

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie  
Campus Virchow Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**MESSEN VON LEBENSQUALITÄT  
CHRONISCH KRANKER KINDER MIT MUKOVISZIDOSE**

VALIDIERUNG DES KRANKHEITSSPEZIFISCHEN FRAGEBOGENS  
ZUR GESUNDHEITSBEZOGENEN LEBENSQUALITÄT  
„CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE REVISED“  
FÜR KINDER MIT MUKOVISZIDOSE UND DEREN ELTERN

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Schmidt  
aus Berlin

Gutachter/in:       1. Prof. Dr. med. Ulrich Wahn  
                          2. Prof. Dr. rer. nat. Karin Lange  
                          3. Prof. Dr. med. Walter Burger

Datum der Promotion: 03.09.2010

## Abstract

### HINTERGRUND

In dieser Arbeit werden die psychometrischen Eigenschaften des deutschen Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) untersucht. Es handelt sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) für Kinder mit Mukoviszidose im Alter von 6 bis 13 Jahren. Der Selbstbericht des Kindes wird mit einem Fremdbbericht durch den hauptbetreuenden Elternteil kombiniert, beide Angaben beziehen sich auf die HRQoL des Kindes.

### METHODEN

Zur Testung der Internen Konsistenz (Cronbach's  $\alpha$ ) sowie der Validität werden 136 Kinder und deren Eltern befragt, die Reproduzierbarkeit wird anhand der zweimaligen Befragung von 20 Kindern und deren Eltern untersucht.

### ERGEBNISSE

Der Selbstbericht zeigt in allen bis auf zwei Dimensionen eine hohe Interne Konsistenz (Cronbach's  $\alpha=0,23-0,77$ ), der Fremdbbericht zeigt hohe Interne Konsistenz in allen Dimensionen (Cronbach's  $\alpha=0,69-0,89$ ). Beide Berichte weisen eine moderate bis hohe Reproduzierbarkeit auf (ICC=0,50-0,94). In der Faktorenanalyse beider Berichte zeigt die Mehrzahl der Items Ladungen von  $> 0,4$  auf den zugehörigen Faktor. Kinder mit milder Erkrankung berichten über eine höhere HRQoL als Kinder mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung; ebenso berichten Jungen im Vergleich zu Mädchen über höhere HRQoL. Kinder mit früher Diagnose weisen im Vergleich zu Kindern mit später Diagnose teils geringere Werte in der HRQoL auf. Die Übereinstimmung zwischen Selbst- und Fremdbbericht differiert in den einzelnen Dimensionen der HRQoL.

### SCHLUSSFOLGERUNGEN

Das kombinierte Kindermodul des deutschen CFQ-R ist ein reliables und valides Messinstrument für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Schulkindern mit Mukoviszidose. Selbst- und Fremdbbericht sollten in Kombination erhoben werden, da sowohl die Kinder als auch die Eltern wichtige Informationen liefern. Der Fragebogen stellt ein neues Patient-Reported Outcome dar, welches in klinischen Fragestellungen sowie in nationalen und internationalen Studien eingesetzt werden kann.

## Abstract

### BACKGROUND

This study evaluates the psychometric properties of the Child and Parent versions of the German CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised), a disease-specific measure of Health-Related Quality of Life (HRQoL) in children with cystic fibrosis (CF). Self-rating is combined with proxy-rating by parents in the use of the questionnaire.

### METHODS

136 children with CF (6 - 13 years) and their parents were recruited to evaluate internal consistency (Cronbach's  $\alpha$ ) and validity, 20 children and parents to examine reproducibility (ICC).

### RESULTS

Cronbach's  $\alpha$  is high in all but two dimensions of the Child version ( $\alpha=0.23-0.77$ ) and for all dimensions of the Parent version ( $\alpha=0.69-0.89$ ). For both questionnaires, reproducibility is moderate to high (ICC = 0.50-0.94). Factor analysis shows loadings of  $> 0.4$  in the majority of items. Higher HRQoL is reported by children with mild disease compared to those with moderate / severe disease; by boys compared to girls and by children with late diagnosis compared to those with early diagnosis. Convergence between self-rating and proxy-rating depends on the dimension.

### CONCLUSIONS

The German CFQ-R, Child and Parent versions, are reliable and valid measures of HRQoL. They should be administered in combination as both, child and parent, provide important information. The measure offers a new patient-reported outcome for clinical purposes as well as for national and international studies in schoolchildren.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. <u>Einleitung</u>	8
1.1. Mukoviszidose	9
1.1.1. Epidemiologie und Pathophysiologie der Mukoviszidose	9
1.1.2. Klinisches Bild und Therapieprinzipien bei Mukoviszidose	11
1.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität	12
1.2.1. Definition der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	12
1.2.2. Geschichte der Lebensqualitätsforschung	14
1.2.3. Ziele der Lebensqualitätsforschung allgemein und speziell bei Kindern mit Mukoviszidose	15
1.2.4. Ungelöste Probleme der Lebensqualitätsforschung und kritische Interpretationen des Konstrukts der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	19
1.2.5. Methoden der Messung und Interpretation Gesundheitsbezogener Lebensqualität	20
1.2.6. Der Cystic Fibrosis Questionnaire Revised	22
1.3. Kognitive Fähigkeiten bei Kindern	24
2. <u>Herleitung der Aufgabenstellung</u>	25
3. <u>Material und Methoden</u>	27
3.1. Patientenkollektiv und Datenerhebung	27
3.2. Der Fragebogen CFQ-R	30
3.3. Statistische Methoden	32
3.3.1. Reliabilität	32
3.3.1.1. Interne Konsistenz	32
3.3.1.2. Reproduzierbarkeit	33
3.3.2. Validität	35
3.3.2.1. Inhaltsvalidität und Augenscheinvalidität	35
3.3.2.2. Konstruktvalidität	35
3.3.2.3. Kriteriumsvalidität (Known Group Validity)	36
3.3.2.4. Konvergente Validität	37
4. <u>Ergebnisbeschreibung</u>	38
4.1. Ergebnisse der Berechnungen zur Reliabilität	38
4.2. Ergebnisse der Berechnungen zur Validität	39
4.2.1. Konstruktvalidität	39
4.2.2. Kriteriumsvalidität (Known Group Validity)	44

4.2.2.1.	Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung	44
4.2.2.2.	Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Mädchen und Jungen	47
4.2.2.3.	Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern mit früher und mit später Diagnosestellung	49
4.2.3.	Konvergente Validität	51
4.3.	Ergebnisse hinsichtlich der Nebengütekriterien	52
4.3.1.	Ökonomie	52
4.3.2.	Akzeptanz, Nützlichkeit und Verständnis	52
4.3.3.	Normierung und Veränderungssensitivität	52
5.	<u>Diskussion</u>	53
5.1.	Diskussion der Objektivität	53
5.2.	Diskussion der Reliabilität	54
5.3.	Diskussion der Validität	57
5.3.1.	Inhaltsvalidität und Augenscheinvalidität	57
5.3.2.	Konstruktvalidität	57
5.3.3.	Kriteriumsvalidität (Known Group Validity)	59
5.3.3.1.	Known Group Validity – Kinder mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung	59
5.3.3.2.	Known Group Validity – Mädchen und Jungen	60
5.3.3.3.	Known Group Validity – Frühe und späte Diagnosestellung	61
5.3.4.	Konvergente Validität	62
5.4.	Diskussion der Nebengütekriterien	64
5.4.1.	Ökonomie	64
5.4.2.	Akzeptanz, Nützlichkeit und Verständnis	64
5.4.3.	Normierung und Veränderungssensitivität	64
5.5.	Stärken und Limitationen des CFQ-R sowie der vorliegenden Studie	65
6.	<u>Schlussfolgerungen</u>	67
7.	Die Items und Antwortmöglichkeiten des CFQk-R und CFQe-R	68
8.	Literaturverzeichnis	71
9.	Erklärung an Eides statt	76
10.	Danksagung	77
11.	Curriculum vitae	78
12.	Publikationsliste	79

## Abkürzungsverzeichnis

CF	Cystische Fibrose, Mukoviszidose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire Revised
CFQe-R	Version für Eltern von Schulkindern
CFQk-R	Version für Schulkinder
CFQ-R 14+	Version für Jugendliche ab 14 Jahren
CFQ-R 18+	Version für Erwachsene
FDA	Food and Drug Administration
FEV <sub>1</sub>	Forciertes Expiratorisches Volumen in einer Sekunde, Maß der Lungenfunktion
HRQoL	Health Related Quality of Life, Gesundheitsbezogene Lebensqualität
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
KINDL	generischer Fragebogen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern
LSG	Längensollgewicht, Maß des Ernährungszustandes
MCID	Minimal Clinically Important Difference
NHP	Nottingham Health Profile, generischer Fragebogen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PCA	Principle Component Analysis, Hauptkomponentenanalyse
PRO	Patient Reported Outcome
QWB-Scale	Quality of Well Being Scale, generischer Fragebogen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität
SF36	Short Form 36, generischer Fragebogen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität
WHO	World Health Organisation

## 1. Einleitung

In der modernen Medizin nimmt der Anteil chronisch kranker Patienten<sup>1</sup> sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter stetig zu. In der langfristigen Betreuung dieser Patienten sind so genannte Patient Reported Outcomes (PROs) hilfreich, um Behandlungskonzepte zu optimieren und beispielsweise den Effekt neuer Therapien zu untersuchen. Es handelt sich hierbei um Endpunkte, die vom Patienten selbst berichtet werden, wie zum Beispiel Symptomskalen oder die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL).

In der Pädiatrie ist insbesondere bei Patienten mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) die Überlebenszeit deutlich angestiegen, die Ursache liegt in der stetigen Verbesserung und Erweiterung der symptomatischen Therapien. Das Messen der HRQoL bietet die Möglichkeit, die Auswirkungen der Krankheit sowie der täglichen Therapien auf das Leben der Patienten zu objektivieren und nachzuvollziehen. Für das behandelnde Personal ergibt sich so eine neue Perspektive auf das Leben mit der Erkrankung, des Weiteren stellt die HRQoL einen wichtigen Outcome-Parameter für klinische Studien dar. Für das Messen der HRQoL bei Patienten mit CF eignet sich am besten ein krankheitsspezifisches Instrument. Für Schulkinder mit Mukoviszidose wurde ein Altersbezogenes Modul des „Cystic Fibrosis Questionnaire Revised“ (CFQ-R) entwickelt, bestehend aus je einem Fragebogen für ein Kind und einen Elternteil.

Voraussetzung für den Einsatz des Kindermoduls des CFQ-R ist eine Untersuchung seiner psychometrischen Eigenschaften, also der Gütekriterien Objektivität, Reliabilität und Validität. Die Objektivität wird durch strukturiertes Fragen gewährleistet. Die Testung der Reliabilität und Validität des Messinstrumentes ist Inhalt der vorliegenden Studie. Als Ausblick werden erste inhaltliche Interpretationen der Befragungsergebnisse dargelegt.

Teile dieser Arbeit wurden im Journal *Health and Quality of Life Outcomes* publiziert (Schmidt et al. 2009).

---

<sup>1</sup> Ausschließlich aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im vorliegenden Text stets die männliche Form gewählt. Selbstverständlich sind immer auch alle weiblichen Personen angesprochen.

## 1.1. Mukoviszidose

### 1.1.1. Epidemiologie und Pathophysiologie der Mukoviszidose

Mukoviszidose ist eine genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung, bei der die exokrinen Drüsen in ihrer Funktion verändert sind. Das klinische Erscheinungsbild ist individuell unterschiedlich, symptomatische Therapien können den Krankheitsverlauf erheblich verlangsamen. Dadurch ist die Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen: Während zu Zeiten der Erstbeschreibung der Mukoviszidose im Jahr 1938 die Lebenserwartung der betroffenen Kinder bei ca. 6 Monaten lag und das kurze Leben darüber hinaus mit großem Leid verbunden war (Davis 2006), liegt das mediane Überleben von deutschen CF-Patienten heutzutage bei 38,6 Jahren (Stern et al. 2008), das von US-amerikanischen CF-Patienten bei 36,5 Jahren (Cystic Fibrosis Foundation. 2008). Das Leben der Patienten ist häufig über lange Zeiten in stabilem Gesundheitszustand möglich. Die steigende Lebenserwartung ist in Abbildung 1 dargestellt.

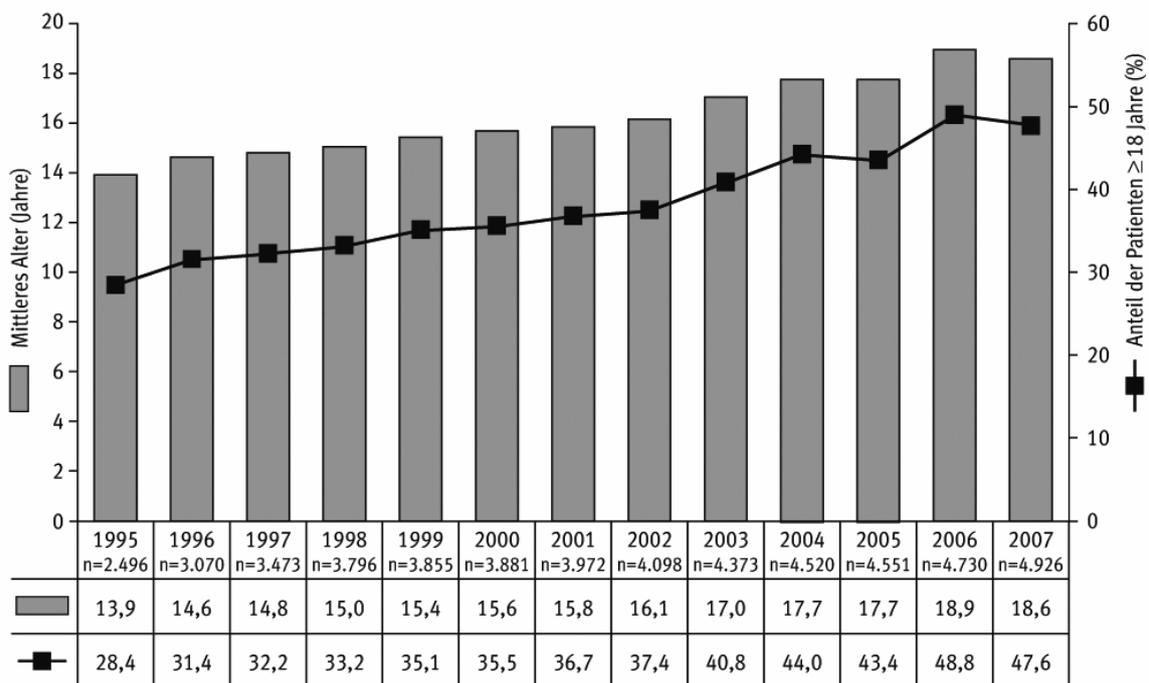


Abb. 4.2: Altersentwicklung der Patienten seit 1995

Abb. 1: Altersentwicklung der Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland. Daten des deutschen CF-Registers 2007 (Stern M. et al. 2008)

Mukoviszidose ist die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit eingeschränkter Lebenserwartung in der westlichen Welt. In Deutschland sind vermutlich 5 % der Bevölkerung heterozygot, die Inzidenz liegt bei ca. 1:2500 Neugeborenen, landesweit sind etwa 8000 Menschen betroffen (Mukoviszidose e.V. 2010).

Krankheitsursache ist eine Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR), einem Ionen-Kanal für den Transport von Chloridionen durch die apikale Membran von Epithelzellen (siehe Abbildung 2) auf Chromosom 7. Der Transport der Chloridionen ist gestört, es folgen eine inadäquate NaCl-Sekretion sowie konsekutive Wasserretention. Das Sekret an der apikalen Membran wird visköser, an der Lunge kommt es unter anderem zur Verminderung der mukoziliären Clearance.

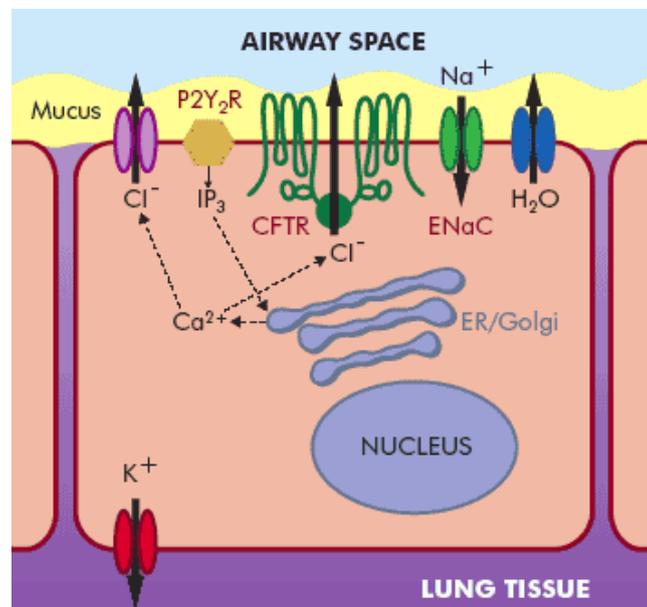


Abbildung 2: Kanäle und Rezeptoren, die an der Sekretion von Ionen und Wasser in den Atemwegen beteiligt sind (www.abpi.org.uk 2009).

Legende:  $Ca^{2+}$  - Calciumion; CFTR - Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator; ENaC - Epithelialer Natrium Kanal; ER – Endoplasmatisches Retikulum;  $IP_3$  - Inosintri-phosphat;  $K^+$  - Kaliumion;  $P2Y_2R$  - Purine nucleotide Rezeptor Typ 2;  $Na^+$  Natriumion;  $Cl^-$  - Chloridion

Bis heute sind ca. 1.500 Mutationen bekannt. Sie werden in fünf Klassen eingeteilt, die häufigste ist die  $\Delta F508$ -Mutation. Krankheitsausprägung und -verlauf sind einerseits abhängig von der Mutationsklasse und von sogenannten „modifier genes“, andererseits von Umwelteinflüssen wie zum Beispiel frühen pulmonalen Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* oder anderen Erregern (O'Sullivan et al. 2009).

### **1.1.2. Klinisches Bild und Therapieprinzipien bei Mukoviszidose**

Krankheitsausprägung und Verlauf sind individuell unterschiedlich. Bei den meisten Patienten stehen die gastrointestinalen und pulmonalen Symptome im Vordergrund, es können jedoch sämtliche exokrine Drüsen des Körpers betroffen sein. Durch das visköse Sekret obstruieren die Ausführungsgänge des Pankreas, es kommt zur fibrösen Umwandlung des Parenchyms mit exokriner Pankreasinsuffizienz und unzureichender Verdauung der Nahrungsfette. Einige Patienten weisen jedoch eine intakte Pankreasfunktion auf, sie werden häufig zu einem späteren Zeitpunkt mit pulmonalen Symptomen auffällig. In der Lunge führt die hohe Viskosität des Sekrets zur Verminderung der pulmonalen Clearance, das Lungengewebe wird geschädigt und Infektionen werden begünstigt.

Typische Manifestationen im Kindesalter sind Mekoniumileus nach der Geburt, Steatorrhoe als Zeichen der exokrinen Pankreasinsuffizienz mit konsekutiver Gedeihstörung sowie rezidivierende pulmonale Infekte. Mit zunehmendem Alter verschlechtert sich der Gesundheitszustand der Patienten. Es treten Komplikationen wie zum Beispiel Bronchiektasen und Lungenemphysem auf. Im Verlauf kommt es zu respiratorischer Insuffizienz mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzdekompensation. Das Cor pulmonale und Komplikationen nach Lungen-transplantation stellen heute die Haupttodesursachen von Patienten mit CF dar.

Es besteht eine hohe Variabilität im Krankheitsverlauf. So haben manche Patienten bereits in der Kindheit stark ausgeprägte Symptome, müssen hohen Therapieaufwand betreiben und verbringen viel Zeit im Krankenhaus. Andere Patienten hingegen bleiben mit vergleichsweise geringem Therapieaufwand über lange Zeit stabil.

Durch die gesteigerte Lebenserwartung ist die Mukoviszidose zu einer bedeutenden chronischen Erkrankung geworden. Eine kausale Therapie gibt es zurzeit nicht. Erste pharmakologische Ansätze werden aktuell entwickelt und an jugendlichen und erwachsenen Patienten erprobt (O'Sullivan et al. 2009).

Es sind zahlreiche symptomatische Therapien verfügbar, um die Zerstörung des Lungengewebes und andere Folgeerscheinungen hinauszuzögern. Sie sind mit großem Aufwand verbunden und reichen von Physiotherapie und autogener Drainage über verschiedene Inhalationen, intravenöse, orale oder inhalative Antibiotika, Einnahme zahlreicher Medikamente bis zu hochkalorischer Zusatzernährung oral oder über eine Magensonde (Petersen 1991).

## **1.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie Mukoviszidose, bei der eine Heilung nicht möglich ist, besteht das Ziel der medizinischen Versorgung darin, das Leben mit der Krankheit so weit wie möglich zu verbessern. Die Steigerung der Lebenserwartung der Patienten kann nicht einziges Ziel der medizinischen Versorgung sein, auch die Verbesserung der Qualität der Lebensjahre sollte Berücksichtigung finden (Cella 1995). Die Fragen, wie Patienten mit einer chronischen Erkrankung ihren Alltag erleben, welche Auswirkungen die Krankheit auf das Leben hat und wie sie mit den komplexen Symptomen und Therapien zurechtkommen, gewinnen für das betreuende Team an Bedeutung.

### **1.2.1. Definition der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Betrachtet man die Definition des Begriffs „Gesundheit“ der WHO von 1946, so fällt auf, dass nicht nur das körperliche Wohl der Menschen im Mittelpunkt des Interesses steht, sondern auch die Befindlichkeit: „a state of complete physical, mental, and social well-being, and not merely the absence of disease or infirmity“ (WHO 1946). Die subjektive Wahrnehmung von Gesundheit unter zusätzlicher Berücksichtigung der psychosozialen Dimension wird als Gesundheitsbezogene Lebensqualität bezeichnet (synonym: Health Related Quality of Life – HRQoL). Es handelt sich um ein multidimensionales psychologisches Konstrukt, welches die körperlichen, mentalen, sozialen, psychischen und funktionalen Aspekte des Befindens und der Funktionsfähigkeit der Patienten aus ihrer eigenen Sicht beschreibt. Der Begriff der Lebensqualität lässt sich nicht nominal definieren, jedoch operational über die vier Komponenten, die in Abbildung 3 dargestellt sind (Bullinger 1991).

