorie der Testhälfte 1 mit jeder Kategorie der Testhälfte 2 ermittelt. Da jede Testhälfte aus 7 Kategorien besteht, ließen sich 49 Reliabilitätskoeffizienten ermitteln (vergleiche Tabelle 9). Die Spanne der Item-Korrelationskoeffizienten reichte von minimal 0,1816 (Hygiene vs. VAS DU) bis maximal 0,7843 (Ankleiden vs. Greifen). Es zeigte sich demnach nur ein sehr schwacher Zusammenhang zwischen den Fragen nach der Fähigkeit zur eigenen Hygiene und dem Grad der Beeinträchtigung durch digitale Ulzerationen. Andererseits korrelieren Greif- und Ankleidefähigkeiten in sehr hohem Maße.

Tabelle 9. Innere Konsistenz: Item-Korrelationskoeffizienten

		Testhälfte 1						
		Ankleiden/ Körper- pflege	Essen	Hygiene	Fassen	VAS RP	VAS GI	VAS Global
Testhälfte 2	Aufstehen	0,7458	0,5871	0,7100	0,5736	0,2523	0,2192	0,3720
	Gehen	0,6795	0,5734	0,6345	0,5798	0,2771	0,4152	0,3938
	Greifen	0,7843	0,4662	0,7434	0,7341	0,3670	0,4525	0,4695
	Aktivitäten	0,7344	0,7098	0,6656	0,7338	0,3648	0,5012	0,4325
	VAS DU	0,2145	0,2877	0,1816	0,2029	0,3827	0,3058	0,4054
	VAS Atmung	0,4024	0,4613	0,2899	0,4892	0,5356	0,6902	0,5820
	VAS Schmerz	0,4480	0,4686	0,4216	0,4762	0,4765	0,5737	0,5403

Das arithmetische Mittel aller Itemskorrelationskoeffizienten berechnet sich wie folgt:

$$\left(\bar{r}_s = \frac{\sum_{i=1}^{49} r_s}{49} = 0,4900 \right).$$

Für Cronbachs Alpha ergibt sich nach Einsetzen in Formel (17) daher:

$$\alpha = \frac{49 \cdot 0,49}{[1 + (49 - 1) \cdot 0,49]} = 0,9792 \quad (p < 0,0001; 95\% \text{ CI } 0,852; 1,118).$$

Die innere Konsistenz ist mit einem Konsistenzkoeffizienten von 0,98 nahezu perfekt und weist auf eine große Homogenität des Fragebogens und somit tendenziell auf eine hervorragende Messgenauigkeit hin. Der SHAQ kann als äußerst zuverlässig in der Erfassung funktionaler Beeinträchtigung gelten.

4.2.3 VALIDITÄT

Die Genauigkeit eines Fragebogens kann auf verschiedene Weise beurteilt werden. Untersucht wurden hier die Kriteriumsvalidität, die Konstruktvalidität sowie die diskriminante Validität.

4.2.3.1 KRITERIUMSVALDITÄT

Für die Kriteriumsvalidität wurden SHAQ-DI, mittlerer VAS-Score und SHAQ-Score von 402 Fragebögen mit der zeitgleich erhobenen Krankheitsaktivität anhand des Scleroderma Disease Activity Index in Zusammenhang gebracht. Der jeweilige beste Wert der Trennschärfe („cut off“) wurde mittels ROC-Analyse als derjenige Score mit der größten Teilfläche und dem geringsten Abstand zur linken oberen Ecke des Koordinatensystems ermittelt. Für SHAQ-Score, SHAQ-DI und mittlerem VAS-Score wurden je drei Grenzwerte errechnet: der mathematisch optimale cut off sowie je ein Grenzwert mit der besten Sensitivität und der besten Spezifität (Tabellen 10-12).

Tabelle 10. Grenzwerte des SHAQ-Scores

	Score	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Distanz zur Ecke (mm)
mathematisch optimal	0,86	57,7	64,7	0,55
optimale Spezifität	0,89	56,9	65,4	0,55
optimale Sensitivität	0,62	73,8	50,4	0,56

$AUC = 0,634$ ($p < 0,0001$, CI 95% 0,578; 0,691)

Tabelle 11. Grenzwerte des SHAQ-DI

	Score	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Distanz zur Ecke (mm)
mathematisch optimal	0,81	56,2	60,0	0,59
optimale Spezifität	1,44	25,4	82,6	0,77
optimale Sensitivität	0,56	70,8	45,6	0,62

$AUC = 0,588$ ($p = 0,004$, CI 95% 0,527; 0,649)

Tabelle 12. Grenzwerte des mittleren VAS-Scores

	Score	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Distanz zur Ecke (mm)
mathematisch optimal	0,71	62,3	55,1	0,59
optimale Spezifität	1,25	32,3	80,9	0,70
optimale Sensitivität	0,53	73,1	42,3	0,64

$AUC = 0,588$ ($p = 0,004$, CI 95% 0,527; 0,649)

Für die weiteren Untersuchungen wurden die mathematisch optimale Grenzwerte herangezogen. Sie zeigten ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität. SHAQ-DI und mittlerer VAS-Score erreichten bei diesen Grenzwerten (0,81 bzw. 0,71) eine mittlere Sensitivität (56% bzw. 62%) und Spezifität (60% bzw. 55%). Der SHAQ-Score zeigte bei seinem mathematisch optimalen cut off von 0,86 eine vergleichbare Sensitivität (57%), die Spezifität fiel mit 65% jedoch höher aus. Demnach werden Patienten mit geringer Krankheitsaktivität mit einer Wahrscheinlichkeit von 65% auch als solche erkannt.

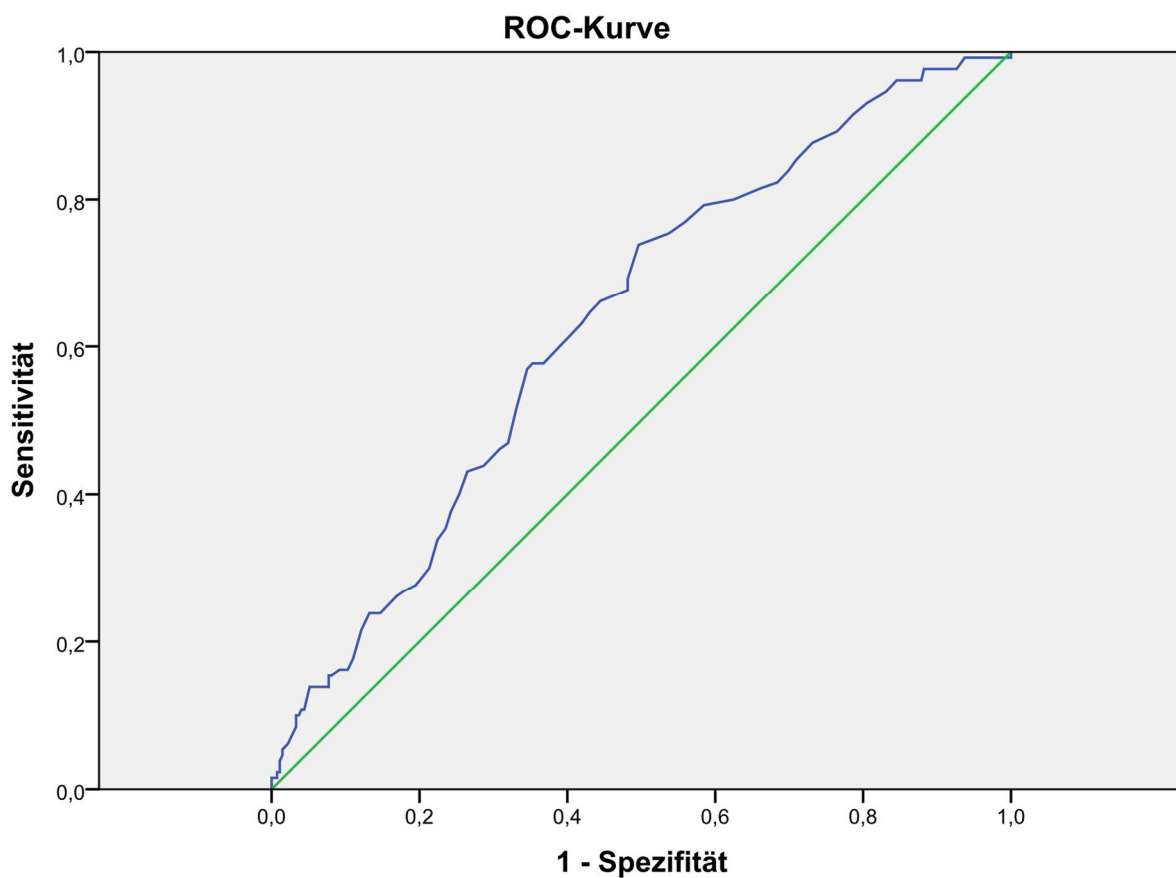


Abbildung 4. ROC-Kurve des SHAQ-Scores

Eine AUC von 1,0 entspräche einer sicheren Prognose, ein Wert von 0,5 dagegen zeigt ein eher zufälliges Ergebnis an. Die AUC des SHAQ-Scores ist insgesamt eher niedrig, im Vergleich zu den beiden anderen untersuchten Scores jedoch höher (0,63 vs. 0,59). Die ROC-Kurve für die SHAQ-Scores ist in Abbildung 4 dargestellt.

Es wurde eine direkte Korrelationsanalyse für die drei relevanten klinischen Scores und den korrespondierenden SDAI-Werten vorgenommen. Dabei zeigten sich statistisch hoch signifikante, jedoch relativ niedrige Korrelationskoeffizienten (Tabelle 13). Demnach hängen Krankheitsaktivität und Grad der funktionellen Beeinträchtigung nur geringfügig zusammen.

Tabelle 13. Korrelationen von SHAQ-Score, SHAQ-DI und mittlerem VAS mit dem SDAI

	Spearman-Rangkorrelation	p [CI 95%]
SDAI & SHAQ-DI	0,30	< 0,0001 [0,202; 0,399]
SDAI & mittlerer VAS	0,25	< 0,0001 [0,147; 0,344]
SDAI & SHAQ-Score	0,36	< 0,0001 [0,257; 0,454]

Vergleicht man die medianen Scores von Patienten mit aktiver und inaktiver Erkrankung, lässt sich schlussfolgern, dass der deutsche SHAQ sehr gut geeignet ist, zwischen Patienten mit aktiver und inaktiver Erkrankung zu diskriminieren. Die Krankheitsaktivität steht demnach in engem Zusammenhang mit höheren Funktionsscores und demzufolge stärkerer Beeinträchtigung durch die SSc ($p < 0,001$). Die graphische Aufarbeitung der Ergebnisse liefert Abbildung 5.

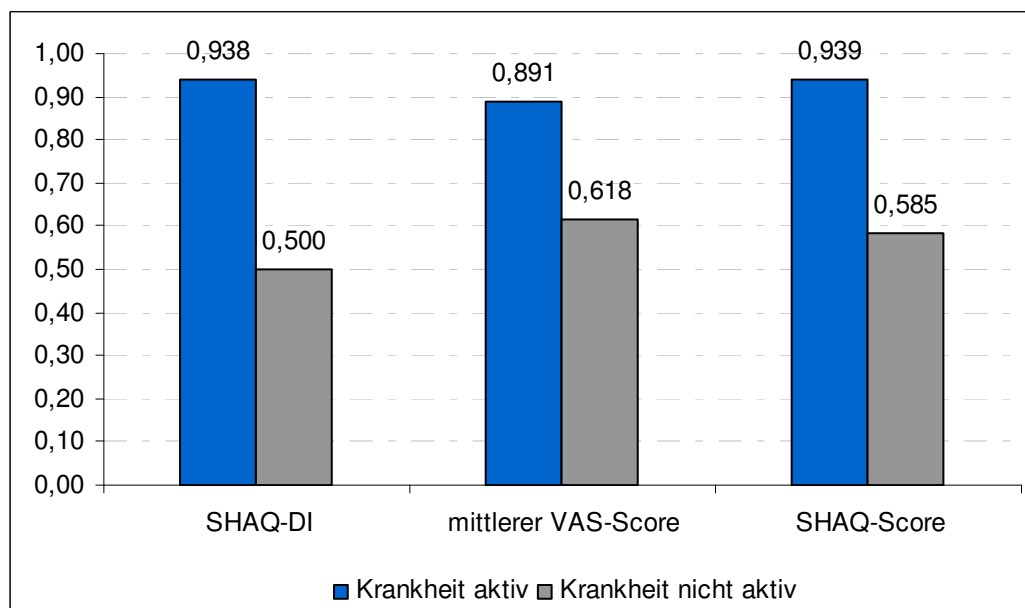


Abbildung 5. Mediane Funktionsscores bei aktiver und inaktiver Erkrankung

4.2.3.2 KONSTRUKTVALIDITÄT

Für die Überprüfung auf Konvergenz- bzw. Divergenzvalidität wurden Symptome bzw. (para-) klinische Befunde individueller Organmanifestationen mit je nach Verfügbarkeit unterschiedlich vielen Fragebögen verglichen. Im Mittel wurden 554 Bögen evaluiert. Die Anzahl der untersuchten Konstrukte, ausgewerteten Fragebögen und deren Stärke des Zusammenhangs sind der folgenden Tabelle 14 zu entnehmen. Soweit nicht anders vermerkt, sind sämtliche Korrelationen, statistisch signifikant auf einem Niveau von $p < 0,05$.