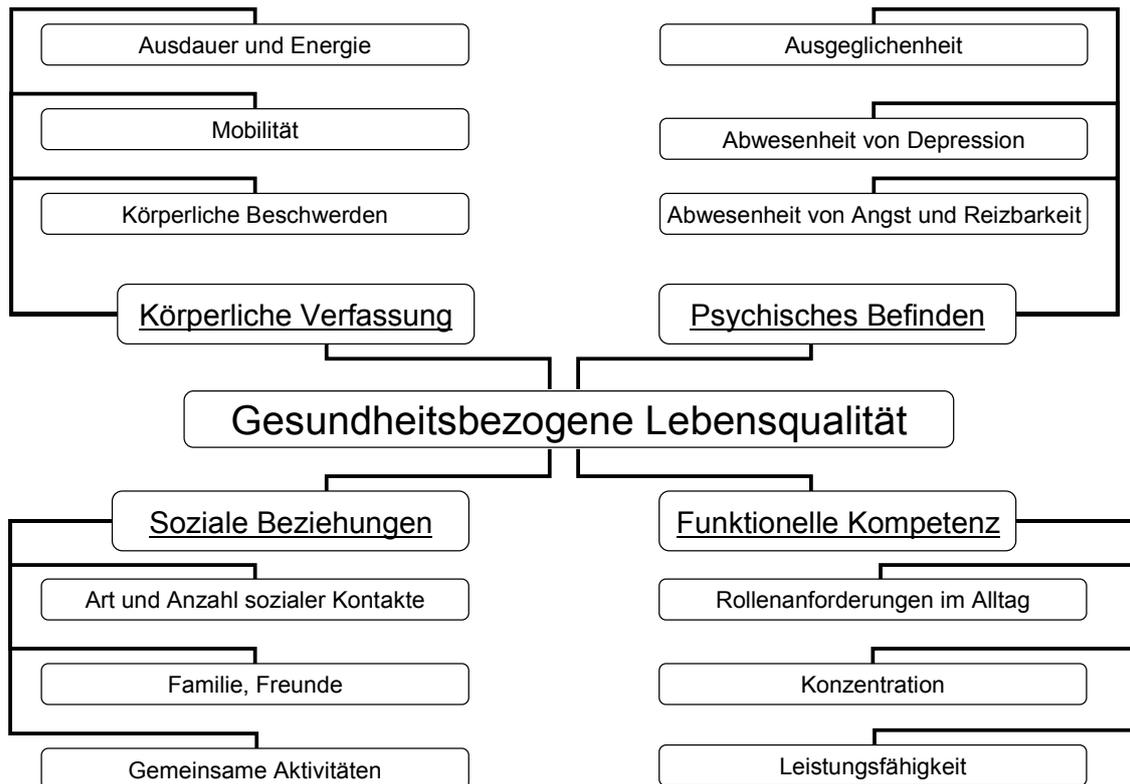


Abbildung 3: Die vier Hauptkomponenten der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (nach Bullinger 1991)

Die HRQoL kann sowohl von der Erkrankung selbst als auch von deren Behandlung beeinflusst werden, wichtig sind außerdem individuelle Einflussgrößen wie Verarbeitung einer Erkrankung sowie die Lebensbedingungen, beispielsweise der sozioökonomische Status (Bullinger et al. 1995).

Jedoch bestimmen nicht nur die tatsächlichen Einschränkungen die HRQoL, auch die Erwartungen einer Person können die subjektive Wahrnehmung der HRQoL beeinflussen. Ähnlich wie bei Schmerz besteht ein Wechselspiel zwischen Erwartung, Adaptation und den Angaben zur Lebensqualität. Eine Person mit hohen Erwartungen wird die real erreichte Lebensqualität weniger schätzen als eine Person mit niedrigen Erwartungen. Die individuelle HRQoL könnte also durch eine Änderung der persönlichen Erwartungen verbessert werden (Cella 1992; Padilla et al. 1992).

Dies wird deutlich, wenn man die HRQoL als Quotienten aus Erleben und Erwartung, wie in Abbildung 4 dargestellt betrachtet:

$$\text{Subjektiv erlebte HRQoL} = \frac{\text{Real erreichte HRQoL}}{\text{Erwartete HRQoL}}$$

*Abbildung 4: Gesundheitsbezogene Lebensqualität als Quotient aus Erleben und Erwartung.*

Ist die Erwartung hoch und der Betrag der realen HRQoL gering, liegt der Quotient unter 1: Die subjektive HRQoL ist schlecht. Liegen die Beträge nahe beieinander oder ist der Betrag der erwarteten HRQoL geringer als der der realen, nähert sich der Quotient dem Betrag 1 oder übersteigt ihn: Die subjektive HRQoL ist dann gut oder sehr gut.

Es kann somit sinnvoll sein, Patienten bei Verschlechterung des Gesundheitszustandes durch psychotherapeutische Begleitung zu helfen, ihre Erwartungen zu verringern, womit die subjektive Lebensqualität gesteigert würde (Cella 1992).

### **1.2.2. Geschichte der Lebensqualitätsforschung**

Als Ursprung der Lebensqualitätsforschung wird ein Editorial betrachtet, in dem K.R. Boucot 1969 über eine moralische Verpflichtung von Ärzten schreibt, die bis dahin in dieser Art nicht thematisiert wurde: Wenn Patienten durch ärztliches Handeln länger lebten, dann solle dieses verlängerte Leben ein gewisses Maß an Zufriedenheit – wenn nicht gar Glück – beinhalten (Boucot 1969).

Diskussionen über die Konzeptualisierung der Lebensqualität begannen daraufhin in den 70er Jahren. Dies war die erste Phase der Lebensqualitätsforschung. Vor allem in der Onkologie befasste man sich mit dem neuen Konzept. Bis dahin war die Länge des Überlebens der meistbetrachtete Outcome-Parameter. Inzwischen gibt es eine breite Akzeptanz dafür, dass die Qualität des Überlebens meist die gleiche Wichtigkeit hat wie die Quantität (Cella 1995). Aaronson stellte seit den späten 80er Jahren Überlegungen dazu an, wie die Lebensqualität gemessen werden kann. Dies stellt die zweite Phase dar (Aaronson 1988). Seit den 90er Jahren, der dritten Phase, werden diese Messinstrumente vermehrt in klinischen Studien eingesetzt (Goss et al. 2007).

### 1.2.3. Ziele der Lebensqualitätsforschung allgemein und speziell bei Kindern mit Mukoviszidose

Warum sollte man die Lebensqualität überhaupt messen? Das Objektivieren einer so subjektiven Variablen bringt methodische Probleme mit sich, die teilweise bis heute nicht gelöst werden konnten. Dennoch ist es für verschiedene Fragestellungen sinnvoll, die Lebensqualität zu messen, da nur so der Versuch unternommen werden kann, sie sowohl gruppenbezogen als auch inter- und intra-individuell zu betrachten (Bullinger et al. 1995).

Bisher kommen in der klinischen Forschung in erster Linie Surrogat-Endpunkte zum Einsatz. Als Surrogat-Endpunkte bezeichnet man Labormessungen oder körperliche Anzeichen, derer man sich anstelle von klinischen Endpunkten bedient. Beispiele für Surrogat-Parameter bei CF sind Entzündungsparameter, Lungenfunktion, mikrobiologische Befunde und bildgebende Verfahren. Problematisch ist die häufig nur geringe Korrelation mit klinischen Endpunkten (Goss et al. 2007). Darüber hinaus sind bei Patienten mit CF die Parameter der Lungenfunktion zunehmend stabil und somit ungeeignet für kurzzeitige Betrachtungen (Zemanick et al. 2010), dies ist in Abbildung 5 dargestellt.

#### CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY: ANNUAL DATA REPORT 2007

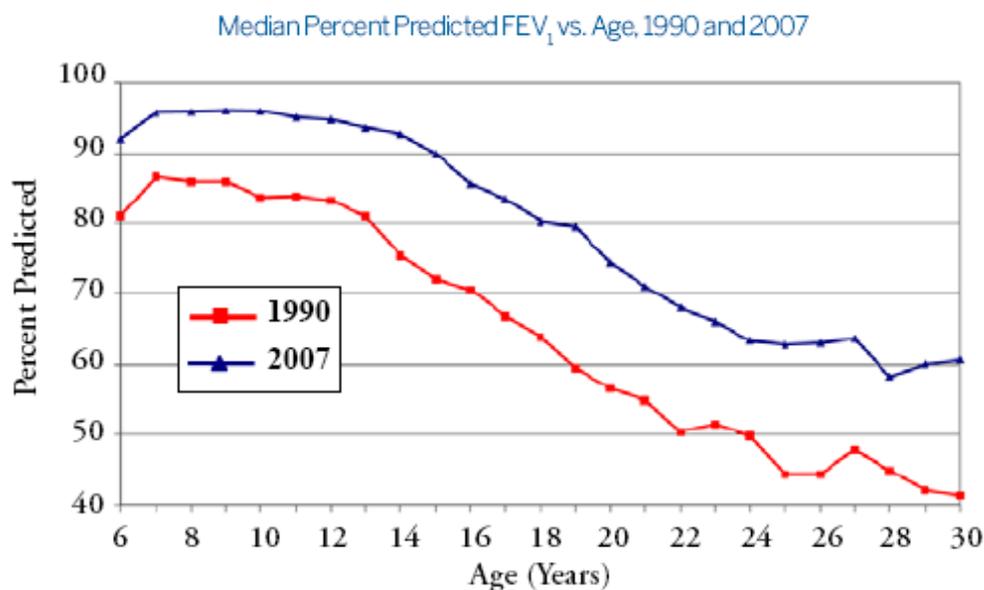


Abbildung 5: Medianer Wert des FEV<sub>1</sub> in Abhängigkeit vom Alter am Beispiel von US-amerikanischen Patienten mit Mukoviszidose. Im Jahr 2007 sind bei den Patienten deutlich höhere Werte der Lungenfunktion zu finden als im Vergleichsjahr 1990 (Cystic Fibrosis Foundation. 2009).

Klinische Endpunkte sind im Vergleich zu Surrogat-Parametern definiert als direkte Messungen davon, wie der Patient sich fühlt, wie er funktioniert oder überlebt. Bei CF gibt es für klinische Studien im Moment nur 2 geeignete klinische Endpunkte: Die pulmonale Exazerbation und die Lebensqualität. Die Überlebenszeit ist – ähnlich wie die Lungenfunktion – seit den enormen Therapieerfolgen bei CF als Outcome-Parameter nur noch bei wenigen Untersuchungen hilfreich: Durch den frühzeitigen Beginn der Therapien ist die mediane Lebenserwartung der Patienten höher, je später sie geboren wurden (siehe Abbildung 6). Effekte auf das Überleben von Patienten mit CF bedürfen heutzutage jahrzehntelanger Beobachtungen.

#### CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY: ANNUAL DATA REPORT 2007

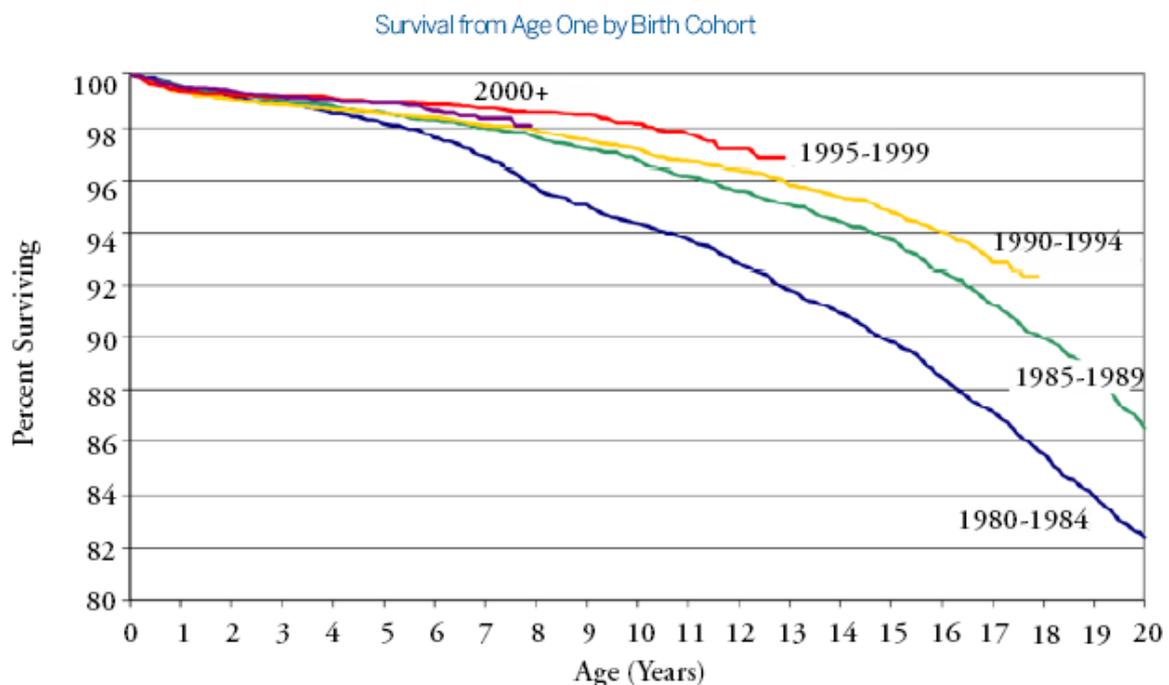


Abbildung 6: Überleben von US-amerikanischen Patienten mit Mukoviszidose in Abhängigkeit von Zeitraum ihrer Geburt. Je später das Geburtsjahr, desto höher ist der Anteil an Patienten, die das Erwachsenenalter erreichen (Cystic Fibrosis Foundation. 2009).

Je nach Fragestellung und Studiendesign sind unterschiedliche Endpunkte sinnvoll. In Studien der Phasen I und II werden vor allem Surrogatparameter verwendet, die Food and Drug Administration (FDA) fordert für Phase 3 Studien jedoch zunehmend einen klinischen Endpunkt als primären Endpunkt (Ramsey et al. 1994; Biomarkers Definitions Working Group. 2001; Rosenfeld 2007).

Patient Reported Outcomes (PRO), also Endpunkte, die vom Patienten selbst berichtet werden, stellen eine bedeutsame Gruppe klinischer Parameter dar, für die es jedoch

bisher nur wenige Messinstrumente gibt. Neben Symptomskalen zählen Fragebögen zur HRQoL zu den wichtigsten PRO. Sie werden für verschiedene Zwecke eingesetzt, die in Abbildung 7 aufgeführt sind (Bullinger et al. 1995; Goss et al. 2007).

**Möglichkeiten des Einsatzes von Fragebögen zur  
Gesundheitsbezogenen Lebensqualität:**

- als primärer oder sekundärer Outcomeparameter in klinischen Studien
- zur Evaluation neuer Interventionen (Pharmaka, Operationen) oder zum Vergleich verschiedener Therapien
- zur Beschreibung von Auswirkungen einer Krankheit auf die Alltagskompetenz von Patienten
- zur Kosten-Nutzen-Analyse von medizinischen Interventionen
- als Hilfe zur klinischen Entscheidungsfindung
- zur Qualitätssicherung

*Abbildung 7: Möglichkeiten des Einsatzes von Fragebögen in der Lebensqualitätsforschung (nach Bullinger and Ravens-Sieberer 1995 sowie Goss and Quittner 2007)*

Durch die systematische Erfassung der Auswirkungen der Krankheit auf das tägliche Leben wird dem medizinischen Personal eine neue, patientenzentrierte Sichtweise eröffnet, die eine Stärkung der individuellen Ressourcen der Patienten sowie ein besseres Verständnis für deren Therapieentscheidungen ermöglicht. Für Krebspatienten konnte eine Verbesserung der Arzt-Patienten-Kommunikation durch Erhebung der HRQoL gezeigt werden (Detmar et al. 2002). Diese ist insbesondere bei chronisch kranken Patienten von elementarer Bedeutung, da informierte, „mündige“ Patienten eine bessere Therapie-Adhärenz aufweisen und eine bessere Prognose haben als uninformierte (Quittner 1998). Bei der Evaluation neuer Therapien ist eine standardisierte Erfassung der Auswirkungen dieser Therapien auf den Patientenalltag sinnvoller und objektiver als das häufig unstrukturierte, offene Fragen (Modi et al. 2003). Landgraf betont die Wichtigkeit internationaler Studien zur Lebensqualität von Kindern für ein tieferes Verständnis dieser Population und für die Beantwortung von Schlüsselfragen „about the ongoing impact of public policies, interventions, therapies and treatments“ (Landgraf 2001). Es gibt Hinweise auf eine

höhere Inzidenz an psychiatrischen, psychosozialen und emotionalen Problemen bei chronisch kranken Kindern (Pless et al. 1991).

Für die Messung der HRQoL von Kindern ist es von Bedeutung, dass das Messinstrument an die entwicklungspsychologischen Stadien der Selbst-wahrnehmung und der Krankheitsverarbeitung angepasst ist. Nach der bisherigen Datenlage ist eine Befragung frühestens ab einem Alter von 6 Jahren sinnvoll, für jüngere Kinder werden aktuell Befragungsinstrumente entwickelt. Der Selbstbericht (Befragung des Kindes) sollte mit einem Fremdbbericht (Befragung eines nahen Verwandten, meist eines Elternteils) kombiniert werden (Clarke et al. 2004; Zemanick et al. 2010).

Ob auch individuelle Therapie-Indikationen aus der Erfassung der HRQoL abgeleitet werden können, wird sich erst nach entsprechenden Untersuchungen sagen lassen. Hierfür werden Normwerte benötigt. Des Weiteren fehlen bisher Daten dazu, inwieweit zum Beispiel psychotherapeutische Interventionen, die gezielt eine Verbesserung der HRQoL von Kindern mit CF erreichen sollen, dies tatsächlich können.

Zusammenhänge zwischen somatischen Therapien und Lebensqualität konnten bereits gezeigt werden. Staab et al. konnten für Kinder mit Atopischer Dermatitis nachweisen, dass eine somatische Therapie beim Kind unter anderem die Lebensqualität der Eltern beeinflusst (Staab et al. 2005). Modi et al. zeigten in einer prospektiven Studie mit Kindern und Jugendlichen mit CF zwischen 6 und 18 Jahren eine Verbesserung der HRQoL in den Dimensionen „Respiratorische Symptome“ und „Gewichtsprobleme“ durch intravenöse Antibiotika bei pulmonaler Exazerbation (Modi et al. 2010).

Eine Betrachtung der HRQoL von Patienten mit Mukoviszidose im Kindesalter ist somit für zahlreiche klinische und wissenschaftliche Fragestellungen von großer Relevanz.

#### **1.2.4. Ungelöste Probleme der Lebensqualitätsforschung und kritische Interpretationen des Konstrukts der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Es liegen bisher keine Daten dazu vor, wie der natürliche Verlauf der Lebensqualität aussieht. Einige Wissenschaftler vermuten, dass jeder Mensch sein persönliches Niveau an Lebensqualität über das gesamte Leben behält. Diesen individuellen, weitgehend stabilen Richtwert bezeichnet man als „set point“. Es sind zum Beispiel vorübergehende Minderungen der Lebensqualität durch Krankheitsexazerbationen oder andere negative Erlebnisse denkbar, nach deren Überwindung der individuelle Normwert wieder erreicht wird (Henrich et al. 1992).

Ob man sich also überhaupt an allgemeinen Normwerten orientieren kann oder ob jeder Patient an „seinem“ Normwert gemessen werden muss, ist noch nicht hinreichend untersucht.

Aufgrund begrenzter Ressourcen und steigender Kosten in der medizinischen Versorgung gewinnt die Betrachtung der HRQoL auch bei Gesundheitsökonomien an Bedeutung, zum Beispiel als Faktor bei Kosten-Nutzen-Analysen. Diese Art der Betrachtung der Lebensqualität birgt jedoch für den individuellen Patienten das Risiko negativer Effekte auf ärztliche Entscheidungsfindungsprozesse am Krankenbett, beispielsweise könnten mögliche Therapien aus Kostengründen zurückgehalten werden (La Puma et al. 1990).

Bei der Interpretation von Messergebnissen der HRQoL sollte bedacht werden, dass die subjektiv erlebte HRQoL teilweise für Außenstehende paradox wirken kann. Dies liegt in der Natur des subjektiven Erlebens. Problematisch bleibt der Nachweis von Kausalitäten bei Veränderung der HRQoL (Herschbach 2002).

### 1.2.5. Methoden der Messung und Interpretation Gesundheitsbezogener Lebensqualität

Es stehen verschiedene Messinstrumente zur Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Verfügung, in Abbildung 8 sind unterschiedliche Messansätze dargestellt. Je nach Fragestellung einer Untersuchung sollte das adäquate Instrument ausgewählt werden (Bullinger et al. 1995; Quittner 1998).

#### **Ansätze zum Messen Gesundheitsbezogener Lebensqualität**

- Selbstbeurteilung ↔ Fremdbeurteilung
- Globale Erfassung ↔ multidimensionale Erfassung
- Generische Instrumente ↔ krankheitsspezifische Instrumente

*Abbildung 8: Unterschiedliche Ansätze zum Messen Gesundheitsbezogener Lebensqualität (nach Bullinger and Ravens-Sieberer 1995)*

Das Erheben des Selbstberichtes ist bei Kindern schwieriger als bei Erwachsenen, dennoch ist es nach Möglichkeit zu bevorzugen. „Im Sinne der Selbsteffizienz ist der Selbstbericht nicht nur für die Forschung unabdinglich, sondern ebenfalls für die Verbesserungsmöglichkeiten in der Praxis und die Entwicklung des Selbstwertgefühles der Kinder von Bedeutung“ (Bullinger et al. 1995).

Bestimmte Messinstrumente für die HRQoL von Kindern erheben diese lediglich aus Sicht der Eltern oder der behandelnden Ärzte (Vogels et al. 1998; Bukstein et al. 2000; Raat et al. 2002). Auf diese Weise wird die subjektive Einschätzung des Kindes nicht erfasst. Idealerweise sollten sowohl die Kinder selbst als auch die Eltern befragt werden, da beide Seiten wichtige Informationsquellen darstellen (Landgraf 1999).

Die multidimensionale Erfassung der HRQoL erlaubt differenziertere Aussagen als eine globale Erhebung. Bei Veränderungen eines Gesamtscores könnte sonst nicht nachvollzogen werden, welcher Art diese Veränderung ist (Cella 1992). Die meisten Messinstrumente erheben die HRQoL multidimensional. Wenige Instrumente erfassen darüber hinaus, wie wichtig die einzelnen Dimensionen für den individuellen Patienten sind (Cella 1995).

Im Erleben von Kindern hängen die Komponenten der Lebensqualität offenbar eng zusammen, beim KINDL, einem generischen Fragebogen für Kinder, zeigte sich zum Beispiel eine hohe Skaleninterkorrelation. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine strenge Differenzierung der Subskalen bei Kindern schwierig ist (Ravens-Sieberer et al. 1998).

Generische, also krankheitsübergreifende Fragebögen können zum Vergleich der Lebensqualität von verschiedenen Populationen eingesetzt werden. Die in ihnen erfassten Dimensionen beschränken sich auf die zuvor beschriebenen generischen Dimensionen (siehe Abb. 3). Diese Instrumente sind vielseitig einsetzbar, können aber nicht immer alle relevanten Aspekte bei unterschiedlichen Patientengruppen abdecken. Mittels eines generischen Bogens, dem Nottingham Health Profile (NHP), fanden Congleton et al. 1997 nur geringe Unterschiede in der HRQoL von Patienten mit CF und Gesunden (Congleton et al. 1996). In einer Verlaufserhebung stellte man fest, dass das NHP bei Patienten mit CF nicht veränderungssensitiv ist. Die Notwendigkeit eines krankheitsspezifischen Messinstruments wurde geschlussfolgert (Congleton et al. 1998). Auch mit anderen generischen Instrumenten wie dem Quality-of-Wellbeing-Scale (QWB-Scale) und dem Short Form 36 (SF36) wurden nur geringe Unterschiede in der HRQoL von Patienten mit CF im Vergleich zu anderen Gruppen gefunden (Munzenberger et al. 1999; Gee et al. 2002).

Der Vorteil krankheitsspezifischer Messinstrumente ist, dass sie auch diejenigen Aspekte erfassen, die bei der spezifischen Krankheit für die Patienten eine Rolle spielen. Bei Kindern mit Mukoviszidose ist hier zum Beispiel die Belastung durch tägliche Inhalationen und Tabletteneinnahme zu nennen. Diese Aspekte können nicht Teil eines generischen Bogens sein, da sie für Gesunde oder Kinder mit anderen Erkrankungen nicht relevant sind. So kann man die Ergebnisse von Erhebungen mit spezifischen Instrumenten zwar nicht mit denen von anderen Patientengruppen oder Gesunden vergleichen, jedoch stellen sie die einzige Möglichkeit zur Erfassung sämtlicher relevanter Aspekte dar.

Ein krankheitsspezifischer Fragebogen aus England ist für Patienten mit CF für Jugendliche und Erwachsene verfügbar, nicht aber für Kinder (Gee et al. 2000).