Tabelle 14. Spearman-Rang- bzw. punktbiseriale Korrelationskoeffizienten zwischen SHAQ-DI, Organskalen sowie SHAQ-Score und individuellen Organsymptomen bei Patienten mit SSc

	SHAQ-DI	Analogskala					SHAQ-Score
		RP	DU	GI	Pulmo	global	
Raynaud (n=1085)	0,07	0,34	0,07	0,02	0,06	0,05	0,09
digitale Ulzera (n=585)	0,26	0,22	0,76	0,09	0,11	0,24	0,36
GI-Symptome (n=381)	0,26	0,19	0,16	0,54	0,24	0,30	0,39
Dyspnoe (n=425)	0,32	0,15	0,12	0,26	0,55	0,31	0,42
6-MWT < 500m (n=112)	0,68	0,22	0,05*	0,06*	0,32	0,24	0,58
DLCO < 80% (n=643)	0,09	0,01*	0,02*	0,22	0,53	0,23	0,11
FVC < 85% (n=437)	0,29	0,03*	0,12	0,13	0,19	0,16	0,28
mRSS \geq 4 (n=516)	0,12	0,15	0,14	0,04*	0,08*	0,23	0,15
GFR < 80ml/min (n=422)	0,11	0,06*	0,02*	0,06*	0,20	0,05*	0,11
renale Krise (n=524)	0,13	0,04*	0,05*	0,11	0,09	0,11	0,19
Bewegung (n=1085)	0,28	0,12	0,08	0,13	0,13	0,11	0,27
Anzahl Organe (n = 435)	0,37	0,08*	0,10	0,21	0,29	0,26	0,36

* n. s.

Beurteilung der Korrelationskoeffizienten:

$r = 0$: keine Validität; $0 > r < 0,40$: niedrige Validität; $0,40 \geq r < 0,60$ mittlere Validität; $r \geq 0,60$: hohe Validität

Mittlere bis hohe Validitätskoeffizienten ($r \geq 0,40$) konnten für pulmonale Konstrukte wie Dyspnoe und Diffusionskapazität der Lunge sowie gastrointestinale Beteiligung und den entsprechenden Organskalen gefunden werden. Die höchste Korrelation ließ sich für die Abbildung digitaler Ulzerationen auf der dazugehörigen Analogskala ermitteln ($r = 0,76$). Das Konstrukt Raynaudphänomen wies mit einem Koeffizienten von $r = 0,34$ einen etwas schwächeren Zusammenhang mit der korrespondierenden VAS auf. Auch das Konstrukt

„pulmonale Restriktion“, gemessenen anhand der FVC, zeigte nur einen schwachen Zusammenhang zur pulmonalen VAS ($r = 0,19$).

Ein statistischer Zusammenhang mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,35 und 0,60 fand sich zusätzlich zu den konvergenten VAS auch bei den SHAQ-Scores für digitale Ulzera, GI-Symptome, Dyspnoe und Anzahl betroffener Organe. Bei den entsprechenden SHAQ-DI-Werten waren die Übereinstimmungsraten schwächer ausgeprägt, lediglich bei dem Konstrukt Sechs-Minuten-Gehtest zeigte sich eine hohe Validität ($r = 0,68$).

Für Parameter, die keiner spezifischen Organskala zuzuordnen waren, ergaben sich Korrelationskoeffizienten mit dem jeweiligen SHAQ-DI und SHAQ-Score unterhalb von 0,30, die Validität ist hier eher schwach. Das Konstrukt „Anzahl betroffener Organe“ korrelierte mit SHAQ-DI und SHAQ-Score gleichermaßen, wenn auch in geringerem Ausmaß (0,37 vs. 0,36).

Von einander unabhängige (divergente) Konstrukte zeigten erwartungsgemäß keinen oder nur einen schwachen Zusammenhang zu den untersuchten Scores. So ließ sich beispielsweise keine Korrelation zwischen Raynaudphänomen und der pulmonalen VAS oder zwischen der Stärke der pulmonalen Beeinträchtigung, gemessen mittels DLCO, und der Analogskala für digitale Ulzerationen formulieren. Sämtliche Korrelationskoeffizienten der divergenten Konstrukte schwankten zwischen den Beträgen von 0,01 (kein Zusammenhang) und 0,24 (schwacher Zusammenhang).

In einer gesonderten Untersuchung wurde die Höhe der fünf organspezifischen VAS-Scores bei vorhandenem im Vergleich zu nicht vorhandenem Raynaudphänomen, digitalen Ulzerationen, gastrointestinalen und pulmonalen Symptomen oder betroffenem Bewegungssystem bzw. Beeinträchtigung durch Hautfibrose verglichen. Aus Abbildung 6 ist zu entnehmen, dass die VAS-Scores sensibel Beeinträchtigungen durch diverse Organbeteiligungen widerspiegeln. Patienten mit entsprechenden Organmanifestationen wiesen statistisch signifikant höhere Scores auf als diejenigen ohne Symptomatik ($p < 0,001$), was einer höheren Krankheitsbeeinträchtigung gleich kommt.

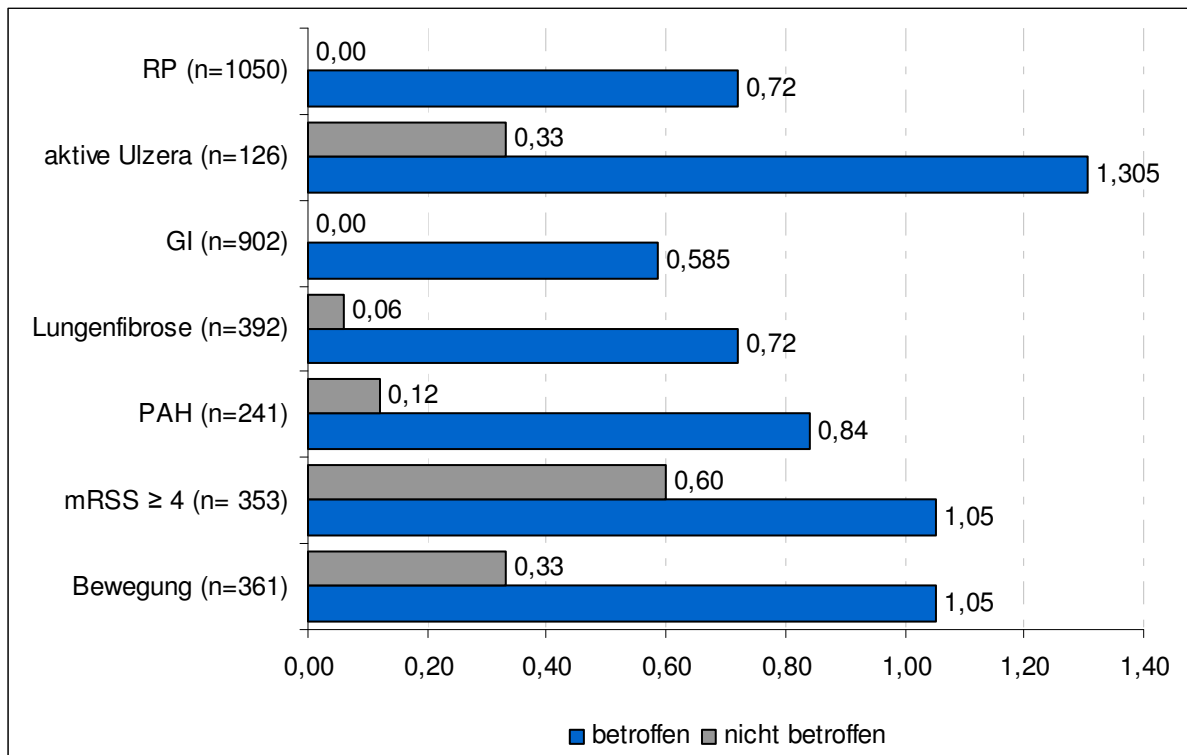


Abbildung 6. Mediane VAS-Scores ausgewählter konvergenter Konstrukte.
Für die Konstrukte Haut- und Bewegungsbeteiligung wurde die VAS für globale Beeinträchtigung herangezogen.

4.2.3.3 DISKRIMINANTE VALIDITÄT

Für die Testung auf diskriminante Validität wurden die Funktionswerte SHAQ-DI und SHAQ-Score der vorliegenden Fragebögen anhand diverser klinischer Ausprägungen untersucht. Es zeigte sich, dass die SHAQ-DI sowohl bei vorhandener als auch bei nicht vorhandener Funktionsstörung geringer ausfielen als die korrespondierenden SHAQ-Scores. Beide Funktionswerte erhöhten sich statistisch signifikant bei positiver klinischer Ausprägung. Beispielsweise gaben Patienten mit digitalen Ulzerationen eine deutlich höhere funktionelle Beeinträchtigung an als diejenigen ohne akrale Läsionen (Tabelle 15).

Tabelle 15. Diskriminante Validität

Klinische Ausprägung	SHAQ-DI		SHAQ-Score	
	ja	nein	ja	nein
Diffuse SSc	0,750 (0,375-1,125)	0,500 (0,188-1,000)**	0,830 (0,396-1,178)	0,624 (0,250-1,077)**
Raynaudphänomen	0,625 (0,250-1,125)	0,375 (0,250-0,750)***	0,686 (0,291-1,149)	0,537 (0,179-0,656)**
Digitale Ulzeration	0,875 (0,500-1,375)	0,375 (0,125-0,875)*	0,997 (0,560-1,409)	0,634 (0,250-1,076)*
GI-Symptome	0,625 (0,250-1,125)	0,375 (0,000-0,625)*	0,736 (0,337-1,191)	0,324 (0,125-0,666)*
Pulmonale Beteiligung	0,625 (0,250-1,125)	0,500 (0,250-1,000)**	0,694 (0,313-1,171)	0,625 (0,188-1,009)*
Bewegungsstörungen	0,688 (0,375-1,250)	0,250 (0,000-0,625)*	0,749 (0,386-1,186)	0,417 (0,111-0,716)*
Hautsklerose	0,625 (0,250-1,125)	0,500 (0,125-0,875)**	0,766 (0,341-1,188)	0,509 (0,250-0,959)*

* p < 0,001; ** p < 0,01; *** p < 0,05

GI-Symptome = mindestens ein Abschnitt des GI-Trakts betroffen (Ösophagus, Ileum, Kolon);
pulmonale Beteiligung = nachgewiesene Lungenfibrose, pulmonale Hypertension oder reduzierte Lungenfunktion;
Bewegungsstörungen = entweder Synovitis, Arthritis, Gelenkkontrakturen, Muskelschwäche oder Atrophie

Es konnten 453 Fragebögen für die Varianzanalyse herangezogen werden. Zu diesen lagen komplette Angaben zur Organbeteiligung der Patienten vor. Untersucht wurden die medianen Werte von SHAQ-DI und SHAQ-Score entsprechend der Anzahl betroffener Organe. Es zeigte sich, dass der SHAQ-DI nur unzureichend die Schwere der Beeinträchtigung widerspiegeln kann, da er erst ab einer sehr starken Organbeteiligung (ab 6 betroffenen Organen) adäquat ansteigt. Hier ist der SHAQ-Score dem erstgenannten deutlich überlegen, weil er sowohl zwischen geringeren und starken Organschädigungen zu differenzieren vermag (p < 0,0001, vergleiche Abbildung 7).

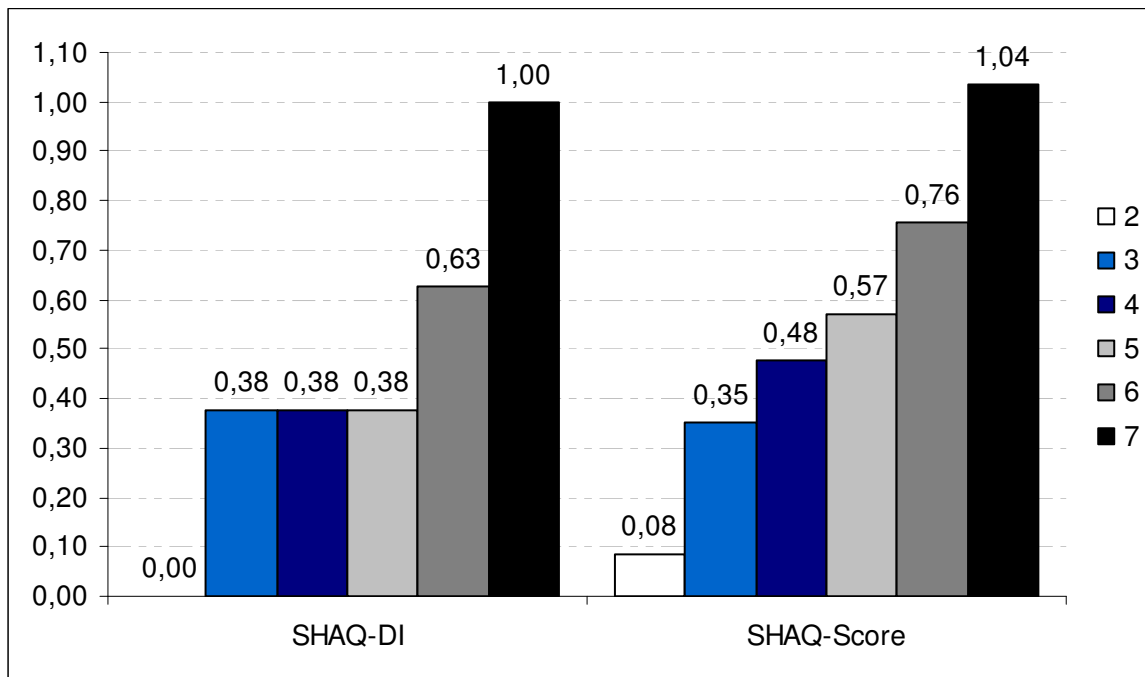


Abbildung 7. Mediane SHAQ-DI und SHAQ-Scores entsprechend der Anzahl betroffener Organe

Zu den untersuchten Organsystemen zählten Raynaudphänomen, digitale Ulzerationen, gastrointestinale, pulmonale, kardiale und renale Schädigungen sowie Bewegungssystem.

4.2.4 ÄNDERUNGSENSITIVITÄT

Es wurden Verlaufswerte von 238 Patienten auf Änderungssensitivität des Fragebogens ausgewertet. Um eine Änderung des Beeinträchtigungsgrades abbilden zu können, musste ein zweiter Fragebogen in einem zeitlichen Abstand von mindestens 9 Monaten vom Patienten ausgefüllt worden sein. Gleichzeitig mussten zeitlich korrespondierende klinische Untersuchungsergebnisse der beteiligten Organe. Untersucht wurden der Verlauf der Behinderungsschwere von Patienten, die entweder bereits zu Beginn der Analyse von einer Organdysfunktion betroffen waren oder welche erst im Verlauf eine Organmanifestation entwickelten. Die mittlere Nachverfolgungszeit betrug 36,5 Monate (24-57 Monate). Die ausgewählte Patientengruppe weist vergleichbare epidemiologische Daten wie die Gesamtkohorte auf. Lediglich der prozentuale Anteil an männlichen Patienten war etwas geringer als in der Ausgangsgruppe (12,6% vs. 15,7%). Patienten, die im Verlauf der Untersuchung verstarben, gehörten ausnahmslos dem Subtyp der diffusen Systemsklerose an (vergleiche Tabelle 16).

Tabelle 16. Demographische und klinische Charakteristika der Patienten mit Verlaufsbeurteilung

	Gesamt	Diffuse SSc	Limitierte SSc	Overlap	UCTD
Patienten, n (%)	238 (100,0)	78 (32,9)	97 (40,8)	44 (18,5)	19 (8,0)
Männlich, n (%)	30 (12,6)	13 (43,3)	6 (20,0)	9 (30,0)	2 (6,7)
Alter bei Erstsymptom, J. (IQR)	45 (32-55)	47 (34-54)	48 (33,5-58)	35 (27-44)	47,5 (38-62)
Alter bei Erstdiagnose, J. (IQR)	53 (40-62)	48 (41-58)	56 (47-64)	46 (33-55)	58 (43,5-64)
Krankheitsdauer, J. (IQR)	10 (5-18)	7(4-13)	11 (7-19)	12 (6-21)	10 (5,75-23)
ausgefüllte SHAQ, n (%)	761 (100,0)	234 (30,7)	332 (43,6)	131 (17,2)	64 (8,4)
Alter bei SHAQ-Ausfüllen, J. (IQR)	58 (48-66)	54 (46-64)	61 (53,5-68)	49 (40-63)	63 (54,5-67)
Verstorben, n (%)	16 (6,7)	16 (100,0)	0	0	0

In der folgenden Tabelle 17 sind die Initial- und Folge-SHAQ-Scores diverser klinischer Parameter der Patienten wiedergegeben. Initial lag der SHAQ-Score in der untersuchten Kohorte bei 0,622, über die Zeit veränderte er sich minimal, aber statistisch signifikant. Im Allgemeinen stieg der SHAQ-Scores über den Beobachtungszeitraum an, gleichbedeutend mit einer Verschlechterung der funktionellen Gesundheit. Besonders starke Änderungen der SHAQ-Scores ergaben sich für dSSc- und Anti-topo 1-AK-positive Patienten, für diejenigen mit Lungenfibrose, PAH oder renaler Krise sowie für Patienten, die im Verlauf der Untersuchung verstarben. Hier war der Folgescore zum Teil doppelt so hoch wie der initiale SHAQ-Score. In der Gruppe der Overlap-Erkrankten sowie bei Patienten mit positivem ACA-Profil verringerte sich der SHAQ-Score im Verlauf. Ein nicht signifikanter Anstieg der SHAQ-Scores ergab sich für ISSc- und UCTD-Patienten, für frühen Krankheitsbeginn (≤ 30 Jahre) bzw. kurzer Krankheitsdauer (≤ 3 Jahre) sowie für PAH.

Tabelle 17. Zeitliche Änderung der SHAQ-Scores

	n	Initial-SHAQ-Score	Folge-SHAQ-Score	p [95% CI]
Gesamt	238	0,622	0,688	0,004 [0,022; 0,141]
Diffuse SSc	78	0,657	0,897	0,0028 [0,046; 0,25]
Limitierte SSc	97	0,533	0,634	0,0863
Overlap	44	0,646	0,561	0,0834
UCTD	19	0,313	0,613	0,0607
Weibliches Geschlecht	208	0,654	0,713	0,0083 [0,015; 0,145]
Männliches Geschlecht	30	0,385	0,441	0,0637
Erstsymptom ≤ 30 Jahre	51	0,563	0,709	0,0294
Erstsymptom ≥ 60 Jahre	40	0,498	0,665	0,0023 [0,085; 0,35]
Erkrankungsdauer ≤ 3 Jahre	59	0,563	0,667	0,3301
Erkrankungsdauer ≥ 7 Jahre	130	0,631	0,725	0,0091 [0,017; 0,172]
ANA positiv	192	0,625	0,688	0,0113 [0,012; 0,142]
Anti-topo 1-AK positiv	59	0,625	0,887	< 0,0001 [0,119; 0,339]
ACA positiv	92	0,631	0,629	0,352
Raynaudphänomen	234	0,622	0,688	0,0044 [0,021; 0,142]
Digitale Ulzera	158	0,666	0,756	0,0054 [0,024; 0,178]
GI-Beteiligung	206	0,662	0,750	0,0042 [0,024; 0,157]
Pulmonale Beteiligung	224	0,625	0,707	0,002 [0,298; 0,321]
Lungenfibrose	100	0,675	0,907	0,0073 [0,285; 0,334]
PAH	94	0,670	0,848	0,1401
Kardiale Beteiligung	204	0,657	0,753	0,0014 [0,036; 0,168]
Beteiligung des Bewegungssystems	188	0,675	0,774	0,003 [0,03; 0,173]
Renale Krise	29	0,700	1,050	0,0149 [0,034; 0,412]
Hautsklerose mRSS ≥ 4	155	0,654	0,752	0,0003 [0,058; 0,204]
Zunahme Organmanifestation	87	0,594	0,641	0,0075 [0,27; 0,229]
Verstorbene	13	0,692	1,213	0,0072 [0,23; 0,844]

Einseitige Testung mittels t-Test für gepaarte Stichproben (n ≥ 50) bzw. Wilcoxon-Rangsummentest (n < 50)
 Signifikante Unterschiede der SHAQ-Score-Differenzen sind gegeben, wenn p < 0,025.

Patienten mit Verschlechterung ihrer sklerodermietypischen Organmanifestationen haben nicht nur höhere SHAQ-Scores, sondern auch höhere Folge-VAS-Scores als Patienten ohne diese Verschlechterung. Gleiches gilt für neu aufgetretene digitale Ulzerationen oder eine pulmonale Hypertension. Umgekehrt wirkt sich eine klinische Besserung positiv auf die Folge-Scores aus, sie verringern sich bzw. steigen weniger stark an (vergleiche Abbildung 8).

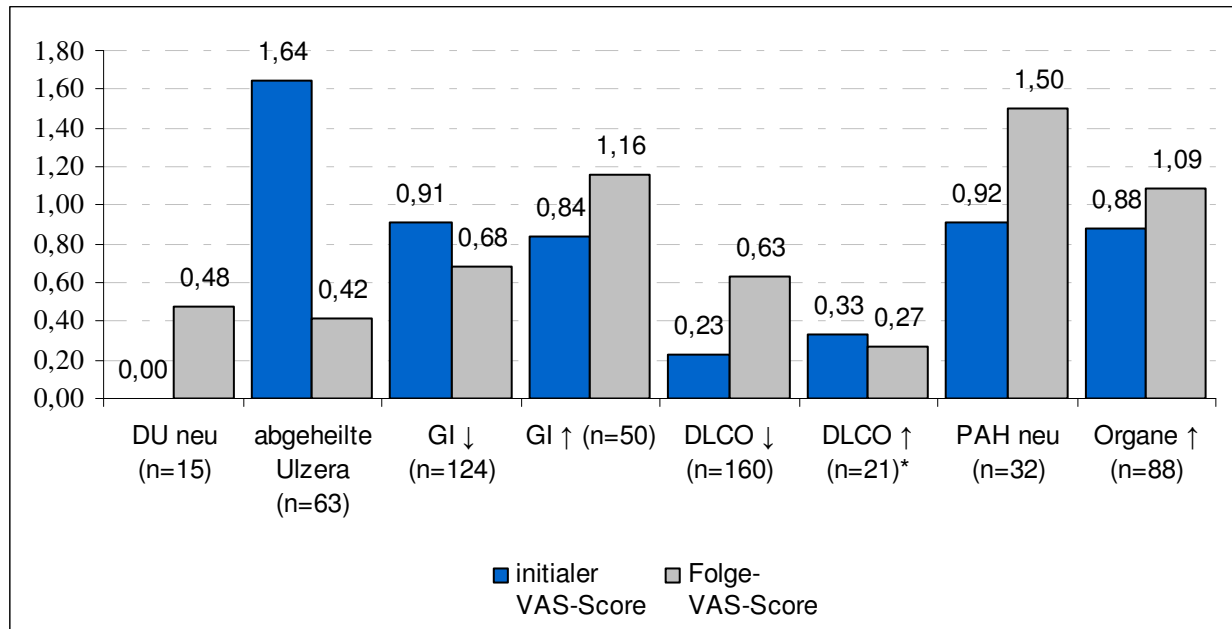


Abbildung 8. Änderungen in VAS-Scores bei klinischer Verschlechterung bzw. Besserung
Sämtliche Änderungen der Scores sind statistisch signifikant auf einem Niveau von $p < 0,02$ mit Ausnahme von *.

DU neu = neu aufgetretene digitale Ulzera;
 abgeheilte Ulzera = vormals offene akrale Läsionen sind im Verlauf verheilt;
 GI ↓ = verringerte GI-Symptome;
 GI ↑ = vermehrte GI-Symptome;
 DLCO ↓ = Verringerung der Diffusionskapazität um mindestens 10% zum Vorwert;
 DLCO ↑ = Verbesserung der Diffusionskapazität um mindestens 10% zum Vorwert;
 PAH neu = neu diagnostizierte pulmonale Hypertension;
 Organe ↑ = Zunahme der Anzahl betroffener Organe (globale VAS)

4.2.5 RISIKOABSCHÄTZUNG

Die Frage einer möglichen Risikoabschätzung für funktionelle Beeinträchtigung anhand des vorliegenden deutschen SHAQs erfolgte anhand von Kontingenztafeln mittels Berechnung des Relativen Risikos. In der nachfolgenden Tabelle 18 sind die relativen Risikorate der Gesamtkohorte und separat für diffuse bzw. limitierte systemische Sklerose für diverse klinische Merkmale oder Organmanifestationen angegeben.

Das höchste Risiko für Beeinträchtigung und verminderte Lebensqualität wiesen SSc-Patienten mit Raynaudphänomen auf. Ihre Risikorate ist 4,7-mal höher als bei Patienten ohne Rot-Weiß-Blau-Verfärbung der Akren. Ein stark erhöhtes Behinderungsrisiko zeigten auch Patienten mit mindestens drei betroffenen Organsystemen (fast vierfaches Risiko) sowie mit gastrointestinaler Beteiligung (fast dreifach erhöhtes Risiko), wobei sich das Behinderungsrisiko für Patienten mit diffuser Hautsklerose und manifester GI-Symptomatik noch erhöht. Patienten mit digitalen Ulzerationen weisen ein 2,5faches Risiko für Beeinträchtigung auf, hier haben Betroffene mit limitierter Sklerose eine höhere Risikorate als diejenigen mit diffuser Sklerose. Kardiale Krankheitsmanifestationen erhöhen das Behinderungsrisiko um das 2,5fache, auch hier steigt es auf das 3,5fache Risiko bei ISSc an. Für weibliche Betroffene, Patienten mit Beteiligung des Bewegungssystems, mit hoher Krankheitsaktivität sowie bei später Krankheitsmanifestation steigt das Risiko bis auf das Doppelte an. Ein gering erhöhtes Risiko für funktionelle Dysfunktion und verminderter Lebensqualität ergab sich für positive antinukleäre und Anti-Topoisomerase1-Antikörper, für eine lange Krankheits- und Raynaudphänomendauer, pulmonale oder renale Beteiligung sowie Hautsklerose.

Als protektiv konnten die Faktoren limitierte systemische Sklerose, männliches Geschlecht, kurze Krankheitsdauer sowie vorhandene Anti-Centromer-Antikörper identifiziert werden.