Für einige generische Fragebögen existieren krankheitsspezifische Zusatz-Items. Einen interessanten Ansatz bietet der Fragebogen zur Patientenzufriedenheit von Goldbeck et

al., da hier nicht nur die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität erfasst werden, sondern auch, wie wichtig die jeweilige Dimension für den Patienten ist. Auf dieser Grundlage wird die gewichtete Zufriedenheit kalkuliert (Goldbeck et al. 2003). Jedoch sind bei diesem Fragebogen die CF-spezifischen Aspekte der Lebensqualität nicht vollständig repräsentiert, es fehlt zum Beispiel das „Psychische Wohlbefinden“ und das „Körperbild“.

Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern mit Mukoviszidose messen zu können, bedarf es eines spezifischen Messinstrumentes für diese Altersgruppe.

### **1.2.6. Der Cystic Fibrosis Questionnaire Revised**

Aus dem Bedarf eines CF-spezifischen Messinstrumentes für die gesundheitsbezogene Lebensqualität heraus wurde in Frankreich von der Arbeitsgruppe von Bernadette Henry der Cystic Fibrosis Questionnaire entwickelt, der neben generischen Dimensionen auch die krankheitsspezifischen Dimensionen „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „Gewichtsprobleme“ sowie Module für „Respiratorische Symptome“, „gastrointestinale Symptome“ und eine Skala zur „Subjektiven Gesundheitseinschätzung“ enthält.

Die Entwicklung des CFQ begann 1994, sie wurde von der Firma Hoffmann-La Roche initiiert und am Institut für Gesundheitsökonomie und Lebensqualitätsforschung ARCOS in Frankreich durchgeführt. Es existieren Versionen für Jugendliche (CFQ 14+) und Erwachsene (CFQ 18+) sowie ein Kindermodul, bestehend aus einem Bogen für Schulkinder (CFQk – Selbstbericht) und einem Bogen für deren Eltern (CFQe – Fremdbbericht), in dem beide über die Lebensqualität des Kindes berichten.

Der CFQ wurde in drei Phasen entwickelt: Zuerst wurde ein Konzept erarbeitet, dann erfolgte die Itemgenerierung durch halbstrukturierte Interviews. So wurde ein vorläufiger Fragebogen erstellt, der auf seine Verständlichkeit getestet wurde. In der zweiten Phase wurden die Items reduziert und Antwortskalen entwickelt. Die Items wurden bestimmten Gruppen zugeordnet, den Dimensionen der HRQoL. Grundlage bildete eine Querschnittsstudie mit 141 Eltern und deren Kindern. In Phase drei erfolgte die psychometrische Testung des CFQk und CFQe in drei Studien mit insgesamt 85 Eltern und ihren Kindern (Henry et al. 2003).

Die deutsche Adaptation des Cystic Fibrosis Questionnaire wurde entsprechend den Empfehlungen zur interkulturellen Adaptation von Lebensqualitätsinstrumenten

durchgeführt: Nach der Übersetzung ins Deutsche durch eine zweifach qualifizierte Diplom-Übersetzerin und -Psychologin erfolgten Rückwärtsübersetzungen von zwei unabhängigen französischen Muttersprachlern. Diese beiden waren blind bezüglich der Ziele und Konzepte der beiden Erhebungsinstrumente. Die anschließend im Team entstandene Konsensusversion wurde nach einem Vortest noch leicht verändert und anschließend an einer Gruppe von 44 Kindern und deren Eltern psychometrisch getestet. Die psychometrischen Eigenschaften dieser ersten deutschen Version des CFQk und CFQe waren nicht zufrieden stellend (Wenninger, unveröffentlichte Daten). Die parallel dazu ins US-Amerikanische übersetzte Version des CFQ zeigte ebenfalls ungenügende psychometrische Eigenschaften. Aus diesem Grunde erfolgte die umfassende Überarbeitung der Fragebögen für alle Altersgruppen in Kooperation mit der Arbeitsgruppe um Alexandra Quittner in den USA (Quittner et al. 2000; Henry et al. 2003; Modi et al. 2003; Wenninger et al. 2003; Quittner et al. 2005). Die Revision beinhaltete das Streichen und Umformulieren einiger Items. Der revidierte CFQ, der CFQ-R, zeigte gute psychometrische Eigenschaften in den deutschen Versionen für Jugendliche (CFQ-R 14+) und Erwachsene (CFQ-R 18+) (Wenninger et al. 2003). Die Versionen des CFQ-R sind bis auf die Sprache identisch zu den US-amerikanischen Versionen. Der Bogen für Jugendliche sowie der Bogen für Erwachsene sind in verschiedenen Sprachen validiert worden und ermöglichen somit internationale Studien (Quittner et al. 2000; Henry et al. 2003; Wenninger et al. 2003; Klijn et al. 2004; Quittner et al. 2005; Bregnballe et al. 2008).

Die revidierten Versionen für Kinder und Eltern heißen CFQk-R und CFQe-R. Sie bestehen aus 35 bzw. 44 Items.

### **1.3. Kognitive Fähigkeiten bei Kindern**

Das Kindermodul des CFQ-R ist für Kinder im Schulalter bis zum Beginn der Adoleszenz entwickelt worden. Ein Selbstbericht von Kindern zur subjektiv erlebten HRQoL sollte an die kognitiven Fähigkeiten der Kinder angepasst sein.

Glaser et al. konnten zeigen, dass eine Befragung bei Kindern ab 5 Jahren sinnvoll ist (Glaser et al. 1999). Der Übergang von Kindheit zu früher Adoleszenz bzw. Pubertät wird in der Entwicklungspsychologie in einem Alter von 13 Jahren festgestellt (Ravens-Sieberer et al. 1998). Die Übergänge sowohl vom nicht befragungsfähigen zum befragungsfähigen Kind als auch vom Kind zum Adoleszenten sind fließend. Es ist davon auszugehen, dass eine einheitliche Befragung von Kindern im Alter zwischen 6 und 13 Jahren dem idealen Vorgehen am ehesten entspricht.

## 2. Herleitung der Aufgabenstellung

Das Kindermodul des CFQ-R stellt ein neues Messinstrument für die HRQoL von Schulkindern mit Mukoviszidose dar. Bei allen Messinstrumenten sollte vor dem Einsatz eine Testung der psychometrischen Eigenschaften erfolgen.

Für die französische sowie die amerikanische Version sind diese Testungen bereits erfolgt (Henry et al. 2003; Modi et al. 2003), nun gilt es zu prüfen, ob auch die revidierte deutsche Version die Gütekriterien für Messinstrumente erfüllt.

Die Hauptgütekriterien von Messinstrumenten sind Objektivität, Reliabilität sowie Validität. Neben Hauptgütekriterien sind auch Nebengütekriterien wichtig zur Beurteilung eines Tests. Man unterscheidet hier Normierung, Vergleichbarkeit, Ökonomie, Akzeptanz bei Probanden und Anwendern sowie seine Nützlichkeit (Bühner 2004).

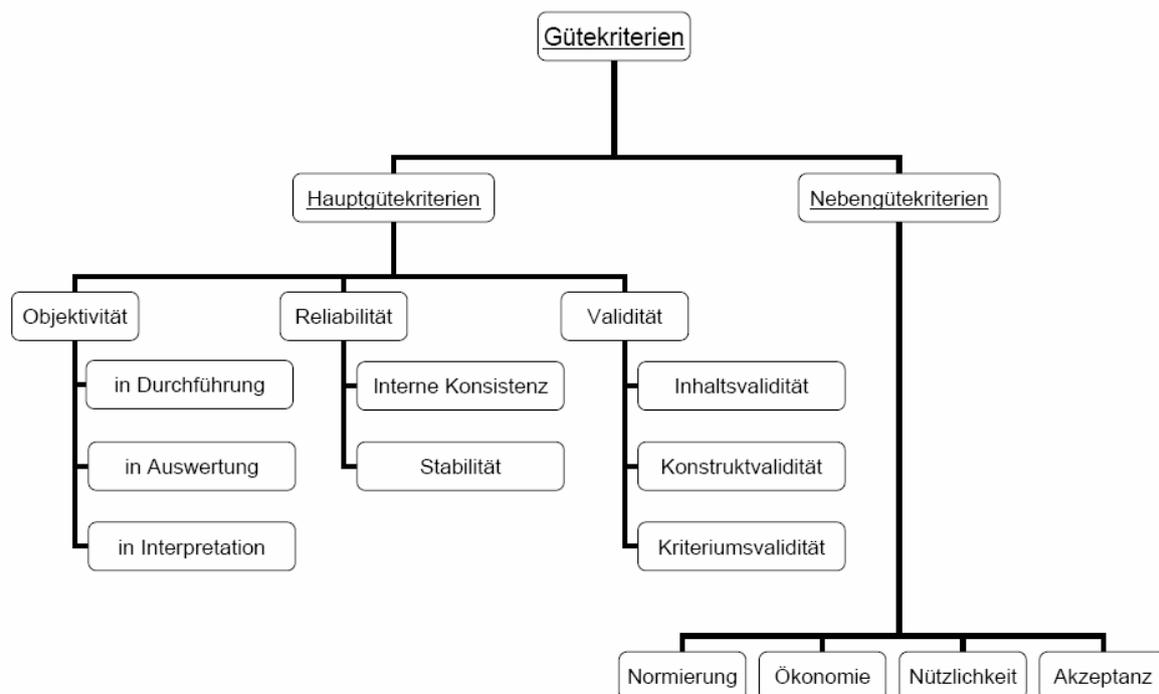


Abbildung 6: Gütekriterien für Messinstrumente im Überblick (frei nach Bühner 2004)

Die Notwendigkeit der Untersuchung von Gütekriterien geht auf die klassische Testtheorie zurück, die zum Teil sehr kritisch diskutiert wird (Bühner 2004). Neue Messinstrumente sollten psychometrisch getestet werden, jedoch sollten die Ergebnisse der Testung nur zu solchen Konsequenzen führen, die das Messen ermöglichen und vereinfachen, nicht aber zu solchen, die es unnötig verkomplizieren.

„While establishing reliability and validity are necessary prerequisites, the ultimate quest for health-care providers is access to practical, scientifically robust measures that provide information that has clinical relevance for both them and their patients”  
(Landgraf 1999).

In dieser Studie werden die Gütekriterien des Cystic Fibrosis Questionnaire Revised untersucht. Die Objektivität wird durch standardisierte Items und vorgegebene Antwortmöglichkeiten gewährleistet. Es soll gezeigt werden, dass das revidierte Messinstrument die Hauptgütekriterien Reliabilität und Validität erfüllt und dass der Einsatz des Fragebogenmoduls für Schulkinder zum Beispiel in klinischen Studien relevante Informationen liefert.

Die Nebengütekriterien können in dieser Arbeit nur zum Teil untersucht werden, Normierung und Veränderungssensitivität sollen Bestandteil kommender Studien sein. Ökonomie, Nützlichkeit und Akzeptanz werden diskutiert.

Erste inhaltliche Interpretationen der Befragungsergebnisse sollen dargelegt werden.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Patientenkollektiv und Datenerhebung

An zehn deutschen Mukoviszidose-Ambulanzen werden Kinder zwischen 6 und 13 Jahren sowie deren Eltern bei regulären Besuchen rekrutiert. Dies erfolgt im Rahmen eines Benchmarking-Projektes, einem deutschlandweiten Projekt zur Verbesserung der Qualität der Versorgung der Patienten mit CF, welches detailliert von Stern et al. beschrieben wurde (Stern et al. 2008).

Die ethischen Grundsätze zur medizinischen Forschung am Menschen nach der Deklaration von Helsinki (Weltärztebund 2002) sowie die Guideline for Good Clinical Practice (EMA 2002) gelten als Grundlage der Studienkonzipierung. Die Genehmigung des Benchmarking-Projektes erfolgte durch die Ethik-Kommission der Universität Tübingen, diese gilt stellvertretend für alle teilnehmenden Einrichtungen.

Folgende Einschlusskriterien müssen von den teilnehmenden Patienten bzw. deren Eltern erfüllt werden: (1) Diagnose Mukoviszidose beim Kind entweder durch positiven Schweißtest oder durch den Nachweis zweier CF-Mutationen, (2) Alter des Kindes von 6 bis 13 Jahren, (3) ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache in Wort bzw. in Schrift, (4) Einwilligung des Kindes, schriftlicher *Informed Consent* der Eltern.

Diejenigen Patienten, die zur Testung der Reproduzierbarkeit zweimalig befragt werden, sollen zusätzlich das Kriterium von stabilen Gesundheits- und Lebensumständen erfüllen, dies wird durch Erfragen von Veränderungen vor der 2. Datenerhebung gewährleistet. Die zweite Befragung zur HRQoL erfolgt etwa zwei Wochen später, und zwar für strukturierte Interviews entweder im CF-Zentrum oder bei den Patienten zu Hause oder aber auf dem Postweg bei den Kindern, die den Bogen selbständig ausfüllen können.

Von 293 im Benchmarking-Projekt eingeschlossenen Patienten der vorgegebenen Altersgruppe können im Jahr 2005 136 Kinder für die Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität rekrutiert werden, dies entspricht 46 %. Die Testung der Reproduzierbarkeit erfolgt ausschließlich am CF-Zentrum Berlin, hier erklären sich 28 Patienten zu einer zweimaligen Datenerhebung bereit, acht von ihnen müssen wegen verschlechtertem Gesundheitszustand für die zweite Erhebung ausgeschlossen werden, somit wird die Reproduzierbarkeit an 20 Kindern und deren Eltern getestet.

Neben den Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Daten zu Alter, Geschlecht, Lungenfunktion (Forciertes Expiratorisches Volumen in einer Sekunde in % vom Soll, FEV<sub>1</sub>), Ernährungszustand (Längensollgewicht in %, LSG) sowie der Infektionsstatus bezüglich *Pseudomonas aeruginosa* erhoben. Von den 136 eingeschlossenen Kindern liegen Angaben zum Gesundheitszustand von 112 Kindern vor, zum Alter und Geschlecht liegen Angaben von allen Kindern vor. FEV<sub>1</sub>-Werte über 80 % werden im Rahmen des deutschen Qualitätssicherungsprojektes als gut eingeschätzt, bezüglich des LSG gelten Werte > 90 % als gut (Stern et al. 2008).

Die Charakteristika der untersuchten Gruppen sind in Tabelle 1 dargestellt, zusätzlich sind die Daten der hier nicht untersuchten Population des Benchmarking-Projektes aufgeführt (n=293), sie dient als Vergleichspopulation.

Das Alter der 136 eingeschlossenen Kinder beträgt im Mittelwert 10,2 Jahre, das FEV<sub>1</sub> im Mittelwert 86 %, das LSG 97 %. Die Testung der Reproduzierbarkeit erfolgt an einer Subgruppe von 20 der 136 Kinder. Bis auf einen höheren Prozentsatz an Jungen von 75 % in dieser Gruppe (n=20) im Vergleich zu 55 % Jungen in der Gesamtgruppe (n=136) unterscheiden sich die Gruppen nicht wesentlich voneinander. Im Vergleich zur Population des Benchmarking-Projektes weisen die hier untersuchten Gruppen einen geringeren Prozentsatz an Kindern mit guter Lungenfunktion und gutem Ernährungsstatus auf.

Tabelle 1: Charakteristika der Populationen

	Studien-Population n=136	Population zur Testung der Reproduzierbarkeit	Population des Benchmarking- Projektes * n=293
Alter der Kinder (Mittelwert)	10.2 (SD 1.9) (Range 6-13)	9.6 (SD 2.6) (Range 6-13)	9.8 (SD 2.3) (Range 6-13)
FEV <sub>1</sub> (Mittelwert)	86 % (SD 19) (Range 31-125)	81 % (SD 21) ( Range 41-109)	94 % (SD 20) (Range 31-159)
Prozentsatz der Kinder mit FEV <sub>1</sub> > 80 %	68 %	50 %	80 %
LSG (Mittelwert)	97 % (SD 12) (Range 68-141)	94 % (SD 9) (Range 78-108)	99 % (SD 12) (Range 68-146)
Prozentsatz der Kinder mit LSG > 90 %	74 %	65 %	80 %
Anteil an Jungen	55 %	75 %	49 %
Anteil der befragten Mütter	71 %	85 %	
Anteil der befragten Väter	27 %	15 %	
Anteil sonstiger befragter Personen	1 %	-	

FEV<sub>1</sub>      *Forciertes Expiratorisches Volumen in einer Sekunde (in % vom Soll)*

LSG         *Längensollgewicht (in %)*

\* *Population des Benchmarking-Projektes:*

*Population von Kindern, deren Daten im Rahmen eines Projektes erhoben wurden, als Vergleichsgruppe. Ziel des Projektes war die Verbesserung der Versorgung der Mukoviszidose-Patienten in Deutschland. Es wurde ausführlich beschrieben von Stern et al. (Stern et al. 2008).*

### 3.2. Der Fragebogen CFQ-R

Der Selbstbericht wird mittels CFQk-R, der Fremdbbericht mittels CFQe-R erhoben. Beide Fragebögen beziehen sich auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes in den vergangenen zwei Wochen. Die 35 bzw. 43 Items werden zu generischen und krankheitsspezifischen Dimensionen der HRQoL zusammengefasst, in Tabelle 2 sind die Dimensionen sowie Beispiel-Items aufgeführt. Eine Liste der vollständigen Items ist unter Kapitel 7 aufgeführt. Die meisten Dimensionen sind Teil sowohl des Selbst- als auch des Fremd-Berichts, einige sind ausschließlich in einem der beiden Berichte enthalten. Sie repräsentieren fünf generische sowie drei krankheitsspezifische Dimensionen sowie eine Einschätzung zur Subjektiven Wahrnehmung der Gesundheit.

*Tabelle 2: Dimensionen des Cystic Fibrosis Questionnaire Revised im Selbst- und Fremdbbericht*

<b>Dimension der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>	<b>Selbstbericht CFQk-R</b> (Anzahl der Items)	<b>Fremdbbericht CFQe-R</b> (Anzahl der Items)	<b>Beispiel-Item für die Dimensionen</b>
Körperliches Wohlbefinden	6	9	<i>“Kind konnte rennen, springen und klettern wie es Lust hatte.”</i>
Energie	-	5	<i>“Kind war voller Energie.”</i>
Psychisches Wohlbefinden	8	5	<i>“Kind war besorgt.”</i>
Soziale Einschränkungen	7	-	<i>“Kind fühlte sich ausgeschlossen.”</i>
Schulschwierigkeiten	-	3	<i>“Kind hatte Konzentrationsprobleme.”</i>
Körperbild	3	3	<i>“Kind fühlte sich körperlich anders als andere Kinder.”</i>
Essstörungen	3	2	<i>“Kind mußte zum Essen überredet werden.”</i>
Therapiebelastung	3	3	<i>“Kind fühlte sich durch tägliche Therapien eingeschränkt.”</i>
Subjektive Gesundheitseinschätzung	-	3	<i>“Kind lebt ein normales Leben.”</i>
Respiratorische Symptome	4	6	<i>“Kind hustete tagsüber.”</i>
Gastrointestinale Symptome	1	3	<i>“Kind hatte Bauchschmerzen.“</i>
Gewichtsprobleme	-	1	<i>“Kind hatte Probleme Gewicht zuzunehmen.”</i>
<b>Anzahl der Dimensionen</b>	8	11	
<b>Anzahl der Items</b>	35	43	

Kinder von 11 bis 13 Jahren und Eltern füllen den Bogen selbständig aus, bei den Kindern werden zuvor die Lesefertigkeiten getestet. Kinder von 6 bis 10 Jahren werden mittels eines strukturierten Interviews befragt und zeigen die Antworten auf einer Antwortkarte. Der CFQk-R wird von einem trainierten Interviewer an einem ruhigen Ort möglichst vor einem Arzt-Patienten-Gespräch sowie ohne Unterbrechungen oder Ablenkungen durchgeführt. Die Eltern sowie andere Begleitpersonen sollten bei der

Befragung nicht im Raum sein, um eine Beeinflussung der Antworten des Kindes zu vermeiden.

Für jedes Item steht eine 4-Stufen-Antwort-Skala zur Verfügung: Im Kinderfragebogen gibt es eine Häufigkeits-Skala von „immer“ bis „nie“ bzw. eine Skala der Zustimmung von „stimmt“ bis „stimmt überhaupt nicht“, im Fremdbbericht durch die Eltern gibt es zusätzlich fünf Items mit auszuwählenden Standard-Antworten.

Nach dem Rekodieren der negativ formulierten Items erfolgt die Berechnung für die einzelnen Dimensionen der HRQoL. Es ergeben sich für jede Dimension Werte zwischen 0 und 100, wobei hohe Werte immer für hohe Lebensqualität stehen.

$$\text{Wert der HRQoL} = \frac{\text{Summe der Itemwerte} - \text{minimale Summe der Itemwerte}}{\text{max. Summe der Itemwerte} - \text{min. Summe der Itemwerte}} \times 100$$

Abbildung 7a: Formel für die Berechnung der HRQoL in den jeweiligen Dimensionen (Wenninger K 2004)

Für eine Skala mit drei Items gilt:  
 minimale Summe der Itemwerte:  $3 * 1 = 3$   
 maximale Summe der Itemwerte:  $3 * 4 = 12$

Für einen Patienten mit den Itemwerten 2, 2 und 3 auf dieser Skala ergibt sich ein Skalenwert von:

$$\frac{7 - 3}{12 - 3} \times 100 = 44.4$$

Abbildung 7b: Berechnungsbeispiel (Wenninger K 2004)

### 3.3. Statistische Methoden

Die Berechnungen erfolgen mit dem Programm Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 13. Das Signifikanzniveau wird auf  $< 0,05$  festgesetzt.

#### 3.3.1. Reliabilität

Die Reliabilität eines Testverfahrens bezeichnet den Grad der Genauigkeit, mit dem ein bestimmtes Merkmal gemessen wird, unabhängig davon, ob dieses Merkmal auch zu messen beabsichtigt wird (Bühner 2004). Die Formel zur Berechnung ist in Abbildung 8 dargestellt.

$$r = \frac{\text{Varianz des wahren Wertes}}{\text{Varianz des beobachteten (gemessenen) Wertes}}$$

Abbildung 8: Berechnung der Reliabilität  $r$  (Bühner 2004)

Der Quotient  $r$  kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Da der wahre Wert der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht bekannt ist, ist eine exakte Berechnung des Quotienten nicht möglich. Er muss geschätzt werden, hierzu stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung.

Im Idealfall testet man die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse. Da dies in der Praxis mit mehrmaligen Befragungen, also mit großem Aufwand verbunden ist, behilft man sich bei einmaligen Messungen damit, zu berechnen, ob eine Person verschiedene Fragen eines Testteils immer in der gleichen Art und Weise, also konsistent, beantwortet. Aus der so berechneten Internen Konsistenz schließt man auf die Messgenauigkeit (Bühner 2004).

In dieser Studie werden die Reproduzierbarkeit, also die Test-Retest-Reliabilität, sowie die Interne Konsistenz untersucht.

##### 3.3.1.1. Interne Konsistenz

Die Interne Konsistenz wird üblicherweise für die jeweiligen Faktoren von Fragebögen berechnet. Sie ist ein Maß für die Homogenität eines Faktors, beim CFQ-R zum Beispiel der Dimension „Körperliche Leistungsfähigkeit“.

Homogenität gilt in der klassischen Testtheorie als Voraussetzung dafür, dass Items zu einem Faktor zusammengefasst werden können: Die Items sollen alle das gleiche messen, also miteinander korrelieren. Ein geeigneter Koeffizient, um die Interne Konsistenz zu überprüfen, ist Cronbach's  $\alpha$ , dessen Berechnung in Abbildung 9 aufgeführt ist. „ $\alpha$  will be 1 if the items are all the same and 0 if none is related to another“ (Cronbach 1951; Bland et al. 1997).

$$\alpha = \frac{n \times r}{(1 + r(n - 1))}$$

Abbildung 9: Berechnung der Internen Konsistenz Cronbach's  $\alpha$  (Bühner 2004).

$n$  = Anzahl der Items.  $r$  = Mittelwert aus allen bivariaten Korrelationen zwischen den Items.

Kritisch anzumerken ist, dass sich der Wert von Cronbach's  $\alpha$  rein mathematisch an 1 nähert, je mehr Items man hinzufügt, da der Quotient mit steigendem Divisor größer wird. Inhaltlich kann man die Homogenität eines Faktors steigern, indem man zusätzlich ähnliche Items generiert. Jedoch sollte das Hinzufügen von Items in Form von Paraphrasierungen vermieden werden, da so die Homogenität eines Faktors zwar statistisch, nicht aber inhaltlich gesteigert wird (Kline 1994).

Werte  $> 0,6$  werden für alle Dimensionen des CFQ-R erwartet (Cronbach 1951; Ware et al. 1980).

### 3.3.1.2. Reproduzierbarkeit

Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit bedarf es einer zweimaligen Befragung unter konstanten Bedingungen, es wird dann die Korrelation zwischen beiden Meßergebnissen berechnet. Die so kalkulierte Test-Retest-Reliabilität drückt aus, inwieweit die Antworten bei zweimaliger Befragung miteinander korrelieren – oder andersherum: wie stark die Antworten auf die Fragen trotz konstanter Lebens- und Gesundheitsverhältnisse schwanken. Hierbei sollte beachtet werden, dass sowohl positive oder negative Lebensereignisse als auch Erinnerungs- und Übungseffekte die zweite Messung „verfälschen“ können (Bühner 2004).

Um dieser Verfälschung vorzubeugen, werden vor der zweiten Befragung Veränderungen der Gesundheit sowie der Lebensumstände erfragt und im Falle einer Veränderung das Kind von der Reproduzierbarkeitstestung ausgeschlossen. Erinnerungseffekte sind bei mindestens zehn Tagen Abstand zu vernachlässigen.

Der geeignete Korrelationskoeffizient für die Berechnung der Test-Retest-Reliabilität ist der Intraclass Correlation Coefficient (ICC), da er nicht wie andere Korrelationskoeffizienten nur die Übereinstimmung zweier Variablen bezüglich ihrer Richtung misst, sondern auch bezüglich des mittleren Niveaus der beiden Variablen.

Es ergeben sich Werte zwischen -1 und +1, die Korrelation ist um so höher, je näher der Wert bei +1 liegt.

ICC-Werte  $> 0,6$  werden für reliable Instrumente erwartet (Deyo RA 1991).

### **3.3.2. Validität**

Die Validität beschreibt die Gültigkeit bzw. den Grad der Genauigkeit, mit der ein Test das misst, was er messen soll. Anders ausgedrückt bezeichnet sie die Freiheit von systematischen Fehlern. Die Validität setzt die anderen Hauptgütekriterien voraus. Ein Test kann zum Beispiel reliabel, also zuverlässig sein, aber zuverlässig das falsche messen. Man unterscheidet Inhaltsvalidität, Kriteriumsvalidität und Konstruktvalidität (Bühner 2004).

#### **3.3.2.1. Inhaltsvalidität und Augenscheinvalidität**

Inhaltsvalidität bezeichnet die Repräsentativität der Items für das zu messende Merkmal. Sie wird nicht numerisch anhand eines Kennwertes bestimmt, sondern aufgrund logischer und fachlicher Überlegungen und im Anschluss mit oder ohne Einschränkungen akzeptiert oder verworfen.

Die Augenscheinvalidität, die im eigentlichen Sinne kein wissenschaftliches Konzept darstellt, ist mit der Inhaltsvalidität eng verbunden. Man versteht darunter, dass selbst ein Laie beurteilen kann, ob die verwandten Items geeignet sind, um das zu messen, was der Test messen soll (Bühner 2004). Sinnvoller erscheint die Prüfung auf Augenscheinvalidität durch Experten, in diesem Zusammenhang zum Beispiel durch Patienten oder CF-erfahrene Ärzte.

#### **3.3.2.2. Konstruktvalidität**

Mithilfe der Konstruktvalidität soll untersucht werden, ob der CFQ-R das misst, was er messen soll. Die Konstruktvalidität wird indirekt über die Messergebnisse bestimmt. Es handelt sich somit nicht um die Validität des Tests sondern um die Validität der abgeleiteten Aussagen, die mit Hilfe der Ergebnisse getroffen werden (Bühner 2004).

Eine der möglichen Strategien zur Prüfung der Konstruktvalidität ist die Faktorenanalyse. Hier werden komplexe Datensätze durch statistische Methoden simplifiziert: Aus den korrelativen Beziehungen zahlreicher Variablen lässt sich ableiten, welche Variablen gemeinsame und welche unterschiedliche Informationen erfassen. So lassen sich Gruppen von Variablen, so genannte Faktoren, bilden. Durch die Faktorenanalyse werden homogene, konstruktnahe Bereiche zusammengefasst und von konstruktfernden Bereichen getrennt.

Faktoren im faktorenanalytischen Sinn sind hypothetische Größen, sie dienen der Erklärung von Merkmalszusammenhängen. Sie stellen „synthetische Variablen“ dar und

sind als ein Konstrukt anzusehen, welches allen wechselseitig hoch korrelierenden Variablen zugrunde liegt.

Die Faktorenanalyse gibt jedoch keine Auskunft darüber, was genau die inhaltliche Gemeinsamkeit der Variablengruppen darstellt. Sie kann nur aufzeigen, dass bestimmte Variablen von einer untersuchten Stichprobe ähnlich beantwortet werden. Aufgrund der Korrelationen der Variablen können dann Hypothesen formuliert werden, wie der Faktor inhaltlich zu deuten ist (Bortz 2005).

Für den CFQ-R entsprechen die Variablen den Items, die Faktoren entsprechen den Dimensionen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bereits bei der Entwicklung des CFQ-R wurde faktorenanalytisch festgestellt, wie die Items zu gruppieren sind. In dieser Studie soll überprüft werden, ob die Zuordnung der Items zu den Dimensionen der HRQoL weiterhin gültig ist, ob also das Konstrukt bestätigt werden kann.

Es wird eine Explorative Faktorenanalyse, genauer gesagt eine Hauptkomponentenanalyse (Principle Component Analysis, PCA) durchgeführt. In diesem Verfahren wird die Korrelation des einzelnen Items mit dem zugehörigen Faktor geprüft (item-internal consistency), wobei eine minimale Korrelation beziehungsweise Ladung von 0,4 erwartet wird. Jedes Item sollte stärker mit dem zugehörigen Faktor korrelieren als mit einem anderen Faktor (item-discriminant validity). Gleichzeitig wird die Varianz berechnet, die durch die Faktoren erklärt wird. Sie entspricht der Summe der quadrierten Ladungen der Items eines Faktors dividiert durch die Anzahl der Items (Kline 1994; Bühner 2004; Bortz 2005).

Um das vorgegebene Konstrukt des CFQ-R zu überprüfen, wird die Anzahl der Faktoren auf 8 für den Selbstbericht durch die Kinder (CFQk-R) und auf 11 für den Fremdbbericht (CFQe-R) festgelegt.

### **3.3.2.3. Kriteriumsvalidität (Known Group Validity)**

Die Kriteriumsvalidität beschreibt den Zusammenhang des Messergebnisses mit einem oder mehreren Kriterien (Bühner 2004). Für den CFQ-R soll die Known Group Validity geprüft werden, ob er also diskriminative Eigenschaften besitzt und bei Kindern mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung, unterschiedlichen Geschlechts sowie mit unterschiedlichen Diagnosezeitpunkten verschiedene Messergebnisse liefert.

Dies stellt ein anerkanntes Verfahren zur Validitätsprüfung dar (Ravens-Sieberer et al. 1998).

Goldstandard für das Messen der Lungenschädigung bei CF ist die Lungenfunktionsuntersuchung. Insbesondere das Forcierte Expiratorische Volumen in einer Sekunde ( $FEV_1$ ) in % vom Soll für die jeweilige Alters-, Geschlechts- und Gewichtsgruppe eignet sich als Indikator des Gesundheitszustandes (Knudson et al. 1976). Für die Krankheitsschweregrade gibt es etablierte Cutoffs für milde Erkrankung ( $FEV_1 \geq 70 \%$ ), mittelschwere Erkrankung ( $FEV_1 = 40-69 \%$ ) und schwere Erkrankung ( $FEV_1 \leq 39 \%$ ) (Taussig 1995). Im Kindesalter werden nur selten schwer erkrankte Patienten mit CF beobachtet. So war nur ein Kind mit einem  $FEV_1 < 39 \%$  in der untersuchten Gruppe vertreten ( $FEV_1$  von  $30 \%$ ). Aus diesem Grunde werden die Gruppenvergleiche limitiert auf den Vergleich zweier Gruppen: Kinder mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung ( $FEV_1$  30 bis  $< 70 \%$ ) sowie Kinder mit milder Erkrankung ( $FEV_1 \geq 70 \%$ ).

Weiterhin werden Werte der HRQoL von Jungen und Mädchen sowie von Kindern mit früher und mit später Diagnosestellung verglichen.

Die Einteilung nach früher und später Diagnose erfolgt nach dem medianen Diagnosealter von Patienten mit CF in Deutschland (Stern M. et al. 2007): als frühe Diagnose gilt hier die Diagnose im Alter von bis zu 365 Tagen, als späte Diagnose gilt sie ab einem Zeitpunkt nach dem 365. Lebenstag.

Alle Gruppenvergleiche erfolgen mittels T-Test für ungepaarte Stichproben. Confounder werden mittels T-Test bzw.  $\chi^2$ -Test ermittelt. Das Signifikanzniveau wird auf  $p < 0,05$  festgelegt (Bortz 2005).

#### **3.3.2.4. Konvergente Validität**

Der Begriff Konvergenz bezeichnet die Übereinstimmung von unabhängigen Messverfahren, ob also durch den Einsatz verschiedener Messverfahren gleiche bzw. ähnliche Ergebnisse geliefert werden (Bühner 2004).

Es werden die Angaben von Kindern und Eltern auf Konvergenz untersucht, um zu prüfen, inwieweit sich die Angaben des Kindes mit dem zugehörigen Elternteil decken. Wie bei der Testung der Reproduzierbarkeit ist der geeignete Koeffizient der Intraclass Correlation Coefficient (ICC). Je höher der ICC, desto mehr stimmen die Angaben überein. Diese Berechnung kann ausschließlich für jene Dimensionen erfolgen, die Inhalt beider Fragebögen sind (siehe Tabelle 2).

## 4. Ergebnisbeschreibung

### 4.1. Ergebnisse der Berechnungen zur Reliabilität

Daten von 136 Kindern liegen zur Internen Konsistenz, Daten von 20 Kindern zur Reproduzierbarkeit vor. Sie sind in Tabelle 3 dargestellt.

*Tabelle 3: Reliabilität des CFQ-R Kindermoduls für Selbst- und Fremdbbericht anhand Interner Konsistenz und Reproduzierbarkeit*

Dimensionen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	Selbstbericht durch das Kind CFQk-R				Fremdbbericht durch die Eltern CFQe-R			
	Anzahl der Items	Interne Konsistenz (Cronbach's $\alpha$ ) (n=136)	Test-Retest Reliabilität (ICC) (n=20)	95 % Konfidenzintervall für ICC	Anzahl der Items	Interne Konsistenz (Cronbach's $\alpha$ ) (n=136)	Test-Retest Reliabilität (ICC) (n=20)	95 % Konfidenzintervall für ICC
Körperliches Wohlbefinden	6	0.77	0.80	0.57-0.92	9	0.89	0.87	0.71-0.95
Energie	-	-	-		5	0.69	0.90	0.76-0.96
Psychisches Wohlbefinden	8	0.69	0.74	0.47-0.89	5	0.66	0.86	0.69-0.94
Soziale Einschränkungen	7	0.23	0.65	0.31-0.85	-	-	-	
Schul-schwierigkeiten	-	-	-		3	0.73	0.61	0.23-0.83
Körperbild	3	0.57	0.83	0.63-0.93	3	0.82	0.94	0.85-0.98
Essstörungen	3	0.69	0.70	0.39-0.87	2	0.86	0.91	0.79-0.96
Therapiebelastung	3	0.24	0.61	0.24-0.83	3	0.72	0.89	0.74-0.95
Subjektive Gesundheits-einschätzung	-	-	-		3	0.71	0.83	0.62-0.93
Respiratorische Symptome	4	0.64	0.83	0.63-0.93	6	0.83	0.89	0.75-0.96
Gastrointestinale Symptome	1	-	0.50	0.09-0.76	3	0.69	0.83	0.63-0.93
Gewichtsprobleme	-	-	-		1	-	0.68	0.35-0.86

Für den Selbstbericht CFQk-R erfüllt Cronbach's  $\alpha$  in der Gruppe der 136 eingeschlossenen Kinder das Kriterium eines Wertes  $> 0,6$  in den Dimensionen „Körperliches Wohlbefinden“, „Psychisches Wohlbefinden“, „Essstörungen“ und „Respiratorische Symptome“, diese sind somit intern konsistent. In der Dimension „Körperbild“ beträgt  $\alpha$  0,57. Zwei Dimensionen zeigen geringe Werte für Cronbach's  $\alpha$  („Therapiebelastung“ und „Soziale Einschränkungen“). Für die „Gastrointestinalen Symptome“ kann  $\alpha$  nicht berechnet werden, da es sich um einen Faktor mit nur einem Item handelt.

Beim Fremdbbericht durch die Eltern weisen alle untersuchten Dimensionen Werte von  $> 0,6$  für Cronbach's  $\alpha$  auf, sie sind intern konsistent. Auch hier konnte  $\alpha$  für eine Dimension mit nur einem Item nicht getestet werden („Gewichtsprobleme“).

Die Reproduzierbarkeit wird getestet an einer Subpopulation von 20 Kindern mit zweimaliger Befragung. Die mittlere Zeitspanne zwischen erster und zweiter Befragung beträgt 13,5 Tage (Range 9 – 17). Die ICC-Werte liegen für den Selbstbericht CFQk-R oberhalb des erwarteten Wertes von 0,6 für sieben der acht Dimensionen, die Ergebnisse in diesen Dimensionen sind reproduzierbar. Die Dimension „Gastrointestinale Symptome“ weist einen ICC-Wert von 0,5 und somit nur moderate Reproduzierbarkeit auf.

Im Fremdbbericht CFQe-R weisen sämtliche Dimensionen ICC-Werte  $> 0,6$  auf und erfüllen somit das Kriterium der Reproduzierbarkeit.

## **4.2. Ergebnisse der Berechnungen zur Validität**

### **4.2.1. Konstruktvalidität**

Für beide Fragebögen wurde jeweils eine Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis, PCA) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 4 und 5 dargestellt. Sie zeigen, wie hoch die einzelnen Items auf den zugehörigen Faktor laden. Tabelle 6 gibt Auskunft über den Anteil an Varianz, der in den jeweiligen Bögen durch die einzelnen Faktoren erklärt wird.

Tabelle 4: Faktorenanalyse des CFQk-R (Selbstbericht durch das Kind)

Nummer des Items	KÖR	PSY	ESS	THE	SOZ	BLD	RES	GAS
01	<b>0.77</b>	0.17	0.13	-0.04	0.02	0.15	0.16	0.06
02	<b>0.68</b>	0.17	0.14	-0.02	-0.15	0.09	0.37	-0.05
03	<b>0.80</b>	0.14	0.29	0.07	0.11	0.20	0.26	0.06
04	<b>0.78</b>	0.14	0.11	0.05	-0.04	0.25	0.16	0.04
05	<b>0.67</b>	0.05	0.12	0.18	0.28	0.05	0.12	0.18
06	<b>0.21</b>	0.14	0.02	-0.02	0.03	0.66*	0.17	0.10
07	0.54*	<b>0.22</b>	0.24	0.05	0.01	0.23	-0.04	0.16
08	0.25	<b>0.49</b>	0.09	0.04	0.09	0.34	-0.00	0.37
09	0.15	<b>0.55</b>	0.28	0.09	-0.07	0.41	-0.14	0.20
10	-0.00	<b>0.69</b>	-0.00	-0.10	-0.04	0.04	0.19	0.03
11	0.20	<b>0.73</b>	0.01	0.05	0.09	0.29	0.10	0.07
12	0.10	<b>0.12</b>	0.05	0.07	0.10	0.08	-0.00	0.76*
13	0.06	<b>0.57</b>	0.08	-0.04	-0.04	0.28	0.51	0.25
14	0.05	<b>0.52</b>	-0.07	-0.19	0.56	0.01	0.21	-0.12
15	0.16	0.07	<b>0.70</b>	0.08	0.12	0.17	0.10	0.10
17	0.09	0.14	<b>0.74</b>	-0.17	-0.00	0.15	0.26	-0.11
19	0.25	-0.08	<b>0.71</b>	0.16	0.04	-0.18	0.03	0.05
16	0.06	0.14	0.29	<b>-0.40</b>	0.18	0.37	0.45	-0.25
18	0.48	0.21	0.31	<b>-0.30</b>	0.08	-0.05	-0.05	0.14
30	-0.09	0.29	0.27	<b>-0.48</b>	0.26	0.13	-0.22	-0.44
20	0.03	0.15	-0.02	-0.01	<b>0.64</b>	-0.10	0.13	-0.02
21	-0.07	-0.01	0.13	-0.23	<b>-0.14</b>	0.45*	0.17	-0.15
22	0.01	0.04	0.03	0.71*	<b>0.16</b>	-0.12	-0.14	0.05
23	0.21	0.44	0.20	-0.01	<b>-0.12</b>	0.59*	0.25	0.43
24	0.21	-0.12	0.11	0.34	<b>0.59</b>	0.09	-0.24	0.21
25	0.07	0.56*	0.18	-0.16	<b>0.09</b>	0.07	0.36	0.34
26	-0.08	-0.22	0.08	-0.01	<b>0.40</b>	-0.09	-0.12	0.24
27	0.18	0.09	0.57*	-0.09	-0.11	<b>0.30</b>	0.04	0.01
28	0.07	0.45	0.38	0.33	-0.26	<b>0.45</b>	0.32	-0.14
29	0.14	0.47	0.20	0.07	-0.18	<b>0.65</b>	0.28	-0.02
31	0.41	0.12	0.11	0.09	-0.01	0.36	<b>0.52</b>	0.05
32	0.16	0.29	0.08	-0.21	0.16	0.26	<b>0.61</b>	-0.34
33	0.17	0.09	0.18	-0.06	-0.06	0.15	<b>0.54</b>	0.08
34	0.19	0.36	0.21	0.03	0.00	0.22	<b>0.67</b>	0.05
35	0.18	0.63*	0.10	0.09	0.06	0.12	0.28	<b>-0.15</b>

Ladungen der zugehörigen Faktoren sind fett gedruckt

\* Ladung höher als bei dem zugehörigen Faktor

KÖR Körperliches Wohlbefinden; PSY Psychisches Wohlbefinden; ESS Essstörungen;  
THE Therapiebelastung; SOZ Soziale Einschränkungen; BLD Körperbild;  
RES Respiratorische Symptome; GAS Gastrointestinale Symptome

Tabelle 5: Faktorenanalyse des CFQe-R (Fremdbericht durch die Eltern)

Nummer des Items	KÖR	PSY	ENE	BLD	SGE	SCH	THE	GEW	RES	GAS	ESS
01	<b>0.78</b>	0.18	0.49	0.36	0.07	0.31	0.01	0.45	0.44	0.01	0.17
02	<b>0.87</b>	0.20	0.44	0.36	0.01	0.41	0.28	0.25	0.46	0.20	0.41
03	<b>0.91</b>	0.26	0.41	0.40	0.15	0.27	0.18	0.28	0.48	0.10	0.24
04	<b>0.82</b>	0.16	0.29	0.37	0.26	0.35	0.21	0.28	0.37	0.08	0.39
05	<b>0.90</b>	0.31	0.37	0.34	0.13	0.31	0.12	0.25	0.50	0.05	0.23
13	<b>0.15</b>	0.13	0.16	0.20	-0.03	0.28	0.01	0.74*	0.33	0.19	0.13
14	<b>0.37</b>	0.09	0.27	0.16	0.03	0.12	0.15	0.79*	0.22	-0.03	0.23
15	<b>0.81</b>	0.27	0.51	0.38	0.28	0.47	0.28	0.47	0.52	0.06	0.25
16	<b>0.74</b>	0.36	0.62	0.40	0.25	0.44	0.00	0.38	0.46	0.11	0.27
06	0.24	<b>0.33</b>	0.75*	0.15	0.19	0.26	0.02	0.11	0.17	0.02	0.06
07	0.28	<b>0.04</b>	0.21	0.45	0.48*	0.40	0.09	0.43	0.31	-0.04	0.15
23	0.34	<b>0.66</b>	0.43	0.26	0.08	0.16	0.24	0.22	0.32	0.04	0.20
25	0.43	<b>0.69</b>	0.39	0.29	0.09	0.35	-0.05	0.22	0.16	0.13	0.19
26	0.20	<b>0.83</b>	0.21	0.27	0.31	0.33	0.05	0.14	0.18	0.11	0.18
08	0.44	0.17	<b>0.67</b>	0.20	0.04	0.21	0.28	0.19	0.25	0.13	0.26
09	0.27	0.19	<b>0.14</b>	0.06	0.77*	0.18	0.18	0.06	0.07	0.20	0.13
10	0.50	0.38	<b>0.65</b>	0.55	0.34	0.41	0.00	0.51	0.52	0.08	0.28
11	0.23	0.25	<b>0.37</b>	0.28	0.70*	0.28	0.15	0.09	0.17	0.08	0.23
12	0.40	0.11	<b>0.84</b>	0.34	0.16	0.20	-0.02	0.36	0.38	0.00	0.16
19	0.19	0.10	0.12	<b>0.77</b>	0.03	0.16	0.14	0.11	0.15	0.15	0.21
20	0.45	0.23	0.40	<b>0.84</b>	0.22	0.29	0.20	0.28	0.26	0.20	0.25
21	0.24	0.25	0.22	<b>0.76</b>	0.12	0.29	0.06	0.26	0.27	0.40	0.47
22	0.54#	0.10	0.39	0.63#	<b>0.04</b>	0.50#	-0.03	0.24	0.43#	0.03	0.23
24	0.39#	0.17	0.25	0.54#	<b>0.15</b>	0.67#	0.10	0.20	0.47#	-0.01	0.22
32	0.61#	0.19	0.46	0.48#	<b>-0.05</b>	0.58#	0.06	0.28	0.65#	-0.10	0.28
27	0.18	0.43	0.13	0.20	0.39	<b>0.65</b>	0.19	0.30	0.20	0.11	0.24
28	0.20	0.19	0.12	0.14	0.14	<b>0.80</b>	0.08	0.15	0.26	0.07	0.11
29	0.31	0.18	0.39	0.31	0.10	<b>0.68</b>	0.36	0.18	0.19	0.19	0.27
18	0.25	0.03	0.34	0.25	0.25	0.46	<b>0.64</b>	0.18	0.24	0.05	0.26
30	0.15	0.36	-0.02	0.14	0.14	0.11	<b>0.69</b>	0.25	0.29	-0.03	0.22
31	0.38	0.03	0.24	0.31	0.11	0.32	<b>0.77</b>	0.14	0.29	0.01	0.13
33	0.22	0.06	0.23	0.35	0.09	0.06	0.26	<b>0.41</b>	0.12	0.34	0.69*
34	0.49	0.16	0.34	0.28	0.02	0.36	0.21	0.36	<b>0.87</b>	0.07	0.26
35	0.60	0.13	0.38	0.36	-0.05	0.47	0.14	0.44	<b>0.83</b>	0.04	0.23
36	0.40	0.16	0.29	0.24	0.11	0.25	0.15	0.20	<b>0.85</b>	0.07	0.21
38	0.46	0.52	0.16	0.15	-0.12	0.40	0.10	0.19	<b>0.42</b>	0.22	0.31
39	0.58	0.20	0.43	0.44	-0.06	0.55	0.02	0.21	<b>0.54</b>	0.29	0.17
40	0.48	0.18	0.34	0.33	-0.13	0.35	0.21	0.43	<b>0.59</b>	0.18	0.52
41	0.06	0.11	0.03	0.22	0.11	0.08	-0.04	0.11	0.01	<b>0.76</b>	0.11
42	0.09	0.12	0.13	0.17	-0.01	0.15	0.04	0.05	0.15	<b>0.84</b>	0.29
43	0.26	0.09	0.14	0.30	0.36	0.21	-0.00	0.28	0.15	<b>0.64</b>	0.13
44	0.36	0.16	0.21	0.34	0.23	0.29	0.17	0.23	0.32	0.19	<b>0.88</b>
17	0.26	0.26	0.19	0.26	0.04	0.25	0.09	0.16	0.24	0.12	<b>0.90</b>

Item 37 liefert zusätzliche Informationen über die Sputumfarbe; es ist nicht in der Faktorenanalyse enthalten.