Tabelle 18. Relative Risikoraten (inklusive der Konfidenzintervalle) für funktionelle Beeinträchtigung

	Gesamtkohorte‡	Diffuse SSc	Limitierte SSc
Diffuse SSc	1,40 [1,405; 1,212]	n.a.	n.a.
Limitierte SSc	0,83 [0,71; 0,968]	n.a.	n.a.
Männliches Geschlecht	0,66 [0,495; 0,872]	0,57 [0,386; 0,847]	0,57 [0,293; 1,123]
Weibliches Geschlecht	1,52 [1,147; 2,019]	1,75 [1,181; 2,588]	1,74 [0,89; 3,415]
Krankheitsdauer ≤ 3 Jahre	0,80 [0,637; 1,002]	0,79 [0,595; 1,046]	0,84 [0,523; 1,353]
Krankheitsdauer ≥ 10 Jahre	1,34 [1,152; 1,562]	1,23 [0,987; 1,527]	1,31 [1,001; 1,706]
Alter bei ED ≤ 30 Jahre	1,28 [1,049; 1,562]	1,39 [1,092; 1,774]	1,23 [0,842; 1,787]
Alter bei ED ≥ 75 Jahre	1,78 [1,27; 2,502]	1,03 [0,256; 4,127]	1,75 [1,038; 2,949]
ANA positiv	1,26 [1,005; 1,577]	1,40 [0,838; 2,323]	1,00 [0,691; 1,453]
Anti-topo-1 positiv	1,36 [1,164; 1,587]	1,19 [0,929; 1,516]	0,37 [0,127; 1,06]
ACA positiv	0,84 [0,714; 0,98]	0,91 [0,597; 1,382]	1,08 [0,80; 1,468]
Krankheitsaktivität	1,67 [1,34; 2,08]	1,47 [1,043; 2,062]	1,67 [1,121; 2,478]
Raynaudphänomen	4,66 [4,574; 13,772]	n.a.	4,62 [0,70; 30,511]
RP ≥ 10 Jahre	1,30 [1,017; 1,666]	1,08 [0,772; 1,511]	1,56 [0,959; 2,534]
Digitale Ulzera	2,42 [1,946; 3,008]	1,62 [1,123; 2,34]	2,79 [2,033; 3,821]
GI-Beteiligung	2,81 [1,945; 4,062]	3,81 [2,064; 7,02]	1,81 [1,077; 3,053]
Lungenfibrose	1,40 [1,195; 1,636]	0,97 [0,753; 1,247]	1,36 [1,049; 1,771]
PAH	1,49 [1,219; 1,824]	1,47 [1,087; 1,999]	1,48 [1,052; 2,094]
mRSS ≥ 4	1,57 [1,194; 2,054]	1,52 [1,517; 3,11]	1,11 [0,737; 1,662]
Herzbeteiligung	2,49 [2,609; 3,202]	2,10 [0,883; 4,985]	3,49 [1,192; 10,217]
Renale Beteiligung	1,32 [1,063; 1,638]	1,19 [0,884; 1,60]	1,24 [0,862; 1,774]
Beteiligung Bewegungssystem	1,98 [1,548; 2,541]	1,60 [1,006; 2,55]	1,87 [1,328; 2,638]
≥ 3 Organe	3,84 [1,661; 8,879]	3,39 [0,929; 12,393]	3,48 [0,935; 12,951]

‡ schließt Overlap und UCTD mit ein.

Patienten mit einem SHAQ-Score größer als 0,86 (cut off) galten als „exponiert“, Patienten mit einem geringeren Score wurden als „nicht exponiert“ gewertet.

Bewertung: vermindertes Behinderungsrisiko = RR < 1; erhöhtes Behinderungsrisiko = RR > 1

5 DISKUSSION

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine retrospektive Validierung der deutschen Fassung des Scleroderma Health Assessment Questionnaires. Eine Anzahl von fast 1100 ausgewerteten Fragebögen ließ repräsentative und statistisch verwertbare Aussagen zu. Überdies übertraf die untersuchte Fallzahl deutlich andere Validierungsanalysen von Sprachversionen des HAQ bzw. SHAQ [84, 106].

5.1 LITERATURVERGLEICH DER EPIDEMIOLOGISCHEN DATEN

Die Einteilung der Unterformen der systemischen Sklerose erfolgte entsprechend der Empfehlungen des DNSS und nach den LeRoy-Kriterien [7, 12].

Entsprechend der Literaturangaben weisen 33% - 37% der Patienten eine diffuse Hautsklerose und 45% - 65% der Patienten eine limitierte Form auf [4, 107, 108]. In dieser Arbeit konnte bei 32% der 435 eingeschlossenen Patienten ein diffuses Verteilungsmuster festgestellt werden, was den Angaben in der Literatur entspricht. Dagegen zeigte sich im Gegensatz zu bislang publizierten Daten lediglich bei 39,5% eine limitierte Form der SSc. Unter anderem kann dies mit dem Umstand erklärt werden, dass Patienten, die nicht eindeutig den LeRoy-Kriterien entsprachen, einer anderen Subform zugeordnet wurden. So erhielten fast ein Fünftel der Patienten (19,8%) die Diagnose Overlapsyndrom und immerhin noch 8,7% wurden als undifferenzierte Kollagenose (UCTD) zusammengefasst. Zudem fehlten in dieser Analyse Patienten mit systemischer Sklerose sine Scleroderma, die häufig auch der limitierten Systemsklerose zugeordnet werden [8].

Weibliche Patienten waren in der Kohorte 5,4 Mal häufiger vertreten als männliche. Dieses Geschlechterverhältnis entspricht den Angaben des DNSS [12].

In der Literatur wird das Erkrankungsalter von SSc-Patienten mit 30 bis 50 Jahren angegeben. In der hier untersuchten Kohorte wurde die Diagnose im Mittel nach 51 Lebensjahren gestellt. Mit einer ersten Krankheitssymptomatik (in der Regel das Auftreten des Raynaudphänomens) im Alter von durchschnittlich 44 Jahren und einer früheren Krankheitsmanifestation bei der Gruppe der diffusen Sklerodermie, ist die hier untersuchte Kohorte mit Literaturangaben vergleichbar [12, 20, 107]. Die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten betrug 9 Jahre, die mittlere Dauer der Raynaudsymptomatik betrug 11 Jahre. Beide Werte waren bei Patienten mit limitierter SSc deutlich größer als bei Patienten mit diffuser SSc (11 vs. 6,5 Jahre bzw. 14 vs. 8 Jahre), wodurch

wesentliche Kriterien der Differenzierung beider Subtypen unabhängig von ihrer Hautbeteiligung erfüllt sind [6, 7].

Nach Angaben in der Literatur lassen sich bei etwa 90% der Patienten mit systemischer Sklerose positive antinukleäre Antikörper, in etwa 28% der Fälle positive anti-Topoisomerase 1-Antikörper sowie bei 36% der Patienten positive anti-Centromer-Antikörper nachweisen [12]. Mit 95% ANA-, 25% Anti-topo1- sowie 37% ACA-Positivität weist diese Kohorte vergleichbare Verteilungen auf. Ebenso ist das Verhältnis der Antikörper bei diffuser bzw. limitierter SSc vergleichbar mit Literaturangaben: rund 81% aller Patienten mit dSSc sind positiv für Anti-topo1, bei rund 9% sind ACA nachweisbar. Dagegen ließen sich bei 77% der ISSc-Patienten ACA, aber nur 13% Anti-topo1 detektieren.

Bei Vergleich verschiedener Organbeteiligungen ließ sich feststellen, dass in der untersuchten Kohorte fast alle Patienten (97%) ein Raynaudphänomen aufwiesen, was mit den Daten in der Literatur konform geht [108, 109]. Eine Hautbeteiligung fand sich bei fast 80% aller Patienten, ein etwas geringerer Anteil als in der Literatur angegeben (88% - 98%) [12, 109]. Ursächlich könnte die Beurteilung der Hautsklerose mittels modifiziertem Rodnan Skin Score sein, der bei verschiedenen Untersuchern unterschiedliche Werte annehmen kann [86]. Gleichzeitig geben Patienten zum Teil eine subjektiv empfundene Hautverdickung an, die sich objektiv jedoch nicht bestätigen lässt.

Übereinstimmend mit der Datenlage in der Literatur war der Gastrointestinaltrakt mit 79,3% das häufigste betroffene innere Organsystem der untersuchten Kohorte [108, 110]. Die Häufigkeit einer Lungenfibrose wird in der Literatur mit einer Streuung zwischen 22% [50] und 74% [110] angegeben. Die in dieser Arbeit untersuchte Patientengruppe wies in mehr als einem Drittel der Fälle (38%) eine Lungenfibrose auf, wobei mehr als doppelt so viele Patienten mit diffuser als mit limitierter Sklerose betroffen waren (88 vs. 39). Auch dieser Befund lässt sich in der Literatur wiederfinden [108, 109].

Die pulmonale Hypertension wird in den Publikationen als derzeit wichtigste Komplikation einer systemischen Sklerose angesehen, die die Überlebenschancen betroffener Patienten deutlich verringert [12, 46, 58]. Die Angabe der Häufigkeit einer sklerodermie-assoziierten PAH schwankt zwischen 16% [12] und 70% [50]. Für die hier untersuchte Kohorte wurde eine Prävalenz von rund 21% gefunden, sie liegt also im angegebenen Bereich.

Auch die Angaben über eine kardiale Beteiligung schwanken in den Quellen stark, so fanden Kahan et al. lediglich bei 7% eine kardiale Affektion [50], Walker et al. konnten dagegen bei bis zu 45% der SSc-Patienten eine Beteiligung des Herzens feststellen [108]. In autopsierten

Sklerodermiepatienten wurden sogar in mehr als der Hälfte aller Fälle Fibrosierungen des Myo- und Endokards sowie eosinophile Nekrosen nachgewiesen [49]. Offen bleibt, wie im Einzelnen die Diagnose Herzbeteiligung definiert wurde. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv ließ sich bei der Hälfte (49,9%) eine kardiale Manifestation nachweisen, womit dieser Anteil sogar noch höher ausfällt als in der Literatur beschrieben. Ein Grund dafür ist in der Berücksichtigung der NT-proBNP-Werte zu suchen, die in dieser Arbeit als Marker einer Herzinsuffizienz herangezogen wurden.

Als eine schwerwiegende Komplikation von prognostischer Bedeutung hinsichtlich Einschränkung, Behinderung und Überleben ist das Auftreten von akralen Ulzerationen zu nennen. Sie treten mit Häufigkeit von 22% bei Patienten mit limitierter Sklerose bis zu 43% bei diffuser Sklerose auf [108]. In dieser Arbeit hatten 35,5% aller Patienten bereits mindestens eine Episode der Ulzerationen, jedoch war der Unterschied zwischen limitierter und diffuser SSc nicht so ausgeprägt (35% vs. 44%).

Eine Nierenbeteiligung galt lange als die Hauptursache SSc-assoziiierter Mortalität [46]. Sie tritt nach Angaben in der Literatur in 14% - 18% der Fälle [12, 110] auf. Die hier untersuchte Kohorte litt in 21,2% an einer renalen Manifestation, was etwas oberhalb der Literaturangaben liegt. Allerdings wurde in dieser Analyse neben renaler Krise auch eine Niereninsuffizienz (GFR \leq 80ml/min) als renale Beteiligung aufgefasst.

Zum Zeitpunkt des Fragebogenausfüllens lag das mediane Alter der Patienten bei 57 Jahren, wobei dSSc-Patienten im Mittel 8 Jahre jünger waren als die Patienten mit lSSc (53 Jahre vs. 61 Jahre). Somit litten die Patienten im Durchschnitt 13 Jahre an der Erkrankung (9 Jahre vs. 14 Jahre) und waren somit potentiell einer Behinderungsgefährdung ausgesetzt.

5.2 BEWERTUNG DER FRAGEBOGEN-SCORES

Die Einteilung der funktionellen Beeinträchtigung bei systemischer Sklerose gemessen anhand des SHAQs erfolgt üblicherweise in drei Schweregraden: keine bis milde Beeinträchtigung (SHAQ-DI < 1,0), moderate Beeinträchtigung (SHAQ-DI 1,0 bis < 2,0) sowie schwere Beeinträchtigung (SHAQ-DI 2,0 bis 3,0). Erhöhte Werte als Ausdruck eines funktionellen Defizits sind dabei bei Patienten mit systemischer Sklerose typisch, sie liegen durchschnittlich im Bereich einer milden Beeinträchtigung [72, 79, 83]. Noch höhere SHAQ-DI-Werte wurden in früheren Untersuchungen für Patienten mit diffuser Hautbeteiligung, mit erhöhter Hautdicke, mit digitalen Ulzerationen, Verdauungsstörungen, pulmonaler Dysfunktion, eingeschränkter Handmobilität sowie Muskel- und Gelenkbeteiligung gefunden [72, 83, 84, 111].

Im Gegensatz zu älteren Untersuchungen erfolgte in dieser Arbeit die Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung nicht nur anhand des SHAQ-DI, sondern auch mittels des von Georges propagierten SHAQ-Scores [84]. Dieser kann ebenso Werte zwischen 0 und 3 annehmen, wobei die Scores häufig höher ausfallen als die korrespondierenden SHAQ-DI-Werte. Die in dieser Untersuchung erhobenen Daten gehen mit den Angaben in der Literatur konform. So liegen der mediane SHAQ-DI bei 0,625 und der SHAQ-Score mit 0,672 im Bereich der milden Beeinträchtigung, wobei Patienten mit diffuser SSc in der Regel einen höheren Score aufweisen als solche mit limitierter Sklerose (Tabelle 6).

Patienten mit vorhandenen klinischen Merkmalen hatten signifikant höhere Scores als die merkmalsnegative Vergleichsgruppe. Besonders deutlich waren die Unterschiede zwischen SHAQ-Scores der Merkmalsausprägungen „digitale Ulzerationen“, „gastrointestinale Beteiligung“, „pulmonale Hypertension“, „Herzbeteiligung“ sowie „mindestens 3 betroffene Organe“ und den Scores für die entsprechenden nicht vorhandenen Merkmale. Hier notierten betroffene Patienten, analog zu älteren Arbeiten, zum Teil doppelt so hohe Werte als die Vergleichsgruppe [72, 83, 84, 111]. Obwohl männliche Patienten signifikant häufiger an einer diffusen Hautsklerose leiden und schwerere Krankheitsverläufe zeigen, wiesen sie in der hier vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu weiblichen Betroffenen geringere SHAQ-Scores (0,453 vs. 0,700) auf, was auch den Ergebnissen kürzlich publizierter Arbeiten entspricht [112, 113] (Tabelle 7).