**Ladungen der zugehörigen Faktoren sind fett gedruckt**

\* Ladung höher als bei dem zugehörigen Faktor

# Items der Dimension weisen konkordante Ladungen auf mehrere Faktoren auf.

KÖR Körperliches Wohlbefinden; PSY Psychisches Wohlbefinden; ENE Energie; BLD Körperbild;

SGE Subjektive Gesundheitseinschätzung; SCH Schulschwierigkeiten; THE Therapiebelastung;

GEW Gewichtsprobleme; RES Respiratorische Symptome; GAS Gastrointestinale Symptome; ESS Essstörungen

Tabelle 6: Aufklärung der Varianz durch die Faktoren des CFQ-R im Selbst- und Fremdbbericht

Dimension	Selbstbericht durch das Kind CFQk-R		Fremdbbericht durch die Eltern CFQe-R	
	Anzahl Items	% der Varianz	Anzahl Items	% der Varianz
	Körperliches Wohlbefinden	6	17 %	9
Energie	-	-	5	4 %
Psychisches Wohlbefinden	8	8 %	5	4 %
Schulschwierigkeiten	-	-	3	5 %
Körperbild	3	5 %	3	5 %
Essstörungen	3	6 %	2	4 %
Therapiebelastung	3	3 %	3	3 %
Soziale Einschränkungen	7	4 %	-	-
Gewichtsprobleme	-	-	1	3 %
Subjektive Gesundheitseinschätzung	-	-	3	3 %
Respiratorische Symptome	4	7 %	6	7 %
Gastrointestinale Symptome	1	4 %	3	4 %
Kumulative Varianz		54 %		69 %

Die Faktorenanalysen zeigen jeweils eine Übereinstimmung mit der vorgegebenen Struktur für die Mehrzahl der Items, für 9 der 35 Items im Selbstbericht sowie für 10 der 43 Items im Fremdbbericht fanden sich jedoch höhere Ladungen auf andere Faktoren.

Beim Selbstbericht ist insbesondere der Faktor „Soziale Einschränkungen“ problematisch: Hier erfüllen nur 3 der 7 Items die oben genannten Kriterien. Die anderen 4 Items laden jeweils auf unterschiedliche Faktoren.

In der Faktorenanalyse des Fremdbberichts zeigen sich bei den Items der „Subjektiven Gesundheitseinschätzung“ mehrere Faktoren, auf die die Items jeweils gemeinsam hoch laden, die globale Einschätzung der Gesundheit scheint mit verschiedenen Aspekten der HRQoL assoziiert zu sein. Es finden sich hohe Ladungen für die Faktoren „Körperliches Wohlbefinden“, „Körperbild“, „Schulschwierigkeiten“ und „Respiratorische Symptome“.

Von den 9 Items des „Körperlichen Wohlbefindens“ laden 7 gemeinsam auf den vorgegebenen Faktor, die anderen laden gemeinsam auf einen unabhängigen Faktor.

Diese zwei Items erfragen die Anwesenheit beim Schulunterricht und die Leistungsfähigkeit im Sportunterricht.

Die Dimension „Energie“ wird durch fünf Items gebildet, von denen drei die Kriterien erfüllen. Die zwei anderen Items laden höher auf einen anderen Faktor. Es sind jene Items, die negative Energien (zum Beispiel Wut) erfragen.

Insgesamt erfüllen 26 der 35 Items des Selbstberichts CFQk-R sowie 34 der 44 Items des Fremdberichts CFQe-R die oben genannten Kriterien. Das vorgegebene Modell wird weitgehend bestätigt.

Der Faktor „Körperliches Wohlbefinden“ erklärt den größten Teil der Varianz beider Bögen. Mit einem Anteil von 28 % erklärt er weit mehr Varianz beim Fremdbericht durch die Eltern als beim Selbstbericht (17 %).

#### **4.2.2. Kriteriumsvalidität (Known Group Validity)**

Der Vergleich der Mittelwerte von Lebensqualität und Symptom-Modulen zwischen den oben genannten Gruppen ist im Folgenden in Form von Balkendiagrammen dargestellt. Auf der Ordinate sind jeweils die Dimensionen der Gesundheits-bezogenen Lebensqualität aufgetragen, auf der Abszisse mit Werten zwischen 0 und 100 die Mittelwerte für die jeweilige Dimension, wobei höhere Werte immer für bessere Lebensqualität stehen. Signifikante Unterschiede sind mit \* markiert, hochsignifikante mit \*\*.

##### **4.2.2.1. Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung**

Es werden Werte von Kindern mit milder Erkrankung ( $FEV_1 \geq 70\%$ ;  $n = 88$ ) mit jenen von Kindern mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung ( $FEV_1 < 70\%$ ;  $n = 24$ ) verglichen. Nur ein Kind dieser Gruppe weist ein  $FEV_1$  von unter 40 % und somit eine schwere Form der Erkrankung auf.

Die Werte der HRQoL sind in den Balkendiagrammen der Abbildungen 10.1. und 10.2. dargestellt. Abbildung 10.1. zeigt das Ergebnis des Selbstberichts der Kinder, Abbildung 10.2. zeigt das Ergebnis des Fremdbberichts durch die Eltern zur Lebensqualität des Kindes.

Es finden sich signifikante Unterschiede in drei Dimensionen des Selbstberichts, wobei die Kinder mit milder Erkrankung jeweils höhere Werte aufweisen („Körperliches Wohlbefinden“: Wert der HRQoL 79 vs. 67,  $p = 0,01$ ; „Körperbild“: Wert der HRQoL 82 vs. 70,  $p = 0,02$ ; „Respiratorische Symptome“: Wert der HRQoL 78 vs. 68,  $p = 0,01$ ).

Auch in der Fremdbeurteilung finden sich signifikante Unterschiede, erneut weisen diejenigen Kinder mit milder Form der Erkrankung höhere Werte der HRQoL auf. Die Unterschiede sind zum Teil deckungsgleich mit denen der Selbstbeurteilung: Im „Körperlichen Wohlbefinden“ und den „Respiratorischen Symptomen“ werden sowohl von Kindern als auch Eltern höhere Werte angegeben („Körperliches Wohlbefinden“: Wert der HRQoL im Fremdbbericht 87 vs. 72,  $p = 0,002$ ; „Respiratorische Symptome“: Wert der HRQoL im Fremdbbericht 79 vs. 63,  $p = 0,000$ ). Bei den Eltern findet sich im Gegensatz zur Einschätzung der Kinder kein signifikanter Unterschied im „Körperbild“. Die „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ wird ausschließlich im Fremdbbericht durch

die Eltern erfragt – auch hier zeigen sich höhere Werte für mild erkrankte Kinder (Wert der HRQoL 77 vs. 65,  $p = 0,01$ ).

In der Testung auf Störgrößen zeigen sich folgende Unterschiede bei den untersuchten Gruppen: Die mild erkrankten Kinder sind jünger, haben ein signifikant höheres Längensollgewicht und sind weisen weniger pulmonale Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* auf als die anderen Kinder. Es gibt keine Unterschiede in der Geschlechterverteilung.

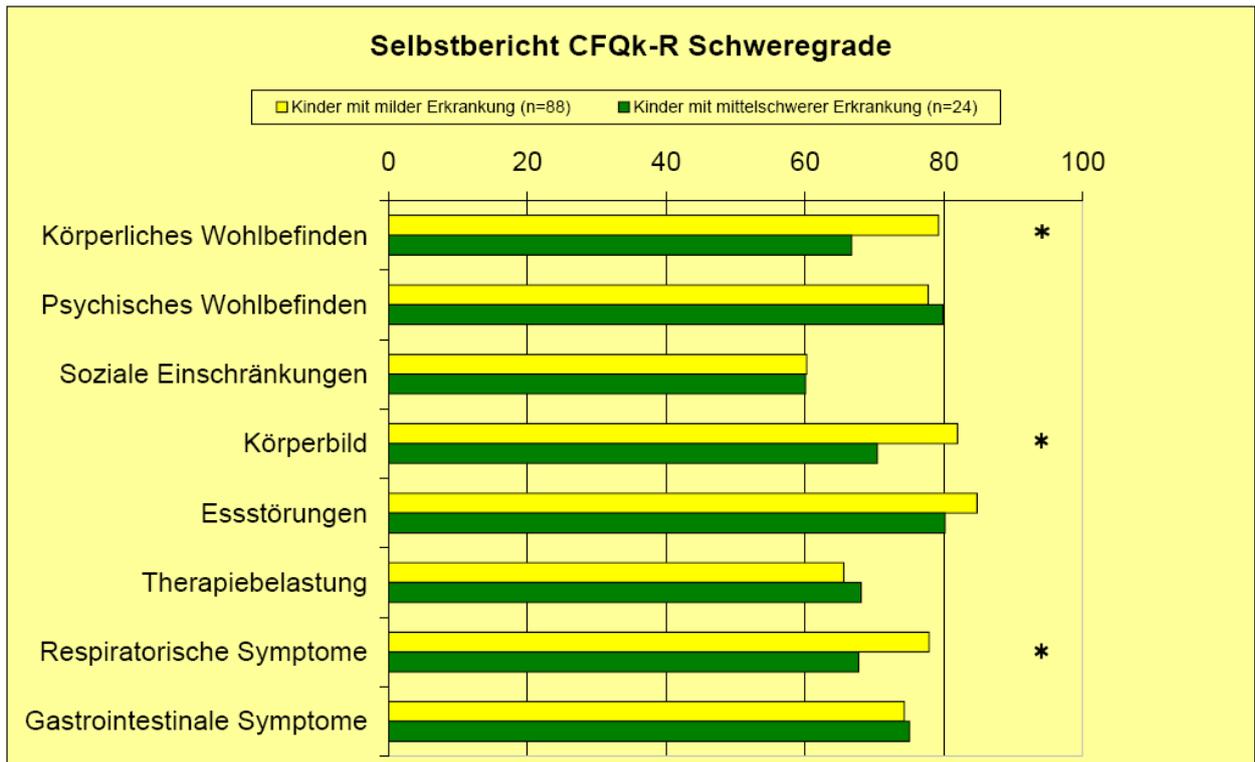


Abbildung 10.1: Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern mit verschiedenen klinischen Schweregraden der Erkrankung im Selbstbericht CFQk-R.

\* Unterschied signifikant ( $p < 0,05$ ).

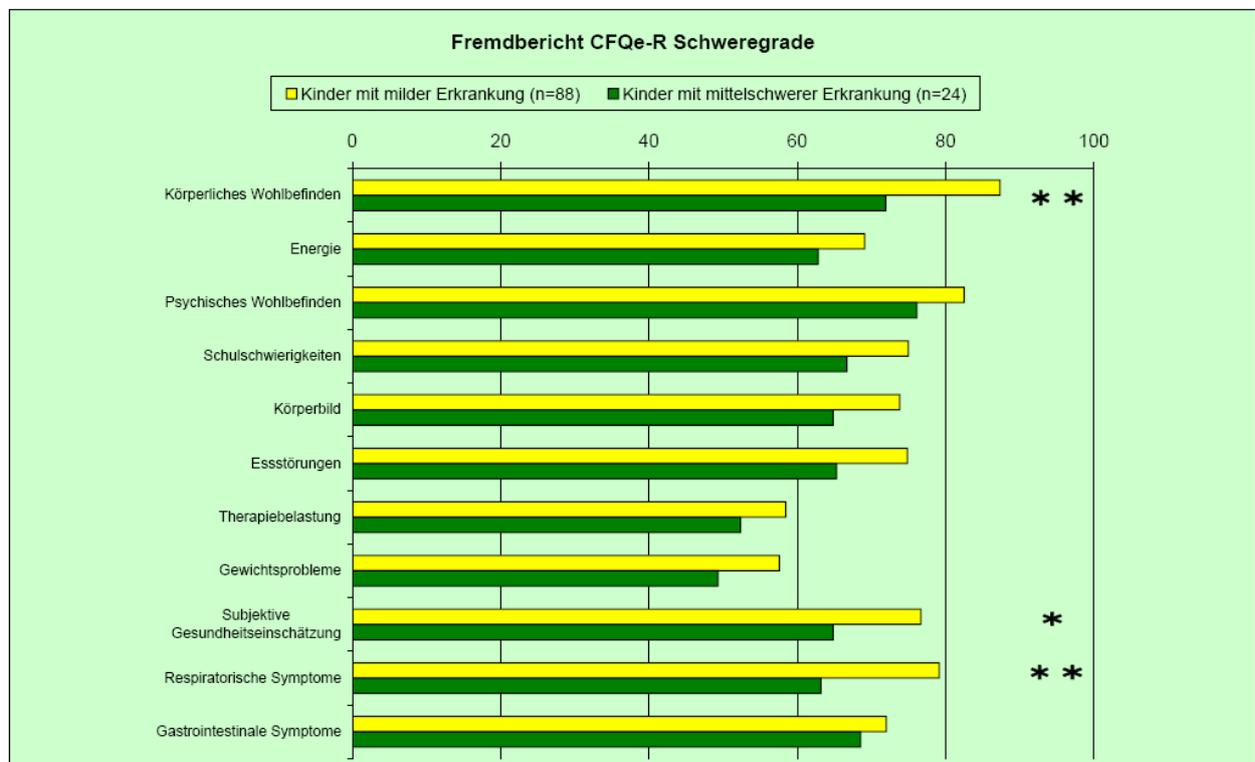


Abbildung 10.2: Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern mit verschiedenen klinischen Schweregraden der Erkrankung im Fremdbericht CFQe-R.

\* Unterschied signifikant ( $p < 0,05$ ). \*\* Unterschied hochsignifikant ( $p < 0,01$ ).

#### **4.2.2.2. Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Mädchen und Jungen**

Es werden die Werte von Jungen (n=75) und Mädchen (n=61) verglichen. Die Mittelwerte sind in den Balkendiagrammen 11.1. und 11.2. dargestellt. Im Selbstbericht zeigen sich mehrere signifikante Unterschiede, und zwar im „Psychischen Wohlbefinden“: Wert der HRQoL 80 vs. 74 ( $p = 0,03$ ), in der „Therapiebelastung“: Wert der HRQoL 70 vs. 62 ( $p = 0,03$ ) und in den „Gastrointestinalen Symptomen“: Wert der HRQoL 77 vs. 67 ( $p = 0,03$ ). Jungen weisen jeweils höhere Werte auf als Mädchen.

Im Fremdbbericht gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Bericht über die HRQoL der Jungen und der Mädchen, ebenso wenig unterscheiden sich die befragten Mädchen und Jungen hinsichtlich Alter, LSG, FEV<sub>1</sub> oder Pseudomonas-Besiedlung.

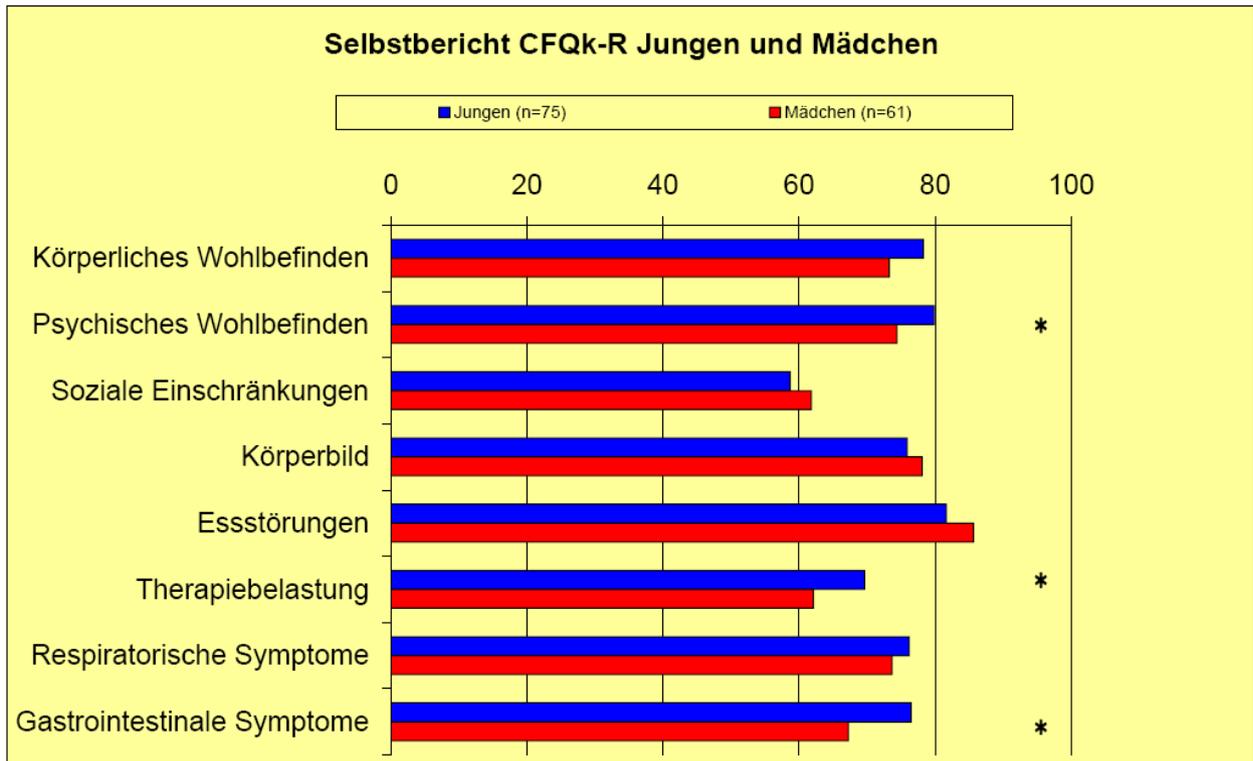


Abbildung 11.1: Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Jungen und Mädchen im Selbstbericht CFQk-R.

\* Unterschied signifikant ( $p < 0,05$ ).

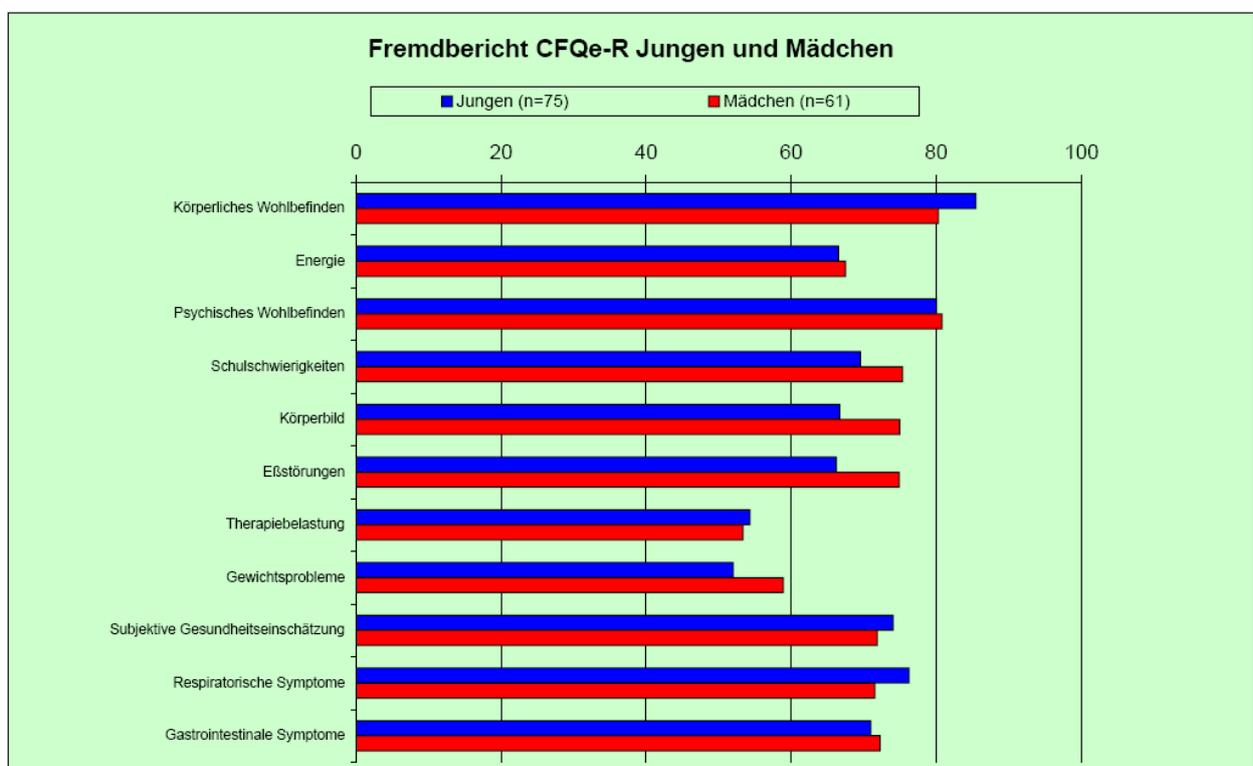


Abbildung 11.2: Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Jungen und Mädchen im Fremdbericht CFQe-R. Keine signifikanten Unterschiede.

#### **4.2.2.3. Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern mit früher und mit später Diagnosestellung**

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose Mukoviszidose liegt in Deutschland liegt bei einem Jahr (Stern M. et al. 2007). Es werden die Angaben von Kindern mit früher Diagnose (Diagnose innerhalb des ersten Lebensjahres; n = 65) mit denen von Kindern mit später Diagnose (Diagnose nach dem ersten Lebensjahr; n = 51) verglichen. Die Ergebnisse sind in den Abb. 12.1. und 12.2. dargestellt.

Sowohl im Selbstbericht als auch im Fremdbbericht zeigen sich signifikante bzw. hochsignifikante Unterschiede in den Dimensionen „Essstörungen“ (Selbstbericht 88 vs. 79,  $p = 0,03$ ; Fremdbbericht 81 vs. 64,  $p = 0,002$ ) und „Körperbild“ (Selbstbericht 85 vs. 76,  $p = 0,03$ ; Fremdbbericht 78 vs. 66,  $p = 0,03$ ). Kinder mit früher Diagnose weisen hier stets die geringeren Werte auf.

Auch die „Subjektive Gesundheitseinschätzung“ der Kinder zeigt im Fremdbbericht signifikant geringere Werte bei den Kindern mit früher Diagnose (79 vs. 70,  $p = 0,03$ ), in der Dimension „Gewichtsprobleme“ wird ebenfalls über höhere HRQoL bei Kindern mit später Diagnose berichtet (66 vs. 49,  $p = 0,007$ ).

Es bestehen zwischen den Kindern der beiden Gruppen keine Unterschiede hinsichtlich Lungenfunktion, Alter oder Geschlecht. Hinsichtlich des Längensollgewichts besteht ein Trend: Kinder mit früher Diagnose zeigen ein mittleres LSG von 95 %, diejenigen mit später Diagnose von 100 %,  $p = 0,052$ .

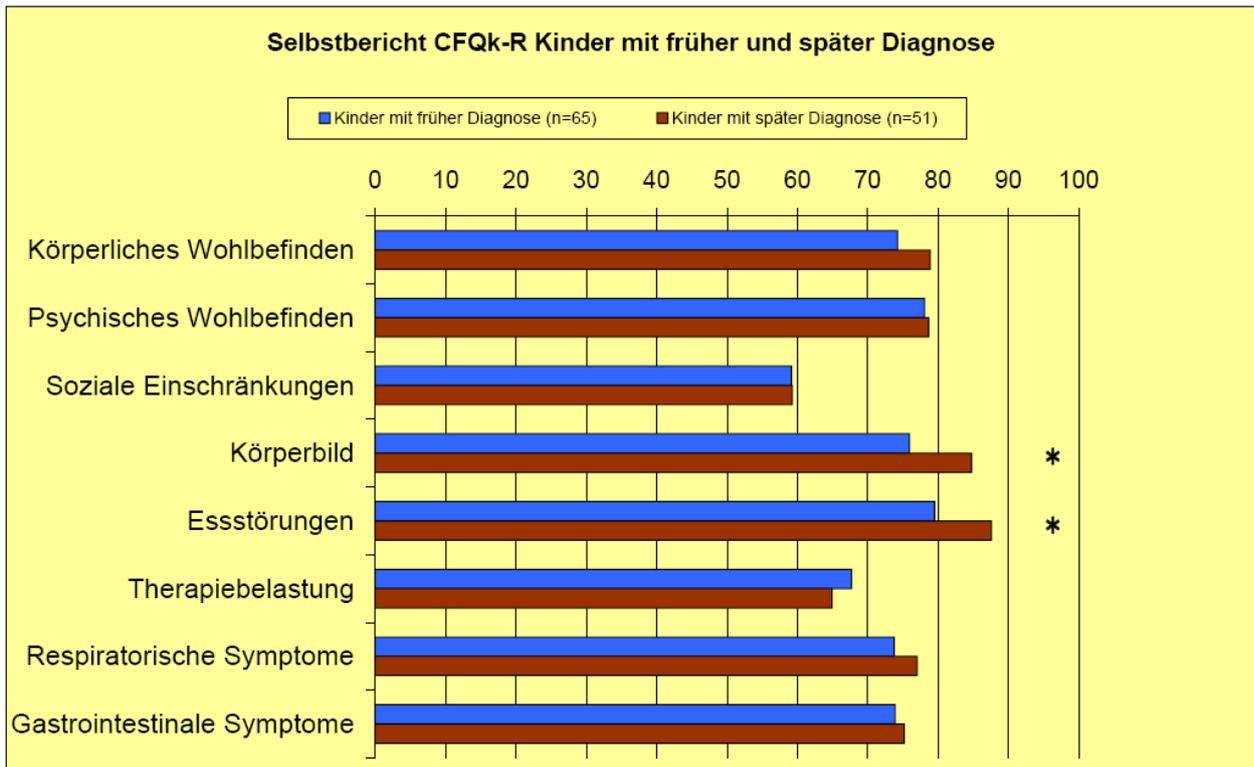


Abbildung 12.1: Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern mit früher und später Diagnose im Selbstbericht CFQk-R.

\* Unterschied signifikant ( $p < 0,05$ ).

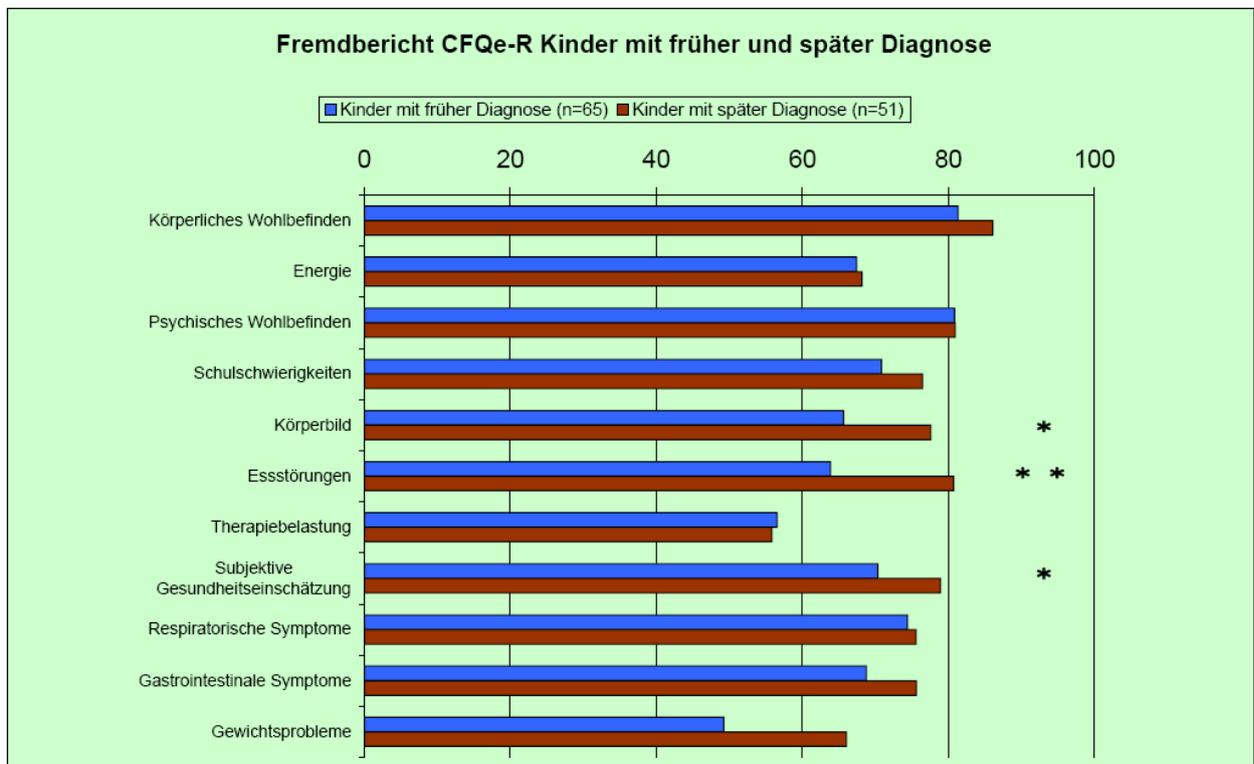


Abbildung 12.2: Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern mit früher und später Diagnose im Fremdbericht CFQe-R.

\* Unterschied signifikant ( $p < 0,05$ ). \*\* Unterschied hochsignifikant ( $p < 0,01$ ).

### 4.2.3. Konvergente Validität

Für diejenigen Dimensionen, die sowohl im Selbstbericht als auch im Fremdbbericht repräsentiert sind, wird die Konvergenz untersucht, also die Übereinstimmung der Angaben von Kindern und Eltern. Der geeignete Korrelationskoeffizient ist der ICC.

Die Mittelwerte von Eltern und Kindern sowie der ICC für jede Dimension sind in Abbildung 13 dargestellt.

Bei allen Dimensionen, die sowohl im Kinder- als auch im Fremdbbericht durch die Eltern vorkommen, finden sich Korrelationen zwischen den jeweiligen Angaben. Diese sind jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt: Stärkere Korrelationen finden sich beim „Körperlichen Wohlbefinden“ sowie bei den „Respiratorischen Symptomen“ (ICC=0,56), bei allen anderen Dimensionen ist die Konvergenz geringer ausgeprägt (ICC zwischen 0,31 und 0,46 für „Psychisches Wohlbefinden“, „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „Gastrointestinale Symptome“).

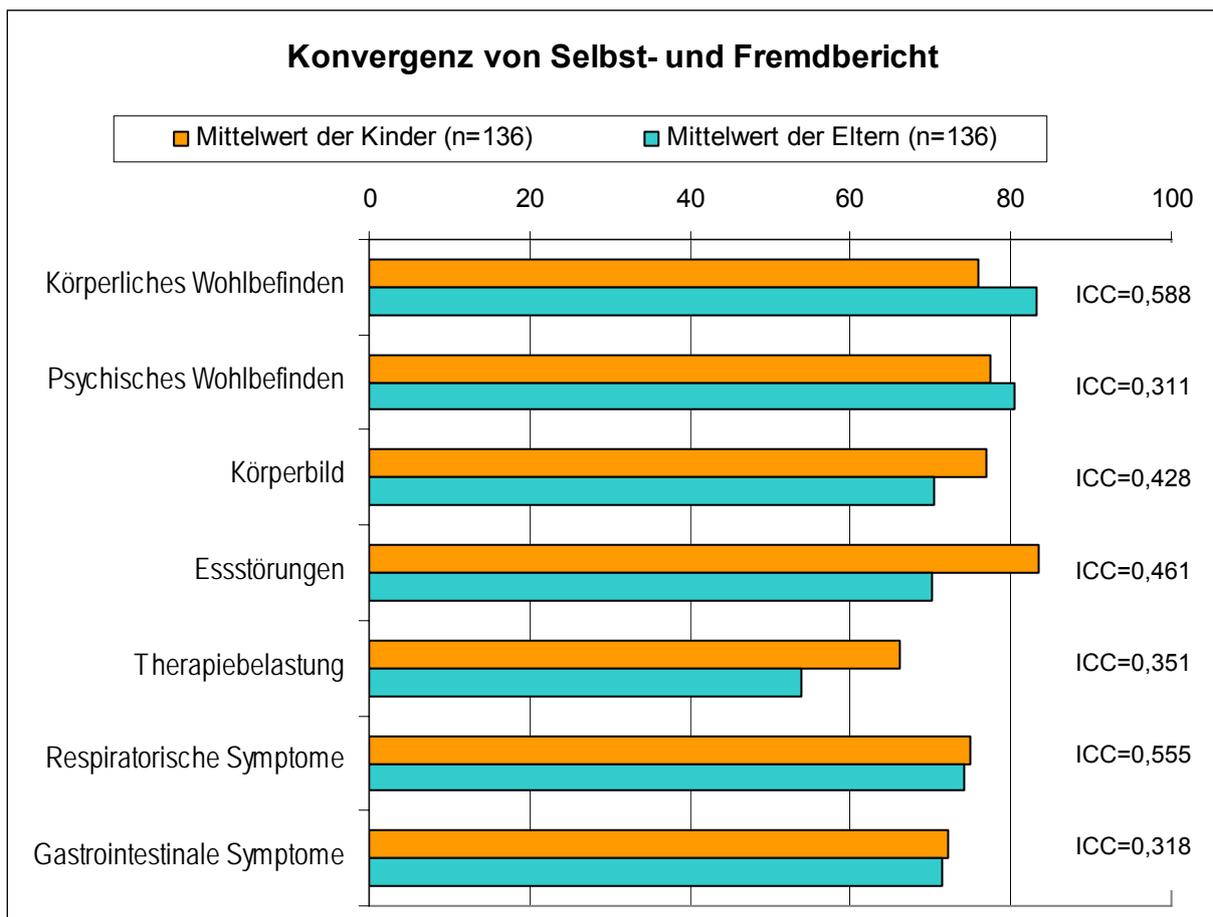


Abbildung 13: Konvergente Validität: Angaben von Kindern und Eltern. Die Mittelwerte sind in Form von Balken angegeben. Die Korrelationen der Angaben von Kindern und Eltern (ICC) sind aufgeführt.

### **4.3. Ergebnisse hinsichtlich der Nebengütekriterien**

Zu den Nebengütekriterien Akzeptanz, Nützlichkeit, Ökonomie und Normierung erfolgen keine statistischen Analysen. Die Kriterien werden im Folgenden kurz aufgeführt.

#### **4.3.1. Ökonomie**

Das Kindermodul des CFQ-R verursacht nur geringe Kosten (Fragebogen in gedruckter Version, Zeit für Administration bzw. Interview bei jüngeren Kindern, Computer und Personal für Dateneingabe und Auswertung). Der Fragebogen ermöglicht Zugriff auf Informationen, die bisher nicht strukturiert erfasst und verglichen werden konnten.

#### **4.3.2. Akzeptanz, Nützlichkeit und Verständnis**

Die nicht revidierte Version des CFQ wies eine gute Akzeptanz auf. Die hohe Teilnahmerate in der vorliegenden Studie weist auf ein hohes Maß an Akzeptanz auch bezüglich der revidierten Version hin. In der Berliner Subgruppe wurden Patienten und Eltern nach dem Ausfüllen des CFQ-R mündlich nach der Akzeptanz und Nützlichkeit gefragt. Alle gaben an, den Bogen ohne große Schwierigkeiten und ohne unzumutbaren Zeitaufwand ausgefüllt zu haben. Die Erkenntnisse werden von Patienten und ihren Eltern als nützlich angesehen, um das Leben mit der Erkrankung besser zu verstehen und um die Therapie optimieren zu können.

Im Interview mit den jüngeren Kindern gab es selten Verständnisschwierigkeiten bei einzelnen Items. Wenn nach standardisierten Erläuterungen ein Item nicht verstanden wird, gilt es als nicht beantwortet.

#### **4.3.3. Normierung und Veränderungssensitivität**

Normwerte können aus den vorliegenden Daten nicht berechnet werden. Die Unterschiede in der HRQoL der hier verglichenen Gruppen weisen darauf hin, dass der CFQ-R sensitiv für Veränderungen in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist.

## 5. Diskussion

Inhalt dieser Studie ist die psychometrische Testung des deutschen CFQ-R für Schulkinder, einem kombinierten Fragebogen aus Selbst- und Fremdbbericht zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 6 bis 13 Jahren, welcher die spezifischen Dimensionen beinhaltet, die für diese Patientengruppe von Relevanz sind.

Die befragte Population (n = 136) kann als repräsentativ für Schulkinder mit CF angesehen werden, da es sich um eine multizentrische Studie handelt, bei der ein großer Anteil der in Deutschland lebenden Kinder mit CF eingeschlossen werden konnte: Es handelt sich um einen Anteil von 46 % der Patienten im Schulalter, die deutschlandweit am Benchmarking-Projekt teilgenommen haben. Es sind Kinder unterschiedlichen Alters und unterschiedlicher Krankheitsschweregrade in der Gruppe vertreten.

### 5.1. Diskussion der Objektivität

Das erste der drei Hauptgütekriterien, die Objektivität, wird durch Standardisierung gewährleistet: Es handelt sich bei beiden Fragebögen um eine strukturierte Erfassung der HRQoL durch festgelegte Items und vorgegebene Antwortmöglichkeiten. Für eine standardisierte Durchführung der Befragung gibt es Hinweise im Benutzermanual. Der Wert der HRQoL wird mit der in der Einleitung dargestellten Formel berechnet und ergibt für jede Dimension Werte zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte immer für eine bessere Lebensqualität stehen. Eine SPSS-Dateneingabemaske zur Dokumentation sowie eine Syntax-Datei zur Berechnung der Werte der HRQoL stehen zur Verfügung.

Kritisch anzumerken ist, dass der CFQk-R und der CFQe-R teils unterschiedliche Dimensionen der HRQoL erfassen. Zum Beispiel werden „Schulschwierigkeiten“, also die funktionelle Kompetenz, ausschließlich im Fremdbbericht durch die Eltern erfasst. Eines der befragten Kinder gab nach dem Ausfüllen des Bogens an, dass ihm Fragen nach Problemen in der Schule gefehlt hätten.

In der nicht revidierten Version des CFQ gab es auch im Selbstbericht Fragen nach Schulschwierigkeiten, sie sind jedoch im Rahmen der internationalen Revision gestrichen worden (Wenninger und Staab, unveröffentlichte Daten).

Die Zuordnung inhaltlich gleicher Items erfolgt für Fremd- und Selbstbericht nur teilweise analog: Das Item, das nach Müdigkeit des Kindes fragt, wird im Selbstbericht der Dimension „Psychisches Wohlbefinden“ zugeordnet, im Fremdbbericht der Dimension „Energie“. Auch dies ist durch die Ergebnisse der vorhergehenden psychometrischen Testungen zu erklären.

Die Befragung von Kind und hauptbetreuendem Elternteil ist somit weitgehend, jedoch nicht vollständig deckungsgleich.

Diese Limitationen sind durch den Entwicklungsprozess des CFQ-R bedingt und können vernachlässigt werden.

Die Objektivität wird insgesamt von beiden Fragebögen hinsichtlich Testanwendung und Testauswertung erfüllt. Bezüglich der Testinterpretation müssen die Analysen vorerst auf Gruppenvergleiche limitiert werden, da bisher keine Informationen zu Normwerten oder Veränderungssensitivität des deutschen CFQ-R vorliegen.

## **5.2. Diskussion der Reliabilität**

Die Interne Konsistenz des Fremdbberichts CFQe-R ist sehr gut, alle Werte für Cronbach's  $\alpha$  erfüllen das Kriterium eines Wertes  $> 0,6$ , es handelt sich hier um homogene, nicht redundante Dimensionen.

Im Selbstbericht erfüllen drei Dimensionen dieses Kriterium nicht („Körperbild“  $\alpha = 0,57$ ; „Soziale Einschränkungen“  $\alpha = 0,23$ ; „Therapiebelastung“  $\alpha = 0,24$ ).

Für das „Körperbild“ liegt  $\alpha$  nur knapp unterhalb von  $0,6$ .

„Therapiebelastung“ ist eine Dimension mit nur drei Items, für die deutsche Version lässt sich  $\alpha$  nicht durch das Streichen einzelner Items dieser Dimension erhöhen.

Die Dimension „Soziale Einschränkungen“ wird von sieben Items gebildet, die mit einem  $\alpha$  von  $0,226$  inhomogen sind. Bei näherer Betrachtung fällt auf, dass hier unterschiedliche soziale Aktivitäten erfragt werden, die je nach Familien-gewohnheiten für die Kinder unterschiedliche Rollen spielen können. Sie alle sind trotz der Inhomogenität wichtig für die komplexe Erfassung der „Sozialen Einschränkungen“, das Streichen einzelner Items würde zum Verlust wertvoller Informationen führen.

Das Hinzufügen neuer Items würde nicht nur eine aufwändige, erneute psychometrische Testung erfordern, es würde darüber hinaus die internationale Vergleichbarkeit der Versionen des CFQ-R in den verschiedenen Sprachen limitieren.

Die US-amerikanische Version des CFQ-R zeigt in den gleichen drei Dimensionen ebenfalls eine eher niedrige Interne Konsistenz: „Treatment Burden“ ( $\alpha = 0,44$ ), „Social“ ( $\alpha = 0,60$ ) und „Body Image“ ( $\alpha = 0,60$ ) (Modi et al. 2003).

Die Reproduzierbarkeit, also die Test-Retest-Reliabilität, ist für den deutschen CFQ-R in allen Dimensionen des Fremdberichts sehr gut, im Selbstbericht ist sie für alle bis auf eine Dimension ebenfalls sehr gut.

Für die Gastrointestinalen Symptome des CFQk-R liegt der ICC lediglich bei  $> 0,4$ , somit ist die Domäne nur mäßig stabil. Bei näherer Betrachtung fällt auf, dass dieser Faktor lediglich aus einem Item besteht („Du hattest Bauchweh“). Ein einzelnes Item ist störanfälliger als mehrere Items. Die geringere Stabilität kann also strukturell begründet sein. Jedoch lässt sich auch inhaltlich anmerken, dass Kinder trotz eines konstanten Gesundheitszustandes unterschiedlich starke Bauchschmerzen erleben können. Auch emotionale Probleme werden im Kindesalter häufig als abdomineller Schmerz wahrgenommen. Es ist also nicht überraschend, dass es sich bei den „Gastrointestinalen Symptomen“ nur um einen mäßig stabilen Faktor handelt. Dies sollte bei Interpretationen der Testergebnisse berücksichtigt werden.

Die zwei Dimensionen mit niedriger Interner Konsistenz des Selbstberichtes zeigen jeweils eine hohe Reproduzierbarkeit („Soziale Einschränkungen“ ICC = 0,65; „Therapiebelastung“ ICC = 0,61).

Somit zeigen sämtliche Dimensionen des Selbst- und Fremdberichtes bezüglich mindestens eines der Koeffizienten gute Reliabilität.

Anzumerken ist die ungleiche Geschlechterverteilung in der untersuchten Subpopulation ( $n = 20$ ) mit deutlich mehr Jungen als Mädchen (Verhältnis 3:1). Die zwanzig zweimalig befragten Kinder waren tendenziell jünger als die 136 einmalig befragten Kinder (9,6 vs. 10,2 Jahre).

Dass eine Angleichung hinsichtlich dieser Kriterien zu anderen Ergebnissen geführt hätte, ist jedoch unwahrscheinlich.

Kritisch zu diskutieren ist, dass es sich bei Cronbach's  $\alpha$  um einen Behelfsparameter für die Reliabilität handelt. Die Prüfung der Test-Retest-Reliabilität, deren große Relevanz für die Güte eines Fragebogens auf der Hand liegt, ist sehr viel aufwändiger als die

Berechnung der Internen Konsistenz, denn für die erstgenannte ist eine zweimalige Befragung der gleichen Patienten unter stabilen Gesundheits- und Lebensumständen erforderlich. Dies ist verbunden mit großem organisatorischem Aufwand und lässt sich meist nur für eine kleine Gruppe von Patienten umsetzen. Für die Interne Konsistenz reicht eine einmalige Befragung aus. Nur so sind also Reliabilitätsprüfungen an großen Gruppen möglich. Man beachte jedoch, dass es sich bei der Internen Konsistenz um ein Kriterium mit eingeschränkter Bedeutung handelt (Schmitt 1996).

Betrachtet man darüber hinaus die Formel für Cronbach's  $\alpha$  (siehe Abbildung 9), so fällt auf, dass sich dieser Parameter allein mathematisch dem Wert 1 nähert, je größer die Itemanzahl ist. Dieser Zusammenhang deckt sich mit der inhaltlichen Veränderlichkeit des Homogenitätsmaßes, nämlich dass die Homogenität durch Hinzufügen paraphrasierter Items ansteigt.

Die Ergebnisse von  $\alpha$  haben somit eine begrenzte Aussagekraft. Dass die Werte für Cronbach's  $\alpha$  nicht vollständig  $> 0,6$  liegen, kann aus diesem Grunde vernachlässigt werden.

Bedeutenderes Kriterium hinsichtlich der Reliabilität ist hier die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse, also die Test-Retest-Reliabilität, welche für den Selbstbericht gut, für den Fremdbbericht durch die Eltern sehr gut ist.

Das kombinierte Kindermodul des CFQ-R erfüllt somit das Kriterium der Reliabilität.

### **5.3. Diskussion der Validität**

#### **5.3.1. Inhaltsvalidität und Augenscheinvalidität**

Die Inhaltsvalidität ist durch das Vorgehen der Arbeitsgruppe in Frankreich bei der Entwicklung des CFQ gewährleistet:

Die Generierung der Items erfolgte in halbstrukturierten Interviews mit 11 betroffenen Kindern und deren Eltern. Die so gewonnene Fragebogenversion wurde an einer Stichprobe von 141 Kindern und deren Eltern getestet, die Items wurden auf ein Minimum reduziert. Dann erfolgte die Prüfung der psychometrischen Eigenschaften der Original-Version (Henry et al. 2003).

Nach der Übersetzung wurde die deutsche Version des CFQ mit Eltern und Patienten auf Verständlichkeit und inhaltliche Relevanz geprüft.

So ist ein Fragebogen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität entstanden, dessen Inhalt nicht nur auf jenen Aspekten beruht, die etwa Psychologen oder Ärzte für relevant halten, sondern auf jenen, die von den Betroffenen selbst als wichtig erachtet werden.

#### **5.3.2. Konstruktvalidität**

Beim Selbst- und Fremdbbericht lädt ein Großteil der Items mit einer Ladung von mindestens 0,4 auf den zugehörigen Faktor. Wenige Items laden höher auf einen anderen Faktor als auf den zugehörigen.