5.3 BEURTEILUNG DER TESTGÜTE

Die deutsche Fassung des Scleroderma Health Assessment Questionnaires zur Erfassung der funktionellen Gesundheit bei Patienten mit systemischer Sklerose ist ein standardisierter, patientenzentrierter Fragebogen, der einfach und preiswert durchgeführt und ausgewertet werden kann. Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die funktionelle Gesundheit von Patienten mittels SHAQ objektiv, zuverlässig (reliabel) und genau (valide) erfasst werden kann. Der Fragebogen ist zudem in der Lage, sowohl positive als auch negative Änderungen des Gesundheitszustandes, korrekt zu reflektieren und das Risiko für krankheitsbedingte Behinderung abzuschätzen.

5.3.1 RELIABILITÄT

Es konnte gezeigt werden, dass der Fragebogen sowohl in der Testhalbierung als auch in der Untersuchung auf innere Konsistenz eine sehr hohe Reliabilität aufweist. Die deutsche Version des SHAQ muss somit als äußerst zuverlässig gelten. Vergleichbare Daten aus der Literatur fehlen bislang, da der SHAQ bisher kaum im Zentrum der Untersuchungen stand, sondern seinerseits als Kontrolle für andere Funktionsscores bei der systemischen Sklerose diente [69, 70, 114]. Lediglich eine Arbeitsgruppe konnte mittels Test-Retest-Reliabilität eine ähnlich hohe Korrelation für die französische Fassung des SHAQs ermitteln [84].

5.3.2 VALIDITÄT

5.3.2.1 KRITERIUMSVALIDITÄT

Bei der systemischen Sklerose handelt es sich um ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Einen Goldstandard zur Erfassung der SSc-induzierten Behinderung existiert bislang nicht. Die Kriteriumsvalidität des SHAQs wurde deshalb in vergleichbaren Arbeiten anhand eines Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität (SF-36) überprüft. Der SF-36 ist ein vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen, der die Lebensqualität mittels 36 Fragen aus 8 Bereichen der Gesundheit evaluiert [68, 78, 84, 115, 116]. Die Autoren konnten dort zeigen, dass SF-36-Scores, welche die Körperfunktionen reflektieren, in sehr hohem Maße mit dem SHAQ-DI und den organspezifischen visuellen Analogskalen korrelierten ($r = 0,38-0,74$) [84, 116]. Dagegen waren Korrelationen des SHAQ mit psychischen SF-36-Komponenten schwach bis nicht vorhanden ($r = 0,09-0,44$) [68, 84].

Die Überprüfung der Kriteriumsvalidität des SHAQs anhand eines Krankheitsaktivitätsindex wurde bislang nicht vorgenommen. Die Aktivität der systemischen Sklerose galt bis dato bei schwerer Hautverdickung, bei Beteiligung interner Organe, bei vorhandenen laborchemischen Markern der Immunaktivierung und Inflammation oder bei schlechtem Ernährungszustand als offensichtlich [43, 77, 83, 84, 111, 117-119].

In der hier vorliegenden Arbeit wurde zwischen den Aktivitätsscores (SDAI) der Patienten und den dazu gehörigen Funktionswerten SHAQ-DI, SHAQ-Score bzw. mittlerer VAS-Score eine statistisch hoch signifikante, jedoch eher schwache Kriteriumsvalidität gefunden. Sensitivität und Spezifität der genannten Scores waren moderat. Es zeigte sich hinsichtlich Sensitivität und Spezifität sowie der Korrelation mit dem SDAI eine Überlegenheit des SHAQ-Scores gegenüber dem SHAQ-DI.

Kritisch anzumerken ist jedoch, dass die für die Erhebung des Aktivitätsscores notwendige Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder Komplementfaktoren nicht immer bestimmt wurden und somit teilweise die Scores nicht korrekt ermittelt wurden. Auch ist zu überlegen, ob der Aktivitätsscore als Kriterium für die Validierung eines Fragebogens zur funktionellen Gesundheit geeignet erscheint. Die Krankheitsaktivität, ermittelt mittels SDAI, berücksichtigt nicht nur die Selbsteinschätzungen der Patienten, sondern auch Entzündungsparameter. Gerade der Parameter für Inflammation „Blutsenkungsgeschwindigkeit“ ist ein unspezifischer Marker, der auch bei Entzündungen anderer Genese oder bei Tumorerkrankungen pathologische Werte annehmen kann. Der SDAI spiegelt eher eine Momentaufnahme der systemischen Sklerose wieder. Die funktionelle Beeinträchtigung, die durch den SHAQ-Score evaluiert wird, entwickelt sich vermutlich jedoch nicht parallel zur Krankheitsaktivität. Sie ist als zukünftiges Resultat einer aktuellen Krankheitsaktivität anzusehen [77].

5.3.2.2 KONSTRUKTVALIDITÄT

Aufgrund des Mangels eines geeigneten Goldstandards werden neue Testmethoden oder Fragebögen üblicherweise anhand der Konstruktvalidität evaluiert [72, 84]. In dieser Arbeit konnte eine gute Konstruktvalidität des SHAQ gezeigt werden. Es fanden sich mittlere bis hohe Korrelationskoeffizienten für konvergente Konstrukte (Tabelle 14). Steen und Medsger untersuchten in ihrer Arbeit ebenfalls die Organbeteiligungen und deren Korrelation mit den korrespondierenden VAS, präsentierten dabei jedoch schwächere Zusammenhangsmaße ($r = 0,308-0,468$ für DU, $r = 0,335-0,456$ für gastrointestinale und $r = 0,473-0,639$ für pulmonale Konstrukte) [72].

Der Problematik des uneinheitlichen Verhaltens pulmonaler Konstrukte (mittlere Validitätskoeffizienten für Dyspnoe und DLCO, aber schwache Korrelation des 6MWT und minimale Korrelation der FVC) sahen sich auch andere Autoren ausgesetzt. So mussten Chow et al. in ihrer Untersuchung das Fehlen eines statistischen Zusammenhangs zwischen pulmonaler Dysfunktion, wie PAH ($r = 0,06$), verminderter Diffusionskapazität ($r = 0,31$) und Sechs-Minuten-Gehstrecke einräumen ($r = 0,04$) [120]. Georges et al. zeigten hingegen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem SHAQ-Score und einer verminderten DLCO ($r = 0,43$) [84]. Die Eignung des 6MWT als konvergentes Konstrukt der pulmonalen Beeinträchtigung (pulmonalen VAS) ist kritisch zu betrachten. Es wurde bereits in früheren Publikationen nachgewiesen, dass dieser Test wenig spezifisch für Lungenschädigung ist, denn auch Muskelkraft, Kondition, Gelenkschmerzen sowie kardiale Leistungsfähigkeit des Patienten beeinflussen die Länge der Gehstrecke in starkem Maße [121-123].

Die Lungenrestriktion (FVC) zeigte nur einen minimalen Zusammenhang zur pulmonalen Analogskala. Stärkere Korrelationen wurden stattdessen zwischen FVC und SHAQ-DI bzw. SHAQ-Score gefunden (Tabelle 14), was die Ergebnisse von Chow et al. sowie der Arbeitsgruppe um Baron belegt [120, 124]. Erklären lassen sich diese Befunde einerseits dadurch, dass Patienten mit Lungenfibrosen erst spät und wenn, dann nur unspezifische Symptome verspüren. Andererseits sind neben der Lunge auch andere Organsysteme von Fibrosierungen betroffen und schränken den Patienten somit nicht nur pulmonal, sondern im gesamten Allgemeinbefinden ein. Die stärkere Korrelation mit dem SHAQ-Score ist hierfür ein Hinweis.

Im Gegensatz zur Originalpublikation von Steen und Medsger wurde in der hier vorgelegten Arbeit auch das Konstrukt Raynaudphänomen bezüglich seiner korrekten Abbildung auf der VAS untersucht. Es fand sich ein signifikanter, aber schwächerer Zusammenhang ($r = 34$), was sich möglicherweise mit einer Wetter- und Jahreszeitenabhängigkeit der Raynaudsymptomatik erklären lässt. In dem Fragebogen werden die Patienten nach aktueller Beeinträchtigung (der letzten Woche) gefragt. Raynaud tritt jedoch häufiger in Wintermonaten bzw. in kalten Jahreszeiten auf [125], so dass die Patienten nicht konstant unter den Beschwerden leiden. Hier wäre eine genauere Überprüfung mittels eines Raynaudtagebuchs oder eines Raynaud-Aktivitätsscores (z.B. Raynaud Condition Score [118]) ein möglicher Weg, höhere Übereinstimmungen zur visuellen Analogskala zu finden. Merkel et al. wiesen darauf hin, dass das Raynaudphänomen ein multidimensionales Konstrukt sei und demnach mehrere Faktoren Einfluss auf den Beeinträchtigungsgrad nehmen. Zu nennen seien neben der RP-Aktivität auch

digitale Ulzerationen, Schmerzen und funktionelle Beeinträchtigung sowie Stimmungslage [118].

Neben der guten konvergenten Validität ergab sich auch eine sehr gute divergente Validität. Von einander unabhängige Konstrukte zeigten keinen oder nur einen schwachen Zusammenhang ($r = 0,01-0,24$) (Tabelle 14). So ließ sich beispielsweise keine Korrelation zwischen Raynaudphänomen und pulmonaler VAS oder zwischen DLCO und der Analogskala für digitale Ulzerationen formulieren. Diese Resultate bestätigen Steens und Medsgers Ergebnisse [72]. Zusätzlich zu den genannten divergenten Konstrukten zeigten sich weitere Parameter untauglich für die Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung eines Patienten: Niereninsuffizienz, stattgehabte renale Krise sowie Hautsklerose. Es konnten Ergebnisse von Clements et al. bestätigt werden, wonach eine Nierenbeteiligung nur in sehr geringem Maße mit dem SHAQ-DI korrelierte ($r = 0,12$) [83].

Der Einfluss der Hautsklerose auf eine mögliche Behinderung ist inkonstant. So zeigten Steen und Medsger, dass Patienten mit hohem Hautscore signifikant stärker beeinträchtigt sind als Patienten mit geringerer Hautverdickung [72]. Die Autoren um Georges wiesen einen statistisch signifikanten, aber schwachen Zusammenhang zwischen dem SHAQ-Score und der Schwere der Hautbeteiligung nach ($r = 0,36$) [84]. In der hier durchgeführten Untersuchung erwies sich die Schwere der Hautbeteiligung analog zu Hanitschs Resultaten [126] als wenig geeignet eine mögliche krankheitsbedingte Behinderung zu reflektieren. Die visuelle Analogskala für globale Beeinträchtigung war in diesem Falle dem SHAQ-Score überlegen ($r = 0,23$ vs. $r = 0,15$).

5.3.2.3 DISKRIMINANTE VALIDITÄT

In der französischen Validierung des SHAQ wurde erstmals ein Kumulativ-Score (dort SSc-HAQ score genannt) für die Beurteilung der funktionellen Behinderung eingeführt, jedoch konnten keine nennenswerten Vorteile gegenüber dem SHAQ-DI gezeigt werden [84]. Zu ähnlichem Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe um Rannou bei der Evaluation von Behinderung und Lebensqualität von Patienten mit systemischer Sklerose [68]. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten im Vergleich zum bisher in den veröffentlichten Publikationen genutzten SHAQ-DI einen Vorteil des kumulativen SHAQ-Scores. Mittels SHAQ-Score können verschiedene klinische Ausprägungen der Patienten mit SSc sowie verschiedene Schweregrade der Erkrankung unterschieden werden. Patienten mit geringer Organbeteiligung weisen einen deutlich geringeren Grad der funktionellen Beeinträchtigung auf als Patienten mit hoher Anzahl betroffener Organe (Tabelle 15, Abbildung 7). Im Sinne einer diskriminanten Validität

untersuchten Steen und Medsger in ihrer Arbeit Patientengruppen verschiedener klinischer Merkmale. Sie konnten signifikant höhere SHAQ-DIs bei Patienten mit diffuser SSc, mit starker Hautbeteiligung, mit Gelenksschmerzen sowie bei Herz und/oder Nierenaffektion nachweisen [72].

5.3.3 ÄNDERUNGSENSITIVITÄT

Die Untersuchung auf Änderungssensitivität wurde an 761 Fragebögen von 262 Patienten durchgeführt. Dies entspricht einem prozentualen Anteil an der Gesamtkohorte von 60%, eine ähnlich hohe Quote erreichten Schnitzer et al. in ihrer Multicenter-Studie: 63% der anfangs 745 Patienten kamen zur zweiten Evaluation [127]. In der von Steen und Medsger evaluierten Kohorte füllten lediglich 42% der Patienten einen zweiten Fragebogen aus [72].

Mit dieser Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass die deutsche Fassung des SHAQ Veränderungen des Gesundheitszustands bei Patienten mit systemischer Sklerose sensitiv anzeigt. Diejenigen Patienten, die im Verlauf neue Organbeteiligungen entwickelten bzw. deren Organmanifestationen sich verstärkten, zeigten signifikant höhere Folge-Scores als Patienten mit Besserung oder Konstanz ihrer Symptomatik (Tabelle 16, Abbildung 8). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die Autoren des Original-SHAQ: Steen und Medsger konnten zeigen, dass der SHAQ-DI verstorbener Patienten vor dem Tode signifikant anstieg. Ebenso stiegen die DI-Werte bei denjenigen Patienten, deren Hautscore sich verschlechterte. Bei verbesserter Hautdicke und unter der Therapie mit D-Penicillinamin sanken die SHAQ-DI signifikant und reflektierten auf diese Weise eine verbesserte funktionelle Gesundheit. Für die visuellen Analogskalen zeigten die Autoren gleichfalls Änderungssensitivität [72]. Schnitzer et al. konnte in einer longitudinalen Untersuchung ähnliche Resultate liefern: die Autoren zeigten für die gesamte Patientenkohorte eine minimale Änderung des SHAQ-DI um 0,022 Punkte. Höhere Änderungsraten wurden in der Gruppe der Patienten mit diffuser Hautbeteiligung und mit Lungenproblematik gefunden [127].