Bezüglich der US-amerikanischen Version wurde im Rahmen der Validierungsstudie eine Multitrait Analysis durchgeführt, die für die Mehrzahl der Items ebenfalls gute Ladungen bezüglich der zugehörigen Faktoren gezeigt hat (Modi et al. 2003).

Die Faktorenanalyse ist ein geeignetes Verfahren, um Items, für die keine Gruppierung vorliegt, zu gruppieren und Faktoren zu identifizieren, die einem Konzept zugrunde liegen. Jedoch sollte bedacht werden, dass es sich um ein uneindeutiges Verfahren handelt, da es auf der formalen Gleichwertigkeit verschiedener Rotationslösungen beruht. Es lässt nicht zu, dass eine Lösung als richtig und eine andere als falsch beurteilt wird. Weiterhin sollte beachtet werden, dass durch die Faktorenanalyse zwar berechnet wird, ob Items das gleiche messen; was genau sie jedoch messen oder warum sie das gleiche messen, worin also die inhaltliche Gemeinsamkeit besteht, wird durch die Faktorenanalyse nicht beantwortet (Bortz 2005).

Man unterscheidet die Explorative von der Konfirmatorischen Faktorenanalyse. Bei der Generierung eines Fragebogens, wenn Items zu einer noch nicht bekannten Struktur

von Faktoren zusammengefasst werden sollen, bedient man sich üblicherweise der Explorativen Faktorenanalyse. Die Konfirmatorische Faktorenanalyse hingegen dient dazu, ein vorgegebenes Konstrukt zu bestätigen (Bühner 2004). Somit wäre bei dieser Studie eine Konfirmatorische Faktorenanalyse angebracht. Das statistische Verfahren der Konfirmatorischen Faktorenanalyse liefert jedoch nur ein geringes Maß an zusätzlicher Information, so dass in der vorliegenden Studie eine Explorative Faktorenanalyse, genauer gesagt eine Hauptkomponentenanalyse (Principle Component Analysis, PCA) erfolgt.

Die Relevanz der Ergebnisse der Faktorenanalyse wird kontrovers diskutiert. So verglichen Juniper et al. unterschiedliche Vorgehensweisen zur Itemselektion für Lebensqualitätsfragebögen am Beispiel von Asthma bronchiale. Ein Itempool wurde durch zwei methodisch verschiedene Ansätze reduziert. Es erfolgte die Faktorenanalyse im Sinne der klassischen Testtheorie parallel zu einem von den Autoren als *impact method* bezeichneten Vorgehen, bei dem die Patienten nach der Wichtigkeit der Items gefragt wurden. Diese Informationen wurden zu einem Impact Factor verrechnet, anhand dessen die Items ausgewählt wurden. Die Autoren schlussfolgern, dass je nach Präferenz der Untersucher die eine oder andere Strategie gewählt werden soll: „We believe that all items of functional impairment that are important to patients, irrespective of their association with each other, should be included in a disease-specific quality of life instrument and therefore we use the impact method. Those who believe that there should be a mathematical linkage between items within a questionnaire will continue to rely primarily on factor analysis” (Juniper et al. 1997). Auch andere Autoren stellen die Relevanz der Faktorenanalyse in Frage (Fayers et al. 1997). Insbesondere bei kindlichen Populationen wird die Bedeutung der Faktorenanalyse kontrovers diskutiert: Bei der psychometrischen Testung des KINDL, eines generischen Instrumentes zur Messung der HRQoL von Kindern im Alter von 5 bis 17 Jahren stellte man in der Faktorenanalyse fest, dass die Skalen untereinander korrelieren (Ravens-Sieberer et al. 1998). Eventuell muss bei der Entwicklung von Lebensqualitätsfragebögen für Kinder der Faktorenanalyse eine geringere Bedeutung beigemessen werden als dies bisher getan wird.

Die Ergebnisse der PCA bestätigen das vorgegebene Modell weitgehend. Dort, wo sich mathematische Mängel an der vorgegebenen Faktorenstruktur zeigen, lässt sich die

Struktur inhaltlich rechtfertigen. Zum Beispiel wäre es denkbar, dass in der Dimension „Soziale Einschränkungen“ zwei voneinander unabhängige Faktoren zusammengefasst wurden: ein Faktor, der soziale Akzeptanz repräsentiert, und ein Faktor, der sozialen Ausschluss repräsentiert. Die verschiedenen Aspekte des sozialen Lebens können dennoch inhaltlich zu einem Faktor zusammengefasst werden.

Der Inhalt der Items sowie dessen Bedeutung für die betroffenen Patienten und deren Eltern kann als wichtiger erachtet werden als ein mathematischer Zusammenhang. Des Weiteren sollte der Aspekt der internationalen Vergleichbarkeit beachtet werden, die nicht mehr gegeben wäre, wenn sich die internationalen Fragebögen hinsichtlich der Itemgruppierung voneinander unterscheiden würden.

Aus diesen Gründen soll das vorgesehene Modell des deutschen CFQ-R Kindermoduls beibehalten werden.

### **5.3.3. Kriteriumsvalidität (Known Group Validity)**

#### **5.3.3.1. Known Group Validity**

##### **Kinder mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung**

In der untersuchten Population weist nur ein Kind eine schwere Erkrankung auf. Aus diesem Grunde können lediglich zwei Gruppen miteinander verglichen werden. Der höhere Anteil von Kindern mit milder Erkrankung lässt sich durch den typischen klinischen Verlauf erklären: Durch die symptomatischen Therapien wird die Progression der Krankheit verlangsamt, starke Einschränkungen des Gesundheitszustandes treten bei den meisten Patienten heutzutage erst nach dem Kindesalter auf.

Die beiden Gruppen unterscheiden sich in einigen Dimensionen der HRQoL signifikant. Es sind die Kinder mit milder Erkrankung, die stets höhere Werte der HRQoL aufweisen. In der Untersuchung an US-amerikanischen Patienten konnten keine Assoziationen von Lungenfunktion und Gesundheitsbezogener Lebensqualität gefunden werden (Modi et al. 2003). Ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie ist nicht möglich, Modi und Quittner berechneten die Pearson Product Moment Correlation.

Die diskriminativen Eigenschaften des deutschen CFQk-R und CFQe-R hinsichtlich der klinischen Schweregrade sind gut. Das kombinierte Kindermodul ist somit gut geeignet, um Patientengruppen mit unterschiedlich schwerer Erkrankung zu vergleichen.

### 5.3.3.2. Known Group Validity Mädchen und Jungen

Die Unterschiede im Selbstbericht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Mädchen und Jungen sind besonders interessant, da sich weder im Fremdbbericht noch hinsichtlich anderer möglicher Einflussgrößen (Alter, FEV<sub>1</sub>, LSG, Pseudomonas-Besiedlung) Unterschiede zwischen den Geschlechtern finden. Mädchen berichten über geringere Lebensqualität als Jungen in den Dimensionen „Psychisches Wohlbefinden“, „Therapiebelastung“ sowie „Gastrointestinale Symptome“.

Dies kann als ungleiche Wahrnehmung der krankheitsassoziierten Belastungen von Mädchen und Jungen interpretiert werden.

In der Literatur finden sich frühere Berichte über geringere Lebensqualität bei Mädchen im Vergleich zu Jungen mit chronischen Krankheiten (Ravens-Sieberer et al. 1998). Psychische Belastungen, die zu schlechterer HRQoL führen können, sind möglicherweise bei weiblichen Patienten häufiger zu finden, was für jugendliche Patienten mit CF bereits gezeigt wurde. In der dort untersuchten Gruppe zeigten männliche Patienten darüber hinaus ein eher günstiges Verhalten für den Gesundheitszustand als Mädchen, beispielsweise mehr sportliche Aktivität und bessere Compliance bezüglich der Einnahme der Pankreasenzyme. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen der unterschiedlichen Wahrnehmung von Mädchen und Jungen sowie ihrem gesundheitsförderndem Verhalten (Arrington-Sanders et al. 2006). Für erwachsene Patienten mit CF konnte eine Assoziation von geringer HRQoL und Depression gezeigt werden (Riekert et al. 2007).

Modi et al. untersuchten in der Validierungsstudie des amerikanischen CFQ-R Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Schulkindern mittels T-Test und fanden bei den weiblichen Patienten niedrigere Werte in der Dimension „Respiratory“ (identisch mit „Respiratorische Symptome“) (Modi et al. 2003). Thomas et al. zeigten niedrigere Werte der HRQoL in der Dimension „Emotional“ des CFQ-R bei australischen Mädchen (identisch mit „Psychisches Wohlbefinden“) (Thomas et al. 2006).

Die Prognose für weibliche CF-Patienten ist schlechter als für männliche, mögliche Ursachen für dieses so genannte *gender gap* werden diskutiert (Demko et al. 1995; Rosenfeld et al. 1997; Guilbault et al. 2002; Lai et al. 2002; O'Connor et al. 2002; Arrington-Sanders et al. 2006; Riekert et al. 2007). Inwieweit die schon frühzeitig

beobachtete schlechtere Lebensqualität bei weiblichen Patienten mit dem *gender gap* in Zusammenhang steht, soll Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Des Weiteren ist eine unterschiedliche Sensibilität bei weiblichen und männlichen Patienten mit CF denkbar. Andererseits ist es möglich, dass Jungen lediglich zu dazu neigen, positiver zu berichten als Mädchen, obwohl sich ihr Erleben eventuell nicht unterscheidet.

Die Ergebnisse der Datenanalyse von Mädchen und Jungen zeigen, dass sich das CFQ-R Kindermodul für Gruppenvergleiche eignet.

### **5.3.3.3. Known Group Validity**

#### **Frühe und späte Diagnosestellung**

Bei den gefundenen Unterschieden zwischen Kindern mit Diagnosestellung innerhalb des ersten Lebensjahres bzw. nach Vollendung des ersten Lebensjahres sind die Berichte von Eltern und Kindern kongruent: Es gibt sowohl im Selbst- als auch im Fremdbbericht signifikante bzw. hochsignifikante Unterschiede bezüglich der „Essstörungen“ sowie des „Körperbilds“. Im Fremdbbericht findet sich zusätzlich ein Unterschied in der „Subjektiven Gesundheitseinschätzung“, einer Dimension, die im Selbstbericht nicht enthalten ist.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit CF besteht eine exokrine Pankreasinsuffizienz, diese führt typischerweise zu voluminösen, übel riechenden Stühlen und Gedeihstörung, wodurch Untersuchungen veranlasst werden und die Diagnose gestellt wird. Bei Patienten mit normaler exokriner Pankreasfunktion wird die Diagnose CF häufig erst zu einem späten Zeitpunkt gestellt.

Daten zur Pankreasfunktion wurden in dieser Studie nicht erhoben. Es kann jedoch vermutet werden, dass die Kinder mit früher Diagnose, also mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Pankreasinsuffizienz oder auch stärker ausgeprägter Insuffizienz, von einem schlechteren „Körperbild“ berichten, da viele von ihnen wahrscheinlich kleiner und dünner sind als ihre Altersgenossen. Wenn Eltern diese Kinder häufig zum Essen überreden müssen, kann es zu geringeren Werten der Lebensqualität bezüglich der „Essstörungen“ kommen.

In der Literatur finden sich nur wenige Berichte zu Lebensqualität und Diagnosezeitpunkt. In Analysen zum möglichen Nutzen eines Neugeborenen-Screenings für CF wird als ein möglicher Benefit eine Verbesserung der Lebensqualität

durch frühe präventive Therapien und Verminderung der körperlichen Einschränkungen angeführt, jedoch wurde die Lebensqualität in den bisher vorliegenden Arbeiten nicht gemessen (Southern et al. 2009).

Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche machen den potentiellen Nutzen des CFQ-R Kindermoduls deutlich: Es besitzt diskriminative Eigenschaften und ermöglicht den Zugriff auf Informationen bezüglich des Erlebens der Patienten.

#### **5.3.4. Konvergente Validität**

Betrachtet man die Konvergente Validität, hier untersucht mit Hilfe der Korrelation zwischen den Angaben der Kinder und des dazugehörigen Elternteils, dann zeigen sich je nach Dimension der Lebensqualität unterschiedlich starke Korrelationen.

Sie sind in den Dimensionen stärker, die für die Eltern sichtbar sind, wie zum Beispiel beim „Körperlichen Wohlbefinden“, den „Respiratorischen Symptomen“, etwas weniger stark bei den „Essstörungen“ und dem „Körperbild“. Hinsichtlich des „Psychischen Wohlbefindens“, der „Therapiebelastung“ sowie der „Gastrointestinalen Symptome“ ist die Korrelation gering. Die Eltern schätzen hier das Erleben ihres Kindes häufig anders ein als das Kind selbst.

Auch in den vorangegangenen Gruppenvergleichen zur Known Group Validity fällt auf, dass Eltern und Kinder teils gleiche, teils unterschiedliche Angaben machen.

In anderen Untersuchungen konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Angaben von Kindern und Eltern unterschiedlich sein können. Diese Angaben sollten als sich gegenseitig ergänzende – nicht als konkurrierende – Informationen betrachtet werden (Landgraf 1999).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnten für den US-amerikanischen CFQ-R signifikante Übereinstimmungen ausschließlich für die Dimensionen „Körperbild“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“, „Gastrointestinale Symptome“ und „Respiratorische Symptome“ gefunden werden, und zwar mit Korrelationen von  $r = 0,22 - 0,37$ . Eltern überschätzten hier das „Körperliche Wohlbefinden“ ihres Kindes und unterschätzten die Lebensqualität hinsichtlich der „Respiratorischen Symptome“ (Modi et al. 2003).

Havermans et al. untersuchten, inwieweit die Angaben von Eltern und Schulkindern mit CF in Belgien übereinstimmen. Hier fanden die Autoren die höchste Übereinstimmung bei „Eating Disturbances“ („Essstörungen“) ( $ICC = 0,75$ ). Moderate Übereinstimmung

zeigte sich bei „Respiratory Symptoms“ („Respiratorische Symptome“) (ICC = 0,50), „Digestive Symptoms“ („Gastrointestinale Symptome“) (ICC = 0,41) und „Body Image“ („Körperbild“) (ICC = 0,40). Ähnlich wie in der hier präsentierten Studie fanden Havermans et al. nur ein geringes Maß an Korrelation bei „Emotional Functioning“ („Psychisches Wohlbefinden“) sowie „Treatment Burden“ („Therapiebelastung“). Überraschenderweise konnte in der belgischen Gruppe keine signifikante Korrelation bei den „Physical Symptoms“ („Körperliches Wohlbefinden“) gefunden werden (Havermans et al. 2006).

Elkins et al. setzten den CFQ-R in einer klinisch kontrollierten Studie zur Langzeittherapie mit hypertoner Kochsalzlösung bei Schulkindern in Australien ein (Elkins et al. 2006). Es wurde lediglich der Fremdbbericht der Eltern erhoben. Hier konnte eine höhere Lebensqualität in der Dimension „Digestion“ („Gastrointestinale Symptome“) beobachtet werden, was jedoch durch das untersuchte Medikament nicht zu erklären ist. Es ist denkbar, dass weitere Unterschiede in der HRQoL zwischen den Gruppen aufgedeckt worden wären, hätten die Untersucher zusätzlich die Perspektive des Kindes mithilfe des Selbstberichtes erhoben.

Die Ergebnisse der hier präsentierten Studie unterstreichen die Notwendigkeit einer kombinierten Befragung von Kindern und ihren Eltern nicht nur im deutschsprachigen Raum, da sich die Angaben gegenseitig ergänzen. Die Befragung des Kindes insbesondere im strukturierten Interview bei sehr jungen Kindern mag aufwändig sein, sie ermöglicht jedoch den Zugriff auf Informationen, der durch eine alleinige Elternbefragung nicht gegeben ist.

## **5.4. Diskussion der Nebengütekriterien**

### **5.4.1. Ökonomie**

Das CFQ-R Kindermodul erfüllt das Kriterium der Ökonomie. Es handelt sich um ein kostengünstiges Messinstrument, das in Papierform überall angewandt werden kann. Computergestützte Dokumentation und Berechnung erlauben die Anwendung mit minimalem Zeitaufwand. Lediglich für Interviews mit Kindern von 6 bis 10 Jahren bedarf es eines trainierten Interviewers.

### **5.4.2. Nützlichkeit, Akzeptanz und Verständnis**

Die Akzeptanz und Nützlichkeit werden nicht systematisch untersucht, jedoch berichten in mündlichen Erkundigungen in der Berliner Subgruppe alle Eltern und Kinder über gute Akzeptanz, die erhobenen Informationen werden als nützlich für das behandelnde Team erachtet. Das Verständnis ist gut, nur wenige Items müssen bei einzelnen Probanden aufgrund von Verständnisschwierigkeiten als nicht beantwortet gelten.

### **5.4.3. Normierung und Veränderungssensitivität**

Die Normierung des CFQ-R Kindermoduls steht aus. Hierfür bedarf es größerer Fallzahlen. Erst dann können Messergebnisse von Individuen interpretiert werden.

Ab wann ein relevanter Unterschied in der Messung besteht, wo also der Minimal Clinically Important Difference (MCID) liegt und ob der Fragebogen veränderungssensitiv ist, kann zur Zeit nicht hinreichend beantwortet werden. Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche insbesondere bei Kindern mit unterschiedlichen Schweregraden weisen auf gute Veränderungssensitivität hin. Weitere Studien müssen folgen, um dies zu bestätigen.

Für den US-amerikanischen CFQ-R wurde der MCID für die Dimension „Respiratory“ („Respiratorische Symptome“) berechnet, er beträgt 4,0 Punkte auf der Skala von 0 bis 100 für Patienten mit chronischer Pseudomonas-Infektion und stabilen respiratorischen Symptomen (Quittner et al. 2009). In einer amerikanischen Gruppe von Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 18 Jahren zeigten sich Veränderungen in einigen Dimensionen der HRQoL nach intravenöser antibiotischer Therapie bei pulmonaler Exazerbation (Modi et al. 2010).

Zusammenfassend können bisher nur die Daten von Gruppen, nicht aber die von Individuen miteinander verglichen werden, es gibt Hinweise auf gute Veränderungssensitivität.

### **5.5. Stärken und Limitationen des CFQ-R sowie der vorliegenden Studie**

Das CFQ-R Kindermodul zeichnet sich dadurch aus, dass Kinder bereits ab dem Alter von sechs Jahren selbst zur subjektiv erlebten Gesundheitsbezogenen Lebensqualität befragt werden können. Die Kombination mit dem Fremdbbericht der Eltern ermöglicht das Erfassen beider Perspektiven.

Mit dem Einsatz des CFQ-R für die verschiedenen Altersgruppen Kinder, Jugendliche und Erwachsene, kann die Lebensqualität in verschiedenen Lebensabschnitten gemessen und der longitudinale Einfluss der Krankheit Mukoviszidose auf das Leben untersucht werden.

Im Vergleich zu anderen Studien zur HRQoL von Kindern mit CF ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten der hier vorliegenden multizentrischen Studie relativ hoch. Eine noch höhere Anzahl von Patienten hätte jedoch die Aussagekraft insbesondere der Faktorenanalyse gesteigert, da hier pro Item möglichst zehn Individuen befragt werden sollten.

Die Befragung der 136 Kinder und Eltern sowie die Dokumentation der Antworten erfolgt in dieser Studie deutschlandweit durch unterschiedliche Personen. Durch die Standardisierung der Befragung werden jedoch vergleichbare Bedingungen geschaffen. Leider liegen die Daten zum Gesundheitszustand lediglich von 112 der 136 Kinder vor, dies muss bei der Interpretation der Daten, insbesondere der Gruppenvergleiche, beachtet werden.

Darüber hinaus sind keine Informationen zum sozioökonomischen Status der untersuchten Familien verfügbar, einem bekannten Einflussfaktor auf die HRQoL (Quittner et al. 2010).

Die Reproduzierbarkeit wird ausschließlich an einem der CF-Zentren getestet. Der Vergleich des Gesundheitszustands der zweimalig befragten Kinder mit jenen aus dem Benchmarking-Projekt zeigt, dass die hier eingeschlossenen 20 Kinder tendenziell in schlechterem Gesundheitszustand sind als die Gesamtpopulation: Der Prozentsatz an Kindern mit schlechterer Lungenfunktion und schlechterem Ernährungszustand ist hier höher. Der Grund liegt möglicherweise darin, dass Kinder in etwas schlechterer gesundheitlicher Verfassung eher motiviert sind, auch an mehreren Terminen einer Studie zur Lebensqualität teilzunehmen.

Die aufgeführten Limitationen müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Dennoch können die erhobenen Daten für die psychometrische Testung des CFQ-R als aussagekräftig eingestuft werden.

Kritisch anzumerken ist, dass die Konvergenz des CFQ-R Kindermoduls mit einem anderen Lebensqualitätsfragebogen in dieser Studie nicht untersucht wird. Da es jedoch keinen Goldstandard zur Messung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Schulkindern mit CF gibt und ein Vergleich mit einem generischen Instrument nur eingeschränkt möglich ist, wird auf einen solchen Vergleich verzichtet.

Für die nicht revidierte Version des CFQ wurde die Konvergenz mit dem KINDL untersucht, hier korrelierten die generischen Dimensionen des CFQ mit denen des generischen Lebensqualitätsfragebogens (Wenninger und Staab, unveröffentlichte Daten).

Der CFQ-R erfasst die subjektiv erlebte Gesundheitsbezogene Lebensqualität, er erfasst jedoch nicht das Verhältnis von Erwartungen und Realität, die in Abbildung 4 dargestellt ist. Dies sollte im Umgang mit den erhobenen Informationen beachtet werden. Stellt man zukünftig zum Beispiel bei einer Routineerhebung fest, dass ein Kind niedrige Werte in der Dimension „Körperbild“ aufweist, dann könnten Ärzte und Psychologen gezielt erfragen, wie es zu diesem subjektiven Erleben kommt: Ob die Ursache zu hohe Erwartungen sind oder ob tatsächlich, trotz realistischer Einschätzung, das angestrebte Ziel nicht erreicht wird.

## 6. Schlussfolgerungen

Insgesamt sind die psychometrischen Eigenschaften des CFQk-R und CFQe-R als gut einzuschätzen. Sie sind vergleichbar mit den Ergebnissen der psychometrischen Testung der US-amerikanischen Version. Mit der Validierung des deutschen CFQ-R Kindermoduls ist die deutsche Version für alle Altersgruppen verfügbar: Schulkinder, Jugendliche und Erwachsene.

Insbesondere im Hinblick auf den zunehmenden Bedarf an PROs stellt der CFQ-R einen wertvollen Outcome-Parameter dar. Das Vorliegen dieses Instrumentes in verschiedenen sprachlichen Versionen ermöglicht den Einsatz in internationalen Studien. Die Validierung des Kindermoduls in weiteren Sprachen steht noch aus.

Nur wenige Limitationen in den Eigenschaften müssen für die deutsche Version beachtet werden: Die Interne Konsistenz ist in zwei der Dimensionen des Selbstberichtes problematisch, beide Dimensionen weisen jedoch eine gute Reproduzierbarkeit auf. In der Faktorenanalyse wird das vorgegebene Modell weitgehend bestätigt. Hinsichtlich Reproduzierbarkeit sowie Validität in den Gruppenvergleichen sind die Eigenschaften des Selbst- und Fremdbereichs des CFQ-R als sehr gut einzuschätzen.

Beide Bögen sind objektive, reliable und valide Messinstrumente der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Schulkindern mit Mukoviszidose. Dass die Messergebnisse bei den Kindern mit unterschiedlich schwerer Erkrankung differieren, kann als Hinweis auf gute Veränderungssensitivität interpretiert werden. Der zukünftige Einsatz des CFQk-R und des CFQe-R wird die Untersuchung der Veränderungssensitivität des Bogens sowie die Berechnung von Normwerten ermöglichen. Die Unterschiede in der Wahrnehmung der HRQoL von Jungen und Mädchen sollten in weiteren Studien eingehender untersucht werden.