5.3.4 RISIKOABSCHÄTZUNG

Der (Scleroderma) Health Assessment Questionnaire wurde bislang als Marker für den Nutzen klinischer Interventionen herangezogen und gilt als geeigneter Parameter für Prognosen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs der systemischen Sklerose. Eine konkrete Untersuchung auf SSc-assoziierte Risikofaktoren für eine potentielle Behinderung fehlt bisher [128, 129]. Mit dieser Arbeit wurde erstmals dieser Frage nachgegangen (Tabelle 18). Für die Evaluation

potentieller Risikofaktoren in Bezug auf funktionelle Gesundheit wurden Relative Risikoraten berechnet. Dabei erwiesen sich die in der Literatur genannten Prädiktoren für Mortalität und Morbidität als gleichsam bedeutungsvoll in der Frage des Behinderungsrisikos. Al-Dhaher et al. wiesen in ihrer Publikation bereits auf ein gesteigertes Mortalitätsrisiko bei Beteiligung des Magen-Darm-Trakts und des kardiopulmonalen Systems hin [59], nun konnte auch der negative Einfluss auf die Funktionalität und Lebensqualität gezeigt werden. Sind die kardiorespiratorische Belastbarkeit oder Nahrungsaufnahme und -verdauung gestört, so erleben Patienten nicht nur eine Einschränkung von Körperfunktionen, sondern sind auch ihrer Aktivität und Teilhabe am Leben beschränkt [63].

Patienten mit mindestens drei betroffenen Organsystemen haben ein 3,8fach erhöhtes Risiko, funktionell beeinträchtigt zu sein. Ähnliche Befunde gelten für Patienten mit digitalen Ulzerationen und Beteiligung des Bewegungssystems. Diese Faktoren sind in der Literatur zwar nicht als unabhängige Mortalitätsprädiktoren identifiziert worden, beeinflussen jedoch in besonderem Maße die Aktivitäten des täglichen Lebens für die Patienten [52, 117, 130-132].

Insbesondere eine Affektion der Lungen vermindert die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich und macht heute etwa 50% aller SSc-assoziierten Sterbefälle aus, so dass Patienten in hohem Maße beeinträchtigt sind [46]. Schnitzer et al. zeigten in ihrer kürzlich publizierten Longitudinalstudie, dass neben diffuser Sklerose auch pulmonale Dysfunktionen die stärkste Bedeutung für krankheitsbedingte Behinderung bei systemischer Sklerose darstellt [127].

Ähnliches kann für eine späte Erstmanifestation der Erkrankung festgestellt werden: In verschiedenen Studien wurde eine späte Manifestation als Risikofaktor für schwere Organkomplikationen, wie PAH und renale Krise, sowie SSc-assoziiierter Mortalität festgemacht [55, 133, 134]. Allerdings wird die Definition eines „späten Erkrankungsbeginns“ uneinheitlich verwandt, sie schwankt zwischen vollendetem 65. und 75. Lebensjahr. In dieser Arbeit wurde als späte Erkrankung ein Alter von mindestens 75 Jahren definiert. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, deren systemische Sklerose sich erst im fortgeschrittenen Alter manifestiert, ein fast doppelt so hohes Risiko für verminderte Lebensqualität und gesteigerte Behinderung aufweisen. Patienten mit dSSc sind in größerem Maße dem Mortalitäts- und Behinderungsrisiko ausgesetzt [53-55].

Das SSc-typische Raynaudphänomen kann als der wichtigste Faktor für Einbußen in der funktionellen Gesundheit und der Lebensqualität angesehen werden.

Ein eher gering erhöhtes Behinderungsrisiko konnte für positive antinukleäre und anti-Topoisomerase 1-Antikörper, für eine lange Krankheits- und Raynaudphänomendauer, renale

Beteiligung und Hautsklerose ermittelt werden. Ursächlich dafür sind vermutlich die weitestgehend indirekten Einflüsse der genannten Faktoren auf eine fortschreitende Beeinträchtigung, zumal auch der natürliche Krankheitsverlauf mit progredientem Funktionsverlust einhergeht [127]. Hudson und Kollegen konnten aber auch zeigen, dass ein wichtiger Aspekt der Selbständigkeit, nämlich die Teilhabe am Arbeitsleben, neben anderen Aspekten auch durch die Krankheitsdauer, durch Schmerzen und Schwächegefühl empfindlich erschwert sein kann [135].

Obwohl Steen und Medsger in ihrer retrospektiven Untersuchung an 953 Patienten feststellten, dass sich schwere Organmanifestationen wie renale Krise, Herz-, Lungen- oder gastrointestinale Beteiligung häufig zu Beginn der SSc-Erkrankung einstellen [136], veranschaulicht diese Arbeit einen eher protektiv wirksamen Einfluss auf Behinderung und verminderte Lebensqualität durch eine kurze Krankheitsdauer. Möglicherweise sind Patienten zu Beginn der Erkrankung sowohl physisch als auch psychisch besser in der Lage, mit Komplikationen und behindernden Einschränkungen umzugehen. Im Einklang mit Daten aus der Literatur stellt sich das Vorhandensein von Anti-Centromer-Antikörpern als eher protektiv sowohl für Krankheitsprognose als auch für das Risiko der SSc-verursachten Behinderung dar [36]. Ebenso als protektiv wirksam erwies sich der Faktor männliches Geschlecht, was auch in anderen Publikationen sowohl bei Patienten mit systemischer Sklerose als auch rheumatoider Arthritis gezeigt werden konnte [112, 113, 137, 138]. Unklar bleibt dabei die Ursache für niedrigere SHAQ-Scores bei männlichen Patienten, manifestiert sich doch häufiger die diffuse SSc mit einer schlechteren Prognose [112, 113]. Möglicherweise sind hier Geschlechtsunterschiede in der Schmerzverarbeitung und der individuellen Schmerzschwelle ursächlich [113], diese Frage müsste in weiteren Analysen fokussiert werden.

Die Unterschiede in den Risikoraten der diffusen und limitierten SSc waren inkonstant. In vielen klinischen Ausprägungen zeigten sich keine oder nur minimale Abweichungen. Rannou und andere Autoren begründen dies mit dem Mangel am Fragebogen-Design. Die in den VAS erfragten sklerodermietypischen Organbeschwerden treten in beiden Subtypen der Erkrankungen auf und lassen sich demnach nicht mittels Fragebogen differenzieren [68, 84].

5.4 SCHWÄCHEN DER UNTERSUCHUNG

Diese Arbeit ist nicht frei von Schwächen und möglichen Fehlerquellen. Anzumerken ist, dass es sich um eine retrospektive Untersuchung einer handelt. Monozentrische Kohorten haben häufig den Nachteil, dass sich nur eine geringe Fallzahlen rekrutieren lassen [91]. Allerdings relativierte sich dieses Problem durch die Rekrutierung der Patienten an einem großen Zentrum für systemische Sklerose. Zugleich erwies sich als Vorteil, dass nur wenige Untersucher die Patienten unter gleichen Untersuchungsstandards erfassten und somit die erhobenen Daten besser vergleichbar sind.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist in nicht vollständig ausgefüllten Fragebögen (hier besonders bei den VAS) zu suchen, wodurch SHAQ-Scores unter Umständen fehlerhaft berechnet werden.

Gleiches gilt für nicht vollständig erhobene klinische Daten der Patienten und hier, wie erwähnt, besonders der Laborparameter Komplementfaktoren (C3 und C4) sowie Blutsenkungsgeschwindigkeit, die möglicherweise falsche Ergebnisse bei den Aktivitätsscores (SDAI) ergeben. Dadurch ist der relativ geringe Zusammenhang zwischen SHAQ und Krankheitsaktivität erklärbar. Es zeigte sich aber auch eine inkonsequente Erhebung der Verlaufparameter (Lungenfunktion, Echokardiographie), so dass für die Validitätsanalyse nicht sämtliche Fragebögen untersucht werden konnten. Allerdings konnten in dieser Arbeit deutlich mehr Fragebögen zur Verlaufsbeurteilung und zur Evaluierung der Änderungssensitivität des SHAQ herangezogen werden (70%), als es Steen und Medsger im englischen Original möglich war (42%) [72]. Die Ergebnisse können demnach als aussagekräftig betrachtet werden.

5.5 FAZIT UND NUTZEN FÜR DEN KLINIKER

Die systemische Sklerose ist eine Multisystemerkrankung, die die Lebenserwartung der Betroffenen herabsetzt und mit physischen und psychischen Funktionseinbußen einhergeht.

Obwohl die Erfassung von Behinderung und Einschränkung in den letzten Jahren bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen stark zugenommen hat [76], wurde diesem Aspekt bei Patienten mit systemischer Sklerose im deutschsprachigen Raum bisher kaum Bedeutung beigemessen. Lediglich von Ruof et al. wurde für die deutschsprachige Schweiz ein patientenzentrierter Fragebogen vorgestellt und validiert, der die funktionelle Beeinträchtigung von Patienten mit systemischer Sklerose erfasst [74]. Er hat sich jedoch im klinischen Alltag nicht durchgesetzt. Die globale Beeinträchtigung von SSc-Patienten lässt sich mittels Scleroderma Health Assessment Questionnaire ermitteln.

Mit dieser Arbeit wurde die Anwendbarkeit der bis dato noch nicht validierten deutschen Sprachversion des Scleroderma Health Assessment Questionnaires an einer großen monozentrischen Kohorte belegt. Dieser Fragebogen ist somit ein sinnvolles und nützliches Werkzeug in der Erfassung funktioneller Beeinträchtigung und verminderter Lebensqualität bei Patienten mit systemischer Sklerose.

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich verifizieren, dass die deutsche Version des SHAQ mit seinen Funktionsscores SHAQ-DI und SHAQ-Score ein objektives, valides und reliables Werkzeug zur Erfassung der funktionellen Gesundheit ist. Mit diesem patientenzentrierten Fragebogen, der zudem kostengünstig und schnell auszuwerten ist, wird auf einfache Weise der aktuelle Gesundheitszustand eines Patienten erfasst. Zugleich wird es so möglich, Aussagen über den individuellen Krankheitsverlauf und das Risiko für schwere krankheitsbedingte Beeinträchtigungen zu treffen. Der Fragebogen ist zudem geeignet, den Erfolg klinischer Interventionsstudien zu dokumentieren. Als vorteilhaft gegenüber dem SHAQ-DI erweist sich die Anwendung des SHAQ-Scores als Funktionsparameter. Er vereint sowohl Patientenangaben zur Alltagsbewältigung als auch zu organspezifischen Beschwerden.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Fragestellung

Patienten mit systemischer Sklerose können aufgrund des chronischen Verlaufs und der potentiellen vitalen Bedrohung stark in ihrer funktionellen Gesundheit eingeschränkt sein [72, 139, 140]. Mit dem Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ) wurde von Steen und Medsger eine Erweiterung des seit 30 Jahren genutzten HAQ vorgelegt, welcher die sklerodermietyptischen Organmanifestationen wie Raynaudphänomen, digitale Ulzerationen, gastrointestinale und pulmonale Beschwerden sowie globale Beeinträchtigung in Form von visuellen Analogskalen adressiert [72]. In dieser Arbeit sollte die deutsche Version des SHAQ auf die Gütekriterien Objektivität, Reliabilität und Validität inklusive der Änderungssensitivität hin untersucht und seine Anwendbarkeit bei Patienten mit systemischer Sklerose im deutschsprachigen Raum überprüft werden. Es sollte der Nachweis erfolgen, dass der vorliegende Fragebogen ein geeignetes Mittel ist, eine auf die systemische Sklerose zurückzuführende Beeinträchtigung und Behinderung adäquat zu erfassen und mögliche Risikogruppen innerhalb der heterogenen Patientenpopulation zu identifizieren.

Methode

Für die Validierungsuntersuchung wurde eine vom Deutschen Netzwerk für Systemische Sklerodermie (DNSS) zur Verfügung gestellte deutsche Version des SHAQ genutzt. Der SHAQ besteht aus in 8 Kategorien zusammengefassten 20 Fragen zur Bewältigung alltäglicher Kompetenzen, die vom Patienten mit 0 (keinerlei Schwierigkeiten) bis 3 (unmöglich) bewertet werden können. Kalkuliert wurden der SHAQ-DI, die 5 Organ-VAS, der mittlere VAS-Score sowie der SHAQ-Score. Die einzelnen Scores können Werte zwischen 0 und 3 annehmen, wobei höhere Scores schwerere Beeinträchtigung durch SSc anzeigen.

Für die Überprüfung auf Reliabilität des SHAQ wurden die Methoden der Testhalbierung (Split-Half-Korrelation) sowie der inneren Konsistenz angewandt. Die Testhalbierungsmethode wurde mittels Spearman-Rangkorrelation dargestellt, für die innere Konsistenz wurde Cronbachs Alpha bestimmt. Die Reliabilität ist bei Korrelationskoeffizienten größer als 0,80 gegeben [94].

Die Validität des SHAQs wurde anhand von Kriteriums-, Konstrukt- und diskriminanter Validität überprüft. Die Kriteriumsvalidität wurde anhand des Scleroderma Disease Activity Index mittels Sensitivität, Spezifität sowie „area under the curve“ (AUC) geprüft [91, 103, 104, 141]. Für die Konstruktvalidität wurden klinische Messungen und Erhebungen der Organbeteiligung der

Patienten mit denen durch die Patienten selbst im Fragebogen notierten Beeinträchtigungsschwere verglichen. Anwendung fanden Korrelationsanalysen (Spearman-Rangkorrelation für quantitative Variable und punktbiseriale Korrelation für dichotome Merkmale) sowie Lagetests für unabhängige Stichproben (t-Test und Fisher-Exakt-Test). Hohe Übereinstimmungswerte wurden für konvergente Konstrukte, niedrige für divergente Konstrukte erwartet [95]. Der SHAQ-DI und der SHAQ-Score wurden auf ihre diskriminanten Fähigkeiten hin untersucht.