Eine Kombination von Selbst- und Fremdbeurteilung ist sinnvoll.

Der CFQk-R und der CFQe-R können für die routinemäßige Erfassung der Lebensqualität, als Verlaufsparemeter in der medizinischen Betreuung sowie für die Erfassung der HRQoL in deskriptiven und vergleichenden klinischen Studien empfohlen werden.

Durch den internationalen Fragebogen eröffnen sich zahlreiche Möglichkeiten für medizinisches Personal, die Auswirkungen der Krankheit Mukoviszidose auf das Leben der Patienten bereits ab dem Schulkindalter besser zu verstehen.

## 7. Die Items und Antwortmöglichkeiten des CFQ-k-R und CFQe-R

Für jedes Item wird die Antwort aus einer 4-Stufen-Antwort-Skala gewählt:

- Skala der Häufigkeit:  
immer / oft / manchmal / nie
- Skala der Zustimmung:  
stimmt / stimmt eher / stimmt eher nicht / stimmt überhaupt nicht
- Im Fremdbbericht durch die Eltern zusätzlich fünf Items mit auszuwählenden Standard-Antworten

### 7.1. Selbstbericht CFQk-R

1. Du konntest so schnell gehen wie die anderen
2. Du konntest so schnell Treppen steigen wie die anderen
3. Du konntest so rennen, springen und klettern wie du Lust hattest
4. Du konntest so schnell und so lange rennen wie die anderen
5. Du konntest jeden Sport machen, zu dem du Lust hattest
6. Dir fiel es schwer, schwere Gegenstände aufzuheben und zu tragen
7. Du warst müde
8. Du warst schnell aufgeregt
9. Du hattest schlechte Laune
10. Du hast dich ängstlich gefühlt oder dir Sorgen gemacht
11. Du warst traurig
12. Du hattest Schwierigkeiten beim Einschlafen
13. Du hattest schlechte Träume oder Alpträume
14. Du hast dich wohl gefühlt
15. Du hattest Schwierigkeiten zu Essen
16. Du musstest wegen der Atemtherapie oder Inhalation das Spielen unterbrechen
17. Du musstest zum Essen überredet werden
18. Du warst in der Lage alle Behandlungen durchzuführen
19. Du hast gerne gegessen
20. Du warst häufig mit Freundinnen oder Freunden zusammen
21. Du hast mehr Zeit als dir lieb ist zu Hause verbracht
22. Du hast gerne woanders als zu Hause übernachtet
23. Du hast dich ausgeschlossen gefühlt
24. Du hast oft Freunde zu dir nach Hause eingeladen
25. Du wurdest oft von anderen Kindern geärgert
26. Du hast gerne mit anderen über deine Krankheit geredet
27. Du fandest dich zu klein
28. Du fandest dich zu dünn
29. Du fandest, dass du körperlich anders bist als die anderen Kinder
30. Die Atemtherapie und das Inhalieren gingen dir auf die Nerven
31. Du hast tagsüber gehustet
32. Du bist nachts vom Husten aufgewacht
33. Du hattest Auswurf
34. Du hattest Schwierigkeiten beim Atmen
35. Du hattest Bauchweh

## 7.2. Fremdbericht CFQe-R

- Wie schwierig war es für Ihr Kind
1. größere körperliche Anstrengungen zu unternehmen
  2. genauso schnell zu gehen wie andere
  3. die Treppen genau so schnell hinaufzusteigen wie andere
  4. schwere Gegenstände aufzuheben und zu tragen
  5. mehrere Etagen hochzusteigen
- War Ihr Kind in den letzten 2 Wochen
6. fröhlich, heiter
  7. besorgt / ängstlich
  8. müde
  9. leicht wütend
  10. in guter Verfassung
  11. schlecht gelaunt
  12. voller Energie
  13. Inwieweit ist Ihr Kind in den letzten 2 Wochen aus Gesundheitsgründen nicht oder mit Verspätung zur Schule gegangen:  
Es hat immer oder fast die ganze Zeit gefehlt / Es hat nur einige Tage gefehlt / Es hat nicht gefehlt, hat aber seine Anwesenheit in der Schule verkürzt (ist später gekommen / früher gegangen) / Es gab weder Verspätungen noch Fehlzeiten in der Schule
  14. Inwieweit hat Ihr Kind in den letzten 2 Wochen am Sportunterricht teilgenommen:  
Es nahm überhaupt nicht oder kaum teil / Es hatte Schwierigkeiten und hat weniger teilgenommen / Es hatte Schwierigkeiten, hat aber genauso teilgenommen wie sonst / Es hat ohne Schwierigkeiten immer teilgenommen
  15. Inwieweit hat Ihr Kind Schwierigkeiten beim Gehen:  
Es geht lange, ohne zu ermüden / Es geht lange, ermüdet jedoch / Es geht nicht lange, weil es schnell ermüdet / Es meidet Gehen wo immer es kann, weil es zu sehr ermüdet
  16. Nach einer körperlichen Anstrengung erholt es sich schwer
  17. Die Mahlzeiten sind ein Alptraum
  18. Die Therapie stört es bei den Freizeitaktivitäten
  19. Es findet sich zu klein für sein Alter
  20. Es findet, dass es körperlich anders ist als andere
  21. Es findet sich zu dünn
  22. Es fühlt sich körperlich gut und hat den Eindruck, nicht krank zu sein
  23. Es zieht sich zurück
  24. Es lebt ein normales Leben
  25. Es hat weniger Spaß mit seinen Freunden als sonst
  26. Es hat Schwierigkeiten, sich mit anderen zu verstehen
  27. Es hat Probleme sich zu konzentrieren
  28. Es kommt gut in der Schule mit
  29. Es ist nicht mehr so leistungsfähig in der Schule wie sonst
  30. Es verbringt viel Zeit mit der täglichen Therapie
  31. Wie stark fühlt sich Ihr Kind durch die tägliche Therapie (einschließlich Inhalieren und Krankengymnastik) belastet?  
überhaupt nicht oder ein wenig / mäßig / stark / sehr stark
  32. Wie schätzen Sie den derzeitigen Gesundheitszustand Ihres Kindes ein? sehr gut / eher gut / eher schlecht / sehr schlecht

33. Hatte Ihr Kind Schwierigkeiten zuzunehmen?
34. Hatte Ihr Kind verschleimte Atemwege?
35. Hat Ihr Kind tagsüber gehustet?
36. Hatte Ihr Kind Auswurf?
37. Wie sah der Auswurf meistens aus? klar / hell bis gelblich / dunkel bis grünlich / blutig / weiß nicht
38. Traten bei der Atmung Pfeifgeräusche auf?
39. Hatte Ihr Kind Schwierigkeiten bei der Atmung?
40. Ist Ihr Kind wegen des Hustens nachts aufgewacht?
41. Hatte Ihr Kind Blähungen?
42. Hatte Ihr Kind Durchfall?
43. Hatte Ihr Kind Bauchschmerzen?
44. Hatte Ihr Kind Essprobleme?

## 8. Literaturverzeichnis

- Aaronson, N. K. (1988). "Quality of life: what is it? How should it be measured?" Oncology (Williston Park) **2**(5): 69-76, 64.
- Arrington-Sanders, R., M. S. Yi, J. Tsevat, R. W. Wilmott, J. M. Mrus and M. T. Britto (2006). "Gender differences in health-related quality of life of adolescents with cystic fibrosis." Health Qual Life Outcomes **4**: 5.
- Biomarkers Definitions Working Group. (2001). "Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework." Clin Pharmacol Ther **69**(3): 89-95.
- Bland, J. M. and D. G. Altman (1997). "Cronbach's alpha." Bmj **314**(7080): 572.
- Bortz, J. (2005). Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- Boucot, K. R. (1969). "Mrs. Young's 90th birthday party." Arch Environ Health **18**(3): 306.
- Bregnballe, V., M. Thastum, L. D. Lund, C. R. Hansen, T. Preissler and P. O. Schiøtz (2008). "Validation of the Danish version of the revised cystic fibrosis quality of life questionnaire in adolescents and adults (CFQ-R14+)." J Cyst Fibros **7**(6): 531-6.
- Bühner (2004). Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion (Introduction to Construction of Tests and Questionnaires). Munich, Pearson Education.
- Bukstein, D. A., M. M. McGrath, D. A. Buchner, J. Landgraf and T. F. Goss (2000). "Evaluation of a short form for measuring health-related quality of life among pediatric asthma patients." J Allergy Clin Immunol **105**(2 Pt 1): 245-51.
- Bullinger, M. (1991). "Quality of life - definition, conceptualization and implications - a methodologist's view." Theor Surg **6**: 143-149.
- Bullinger, M. and U. Ravens-Sieberer (1995). "[General principles, methods and areas of application of quality of life research in children]." Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr **44**(10): 391-9.
- Cella, D. F. (1992). "Quality of life: the concept." J Palliat Care **8**(3): 8-13.
- Cella, D. F. (1995). "Methods and problems in measuring quality of life." Support Care Cancer **3**(1): 11-22.
- Clarke, S. A. and C. Eiser (2004). "The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: a systematic review." Health Qual Life Outcomes **2**: 66.
- Congleton, J., M. E. Hodson and F. Duncan-Skingle (1996). "Quality of life in adults with cystic fibrosis." Thorax **51**(9): 936-40.
- Congleton, J., M. E. Hodson and F. Duncan-Skingle (1998). "Do Nottingham Health Profile scores change over time in cystic fibrosis?" Respir Med **92**(2): 268-72.
- Cronbach, L. (1951). "Coefficient Alpha and the internal structure of tests." Psychometrika **16**: 297-333.
- Cystic Fibrosis Foundation. (2008). Patient Registry: Annual Report 2006, <http://www.cff.org/>.
- Cystic Fibrosis Foundation. (2009). Patient Registry: Annual Report 2007, <http://www.cff.org/>.
- Davis, P. B. (2006). "Cystic fibrosis since 1938." Am J Respir Crit Care Med **173**(5): 475-82.
- Demko, C. A., P. J. Byard and P. B. Davis (1995). "Gender differences in cystic fibrosis: Pseudomonas aeruginosa infection." J Clin Epidemiol **48**(8): 1041-9.

- Detmar, S. B., M. J. Muller, J. H. Schornagel, L. D. Wever and N. K. Aaronson (2002). "Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial." Jama **288**(23): 3027-34.
- Deyo RA, D. P., Patrick DL. (1991). "Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation." Control Clin Trials **12**(4 Suppl): 142S-158S.
- Elkins, M. R., M. Robinson, B. R. Rose, et al. (2006). "A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis." N Engl J Med **354**(3): 229-40.
- EMA (2002). Guideline for Good Clinical Practice, [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int).
- Fayers, P. M. and D. J. Hand (1997). "Factor analysis, causal indicators and quality of life." Qual Life Res **6**(2): 139-50.
- Gee, L., J. Abbott, S. P. Conway, C. Etherington and A. K. Webb (2000). "Development of a disease specific health related quality of life measure for adults and adolescents with cystic fibrosis." Thorax **55**(11): 946-54.
- Gee, L., J. Abbott, S. P. Conway, C. Etherington and A. K. Webb (2002). "Validation of the SF-36 for the assessment of quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis." J Cyst Fibros **1**(3): 137-45.
- Glaser, A., C. Kennedy, J. Punt and D. Walker (1999). "Standardized quantitative assessment of brain tumor survivors treated within clinical trials in childhood." Int J Cancer Suppl **12**: 77-82.
- Goldbeck, L., T. G. Schmitz, G. Henrich and P. Herschbach (2003). "Questions on life satisfaction for adolescents and adults with cystic fibrosis: development of a disease-specific questionnaire." Chest **123**(1): 42-8.
- Goss, C. H. and A. L. Quittner (2007). "Patient-reported outcomes in cystic fibrosis." Proc Am Thorac Soc **4**(4): 378-86.
- Guilbault, C., P. Stotland, C. Lachance, et al. (2002). "Influence of gender and interleukin-10 deficiency on the inflammatory response during lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* in mice." Immunology **107**: 297-305.
- Havermans, T., M. Vreys, M. Proesmans and C. De Boeck (2006). "Assessment of agreement between parents and children on health-related quality of life in children with cystic fibrosis." Child Care Health Dev **32**(1): 1-7.
- Henrich, G., P. Herschbach and M. von Rad (1992). "[Quality of life in the former and new Germany]." Psychother Psychosom Med Psychol **42**(1): 31-2.
- Henry, B., P. Aussage, C. Grosskopf and J. M. Goehrs (2003). "Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients." Qual Life Res **12**(1): 63-76.
- Herschbach, P. (2002). "[The "Well-being paradox" in quality-of-life research]." Psychother Psychosom Med Psychol **52**(3-4): 141-50.
- Juniper, E. F., G. H. Guyatt, D. L. Streiner and D. R. King (1997). "Clinical impact versus factor analysis for quality of life questionnaire construction." J Clin Epidemiol **50**(3): 233-8.
- Klijn, P. H., H. F. van Stel, A. L. Quittner, et al. (2004). "Validation of the Dutch cystic fibrosis questionnaire (CFQ) in adolescents and adults." J Cyst Fibros **3**(1): 29-36.
- Kline, P. (1994). An easy guide to factor analysis. London, Routledge.
- Knudson, R. J., R. C. Slatin, M. D. Lebowitz and B. Burrows (1976). "The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age." Am Rev Respir Dis **113**(5): 587-600.

- La Puma, J. and E. F. Lawlor (1990). "Quality-adjusted life-years. Ethical implications for physicians and policymakers." Jama **263**(21): 2917-21.
- Lai, H.-C., M. R. Kosorok, A. Laxova, L. M. Makhholm and P. M. Farrell (2002). "Delayed Diagnosis of US Females with Cystic Fibrosis." Am J Epidemiol **156**(2): 165-173.
- Landgraf, J. M. (1999). "Measuring health-related quality of life in pediatric oncology patients: a brief commentary on the state of the art of measurement and application (discussion)." Int J Cancer Suppl **12**: 147-50.
- Landgraf, J. M. (2001). "Measuring and monitoring quality of life in children and youth: A brief commentary " Sozial- und Präventivmedizin/Social and Preventive Medicine **46**(5): 281-282.
- Modi, A. C., C. S. Lim, K. A. Driscoll, C. Piazza-Waggoner, A. L. Quittner and J. Wooldridge (2010). "Changes in pediatric health-related quality of life in cystic fibrosis after IV antibiotic treatment for pulmonary exacerbations." J Clin Psychol Med Settings **17**(1): 49-55.
- Modi, A. C. and A. L. Quittner (2003). "Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis." J Pediatr Psychol **28**(8): 535-45.
- Mukoviszidose e.V. (2010). "<http://www.muko.info/>."
- Munzenberger, P. J., C. A. Van Wageningen, I. Abdulhamid and P. C. Walker (1999). "Quality of life as a treatment outcome in patients with cystic fibrosis." Pharmacotherapy **19**(4): 393-8.
- O'Connor, G., H. Quinton, R. Kahn, et al. (2002). "Case-mix adjustment for evaluation of mortality in cystic fibrosis." Pediatr Pulmonol **33**(2): 99-105.
- O'Sullivan, B. P. and S. D. Freedman (2009). "Cystic fibrosis." Lancet **373**(9678): 1891-904.
- Padilla, G. V., M. H. Mishel and M. M. Grant (1992). "Uncertainty, appraisal and quality of life." Qual Life Res **1**(3): 155-65.
- Petersen, S. (1991). Der CF-Patient - Antworten auf ungestellte Fragen. Ratgeber für Ärztinnen und Ärzte, Betroffene und Eltern. Bonn, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Mukoviszidose e.V., CF-Selbsthilfe Bundesverband e.V.
- Pless, I. B. and T. Nolan (1991). "Revision, replication and neglect--research on maladjustment in chronic illness." J Child Psychol Psychiatry **32**(2): 347-65.
- Quittner, A. L. (1998). "Measurement of quality of life in cystic fibrosis." Curr Opin Pulm Med **4**(6): 326-31.
- Quittner, A. L., A. Buu, M. A. Messer, A. C. Modi and M. Watrous (2005). "Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis." Chest **128**(4): 2347-54.
- Quittner, A. L., A. C. Modi, C. Wainwright, K. Otto, J. Kirihaara and A. B. Montgomery (2009). "Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection." Chest **135**(6): 1610-8.
- Quittner, A. L., M. S. Schechter, L. Rasouliyan, T. Haselkorn, D. J. Pasta and J. S. Wagener (2010). "Impact of socioeconomic status, race, and ethnicity on quality of life in patients with cystic fibrosis in the United States." Chest **137**(3): 642-50.
- Quittner, A. L., S. Sweeny, M. Watrous, et al. (2000). "Translation and linguistic validation of a disease-specific quality of life measure for cystic fibrosis." J Pediatr Psychol **25**(6): 403-14.

- Raat, H., J. M. Landgraf, G. J. Bonsel, R. J. Gemke and M. L. Essink-Bot (2002). "Reliability and validity of the child health questionnaire-child form (CHQ-CF87) in a Dutch adolescent population." Qual Life Res **11**(6): 575-81.
- Ramsey, B. W. and T. F. Boat (1994). "Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus conference." J Pediatr **124**(2): 177-92.
- Ravens-Sieberer, U. and M. Bullinger (1998). "Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results." Qual Life Res **7**(5): 399-407.
- Riekert, K. A., S. J. Bartlett, M. P. Boyle, J. A. Krishnan and C. S. Rand (2007). "The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis." Chest **132**(1): 231-7.
- Rosenfeld, M. (2007). "An overview of endpoints for cystic fibrosis clinical trials: one size does not fit all." Proc Am Thorac Soc **4**(4): 299-301.
- Rosenfeld, M., R. Davis, S. FitzSimmons, M. Pepe and B. Ramsey (1997). "Gender gap in cystic fibrosis mortality." Am J Epidemiol **145**(9): 794-803.
- Schmidt, A., K. Wenninger, N. Niemann, U. Wahn and D. Staab (2009). "Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R." Health Qual Life Outcomes **7**: 97.
- Schmitt, N. (1996). "Uses and Abuses of Coefficient Alpha." Psychological Assessment **8**(4): S. 350-353.
- Southern, K. W., M. M. Merelle, J. E. Dankert-Roelse and A. D. Nagelkerke (2009). "Newborn screening for cystic fibrosis." Cochrane Database Syst Rev(1): CD001402.
- Staab, D., R. Kaufmann, M. Brautigam and U. Wahn (2005). "Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parents' quality of life: a multicenter, randomized trial." Pediatr Allergy Immunol **16**(6): 527-33.
- Stern, M., B. Wiedemann and P. Wenzlaff (2008). "From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995 2006." Eur Respir J **31**(1): 29-35.
- Stern M., Sens B., Wiedemann B. and B. O. (2007). Qualitätssicherung Mukoviszidose. Jahresbericht 2006., Verlag Wissenschaftliche Skripten Zwickau sowie Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin.
- Stern M., Sens B., Wiedemann B. and B. O. (2008). Qualitätssicherung Mukoviszidose. Jahresbericht 2007., Verlag Wissenschaftliche Skripten Zwickau sowie Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin.
- Taussig, L. M. (1995). "Advances in cystic fibrosis: bringing the bench to the bedside." Eur J Pediatr **154**(9 Suppl 4): S9-10.
- Thomas, C., P. Mitchell, P. O'Rourke and C. Wainwright (2006). "Quality of life in children and adolescent with cystic fibrosis managed in both regional outreach and cystic fibrosis center settings in Queensland." J Pediatr **148**(4): 508-516.
- Vogels, T., G. H. Verrips, S. P. Verloove-Vanhorick, et al. (1998). "Measuring health-related quality of life in children: the development of the TACQOL parent form." Qual Life Res **7**(5): 457-65.
- Ware, J. E., R. H. Brook, A. Ross Davies, et al. (1980). "Conceptualization and measurement of health for adults in the Health Insurance Study. Vol. I: Model of health and methodology." Doc. no. R-1987 /1-HEW. Santa Monica, CA: RAND Corporation.

- Weltärztebund (2002). Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki. Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/92Helsinki.pdf>.
- Wenninger, K., P. Aussage, U. Wahn, D. Staab and G. C. F. Q. s. group. (2003). "The revised German Cystic Fibrosis Questionnaire: validation of a disease-specific health-related quality of life instrument." *Qual Life Res* **12**(1): 77-85.
- Wenninger K, S. D. (2004). "Benutzermanual für den Fragen zur Lebensqualität bei Mukoviszidose Revidierte Form."
- WHO (1946). Constitution of the World Health Organization, [http://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_en.pdf](http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf).
- [www.abpi.org.uk](http://www.abpi.org.uk) (2009).
- Zemanick, E. T., J. K. Harris, S. Conway, et al. (2010). "Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy." *J Cyst Fibros* **9**(1): 1-16.

## 9. Erklärung an Eides statt

Ich, Anne Schmidt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Messen von Lebensqualität chronisch kranker Kinder mit Mukoviszidose“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

## 10. Danksagung

Prof. Ulrich Wahn, Direktor der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Charité, danke ich für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Doris Staab, Leiterin des Mukoviszidose-Zentrums Berlin, für die kontinuierliche und nachhaltige Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Arbeit.

Dipl.-Psych. Dr. Kerstin Wenninger von der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Freiburg möchte ich für die Vorarbeit am CFQ-R sowie für die hilfreichen Gespräche und E-mails danken.

Des weiteren danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Mukoviszidose-Zentrums Berlin sowie all jenen, die am Benchmarking-Projekt und an der Datenerhebung beteiligt waren, insbesondere Nadja Niemann, Sozialwissenschaftlerin am Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen in Hannover.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und Interpretation danke ich Dr. Michel Knigge, Wissenschaftlicher Koordinator des Forschungsdatenzentrums des Instituts zur Qualitätsentwicklung im Bildungswesen der Humboldt Universität zu Berlin.

Dem Mukoviszidose e.V. danke ich für das Reisestipendium zur North American Cystic Fibrosis Conference 2006 in Denver, U.S.A.

Ich möchte mich bei all meinen Lehrern und Mentoren bedanken, stellvertretend für sie steht Prof. Dr. Dr. h.c. Dieter Scheffner, ehemaliger Beauftragter der Fakultät für den Reformstudiengang der Charité.

Bei meinen Freunden, insbesondere bei Dr. Franziska Renger, Kathi Wagner, Alice Elstner, Dr. Steffi Thee, Thanh Van Tran und Dr. Horst von Bernuth möchte ich mich für die inhaltlichen Anregungen sowie die Unterstützung bedanken.

Meiner Familie danke ich für die stetige Motivation bei der Dissertation sowie für die Unterstützung meines gesamten Weges.

## 11. Curriculum vitae

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

## 12. Publikationsliste

### Artikel

"Health-Related Quality of Life in Children with Cystic Fibrosis - Validation of the German CFQ-R" Schmidt A, Wenninger K, Niemann N, Wahn U, Staab D, Health Qual Life Outcomes.;7:97. 2009

### Vorträge

Vortrag „Health Related Quality of Life in Registries – the German Experience“, European Cystic Fibrosis Conference, Prag 2008

“Erhebung von Lebensqualität zum Qualitätsmanagement bei Mukoviszidose“, Fortbildung der Universitätsklinik Tübingen 2007

„Eierstockkrebs – warum ich? Subjektive Krankheitstheorien von Patientinnen mit Ovarialkarzinom“, 54. Kongreß der DGGG, Düsseldorf 2002

### Poster

Schmidt, A., Wenniger, K., Niemann, N., Wahn, U., Staab, D. „Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern mit Mukoviszidose: Bedeutung von Selbst- und Fremdbbericht“ 31. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Düsseldorf

Abstract in „Atemwegs- und Lungenkrankheiten“ 2009

Schmidt, A., Wenniger, K., Niemann, N., Wahn, U., Staab, D. „Reliability and Clinical Validity of the German Cystic Fibrosis Questionnaire Child and Parent Version“, 20th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado

Abstract in Pediatric Pulmonology 2006, Supplement 29