Für die Änderungssensitivität des SHAQs wurden die Fragebögen derjenigen Patienten ausgewertet, die mindestens zwei Bögen im einen Mindestabstand von 9 Monaten ausfüllten und für die zeitgleich klinische Evaluation erfolgte. Die Evaluation erfolgte anhand von Lagetests (t-Test, Wilcoxon-Rangsummentest).

Potentielle Risikofaktoren für Behinderung wurden mittels Relativem Risiko dargestellt.

Ergebnisse und Diskussion

Die deutsche Fassung des SHAQ ist ein objektives Werkzeug zur Beurteilung der funktionellen Gesundheit von Patienten mit systemischer Sklerose. Bei der Reliabilitätsanalyse fanden sich sehr hohe Korrelationskoeffizienten ($r_{\text{korrr}} = 0,93$ bzw. $\alpha = 0,98$; $p < 0,0001$), wodurch die Zuverlässigkeit der deutschen Version des SHAQ nachgewiesen ist. Der deutsche SHAQ zeigt eine mittlere Kriteriumsvalidität ($r = 0,36$ für SHAQ-Score), eine sehr gute Konstruktvalidität mit mittlerer bis hoher Konvergenzvalidität ($r > 0,40$) sowie minimaler Divergenzvalidität ($r < 0,25$) und eine sehr gute diskriminante Validität. Es zeigte sich zudem eine Überlegenheit des SHAQ-Scores gegenüber dem SHAQ-DI. Der Fragebogen zeigte sich sensitiv für Veränderungen des Gesundheitszustands. Erwartungsgemäß stiegen die Folge-Scores bei klinischer Verschlechterung im Gegensatz zur Gruppe mit Besserung oder Konstanz der Symptomatik signifikant höher an. Relative Risikoraten sind für Patienten mit Organsymptomen signifikant erhöht (RR= 4,7 für Raynaudphänomen RR = 3,8 für ≥ 3 betroffene Organe).

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich verifizieren, dass die deutsche Version des SHAQ mit seinen Funktionsscores SHAQ-DI und SHAQ-Score ein objektives, valides und reliables Werkzeug zur Erfassung der funktionellen Gesundheit sowie der Lebensqualität von Patienten mit systemischer Sklerose ist.

ABSTRACT

Objective

To study the feasibility, reliability, and validity of the German version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ) as a functional score assessing disability and poor quality of life in systemic sclerosis (SSc). Because the value of SHAQ has never been assessed for German patients, we therefore planned to validate the German version in a large monocentric cohort of German-speaking patients according to international recommendations.

Methods

We used the German version provided by the German Network of Systemic Scleroderma (DNSS) and calculated the SHAQ-DI and SHAQ-Score. SHAQ-DI is obtained by calculating the mean of highest scored answer in each of 8 categories. SHAQ-Score is calculated by averaging SHAQ-DI with the 5 organ VAS scores. All Scores range between 0 to 3 with higher scores representing worse functionality and worse outcome.

Reliability was tested using split-half-correlation and internal consistency. Questionnaire is mentioned to be reliable, if correlations coefficients turn out higher than 0.80 [94]. We studied validity of SHAQ by construct, criterion and discriminant validity. Construct validity was assessed by comparing the clinician's assessment of the patient's (organ) disability with the scores noted by the patient in the questionnaire. High correlation coefficients are expected for convergent constructs, poor correlations for divergent constructs respectively [95]. For criterion validity functional scores were compared to valid activity score SDAI evaluating sensitivity, specificity and area under the curve (AUC) [91, 103, 104]. Discriminant validity was tested comparing levels of SHAQ-DI and SHAQ-Score due to different organ manifestations. We tested sensitivity to change for patients with at least two completed SHAQ in a minimum period of 9 months via t-test for paired samples and Wilcoxon's rank sum test. Probability for increased SHAQ scores and decreased functional health due to specific risk factors is measured by relative risk ratio.

Results

A total of 435 consecutive patients fulfilling ACR and DNSS criteria for systemic sclerosis (SSc) [6, 12] from Department of Rheumatology of Charité Berlin were included. From 435 patients 347 were female, median age was 57 years. In total there were 1085 questionnaires available. 223 questionnaires were available for reliability analysis. We found high correlation coefficients

(for split half correlation $r = 0.93$, for internal consistency $\alpha = 0.98$; $p < 0.0001$) and therefore we could show a very good reliability of the German SHAQ.

We found relatively weak criterion validity, whereas construct validity was very good: convergent constructs show high to moderate correlations and divergent constructs fail to correlate. German SHAQ is also able to discriminate between patients suffering from several clinical features and those without organ manifestations.

238 patients filled out questionnaire at least twice and were available for testing SHAQs sensitivity to change. Median SHAQ scores as well as organ VAS showing changes in health status sensitively. We found significantly higher scores in patients developing specific organ involvement in contrast to patients without these developments. Additionally patients with reduced health status had increased scores at follow up visit and scores decreased in group with clinical improvement or stability.

We found high probabilities for SSc associated disability and reduced quality of life in patients suffering from Raynaud's phenomenon (4.7-fold higher risk). An intense amount of involved organs is associated with an almost fourfold risk of disability. A threefold increased risk for disability also was shown in patients with gastrointestinal involvement. Similar high risk ratios were counted for patients with at least 3 involved organs, digital ulcers, and musculoskeletal involvement. Disability and poor quality of life is likely to be protected in male gender and anti centromer autoantibodies positive patients.

Conclusion

The SHAQ with its functional scores SHAQ-DI and SHAQ score is a valid and reliable tool assessing functional disability and quality of life in patients with systemic sclerosis.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barnett AJ. History of Scleroderma. In: Clements PJ, Furst DE, editor. Systemic Sclerosis. 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 1-22.
2. Selye H. Die Sklerodermie und ihre Entstehungsweise. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer 1932.
3. Braun M. Kollagenosen. In: Renz-Polster H, Krautzig S, editor. Basislehrbuch Innere Medizin. 4th ed. München, Jena: Urban & Fischer; 2008. p. 1095-105.
4. Hunzelmann N, Krieg T. Progressive Systemic Scleroderma. In: Hertl M, editor. Autoimmune Diseases of the Skin. 2nd ed. Wien: Springer; 2005. p. 165-82.
5. Knoop H, Arinir U, Kreuter A, Walther JW, Schultze-Werninghaus G, Rohde G. Lungenbeteiligung bei systemischer Sklerodermie. *Pneumologie*. 2009;63:497-507.
6. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23:581-90.
7. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202-5.
8. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(2):78-83.
9. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28:1573-6.
10. Moinzadeh P, Fehr A, Damm B, Krieg T, Hunzelmann N. Deutsches Netzwerk für systemische Sklerodermie. *Hautarzt*. 2007;58(10):858-63.
11. Wigley FM. Scleroderma (Systemic Sclerosis). In: Goldman L, Ausiello Dennis, editor. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
12. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology*. 2008;47(8):1185-92.
13. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease - an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med*. 1972;52(2):148-59.
14. Hofman RW, Greidinger EL. Mixed Connective-Tissue Disease. *eMedicine Rheumatology*; 2008; accessed 2009, October 9; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/335815-print>.
15. Callen JP. Mixed connective tissue disease: an overview. *South Med J*. 1982;75(11):1380-4.
16. Kasukawa R. Mixed Connective Tissue Disease. In: Hertl M, editor. Autoimmune Diseases of the Skin. 2nd ed. Wien: Springer; 2005. p. 245-60.
17. Silman AJ, Black CM, Welsh KI. Epidemiology, Demographics, Genetics. In: Clements PJ, Furst DE, editor. Systemic sclerosis. 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 23-49.
18. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Belisle P, Hudson M, Clarke AE. Scleroderma prevalence: demographic variations in a population-based sample. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):400-4.
19. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(4):223-35.
20. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*. [Review]. 2003;29(2):239-54.
21. Medsger TAJ, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med*. 1971;74(5):714-21.

22. Sternberg EM. Pathogenesis: Environmental. In: Clements PJ, Furst DE, editor. Systemic Sclerosis. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 203-28.
23. Varga J, Jimenez SA. Pathogenesis of Scleroderma: Cellular Aspects. In: Clements PJ, Furst DE, editor. Systemic Sclerosis. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 123-52.
24. Matucci-Cerinic M, Kahaleh BM, LeRoy CE. Vascular Involvement in Systemic Sclerosis. In: Clements PJ, Furst DE, editor. Systemic Sclerosis. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 153-74.
25. Douvas A. Pathogenesis: Serologic Correlates. In: Clements PJ, Furst DE, editor. Systemic Sclerosis. 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 175-202.
26. White B. Pathogenesis: Immune Aspects. In: Clements PJ, Furst DE, editor. Systemic Sclerosis. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 229-50.
27. Fabri M, Krieg T. Pathogenese der systemischen Sklerodermie. *Hautarzt*. 2007;58(10):838, 40-3.
28. Eckes B, Hunzelmann N, Moinzadeh P, Krieg T. Scleroderma - news to tell. *Arch Dermatol Res*. 2007;299(3):139-44.
29. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989-2003.
30. Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(12):679-85.
31. Hach-Wunderle V. Arterielle Gefäßkrankheiten. In: Renz-Polster H, Krautzig S, editor. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4th ed. München: Elsevier; 2008. p. 213-35.
32. Distler JH, Kalden JR, Gay S, Distler O. Vaskuläre Veränderungen in der Pathogenese der systemischen Sklerose. *Z Rheumatol*. 2004;63(4):446-50.
33. Krieg T, Hunzelmann N. Aktuelle pathophysiologische Aspekte der systemischen Sklerose. *Z Rheumatol*. 2006;65(4):275-8.
34. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinérAIR-Sclérodermie study. *Rheumatology*. 2009;48(3):304-8.
35. Koenig M, Dieudé M, Senécal JL. Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2008;7(8):588-93.
36. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010;37(1):42-53.
37. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):139-53.
38. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Akesson A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2003;42(4):534-40.
39. Nguyen B, Assassi S, Arnett FC, Mayes MD. Association of RNA polymerase III antibodies with scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2010;37(5):1068; author reply 9.
40. Riemekasten G, Philippe A, Näther M. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):530-6.
41. Hilmer SB. Klinische Charakteristika der progressiven systemischen Sklerodermie in Abhängigkeit vom Auto-Antikörper-Profil. Bochum: Ruhr-Universität Bochum; 2006.
42. Tuffanelli DL. Systemic Sclerosis. In: Sontheimer RD, Provost TT, editor. *Cutaneous manifestations of rheumatic diseases*. 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 115-39.
43. Krause L, Becker MO, Brueckner CS, et al. Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010;[Epub ahead of print].
44. Black CM, Du Bois RM. Organ Involvement: Pulmonary. In: Clements PJ, Furst DE, editor. Systemic Sclerosis. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 299-331.

45. Farber HW, Loscalzo J. Mechanism of disease: Pulmonary hypertension. *Discov Med.* 2005;5(25):80-7.
46. Steen VD, Medsger TA Jr. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940-4.
47. Müller-Ladner U. Akrale Ischämiesyndrome: vom Raynaud-Syndrom zur systemischen Sklerose. 2nd ed. Bremen: Uni-Med Verlag; 2009.
48. Steen VD. Organ Involvement: Renal. In: Clements PJ, Furst DE, editor. *Systemic Sclerosis.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 425-39.
49. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. Organspezifische Diagnostik von Patienten mit systemischer Sklerodermie: Empfehlungen des Deutschen Netzwerkes für Systemische Sklerodermie (DNSS). *Z Rheumatol.* 2008;67(4):334-6, 7-40.
50. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009;48(Suppl 3):iii45-iii8.
51. Champion HC. The Heart in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008(34):181-90.
52. Bellando Randone S, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(2):339-50.
53. Medsger TA, Jr, Steen VD. Classification, Prognosis. In: Clements PJ, Furst DE, editor. *Systemic Sclerosis.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 51-64.
54. Nihtyanova S, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM.* 2010;103(2):109-15.
55. Hissaria P, Lester S, Hakendorf P, et al. Survival In Scleroderma: Results from the population-based South Australian Register. *Intern Med J.* 2011;41(5):381-90.
56. Assassi S, Del Junco D, Sutter K, et al. Clinical and Genetic Factors Predictive of Mortality in Early Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1403-11.
57. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118(1):2-10.
58. Tyndall A, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809-15.
59. Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):269-77.
60. WHO. International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps (ICIDH). World Health Organization; 1995; accessed 2010, December 11; Available from: <http://www.aihw.gov.au/publications/dis/dda-mnc/dda-mnc-c03.pdf>.
61. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information D. Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit. World Health Organization; 2005; accessed 2010, December 11; Available from: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icf/endaussage/>.
62. Reha Rheinfelden. Rehabilitationsrichtlinie Systemische Sklerodermie. Reha Rheinfelden; accessed 2011, April 16; Available from: http://www.reha-rheinfelden.ch/documents/rehabilitationsrichtlinie_systemische_sklerodermie.pdf.
63. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation. Rehabilitation und Teilhabe: Wegweiser für Ärzte und andere Fachkräfte der Rehabilitation. 2nd ed. Köln: Deutscher Ärzte Verlag; 1994.
64. Sandusky S, McGuire L, Smith MT, Wigley FM, Haythornthwaite JA. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology.* 2009;48(2):165-9.

65. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2005;32(1):51-7.
66. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S14-8.
67. Sandqvist G, Eklund M. Validity of HAMIS: a test of hand mobility in scleroderma. *Arthritis Care Res.* 2000;13(6):382-7.
68. Rannou F, Poiraudou S, Berezné A, et al. Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the Cochin Hand Function Scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Systemic Sclerosis HAQ, and Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey. *Arthritis Rheum* 2007;15(57):94-102.
69. Vanthuyne M, Smith V, Arat S, et al. Validation of a Manual Ability Questionnaire in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):695-703.
70. Baron M, Hudson M, Steele R, Lo E. Validation of the UCLA Scleroderma Clinical Trial Gastrointestinal Tract Instrument Version 2.0 for Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2011;[Epub ahead of print].
71. Mouthon L, Rannou F, Bérezné A, et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1651-5.
72. Steen VD, Medsger TA Jr. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum.* 1997;40(11):1984-91.
73. Ostojić P, Damjanov N. The scleroderma Assessment Questionnaire (SAQ). A new self-assessment questionnaire for evaluation of disease status in patients with systemic sclerosis. *Z Rheumatol.* 2006;65(2):168-75.
74. Ruof J, Brühlmann P, Michel BA, Stucki G. Development and validation of a self-administered systemic sclerosis questionnaire (SySQ). *Rheumatology.* 1999;38(6):535-42.
75. Sigl T, Ewert T, Stucki G. Patientenzentriertes Assessment der funktionalen Gesundheit bei systemischer Sklerodermie - Wo stehen wir? *Z Rheumatol.* [Review]. 2004;63(6):463-9.
76. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of Patient Outcome in Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137-45.
77. Medsger TA, Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychological well-being. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(2):255-73.
78. Lautenschläger J, Mau W, Kohlmann T, Raspe HH, Struve F, Brückle W, Zeidler H. Vergleichende Evaluation einer deutschen Version des Health Assessment Questionnaires (HAQ) und des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH) *Z Rheumatol.* 1997;56(3):144-55.
79. Poole J, Steen VD. The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res.* 1991;4(1):27-31.
80. Poole J, Watzlaf VJ, D'amico F. A five-year followup of hand function and activities of daily living in systemic sclerosis (scleroderma). *J Hand Ther.* 2004;17(4):407-11.
81. Hawley D, Wolfe F. Sensitivity to change of the health assessment questionnaire (HAQ) and other clinical and health status measures in rheumatoid arthritis: results of short-term clinical trials and observational studies versus long-term observational studies. *Arthritis Care Res.* 1992;5(3):130-6.
82. Wolfe F, Hawley DJ. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: a prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol.* 1998;25(11):2108-17.
83. Clements PJ, Wong WK, Hurwitz EL, et al. Correlates of the disability index of the health assessment questionnaire: a measure of functional impairment in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2372-80.

84. Georges C, Chassany O, Mouthon L, et al. Validation of French version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SSc HAQ). *Clin Rheumatol.* 2005;24(1):3-10.
85. Furst DE, Clements PJ, Steen VD, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998;25(1):84-8.
86. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1995;22(7):1281-5.
87. Braun J. Diagnostik bei Lungenerkrankungen. In: Renz-Polster H, Krautzig S, editor. *Basislehrbuch Innere Medizin.* 4th ed. München, Jena: Urban & Fischer; 2008. p. 445-59.
88. Allanore Y, Meune C. N-terminal pro brain natriuretic peptide: the new cornerstone of cardiovascular assessment in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27 (Suppl 54):S59-S63.
89. PKD S. eGFR-Rechner. 2006; accessed 2010, January 10; Available from: <http://www.nierenrechner.de/nierenrechner/GFR-Rechner.htm>.
90. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Using Serum Creatinine To Estimate Glomerular Filtration Rate: Accuracy in Good Health and in Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med.* 2004;141:929-37.
91. Weiß C. *Basiswissen medizinische Statistik.* 4th ed. Heidelberg: Springer-Medizin-Verlag; 2008.
92. Schermelleh-Engel K, Werner, C. *Univariate Mittelwertvergleiche.* Frankfurt: Goethe-Universität Frankfurt am Main, Institut für Psychologie; 2007; accessed 2011, April 29; Available from: http://user.uni-frankfurt.de/~cswerner/multivariate/univariate_tests.pdf.
93. Bortz J. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler.* 6th ed. Berlin: Springer; 2005.
94. Lienert GA, Raatz U. *Testaufbau und Testanalyse.* 6th ed. Weinheim: Psychologie Verlags Union; 1998.
95. Holle R. *Methoden zur Konstruktion und Evaluierung klinischer Scores.* Heidelberg: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Institut für Medizinische Biometrie und Informatik; 1995; accessed 2011, May 19; Available from: http://www.medizinische-fakultaet-hd.uni-heidelberg.de/fileadmin/inst_med_biometrie/pdf/27_Holle_1995_Habilitationsschrift.pdf.
96. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatol.* 1998;25(2):198-9.
97. Lowry R. *Calculators for Statistical Table Entries.* 2010; accessed 2010, May 20; Available from: <http://faculty.vassar.edu/lowry/tabs.html#r>.
98. GraphPad Software I. *GraphPad QuickCalcs.* La Jolla; 1995-2009; accessed 2010, September 11; Available from: <http://graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>.
99. Soper DS. *Statistics Calculators.* Version 3.0. Fullerton; 2010; accessed 2011, August 04; Available from: <http://danielsoper.com/statcalc3/default.aspx>.
100. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika.* 1951;16:297-334.
101. Rammstedt B. *Zur Bestimmung der Güte von Multi-Item-Skalen: Eine Einführung.* Mannheim: Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen; 2004; accessed 2011, May 23; Available from: http://www.ssoar.info/ssoar/files/2010/2221/how-to-reihe_2004_12.pdf.
102. Moosbrugger H, Kelava A. *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2008.
103. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(6):592-8.
104. Valentini G, D'Angelo S, Della Rossa A, et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. IV. Assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:904-5.

105. Igl W. Evaluation von Fragebogen in der Medizin - Theoretische Grundlagen und methodische Umsetzung. Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Medizinische Biometrie und Informatik; 2005; accessed 2011, June 5; Available from: http://web17.srv10.sysproserver.de/wi/pubs/Igl_20051206_EvalFB_Heidelberg_V5_Web.pdf.
106. La Montagna G, Cuomo G, Chiarolanza I, Ruocco L, Valentini G. HAQ-DI Italian version in systemic sclerosis. *Reumatismo*. 2006;58(2):112-5.
107. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, Schottenfeld D. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2246-55.
108. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):754-63.
109. Distler O, Gay S. Sklerodermie. *Internist*. 2010;51(1):30-8.
110. Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. *Ann Rheum Dis*. 2001 Jun;60(6):585-91.
111. Mouthon L, Mestre-Stanislas C, Bérezné A, et al. Impact of digital ulcers on disability and health-related quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):214-7.
112. Nguyen C, Bérezné A, Baubet T, et al. Association of gender with clinical expression, quality of life, disability, and depression and anxiety in patients with systemic sclerosis. *PLoS One*. 2011;6(3):e17551.
113. Nashid M, Khanna PP, Furst DE, et al. Gender and ethnicity differences in patients with diffuse systemic sclerosis - analysis from three large randomized clinical trials. *Rheumatology*. 2011;50(2):335-42.
114. Del Rosso A, Maddali-Bongi S, Sigismondi F, Miniati I, Bandinelli F, Matucci-Cerinic M. The Italian version of the Hand Mobility in Scleroderma (HAMIS) test: evidence for its validity and reliability. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 62):S42-7.
115. Kowal-Bielecka O, Avouac J, Pittrow D, et al. Analysis of the Validation Status of Quality of Life and Functional Disability Measures in Pulmonary Arterial Hypertension Related to Systemic Sclerosis: Results of a Systematic Literature Analysis by the Expert Panel on Outcomes Measures in Pulmonary Arterial Hypertension Related to Systemic Sclerosis (EPOSS). *J Rheumatol*. 2011 [Epub ahead of print].
116. Georges C, Chassany O, Toledano C, et al. Impact of pain in health related quality of life of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2006;45(10):1298-302.
117. Zelenietz C, Pope J. Differences in disability as measured by the Health Assessment Questionnaire between patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: a post hoc analysis of pooled data from two randomised controlled trials in digital ulcers using bosentan. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):2055-6.
118. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2410-20.
119. Khanna D, Yan X, Tashkin DP, et al. Impact of oral cyclophosphamide on health-related quality of life in patients with active scleroderma lung disease: results from the scleroderma lung study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1676-84.
120. Chow S, Pope JE, Mehta S. Lack of correlation of the health assessment questionnaire disability index with lung parameters in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Nov-Dec;26(6):1012-7.
121. Deuschle K, Weinert K, Becker MO, Backhaus M, Huscher D, Riemekasten G. Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S53-9.

122. Schoindre Y, Meune C, Dinh-Xuan AT, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Lack of specificity of the 6-minute walk test as an outcome measure for patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009;36(7):1481-5.
123. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol.* 2009;36(2):330-6.
124. Baron M, Sutton E, Hudson M. The relationship of dyspnoea to function and quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:644-50.
125. Watson HR, Robb R, Belcher G, Belch JJ. Seasonal variation of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1999;26(8):1734-7.
126. Hanitsch LG, Burmester GR, Witt C, et al. Skin sclerosis is only of limited value to identify SSc patients with severe manifestations - an analysis of a distinct patient subgroup of the German Systemic Sclerosis Network (DNSS) Register. *Rheumatology.* 2009;48(1):70-3.
127. Schnitzer M, Hudson M, Baron M, Canadian Scleroderma Research Group, Steele R. Disability in Systemic Sclerosis - A Longitudinal Observational Study. *J Rheumatol.* 2011;38(4):685-92.
128. Furst DE. Outcome measures in rheumatologic clinical trials and systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2008;47(Suppl 5):v29-v30.
129. Sultan N, Pope JE, Clements PJ; Scleroderma Trials Study Group. The health assessment questionnaire (HAQ) is strongly predictive of good outcome in early diffuse scleroderma: results from an analysis of two randomized controlled trials in early diffuse scleroderma. *Rheumatology.* 2004;43(4):472-8.
130. Bérezné A, Seror R, Morell-Dubois S, de Menthon M, et al. Impact of systemic sclerosis on occupational and professional activity with attention to patients with digital ulcers. *Arthritis Care Res.* 2011;63(2):277-85.
131. Steen VD, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009;48(Suppl 3):iii19-24.
132. Morita Y, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Tamakoshi K. Results of the Health Assessment Questionnaire for Japanese patients with systemic sclerosis - measuring functional impairment in systemic sclerosis versus other connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(3):367-72.
133. Manno RL, Wigley FM, Gelber AC, Hummers LK. Late-age Onset Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1317-25.
134. Hügle T, Schuetz P, Daikeler T. Late-onset systemic sclerosis - a systematic survey of the EULAR scleroderma trials and research group database. *Rheumatology.* 2011;50(1):161-65.
135. Hudson M, Steele R, Lu Y, Thombs BD, Canadian Scleroderma Research Group, Baron M. Work disability in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009;36(11):2481-6.
136. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437-44.
137. Tengstrand B, Ahlmén M, Hafström I. The influence of sex on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years. *J Rheumatol.* 2004;31(2):214-22.
138. Chatzitheodorou D, Kabitsis C, Papadopoulos NG, Galanopoulou V. Assessing disability in patients with rheumatic diseases: translation, reliability and validity testing of a Greek version of the Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rheumatol Int.* 2008;28:1091-7.
139. Khanna D, Mansoor A, Furst DE, Ginsburg SS, PARK GS, Hornung R, Tsevat J Health Values of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):86-93.
140. Mouthon L, Rannou F, Bérezné A, et al. Patient preference disability questionnaire in systemic sclerosis: a cross-sectional survey. *Arthritis Rheum.* 2008;50(5):968-73.
141. Minier T, Nagy Z, Balint Z, et al. Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity index, and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2010;49(6):1133-45.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit (einschließlich Abbildungen), die anderen Ursprungs sind, in jedem Einzelfall mit Angabe des Urhebers als solche kenntlich gemacht habe.

Des weiteren versichere ich, dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat, dass sie noch nicht veröffentlicht ist sowie dass ich mich noch nicht anderweitig um einen Doktorgrad beworben habe bzw. einen solchen bereits besitze.

Mir ist die dem Verfahren zugrunde liegende Promotionsordnung der Charité - Universitätsmedizin Berlin vom 22. März 2005 bekannt.

Die von mir vorgelegte Dissertation wurde von Frau Prof. Dr. med. Gabriela Riemekasten aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie am Campus Mitte der Charite - Universitätsmedizin Berlin betreut.

Leipzig, 10.11.2011

Corinna Becker, geb. Herzog

PUBLIKATIONEN

Mitautorenschaften

Krause L, Becker MO, Brueckner CS, et al. Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(11):1951-7

Rotzoll M, Hulverscheidt, M, ed. Nie geschehen. Schreiben über die Pest. Texte aus einem medizinhistorischen Lehrexperiment. Freiburg: Centaurus; 2011.

Poster und Kongressbeiträge

Becker C, Hanke K, Becker MO, Riemekasten G. Validation of German version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ). Abstract and Poster presentation at EULAR congress 2010 in Rome, Italy from 16-19 June 2010

Becker C, Weinert K, Becker MO, Riemekasten G. Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ) – an excellent predictor of outcome in patients with systemic sclerosis. Abstract and Poster presentation at EULAR congress 2011 in London, United Kingdom from 25-28 May 2011

Becker C, Huscher D, Becker MO, Hunzelmann N, Riemekasten G. Additive value of Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ) score over HAQ disability index values for measuring disability and quality of life in patients with systemic sclerosis. Abstract and Poster presentation at EULAR congress 2012 in Berlin, Germany from 6-9 June 2011

Bisher unveröffentlichte Werke

Becker C, Huscher D, Riemekasten G. Validation of German version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ). Berlin 2011:10.

CURRICULUM VITAE

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